

Współczesne metody oceny czułości baroreceptorów tętnicznych w praktyce klinicznej

Contemporary methods of baroreflex sensitivity assessment in clinical practice

STRESZCZENIE

Baroreceptory (BR) zlokalizowane w ścianach tętnic szyjnych i aorty stanowią jeden z elementów układu sprzężenia zwrotnego między układem nerwowym a układem sercowo-naczyniowym, którego zadaniem jest utrzymywanie względnie stabilnych wartości ciśnienia tętniczego. Choroby układu krążenia mogą powodować dysfunkcję BR w wyniku zmniejszenia hamującej aktywności układu przywspółczulnego oraz zaburzenia fizjologicznej równowagi między wpływem układu współczulnego i nerwu błędnego na mięsień sercowy. Opracowano wiele różnych metod do oceny czułości baroreceptorów (BRS). Wśród nich wyróżnia się metody inwazyjne (metoda z podaniem fenylefryny, metoda z podaniem nitrogliceryny lub nitroprusydku sodu) i nieinwazyjne (próba Valsalvy, metoda z użyciem komory szyjnej i analiza spontanicznych oscylacji ciśnienia tętniczego i odstępów RR). Celem prezentowanej pracy jest omówienie znaczenia oceny BRS w praktyce klinicznej. Dane z piśmiennictwa oraz aktualne wytyczne podkreślają rolę pomiarów BRS w ocenie ryzyka u pacjentów po przebytych zawale serca, w niewydolności mięśnia sercowego oraz u chorych z komorowymi zaburzeniami rytmu. Zaburzenia funkcji adaptacyjnej BR mogą być również jednym z istotnych elementów złożonego patomechanizmu omdleń wazowagalnych (VVS). Ocena BRS może być stosowana w wybranych przypadkach klinicznych, ale rola dysfunkcji BR w patogenezie schorzeń układu krążenia wymaga niewątpliwie dalszych badań.

Forum Medycyny Rodzinnej 2012, tom 6, nr 2, 55–67

słowa kluczowe: baroreceptory tętnicze, czułość baroreceptorów tętnicznych, autonomiczny układ nerwowy, choroby układu sercowo-naczyniowego

ABSTRACT

Baroreceptors are located in the walls of carotid arteries and the aorta and they are a part of a feedback loop between the nervous system and the cardiovascular system,

Emilia Sopolińska,
Paweł Krześciński,
Katarzyna Piotrowicz,
Grzegorz Gielerek

Klinika Kardiologii i Chorób Wewnętrznych,
Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie

Adres do korespondencji:

lek. Emilia Sopolińska
Wojskowy Instytut Medyczny
ul. Szaserów 128, 04-141 Warszawa
e-mail: emilka_sopolinska@op.pl;
emilias@mp.pl

which task is to maintain relatively stable blood pressure. Cardiovascular diseases can cause dysfunction of baroreflex mechanisms by reducing the inhibitory activity of parasympathetic system and leading to the imbalance in the physiological sympathetic-vagal impact on the heart. Several techniques to measure baroreflex sensitivity (BRS) have been developed so far. They include both invasive methods (with the intravenous use of phenylephrine, nitroglycerin or sodium nitroprusside) and noninvasive alternatives (Valsalva manoeuvre, the neck chamber technique and the analysis of spontaneous variations of blood pressure and RR intervals). The aim of this article is to discuss the role of BRS assessment in clinical practice. Literature data and current guidelines emphasize the importance of BRS analysis for risk stratification in patients after myocardial infarction and in those with heart failure and ventricular arrhythmias. Dysfunction of baroreceptor adaptation may be also the essential component of the complex pathomechanism of vasovagal syncope. BRS assessment can be used in selected clinical cases, but the role of BR dysfunction in the pathogenesis of cardiovascular diseases undoubtedly requires further research.

