

**Ewa Czyżewska, Marek Marcinkiewicz**

Zakład Fizjologii Akademii Medycznej w Białymstoku  
Kierownik Zakładu: Prof. dr hab. J. Górski

## FIZJOLOGICZNE PODSTAWY ZASTOSOWANIA ANALIZY FLUKTUACJI ODSTĘPÓW R-R ELEKTROKARDIOGRAMU (HRV) W CHOROBACH UKŁADU ODDECHOWEGO

PHYSIOLOGICAL BASIC OF ELECTROCARDIOGRAPHIC R-R  
INTERVAL FLUCTUATIONS IN PULMONARY DISEASES

**Key words:** heart rate variability, respiratory system

PNEUMONOL. ALERGOL. POL., 2000, 68, 1-2, 65-70

**Wstęp** Zmiany wzorca oddechowego i wartości parametrów spirograficznych opisujących stan czynnościowy układu oddechowego, tj. objętości i pojemności płuc mogą znaleźć swoje odzwierciedlenie w stanie czynnościowym włókien sympatycznych (SNS) i parasympatycznych (PNS) konwergujących na poziomie węzła zatokowo-przedsionkowego serca. Uwidocznienie tegoż wpływu stało się możliwe między innymi, dzięki zastosowaniu do oceny zmienności rytmu zatokowego serca (*heart rate variability*, HRV) analizy spektralnej opartej o szybką transformatę Fouriera [22]. Zjawisko zmienności odstępów R-R polega na tym, że kolejne pobudzenia serca, generowane przez węzeł zatokowy, pojawiają się nierytmicznie. Pojęcie „nierytmiczne” odnoszone jest do fizjologicznego rytmu serca i wynika z wprowadzenia pomiaru odstępów R-R z dokładnością do kilku milisekund, co umożliwia zaobserwowanie różnic nieuchwytnych w rejestracji elektrokardiograficznej stosowanej w codziennej praktyce klinicznej [3]. HRV jako zjawisko determinowane zespołem reakcji odruchowych zachodzących z udziałem pnia mózgu oraz aferentnych i eferentnych włókien autonomicznego układu nerwowego (ANS), jest wyrazem dynamicznej równowagi pomiędzy aktywnością dosercowych włókien SNS i PNS. Różna częstotliwość rytmicznych oddziaływań związanych z procesami takimi jak: oddychanie, wahania ciśnienia tętniczego krwi oraz termoregulacja, które wpływają na rytm pobudzeń generowanych przez węzeł zatokowo-przedsionkowy powoduje, że w fizjologicznym rytmie serca można wyodrębnić rytmiczne fluktuacje. W oparciu o szybką transformatę Fouriera pozwalającą na uzyskanie wykresu gęstości widmowej mocy (*power spectral densities*, PSD) wahań kolejnych odstępów R-R, stało się możliwe wyodrębnienie z obrazu HRV komponenty składającej się z oscylacji o wysokiej częstotliwości (*high frequency*, HF) zawartej w przedziale od 0,15 do 0,4 Hz [5]. Temuż komponentowi przypisano funkcję parametru mierzalnego, charakteryzującego w sposób ilościowy oscylacje rytmu serca wywołane oddechem i nazwano

odechową arytmia zatokową (*respiratory sinus arrhythmia*, RSA)[25]. Pozostałe oscylacje mieszczą się w częstotliwości: niskiej – od 0,02 do 0,09 Hz (*low frequency*, LF) i pośredniej – od 0,09 do 0,15 Hz (*medium frequency*, MF) [3].

Oddechowa modulacja oscylacji rytmu serca może być zawarta w przedziale 0,05 Hz – 0,4 Hz, tj. pojawia się podczas oddychania z częstością od 3 oddechów na minutę do 24 oddechów na minutę [1]. Z badań przeprowadzonych przez Pagani i wsp. [22] wynika, że spontaniczne spokojne oddychanie nie wywołuje wyraźnej modulacji rytmu serca. Natomiast narzucony za pomocą metronomu miarowy rytm oddechowy poprzez zwiększenie aktywności dosercowych włókien nerwów błędnych, wyraźnie moduluje HRV [25, 22]. Dzieje się tak, gdyż zmiany rytmu oddechowego mogą zmieniać aktywność receptorów zlokalizowanych w płucach i ścianie klatki piersiowej [10], indukować wahania ciśnienia tętniczego krwi [21, 9], nasilać bądź osłabiać odruch z baroreceptorów lub chemoreceptorów tętniczych [21, 17]. RSA ulega zmniejszeniu wraz ze zwiększeniem częstości oddychania [4, 13], zaś ulega zwiększeniu wraz ze wzrostem objętości oddechowej [13]. Jednocześnie istnieją dowody na to, że RSA pojawia się pomimo braku obecności ruchów oddechowych. Jest ona widoczna zarówno na początku narzuconego bezdechu w fazie wdechu [7] jak i bezpośrednio przed zakończeniem okresu przedłużonego bezdechu [13].

