

INSTYTUT MEDYCyny DOŚWIADCZALNEJ I KLINICZNEJ  
IM. M. MOSSAKOWSKIEGO POLSKIEJ AKADEMII NAUK

ZAKŁAD FIZJOLOGII STOSOWANEJ

Anna Karolina Strasz

**Ocena nieinwazyjnych metod badania aktywności  
współczulnego układu nerwowego u ludzi na podstawie reakcji  
układu krążenia na wysiłek statyczny  
i niedokrwienie powysiłkowe**

Praca doktorska wykonana pod kierunkiem

Dr hab. inż. Gerarda Cybulskiego

Warszawa 2013

## STRESZCZENIE

Rozpowszechnienie chorób związanych ze zmianami aktywności współczulnego układu nerwowego (*Sympathetic nervous system*, SNS) staje się coraz większym problemem na świecie, dlatego też możliwość nieinwazyjnej, wiarygodnej oceny aktywności tego układu jest niezwykle istotna.

Jako wskaźniki aktywności SNS opisano w piśmiennictwie: składową widma zmienności rytmu serca oraz składową widma zmienności ciśnienia tętniczego związane z niskimi częstotliwościami fluktuacji tych sygnałów z zakresu 0,04 – 0,15 Hz (odpowiednio LF HRV i LF BPV), amplitudę załamka T uzyskiwaną z sygnału EKG, okres przedwyrzutowy lewej komory serca (*Pre-ejection period*, PEP) a także wskaźnik QT/QT2 (będący ilorazem odstępów QT elektrokardiogramu oraz interwału QT2 trwającego od załamka Q do drugiego tonu serca).

Potencjalną wadą wielu z wymienionych wskaźników jest ich zależność od rytmu serca, który kształtowany jest zarówno przez układ współczulny jak i układ przywspółczulny. Może to zmniejszać a nawet znosić specyficzność tych wskaźników w stosunku do układu współczulnego.

Celem pracy jest zbadanie wiarygodności wybranych wskaźników aktywności współczulnego układu nerwowego uzyskanych metodami nieinwazyjnymi. W celu weryfikacji tych wskaźników postanowiono zastosować schemat doświadczalny umożliwiający otrzymanie niskiej i wysokiej aktywności współczulnej przy zachowaniu podobnego spoczynkowego rytmu serca, co pozwala na ocenę wpływu częstości skurczów serca na wartość wskaźników.

Zastosowano znany w piśmiennictwie schemat niedokrwienia powysiłkowego. Schemat ten umożliwia porównanie wybranych wskaźników w okresie spoczynku powysiłkowego – niska aktywność układu współczulnego, wysoka aktywność układu przywspółczulnego, i w okresie niedokrwienia powysiłkowego – wysoka aktywność układu współczulnego, wysoka aktywność układu przywspółczulnego.

W badaniach wzięły udział 34 zdrowe młode osoby (16 mężczyzn oraz 18 kobiet). Badani wykonywali wysiłek statyczny polegający na zaciśnięciu ręki na dynamometrze ręcznym z siłą 30% siły maksymalnej mięśni zginaczy palców i utrzymywaniu skurczu na tym poziomie przez 2 min (*Handgrip*, HG). Doświadczenie polegało na przeprowadzeniu dwóch testów. W pierwszym teście po zakończeniu HG nie zastosowano okluzji naczyń

krwionośnych. W drugim teście wykonywano okluzję naczyń krwionośnych ramienia kończyny pracującej tuż przed zakończeniem skurczu za pomocą mankietu ciśnieniowego napompowanego do wysokości 20 mm Hg powyżej ciśnienia skurczowego obserwowanego w ostatniej fazie HG. Pomiędzy pierwszym a drugim testem miała miejsce 15 min przerwa.

Rejestrowano następujące sygnały: aktywność elektryczna serca (EKG), ciśnienie tętnicze z palca (Portapres), tętno z tętnicy szyjnej oraz tony serca. Ponadto rejestrowano czynność oddechową.