Forum Medycyny Rodzinnej 2012, vol 6, no 2, 55–67

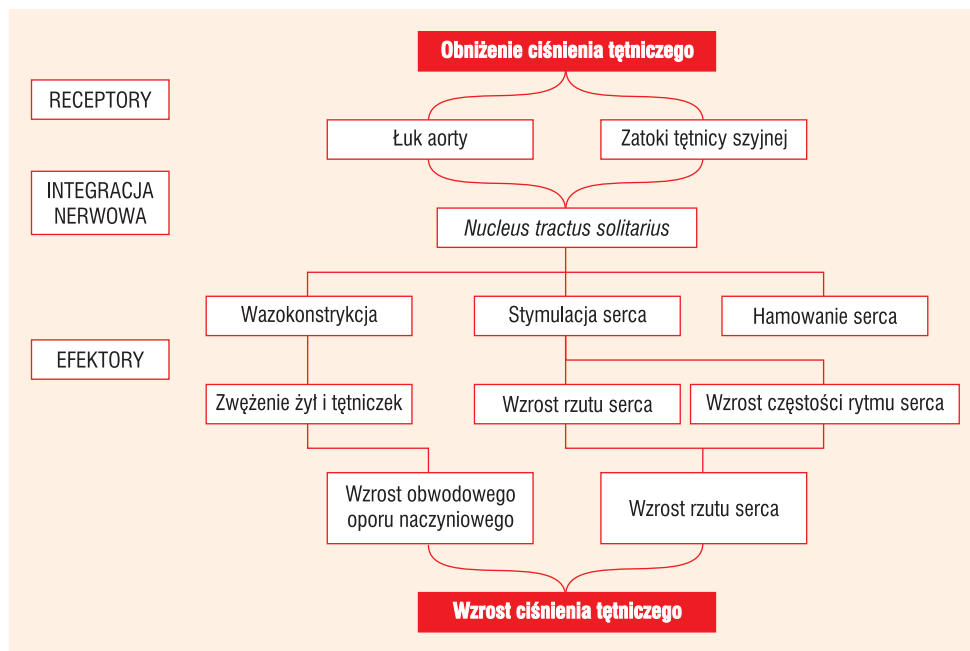
key words: arterial baroreceptors, baroreflex sensitivity, autonomic nervous system, cardiovascular diseases

WPROWADZENIE

Czułość baroreceptorów (BRS, *baroreflex sensitivity*) jest istotnym parametrem oceny wpływu autonomicznego układu nerwowego (AUN) na układ sercowo-naczyniowy. Choroby układu sercowo-naczyniowego mogą powodować upośledzenie czynności baroreceptorów poprzez zmniejszenie zdolności aktywacji odruchów z nerwu błędnego, mających stanowić przeciwwagę dla napięcia układu współczulnego [1]. Opracowano wiele metod badania BRS, ale ich przydatność kliniczna wydaje się niedoceniana. Celem pracy jest omówienie znaczenia i sposobu oceny BRS w praktyce klinicznej.

Baroreceptory (BR) tętnicze są jednym z elementów układu sprzężenia zwrotnego pomiędzy układem nerwowym a układem sercowo-naczyniowym, którego zadaniem jest utrzymanie względnie stabilnych wartości ciśnienia tętniczego (BP, *blood pressure*). Baroreceptory zlokalizowane w ścianach tętnic szyjnych i aorty odbierają bodźce

związane z rozciąganiem ścian naczyń, będące efektem zmian systemowego BP. Proces przepływu informacji obejmuje szereg poziomów ośrodkowego układu nerwowego (OUN), z których część wykazuje spontaniczną aktywność o charakterze rozrusznika generującego rytmiczne (toniczne) pobudzenie układu współczulnego. W procesie tym uczestniczą również na drodze odruchowej chemoreceptory tętnicze, receptory metaboliczne (ergoreceptory mięśniowe) i nocycceptory. W końcowym etapie modulacji układu sercowo-naczyniowego biorą udział neurony istoty szarej rdzenia kręgowego (segmenty Th₁-Th₁₂, L₁-L₃, S₂-S₃) oraz włókna nerwowe w obrębie nerwu błędnego. Wzrost BP, poprzez aktywację BR, powoduje aktywację układu przywspółczulnego, z jednoczesnym zahamowaniem odpowiedzi współczulnej i zmniejszeniem częstości rytmu serca (HR, *heart rate*). Obniżenie BP skutkuje natomiast aktywacją współczulną OUN (ryc. 1). Dodatkowo, wzrost tak zwa-