### **Mechanizmy uczestniczące w generowaniu oddechowej arytmii zatokowej**

Aktualnie uważa się, że RSA może być inicjowana zarówno poprzez mechanizmy nerwowe (centralne i obwodowe) jak i mechanizmy lokalne. Do mechanizmów nerwowych centralnych należy wpływ opuszkowych neuronów oddechowych na neurony sercowo-naczyniowe [19]. Do mechanizmów nerwowych obwodowych zaliczane są reakcje odruchowe wywołwane: zmianami oddechowymi ciśnienia tętniczego krwi [11] działającymi za pośrednictwem odruchu z baroreceptorów tętniczych i baroreceptorów zlokalizowanych w obszarze serca [21] oraz reakcje odruchowe będące odpowiedzią na inflację płuc, w których pośredniczą wolno adaptujące się mechanoreceptory płucne [11] i mechanoreceptory ścian klatki piersiowej [7]. Do mechanizmów lokalnych należy rozciąganie węzła zatokowo-przedsionkowego pojawiające się w wyniku oddechowych zmian ciśnienia w prawym przedsionku serca [21]. A zatem, aktywność opuszkowych neuronów wdechowych inicjując skurcze mięśni wdechowych, powoduje zwiększenie objętości klatki piersiowej, obniżenie ciśnienia śródopłucnowego i w konsekwencji rozprężenie (inflację) płuc oraz zwiększenie powrotu żylnego. Tym samym pobudzane są, wrażliwe na rozciąganie, mechanoreceptory zlokalizowane w płucach, ścianie klatki piersiowej i w sercu oraz pojawia się rozciąganie komórek węzła zatokowo-przedsionkowego. Równocześnie aktywne opuszkowe neurony wdechowe hamując neurony sercowo-wagalne jądra dwuznacznego, wywołują zmniejszenie dosercowej (eferentnej) aktywności wagalnej [13]. Neurony te stanowią centralną składową wdechowego hamowania dosercowej aktywności wagalnej. Pobudzone inflacją płuc mechanoreceptory płucne (PSR), za pośrednictwem aferentnych włókien nerwów błędnych, również hamują neurony jądra dwuznacznego i zmniejszają dosercową aktywność wagalną. Stanowią one obwodowy

komponent hamowania wdechowego dosercowej aktywności wagalnej. Równoczesny wpływ składowej centralnej i obwodowej jak i każdej z wymienionych składowych z osobna oraz rozciągnięcie komórek węzła zatokowo-przed-sionkowego [6] na rytm serca, przejawia się zwiększeniem częstości skurczów serca (skróceniem odstępów R-R elektrokardiogramu) w czasie wdechu [15]. Podczas spokojnego wydechu, brak aktywności opuszkowych neuronów wdechowych, a także mechanoreceptorów płucnych, pociąga za sobą zniesienie hamowania neuronów jądra dwuznacznego. Tym samym aktywność dosercowych włókien wagalnych ulega zwiększeniu [15] i staje się pochodną tętniczego ciśnienia krwi [16]. Przejawem zwiększonej dosercowej aktywności wagalnej podczas wydechu jest zmniejszenie częstości skurczów serca (wydłużenie odstępów R-R elektrokardiogramu).