Z analizy zapisu EKG uzyskano między innymi amplitudę załamka T i odstęp QT, a także obliczono wskaźniki widmowe: składową HF reprezentującą udział wysokich częstotliwości (0,15 – 0,4 Hz) oraz składową LF reprezentującą niskie częstotliwości (0,04 – 0,15 Hz) w widmie HRV (HF i LF HRV) i w widmie BPV (HF i LF BPV).

Na podstawie zapisu EKG, tonów serca oraz przebiegu tętna szyjnego obliczono podokresy skurczu lewej komory serca (*Systolic time intervals, STI*).

Objętość wyrzutową (*Stroke volume, SV*) i pojemność minutową (*Cardiac output, CO*) ze wzoru  $CO=HR \times SV$  (*Heart rate, HR*) i całkowity opór obwodowy (*Total peripheral resistance, TPR*) ze wzoru  $TPR=MAP/CO$  (*Mean arterial pressure, MAP*) obliczano na podstawie ciągłego zapisu ciśnienia tętniczego uzyskiwanego przy pomocy urządzenia Portapres.

Zastosowano trzy metody obliczania SV. Pierwszą była metoda konturowa, a uzyskane dzięki niej trzy wielkości hemodynamiczne oznaczone są jako SV1, CO1, TPR1. Drugą metodą było zastąpienie pola pod krzywą przebiegu ciśnienia tętniczego wartością ciśnienia pulsu PP. Otrzymane tą metodą wielkości oznaczone są jako PP, HRxPP i TPR2, przy czym zakłada się, że PP jest proporcjonalne do SV, HRxPP jest proporcjonalne do CO, TPR2 jest proporcjonalne do MAP/HRxPP. W trzeciej metodzie wykorzystano wielkości obliczone przez program własny firmy FMS, producenta Portapres, są one oznaczone przez SV3, CO3 i TPR3.

Rytm serca rósł w czasie HG. Wraz z zakończeniem HG rytm serca powracał do wartości wyjściowej niezależnie od tego czy po zakończeniu HG krążenie krwi w kończynie pracującej zostało przywrócone czy też wytworzono niedokrwienie powysiłkowe.

Skurczowe, rozkurczowe oraz średnie ciśnienie tętnicze rosło w czasie HG. Po zakończeniu HG ciśnienie tętnicze zmniejszało się, jeśli krążenie krwi w kończynie pracującej zostało w pełni przywrócone. Jeśli jednak wytworzono niedokrwienie

powysiłkowe to ciśnienie tętnicze utrzymywało się na podwyższonym poziomie do końca trwania niedokrwienia.

Całkowity opór naczyniowy TPR1 oraz TPR2 w czasie HG malały u obu płci, jednak spadek osiągał statystyczną istotność jedynie u mężczyzn. Po zakończeniu wysiłku i przywróceniu pełnego krążenia krwi w kończynie uprzednio pracującej, TPR1 i TPR2 zwiększały się powracając do wartości wyjściowych u obu płci. Niedokrwienie powysiłkowe powodowało znaczny wzrost tego parametru u obojga płci.

TPR3 w czasie wysiłku rósł u kobiet i u mężczyzn, jednak wzrost ten osiągał istotność statystyczną jedynie u mężczyzn w drugiej minucie HG w teście I. Niedokrwienie powysiłkowe powodowało znaczny wzrost TPR3.

Podokresy skurczu: okres przedwyrzutowy (PEP), okres wyrzutu krwi z lewej komory serca (LVET) oraz interwał QS2 uległy skróceniu w czasie HG. Podczas niedokrwienia powysiłkowego wartości wracały do poziomu wyjściowego.

Zmiany LF HRV i HF BPV wykazywały istotność wzrostu jedynie w pierwszej minucie okluzji.

Wskaźniki PEP/LVET, QT/QS2, HF HRV, LF BPV, LF/HF HRV oraz LF/HF BPV nie zmieniały się w czasie całego doświadczenia w istotny statystycznie sposób.