Rycina 1. Mechanizmy odruchu z baroreceptorów

nych sił ścinających w obrębie naczyń, spowodowany przez podwyższone BP, stymuluje produkcję endogennego tlenu azotu (NO, *nitric oxide*) mającego działanie wazodylatacyjne, co w efekcie prowadzi do zrównoważenia początkowego wzrostu BP [1–3]. Efekt ten ma złożone podłoże i zależy od wielu mechanizmów współregulujących aktywność układu autonomicznego oraz zmian w układzie naczyniowym związanych z wiekiem, rozwojem miażdżycy, dietą lub przebytymi zabiegami, np. endarterektomią szyjną.

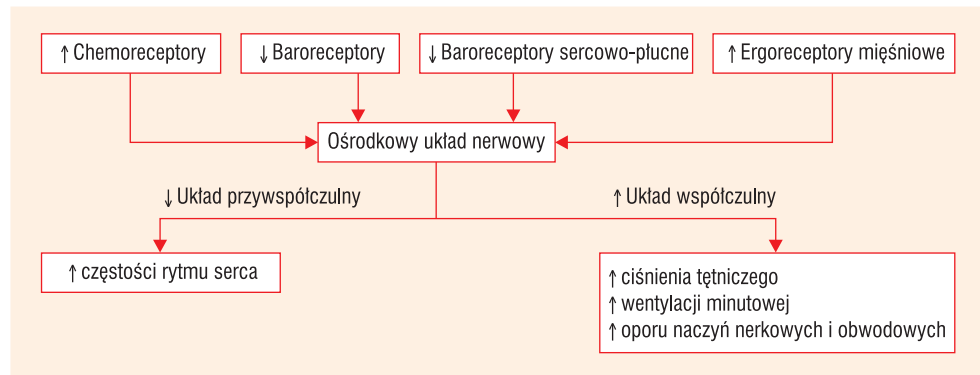
Dysfunkcja BR jest zjawiskiem o istotnym znaczeniu hemodynamicznym i często towarzyszy chorobom układu sercowo-naczyniowego. Najczęściej polega ona na zmniejszeniu hamującej aktywności układu przywspółczulnego oraz zaburzeniu fizjologicznej równowagi pomiędzy wpływem układu współczulnego i nerwu błędnego na mięsień sercowy, co powoduje przewlekłą aktywację adrenergiczną. Już w 1982 roku Billman i wsp. [4] w eksperymentalnym klinicznym modelu nagłego zgonu sercowego udowodnili, że ograniczona odpowiedź rytmu

serca na zmiany ciśnienia tętniczego wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia migotania komór serca. Ciągła stymulacja aktywności układu współczulnego może przyczyniać się do uszkodzenia narządów i szybszej progresji choroby, a zmniejszenie BRS jest czynnikiem predykcyjnym zwiększonego ryzyka sercowo-naczyniowego na przykład po zawale serca, zwłaszcza u osób z niewydolnością serca (ryc. 2) [2, 5, 6].

METODY WYKORZYSTYWANE W OCENIE CZUŁOŚCI BARORECEPTORÓW

W ocenie BRS wykorzystywanych jest kilka różnych metod. Pomiar ilościowy BRS polega na ocenie zmian HR w odpowiedzi na zmianę BP po podaniu dożylnym leku wazoaktywnego, mającego ograniczony wpływ na węzeł zatokowy. Ze względu na inwazyjny charakter tej metody (konieczność kaniulacji żyły i podania leku) jej przydatność jest ograniczona. Do nieinwazyjnych metod oceny BRS należą: próba Valsalvy, metoda z użyciem komór szyjnych i analiza spontanicznej oscylacji BP i odstępów RR [5].