Ponieważ oscylacje HF rytmu serca można wyeliminować poprzez wagotomię bądź podanie atropiny [2, 20], powszechnie przyjmuje się, że w powstawaniu oscylacji HF pośredniczą głównie włókna dosercowe PNS. Oscylacje HF są tym większe, im większa jest aktywność włókien nerwu błędnego [25]. A zatem, komponent HF wykorzystywany jest nie tylko jako wskaźnik RSA, ale także jako wskaźnik aktywności dosercowych włókien nerwu błędnego [25]. Tak jednoznaczna interpretacja zapisu widma mocy nie znajduje pełnego potwierdzenia w badaniach klinicznych. Narzucenie wolnego i głębokiego oddychania prowadzi do zwiększenia amplitudy HF, świadczącego o nasileniu RSA [13]. Jednocześnie powyższemu wzorcowi oddechowemu towarzyszy zwiększenie częstości pracy serca [18], co może być przejawem występującego równocześnie zwiększonego napięcia włókien dosercowych SNS. A zatem, istnieje rozdźwięk pomiędzy zwiększoną amplitudą HF, a napięciem poszczególnych gałęzi ANS. Jednakże zjawisko to mogą tłumaczyć wyniki ostatnio prowadzonych badań które wskazują, że komponent HF w większym stopniu odzwierciedla wdechowo-wydechową modulację aktywności dosercowych włókien wagalnych, aniżeli zmiany średniego poziomu aktywności wagalnej [12]. Niektóre eksperymenty przeprowadzone na zwierzętach dokumentują zachowaną, choć obniżoną, periodykę oddechową HRV po obustronnej wagotomii [19]. Fakt ten może przemawiać za tym, że w inicjowaniu periodyki oddechowej rytmu serca uczestniczą wpływy oddechowych zmian ciśnienia krwi na rozrusznik serca.

**Znaczenie kliniczne HRV w pulmonologii**

W grupie chorych na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc (POCHP) stwierdzono wyraźną spoczynkową tachykardię i zmniejszoną wariancję odstępów R-R elektrokardiogramu z równocześnie zachowaną równowagą pomiędzy napięciem PNS i SNS [22]. U chorych tych, w czasie próby pionizacyjnej, stwierdza się wyraźnie zmienioną odpowiedź ze strony SNS. Prawdopodobną przyczyną obserwowanych zaburzeń w aktywności dosercowych włókien SNS jest nieprawidłowy w tej grupie chorych wzorzec oddechowy, przybierający formę hiperwentylacji. A zatem, nadmierna wentylacja płuc może prowadzić do nadmiernego pobudzenia receptorów zlokalizowanych w płucach i będących zakończeniami aferentnych włókien nerwu błędnego [8]. W rezultacie może dojść do nadmiernej aktywacji reakcji odruchowych zachodzących z udziałem ośrodków PNS

i SNS i tym samym zmniejszenie wpływu dosercowych włókien SNS na czynność węzła zatokowego. Zdają się to potwierdzać badania, w których narzucony rytm oddechowy może prowadzić do nadmiernej stymulacji mechanoreceptorów płuc i zwiększenia komponenty HF z jednoczesnym upośledzeniem odpowiedzi SNS na próbę ortostatyczną [22].

U chorych na astmę oskrzelową, zmiany w funkcjonowaniu ANS nie są ograniczone tylko do unerwionych przez ten układ dróg oddechowych. Mogą dotyczyć układu sercowo-naczyniowego i wówczas wyrażają się zwiększoną aktywnością wagalną i  $\alpha$ -adrenergiczną oraz obniżoną aktywnością  $\beta$ -adrenergiczną. Zmiany w funkcjonowaniu ANS mogą przejawiać się zmienioną regulacją częstości pracy serca, ciśnienia tętniczego krwi i reakcji naczyń skórnych [27]. U tych chorych próby oceny napięcia ANS przy zastosowaniu analizy widma mocy HRV nie dały jednoznacznych rezultatów. Tokuyama i wsp. [29] stwierdzili, że astmie oskrzelowej towarzyszy zwiększenie HRV, co może odzwierciedlać zwiększoną modulację rytmu serca za pośrednictwem nerwu błędnego. Badania te nie zostały jednakże potwierdzone przez innych autorów [30]. Przyczyną wynikłych rozbieżności może być fakt nieuwzględnienia wpływu wzorca oddechowego na rytm serca, który to wzorzec może się w istotny sposób zmieniać zarówno w trakcie jak i pomiędzy napadami astmy oskrzelowej [28].