Uzyskane w tej pracy wyniki wskazują na to, że utrzymywanie się podwyższonego ciśnienia tętniczego w czasie niedokrwienia powysiłkowego spowodowane jest przez wzrost TPR. Wzrost ten ukazują wszystkie trzy metody oszacowania tego parametru użyte w niniejszej pracy. W piśmiennictwie znaleziono tylko dwie publikacje opisujące obraz zmian parametrów hemodynamicznych podczas niedokrwienia powysiłkowego. W pierwszej z nich podano, że przyczyną wzrostu ciśnienia tętniczego był wzrost TPR, w drugiej stwierdzono brak wzrostu TPR; przyczyną wzrostu ciśnienia tętniczego miał być wzrost CO.

Dane literaturowe wskazują, że wzrostowi tego oporu towarzyszy wzrost MSNA. Pozwala to zaproponować TPR jako wskaźnik aktywności układu współczulnego. Należy zwrócić uwagę na fakt, że wzrost TPR w czasie niedokrwienia powysiłkowego został wykazany także metodą, w której jako oszacowania objętości wyrzutowej użyto łatwo dostępnego parametru – ciśnienia tętna. Otwiera to możliwość szacowania aktywności współczulnej przez odpowiednie użycie skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego uzyskanego w czasie standardowego pomiaru ciśnienia tętniczego.

W czasie HG zanotowano różne kierunki zmian TPR w zależności od zastosowanej metody. Ten zróżnicowany obraz zmian odzwierciedla brak spójności w danych literaturowych. Przyjmując, zgodnie z piśmiennictwem, że MSNA wzrasta istotnie podczas HG, brak wzrostu TPR w warunkach wysiłku izometrycznego może świadczyć o tym, że parametr ten nie wydaje się być dobrym wskaźnikiem aktywności układu współczulnego podczas tej formy wysiłku.

Podokresy skurczu skracały się w czasie wysiłku izometrycznego, gdy rytm serca przyspieszał. Wraz z powrotem rytmu serca do wartości spoczynkowych w okresie powysiłkowym, zarówno podczas spoczynku jak i podczas niedokrwienia powysiłkowego, długość tych podokresów powracała do wartości wyjściowych. Wydaje się, że zasadniczym czynnikiem wpływającym na długość podokresów skurczu jest częstość skurczów serca. Jeśli, jak stwierdza to wielu badaczy, wzrost rytmu serca w czasie wysiłku izometrycznego jest efektem hamowania układu przywspółczulnego przez polecenie ośrodkowe, to skrócenie podokresów skurczu staje się wskaźnikiem zmniejszenia aktywności tego układu. Oznacza to, że podokresy skurczu nie powinny być stosowane jako wskaźniki aktywności układu współczulnego.

Uważany przez niektórych autorów za wskaźnik aktywności współczulnej LF BPV nie zmieniał się w istotny sposób zarówno podczas HG jak i niedokrwienia powysiłkowego. Wskaźnik oparty o analizę zmienności rytmu serca LF HRV wzrósł statystycznie istotnie w czasie niedokrwienia powysiłkowego, natomiast w czasie HG wykazywał tendencję do zmniejszania się. Zmniejszanie się tego wskaźnika podczas HG mogłoby świadczyć o jego niezdolności do wykrywania wzrostu aktywności współczulnej w tej fazie testu. Jednak, jak miało to miejsce w przypadku TPR, należy rozważyć możliwość, że w warunkach wysiłku izometrycznego wskaźnik może utracić zdolność prawidłowego wykrywania aktywności układu współczulnego. Być może zmiany LF HRV są wyrazem zmian ogólnej zmienności rytmu serca. Świadczyć o tym może brak istotnych statystycznie zmian wskaźnika LF/HF HRV podczas wszystkich faz doświadczenia. Duże, indywidualne zróżnicowanie odpowiedzi wskaźników widmowych na użyte w tej pracy bodźce może oznaczać, że ich zastosowanie praktyczne do indywidualnej oceny aktywności układu współczulnego byłoby bardzo trudne.