**”
 Czułość baroreceptorów
 jest istotnym parametrem
 oceny wpływu
 autonomicznego układu
 nerwowego na układ
 sercowo-naczyniowy**



Rycina 2. Mechanizmy regulacji funkcji układu autonomicznego w niewydolności serca (na podstawie [7])

**”
Dysfunkcja BR jest
zjawiskiem o istotnym
znaczeniu
hemodynamicznym
i często towarzyszy
chorobom układu
sercowo-naczyniowego**

■ Metody inwazyjne

Metoda z podaniem fenylefryny

W latach 60. XX wieku Smyth i wsp. jako pierwsi badali wpływ podania dożylnego leku wazokonstrykcyjnego na wystąpienie bradykardii u ludzi [8]. Pierwotnie stosowana angiotensyna w dalszych badaniach została zastąpiona fenylefryną — czystym agonistą receptora α -adrenergicznego, pozbawionym wpływu na kurczliwość mięśnia sercowego i aktywność OUN. Fenylefryna podawana jest w wystandaryzowanych warunkach ambulatoryjnych, z jednoczesnym ciągłym monitorowaniem zapisu EKG i pomiarem BP *beat-to-beat*, początkowo w bolusie 1–2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ masy ciała (u zdrowych pacjentów), z możliwością podania dodatkowo 25–50 μg w celu uzyskania wzrostu BP > 15 mm Hg, ale < 40 mm Hg (typowo 20–30 mm Hg). U pacjentów z niewydolnością serca można bezpiecznie podawać dawki do 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ masy ciała [9]. Biorąc pod uwagę szybkość odpowiedzi z nerwu błędnego, przyjmuje się, że zależność pomiędzy wartościami skurczowego ciśnienia krwi (SBP, *systolic blood pressure*) i zmianami odstępów RR ma charakter liniowy. Poziomą zależność liniową pomiędzy SBP i odstępami RR ocenia się za pomocą współczynnika korelacji Pearsona [5]. Czułość baroreceptorów oblicza się jako zależność pomiędzy wzrostem SBP a odpowiadającym mu wydłużeniem odstępów RR. W tym celu wyznacza się równania re-

gresji liniowej (SBP w funkcji czasu i odstępów RR w funkcji czasu). Wartość BRS stanowi kąt nachylenia prostej regresji między zmiennymi SBP i odstępami RR i jest on wyrażony jako zmiana odstępów RR (ms) przy zmianie wartości SBP o 1 mm Hg [2].

Ograniczeniem tej metody jest jej mała powtarzalność. Pomiar uzyskany w teście z fenylefryną, u tych samych pacjentów i w tych samych warunkach pomiarowych, mogą różnić się w kolejnych testach. Różnice te mogą wynikać z wpływu kilku czynników, do których należą: zmienność próbek ocenianej krzywej, różnice w ilości podanej substancji wazoaktywnej, cykl oddechowy, czynniki psychogenne. Dlatego zaleca się przeprowadzenie 3 lub więcej prób podania fenylefryny w odstępach 5–20-minutowych i ocenę średniej wartości kąta nachylenia [5]. Istotnym ograniczeniem jest również dostępność rynkowa samego leku.

Na podstawie badań eksperymentalnych zasugerowano, że wydłużenie odstępów RR po podaniu fenylefryny jest spowodowane oddziaływaniem układu przywspółczulnego na serce. Duży kąt nachylenia prostej regresji między zmiennymi SBP i odstępami RR świadczy o prawidłowym odruchu z nerwu błędnego, natomiast mały kąt nachylenia jest wyrazem upośledzonej odpowiedzi lub braku możliwości zrównoważenia ciągłej aktywacji współczulnej przez odruch z nerwu błędnego. Wykazano, że u zdrowych osób

wartość BRS oceniana na podstawie testu z fenylefryną wynosi około 15 ms/mm Hg. Wiek i BP są czynnikami, które najbardziej korelują z wartościami BRS, a utrata elastyczności tętnic jest uważana za główną przyczynę redukcji BRS u osób w wieku starszym. W badaniach osób po przebytych zawałach serca stwierdzono, że wartość BRS w teście z fenylefryną wynosi około 7 ms/mm Hg. Upośledzenie odruchu z BR jest jeszcze bardziej wyraźne u osób z niewydolnością serca. W bardziej zaawansowanych stadiach tej choroby obserwowano wartości bliskie 0 ms/mm Hg [5].