W badaniach uwzględniających rytm oddechowy badanego stwierdzono, że u chorych ze stabilną astmą oskrzelową i jednocześnie przyjmujących leki będące agonistami receptora  $\beta_2$ , wartość ilorazu LF/HF [14] (będącego wskaźnikiem stanu wzajemnej równowagi pomiędzy aktywnością dosercowych włókien SNS i PNS), jest podwyższona w porównaniu z grupą osób zdrowych oraz grupą osób z rozpoznaną astmą oskrzelową, ale aktualnie nie przyjmujących żadnych leków. Wzrost ten świadczy o zwiększonym napięciu SNS w grupie chorych ze stabilną astmą oskrzelową i jednocześnie leczonych agonistami receptora  $\beta$  [14].

W celu klinicznej oceny wzajemnych interakcji pomiędzy objętością oddechową i długością odstępów R-R elektrokardiogramu, Pagani i wsp. [23] wprowadzili wskaźnik  $\beta$  wyliczany w następujący sposób:

$$\beta = [P_{HF} (ms^2) / P_{HF} (I^2)]^{1/2}$$

gdzie:

$P_{HF} (ms^2)$  – moc całkowita komponentu oddechowego widma mocy HRV wyrażona w  $ms^2$

$P_{HF} (I^2)$  – moc sygnału, którym są wahania objętości oddechowej wyrażona w  $I^2$

Wskaźnik ten służy do wybiórczej oceny wpływów oddechowych na fluktuacje odstępów R-R elektrokardiogramu w zależności od fizjologicznych zmian objętości oddechowej ( $V_T$ ) badanego.

Może on odzwierciedlać wydolność mechanizmów nerwowych odpowiedzialnych za powstawanie RSA. W odróżnieniu od innych metod oceny RSA, wskaźnik ten umożliwia przeprowadzenie ocen klinicznych w czasie oddechu spontanicznego, a tym samym powoduje eliminację dodatkowego stresu u osoby badanej, co w znacznym stopniu poprawia precyzję i powtarzalność przeprowadzanych pomiarów [24].

Stwierdzono, że wartość wskaźnika koreluje z niektórymi parametrami spirograficznymi, między innymi z natężoną objętością wydechową jednosekun-

dową (FEV<sub>1</sub>) i dlatego też może on znaleźć zastosowanie zarówno w badaniach klinicznych jak i badaniach epidemiologicznych [23].

Reasumując, zmiany wzorca oddechowego i wartości parametrów spirograficznych opisujących stan czynnościowy układu oddechowego, tj. objętości i pojemności płuc mogą znaleźć swoje odzwierciedlenie w stanie czynnościowym włókien SNS i PNS konwergujących na węzle zatokowo-przedsionkowym serca. RSA, która jest zjawiskiem cyklicznym polegającym na zmniejszaniu i zwiększaniu odstępu R-R elektrokardiogramu zachodzącym synchronicznie z fazą wdechu i wydechu oraz zanikającym po blokadzie farmakologicznej przekąźnictwa na poziomie zwojów AUN [26], potwierdza istnienie ścisłego związku pomiędzy nerwową kontrolą oddychania i czynności mięśnia sercowego. Matematyczna analiza HRV może zatem stać się prostym, nieinwazyjnym i wiarygodnym testem oceniającym funkcję autonomicznego układu nerwowego (ANS) w schorzeniach układu oddechowego.