Uzyskane wyniki pozwalają na sformułowanie następujących wniosków:

1. TPR1, TPR2 i TPR3 prawidłowo różnicują aktywność układu współczulnego w okresie powysiłkowym, co może oznaczać, że w warunkach spoczynku mogą być stosowane jako wiarygodne wskaźniki aktywności SNS.

Użycie tych parametrów w czasie wysiłku izometrycznego może prowadzić do błędnej oceny aktywności SNS.

2. Długość podokresów skurczu jest zależna głównie od częstości skurczów serca, co oznacza, że podokresy te są niespecyficznymi wskaźnikami aktywności układu współczulnego. Być może słuszniejsze byłoby traktowanie ich jako wskaźników aktywności układu przywspółczulnego.

3. Zmiany żadnego z pozostałych badanych wskaźników, którym przypisuje się zdolność odzwierciedlania aktywności SNS, nie przedstawiały opisywanych w piśmiennictwie zmian SNS.

## **ABSTRACT**

The prevalence of diseases associated with changes in sympathetic nervous system (SNS) activity is becoming a growing problem in the world, therefore the possibility of non-invasive, reliable evaluation of this activity is important.

Among non-invasively obtained indices of SNS activity described in the literature are: a component of heart rate variability spectrum and component of blood pressure variability spectrum, associated with the low frequency fluctuations of the signals from the range 0.04 - 0.15 Hz (LF HRV, and LF BPV, respectively), T-wave amplitude obtained from ECG signal, left ventricular pre-ejection period (PEP) and QT/QT2 (quotient of QT interval of electrocardiogram and QT2 interval lasting from Q wave to the second heart sound).

Many of SNS activity indices are heart rate dependent and heart rate depends both on sympathetic and parasympathetic system. This dependence can reduce, even completely, the specificity of these indices for the SNS.

Aim of this study is to determine the reliability of selected non-invasively obtained indices of SNS activity. To this end, the experimental setup allowing to produce low and high sympathetic activity while maintaining resting heart rate was applied.

This was achieved with well-known in the literature post-exercise ischemia scheme. This scheme allows to compare selected indices during post-exercise rest - low sympathetic activity, high parasympathetic activity, and during post-exercise ischemia - high sympathetic activity, high parasympathetic activity. By using this scheme it is possible to assess heart rate influence on these indices.

In the study participated 34 healthy young adults (16 men and 18 women). Subjects performed isometric handgrip (HG) with 30% of maximum voluntary contraction maintained for 2 minutes. Experiment consisted of two tests. The first HG was followed by rest. In the second test the blood flow in the working arm was arrested by a cuff placed around the arm inflated to 20 mm Hg above systolic blood pressure observed in the last phase of HG. Between first and the second test there was a 15 minute break.

The following signals were recorded: electrical activity of the heart (ECG), finger blood pressure (Portapres), carotid pulse pressure and heart sounds. In addition, respiratory activity was registered.

All the computer stored signals were processed off-line by software purposefully developed by us.

Two ECG derived signals, T wave amplitude and QT interval, were analyzed. Heart rate variability (HRV) and blood pressure variability (BPV) were analyzed with spectral analysis and HF, LF HRV and HF, LF BPV were obtained.

The following systolic time intervals (STI) - PEP, LVET (*Left ventricular ejection time*) and QS2, were determined from ECG, heart sounds and carotid pulse pressure signals.

Stroke volume (SV), cardiac output (CO) according to the formula  $CO=HR \times SV$  (*Heart rate*, HR) and total peripheral resistance (TPR) according to the formula  $TPR=MAP/CO$  (*Mean arterial pressure*, MAP) were calculated from the continuous blood pressure signal obtained with Portapres. There were three methods used to calculate SV. The first was a pulse contour method and three hemodynamic parameters obtained were termed SV1,  $CO1=HR \times SV1$ ,  $TPR1=MAP/CO1$ . In the second method the pulse contour area was replaced with pulse pressure (PP) under the assumption that PP is proportional to SV. Accordingly, cardiac output was proportional to  $HR \times PP$ , and TPR2 was proportional to the  $MAP/HR \times PP$ . In the third method TPR was calculated by the proprietary FMS Portapres program and they were termed SV3, CO3 and TPR3.