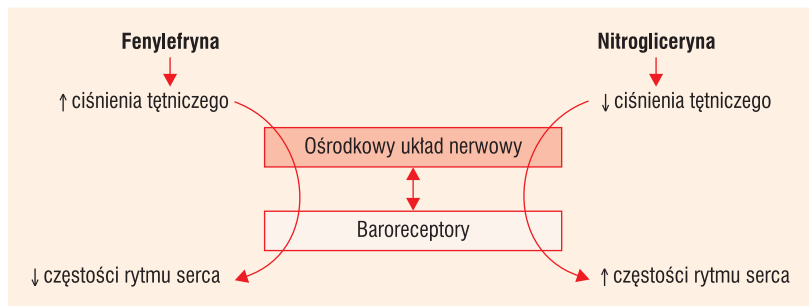
Metoda z podaniem wazodylatorów (nitrogliceryny, nitroprusydku sodu)

Podczas gdy leki wazokonstrykcyjne wpływają głównie na komponentę wagalną kontroli HR, pobudzenie węzła zatokowego — towarzyszące spadkowi BP wywołanego podaniem leków wazodylacyjnych — jest głównie efektem pobudzenia układu współczulnego. Dożylny bolus nitrogliceryny w dawce 100–200 µg wywołuje natychmiastowy i postępujący spadek SBP o około 20 mm Hg w ciągu kolejnych 8–15 pobudzeń mięśnia sercowego [5]. Czułość baroreceptorów ocenia się analogicznie jak w teście z fenylefryną [2]. Wartości kąta nachylenia prostej regresji między zmiennymi SBP i odstępami RR w przypadku zastosowania wazodylatorów są mniejsze w porównaniu z testami z fenylefryną (ryc. 3).

Metody nieinwazyjne

Próba Valsalvy

Próba Valsalvy (VM, *Valsalva manoeuvre*) odzwierciedla naturalną stymulację BR i odruchów autonomicznych w przebiegu nagłego, przejściowego wzrostu ciśnienia w klatce piersiowej i wewnątrz jamy brzusznej wywołanego kontrolowanym, intensywnym wydechem, po uprzednio wykonanym maksymalnym wdechu, pod stałym ciśnieniem około 40 mm Hg (ustnik musi być po-



Rycina 3. Wpływ prowokacji farmakologicznej na odpowiedź baroreceptorów

łączony z manometrem), trwającym średnio 15 sekund [5]. Zmiany hemodynamiczne i odpowiedź ze strony układu autonomicznego podczas VM dzieli się na 4 fazy (tab. 1) [10].

W ocenie BRS wykorzystywane są pomiary SBP i HR w 4 fazie VM. Badanie jest wykonywane w pozycji leżącej, z jednoczesną rejestracją zapisu EKG i BP *beat-to-beat*. Próbę powtarza się 3-krotnie w odstępach 5-minutowych. W celu oceny BRS przeprowadza się analizę regresji liniowej między wartościami SBP i odstępów RR podczas całej fazy 4 lub w trakcie chwilowego „względego” nadciśnienia (*hypertensive overshoot*) [5].