## Piśmiennictwo

- 1 Ahmed A.K., Harness J.B., Mearns A.J.: Respiratory control of heart rate. *Eur. J. Appl. Physiol.* 1982, 50, 95-104.
- 2 Akselrod S. i wsp.: Hemodynamic regulation: investigation by spectral analysis. *Am. J. Physiol.* 1985, 249, H867-H875.
- 3 Akselrod S. i wsp.: Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: A quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science* 1981, 213, 220-222.
- 4 Angelone A., Coulter N.A.: Respiratory sinus arrhythmia a frequency phenomenon. *J. Appl. Physiol.* 1964, 19, 479-482.
- 5 Bigger J.T. i wsp.: Correlation among time and frequency domain measures of heart period variability two weeks after myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 1992, 69, 891-898.
- 6 Brooks C. McC. i wsp.: Effects of localized stretch of the sinoatrial node region of the dog heart. *Am. J. Physiol.* 1966, 211, 1197-1202.
- 7 Clynes M.: Respiratory sinus arrhythmia: laws derived from computer simulation. *J. Appl. Physiol.* 1960, 15, 863-874.
- 8 Crapo R.O.: Pulmonary-function testing. *N. Engl. J. Med.* 1994, 331, 25-30.
- 9 Eckberg D.L., Nerhed C., Wallin B.G.: Respiratory modulation of muscle sympathetic and vagal cardiac outflow in man. *J. Physiol.* 1985, 365, 181-196.
- 10 Gootman P.M., Cohen M.I.: Inhibitory effects on fast sympathetic rhythms. *Brain Res.* 1983, 270, 134-136.
- 11 Hainsworth R.: Circulatory responses from lung inflation in anesthetized dogs. *Am. J. Physiol.* 1974, 226, 247-255.
- 12 Hedman A.E. i wsp.: The high frequency component of heart rate variability reflects cardiac parasympathetic modulation rather than parasympathetic „tone”. *Acta Physiol. Scand.* 1995, 155, 267-273.
- 13 Hirsch J.A., Bishop J.A.: Respiratory sinus arrhythmia in humans how breathing pattern modulates heart rate. *Am. J. Physiol.* 1981, 241, H620-H629.
- 14 Jartti T.T. i wsp.: Cardiovascular autonomic regulation in asthmatic children evidenced by spectral analysis of heart rate and blood pressure variability. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 1996, 56, 545-554.
- 15 Katona P.G., Jih F.: Respiratory sinus arrhythmia: noninvasive measure of parasympathetic cardiac control. *J. Appl. Physiol.* 1975, 39, 801-805.
- 16 Katona P.G. i wsp.: Cardiac vagal efferent activity and heart period in the carotid sinus reflex. *Am. J. Physiol.* 1970, 218, 1030-1037.
- 17 Kollai M., Koizumi K.: Reciprocal and nonreciprocal action of the vagal and sympathetic nerves innervating the heart. *J. Auton. Nerv. Syst.* 1979, 1, 33-52.
- 18 Kollai M.G., Mizsei G.: Respiratory sinus arrhythmia is limited measure of cardiac parasympathetic control in man. *J. Physiol.* 1990, 424, 329-342.
- 19 Levy M.N., DeGeest H., Zeiske H.: Effects of respiratory center activity on the heart. *Circ. Res.* 1966, 18, 67-78.
- 20 McCabe P.M. i wsp.: Changes in heart period, heart-period variability, and a spectral analysis estimate of respiratory sinus arrhythmia in response to pharmacological manipulations of the baroreceptor reflex in cats. *Psychophysiology* 1985, 22, 195-203.

- 21 Melcher A.: Respiratory sinus arrhythmia in man. A study in heart rate regulating mechanisms. *Acta Physiol. Scand.* 1976 (suppl), 435, 1-31.
- 22 Pagani M. i wsp.: Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho- vagal interaction in man and conscious dog. *Circ. Res.* 1986, 59, 178-193.
- 23 Pagani M. i wsp.: Effects of aging and of chronic obstructive pulmonary disease on R-R interval variability. *J. Auton. Nerv. Syst.* 1996, 59, 125-132.
- 24 Pagani M. i wsp.: Assessment of the neural control of the circulation during psychological stress. *J. Auton. Nerv. Syst.* 1991 35, 33-42.
- 25 Pomeranz B. i wsp.: Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. *Am. J. Physiol.* 1985, 248, H151-H153.
- 26 Rimoldi O. i wsp.: Analysis of short-term oscillations of R-R and arterial pressure in conscious dog. *Am. J. Physiol.* 1990, 258, H967-H976.
- 27 Shah P.K.D. i wsp.: Clinical dysautonomia in patients with bronchial asthma. Study with seven autonomic function tests. *Chest* 1990, 98, 1408-1413.
- 28 Tanaka T. i wsp.: Analysis of breathing pattern in children with asthma. *Acta Paediatr. Jpn.* 1990, 32, 365-372.
- 29 Tokuyama K. i wsp.: Beat to beat variation of the heart rate in children with allergic asthma. *J. Asthma.* 1985, 22, 285-288.
- 30 van Aalderen W.M.C. i wsp.: Nocturnal air-flow obstruction, histamine, and the nocturnal autonomic central nervous system in children with allergic asthma. *Thorax* 1991, 46, 366-371.

Wpłynęła: 26 lipca 1999

Adres: Zakład Fizjologii AM, ul. Mickiewicza 2 c, 15-230 Białystok