Heart rate increased during HG. Upon completion of HG HR returned to baseline levels regardless of whether the blood flow in the working limb after HG was restored or occluded by the post-exercise ischemia.

Systolic, diastolic and mean arterial pressure rose during HG. After HG, when the blood flow in the working limb was fully restored, blood pressure returned to baseline. If, however, post-exercise ischemia was produced, blood pressure remained at an elevated level until the end of ischemia.

TPR1 and TPR2 decreased during HG, but the decrease was statistically significant only in men in the second test. After HG, TPR1 and TPR2 decreased returning to baseline. Post-exercise ischemia significantly increased TPR1 and TPR2.

TPR3 increased during HG, reaching statistical significance only in men. Post-exercise ischemia resulted in a significant increase in TPR3 in both sexes.

Systolic time intervals: PEP and LVET and QS2 interval were significantly reduced during HG. After HG, during rest and during post-exercise ischemia values of PEP, LVET and QS2 returned to baseline levels.

Changes in LF HRV and HF BPV were statistically significantly greater in the first minute of post-exercise ischemia.



Indices PEP/LVET, QT/QS2, HF HRV, LF BPV, LF/HF HRV and LF/HF BPV did not change during the entire experiment in a statistically significant way.

Results obtained in this study reveal that maintained blood pressure elevation during post-exercise ischemia is most likely caused by increased TPR. Such increase was demonstrated by all three methods of estimating this parameter used in this study.

Literature data indicate that the increase of TPR is accompanied by an increase of MSNA. This allows to propose the TPR as an index of sympathetic activity. It should be noted that the increase in TPR during post-exercise ischemia was also demonstrated using the method in which as SV estimation, easily available parameter - pulse pressure, was used. This opens the possibility of estimating sympathetic activity by the use of systolic and diastolic blood pressure obtained during a standard blood pressure measurement.

During HG different directions of the change depending on the used method were recorded. These disparate results reflect inconsistency in this matter in the literature. According to the literature, MSNA increases significantly during HG, therefore lack of increase in TPR during HG may indicate that this parameter is not a reliable index of sympathetic activity during this form of exercise.

Systolic time intervals (STI) were shorter during isometric exercise when heart rate increased. During post-exercise rest, STI returned to baseline. It seems that the main factor affecting the length of STI is heart rate. The consequence of this finding is that the length of STI may be dependent on the parasympathetic system activity. If in fact, as many researchers state, the increase in heart rate during isometric exercise is an effect of parasympathetic inhibition by central command, shortening of STI results from decreased activity of this system. The results obtained in this study indicate that STI should not be used as indices of sympathetic nervous system activity.

LF BPV, considered by some authors as a SNS activity index, did not change significantly during HG and post-exercise ischemia. Index based on heart rate variability analysis LF HRV increased significantly during post-exercise ischemia, but during HG tended to decrease. This decrease may indicate that LF HRV is unable to detect SNS activity increase in this phase of the test. However, as it happened in case of TPR, it should be considered that during isometric exercise this index may lose the ability to indicate SNS activity change. Perhaps, the increase in LF HRV during post-exercise ischemia may be due to change in overall heart rate variability. No significant change during the experiment in LF/HF HRV

may be a confirmation of this statement. Large individual variation of spectral indices used in this study in response to stimuli used, may mean that their ability to assess the sympathetic nervous system activity in particular subject would be very poor.

The obtained results allow to draw the following conclusions:

- 1.** TPR1, TPR2 and TPR3 properly differentiate sympathetic activity during the post-exercise period, which may mean that at rest can be used as reliable indices of SNS activity. However, their use during isometric exercise can lead to an incorrect assessment of SNS activity.
- 2.** Systolic time intervals duration is mainly dependent on heart rate, which may mean that they are non-specific indices of sympathetic nervous system activity. Perhaps it would be more accurate to treat them as indices of parasympathetic activity.
- 3.** Changes in any of the other tested indices, which are believed to reflect SNS activity, did not follow postulated course of SNS activity described in the literature.