W wielu badaniach, porównujących wyniki BRS uzyskane na podstawie VM z wynikami uzyskanymi w teście z fenylefryną, wykazano korelację tych metod w zakresie $R = 0,27-0,91$ [11–15]. Większość badań, w których wykorzystywano VM do oceny BRS, dotyczyło osób zdrowych lub chorych z nadciśnieniem tętniczym, dlatego jej zastosowanie u pacjentów z dysfunkcją lewej komory jest dyskusyjne. W 2001 roku ukazały się wyniki badania przeprowadzonego przez Raczaka i wsp. oceniającego przydatność między innymi VM w ocenie BRS w grupie 104 pacjentów po przebytych zawałach mięśnia sercowego i z różnego stopnia upośledzeniem funkcji lewej komory [16]. Wykazano, że BRS nie może być oszacowana w ciągu całej fazy 4 i jej części związanej ze względny wzrostem BP (*overshoot part*) odpowiednio u 26% i 39% pacjentów. Dla obu

Do nieinwazyjnych metod oceny BRS należą: próba Valsalvy, metoda z użyciem komór szyjnych i analiza spontanicznej oscylacji BP i odstępów RR

Tabela 1

Kolejne fazy próby Valsalvy

Faza badania	Zjawiska hemodynamiczne
Faza I	Nasilony wydech powoduje wzrost ciśnienia w klatce piersiowej i ucisk na serce, naczynia krwionośne i tkankę płucną — krew z naczyń krążenia płucnego, zgromadzona podczas wykonanego wcześniej głębokiego wdechu, przemieszcza się do serca, co powoduje chwilowy wzrost rzutu lewej komory (CO, <i>cardiac output</i>), skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi (DBP, <i>diastolic blood pressure</i>) oraz całkowitego oporu naczyniowego (TPR, <i>total peripheral resistance</i>). Gwałtowne zwiększenie ciśnienia w klatce piersiowej i stopniowe narastanie TPR są przyczyną wzrostu obciążenia następczego lewej komory (<i>afterload</i>) i obniżenia podatności tętnic
Faza II	Utrzymujące się zwiększone ciśnienie w klatce piersiowej utrudnia powrót żylny krwi do serca. Zmniejszenie wartości obciążenia wstępnego (<i>preload</i>) i objętości późnorozkurczowej prowadzi do spadku objętości wyrzutowej (SV, <i>stroke volume</i>), obniżenia SBP, średniego BP oraz ciśnienia tętna (PP, <i>pulse pressure</i>). Jednocześnie dochodzi do dalszego przyspieszenia HR związanego z odbarczeniem BR i narastającą aktywacją współczulną. Odruchowy skurcz naczyń normalizuje BP na poziomie wyższym niż przed VM. Wzrost TPR jest wynikiem jednoczesnego zwiększenia napięcia układu współczulnego i utrzymującego się dodatniego ciśnienia w klatce piersiowej
Faza III	Wydech prowadzi do stopniowego spadku ciśnienia w klatce piersiowej, co przyczynia się do nagłego zmniejszenia TPR i obciążenia następczego oraz normalizacji podatności tętniczej. Czynność serca ulega dalszemu przyspieszeniu — początkowo wtórnie do odbarczenia BR, a następnie jako następstwo uruchomienia odruchu Bainbridge'a, gdy prawy przedsionek ulega rozciąganiu przez powracającą krew zgromadzoną w naczyniach żylnych w czasie VM
Faza IV (po zakończeniu natężonego wydechu)	Zwiększenie BP powoduje chwilowe, względne „nadcisnienie” (<i>hypertensive overshoot</i>) pobudzające BR i powodujące odruchowe zwolnienie HR. Dochodzi do normalizacji BP, PP, SV, podatności tętniczej i obciążenia następczego. Podwyższone wartości CO i zmniejszony TPR mogą utrzymywać się jeszcze kilkanaście sekund po wydechu

wskaźników większe trudności z określeniem wartości BRS wystąpiły wśród pacjentów z frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF, *left ventricular ejection fraction*) < 40% i u osób ze znacznie obniżoną BRS ocenianą w teście z fenylefryną. Pomimo swojej prostoty VM ma zatem ograniczone zastosowanie kliniczne u pacjentów z zaawansowaną chorobą serca [5].

Metoda z użyciem komory szyjnej (neck chamber)

Metoda ta umożliwia ocenę reaktywności BR zlokalizowanych w kłębkach szyjnych, pobudzanych niezależnie od systemowych zmian BP. Polega ona na mechanicznym podnoszeniu i obniżaniu ciśnienia w okolicy szyi, co wpływa na ciśnienie transmuralne w zlokalizowanych tam naczyniach. Wzrost ciśnienia w komorze jest rejestrowa-

ny przez receptory jako obniżenie BP w naczyniach i wyzwała odpowiedź odruchową polegającą na wyłączeniu wpływu nerwu błędnego oraz zwiększeniu aktywacji współczulnej, prowadzącej do wzrostu BP i HR. Obniżenie ciśnienia w komorze (w zakresie: od -7 mm Hg do -40 mm Hg) powoduje efekt odwrotny — spadek BP i częstości HR. Jednak metoda ta, dość trudna i niekomfortowa dla badanego, pomimo mniejszej inwazyjności w porównaniu z testami z użyciem środków farmakologicznych, jest stosowana wyłącznie w badaniach eksperymentalnych [5].

ANALIZA SPONTANICZNYCH OSCYLACJI CIŚNIENIA TĘTNICZEGO I ODSTĘPÓW RR

Zakładając, że BR są aktywowane nie tylko przez nagłe zmiany BP, ale również przez jego niewielkie fluktuacje, opracowano techniki komputerowe pozwalające analizo-

wać odruch z BR na podstawie spontanicznych oscylacji BP i HR metodą *beat-to-beat*. Badanie trwa 5–10 minut i przeprowadza się je w pozycji leżącej, podczas spontanicznego lub narzuconego rytmu oddychania. Analiza oparta jest na dwóch metodach: sekwencyjnej i spektralnej [5].

■ **Metoda sekwencyjna**

Metoda sekwencyjna została po raz pierwszy opisana przez Paratiego i wsp. w 1988 roku [17]. Polega ona na wyodrębnieniu z ciągłych zapisów EKG i SBP minimum 3 sekwencji cykli pracy serca, w trakcie których odnotowano wzrost lub spadek SBP o minimum 1 mm Hg, z jednoczesnym wydłużeniem lub skróceniem odstępów RR o min. 4 ms. Dla każdej wyodrębnionej sekwencji wyznacza się kąty nachylenia prostych regresji przedstawiające liniowe zależności między odstępami RR i wartościami SBP [2].

■ **Metoda analizy spektralnej**

Ocena BRS za pomocą analizy spektralnej oparta jest na koncepcji, że każda spontaniczna oscylacja BP wywołuje oscylację w zakresie tych samych częstotliwości odstępów RR, będącą wyrazem aktywności BR tętniczych. Wiele badań wykazało zmienność oscylacji wartości odstępów RR i BP w zakresie następujących widm częstotliwości: HF (*high frequency*) — wysokie częstotliwości (0,15–0,4 Hz) i LF (*low frequency*) — niskie częstotliwości (0,04–0,15 Hz) [5].

Ta metoda oceny BRS polega na wykorzystaniu zależności między wartościami mocy widma w zakresie określonych częstotliwości otrzymanych z analizy spektralnej zmienności HR (HRV, *heart rate variability*) i zmienności BP (BPV, *blood pressure variability*). Miarą BRS jest tak zwany współczynnik α , czyli stosunek mocy widma oscylacji odstępów RR do mocy widma oscylacji SBP w wybranym zakresie częstotliwości [2, 5]. Są to metody proste, nieinwazyjne i tanie. Pozwalają na szczegółową analizę interakcji

między funkcją BR a modulacją parametrów sercowo-naczyniowych przez czynniki zewnętrzne. Uznawane są za metody wiarygodne i porównywalne z testem z fenylefryną, lecz w pojedynczych przypadkach obserwowano dość istotne rozbieżności. Podkreśla się jednak, że różnice te mogą wynikać z założeń metodycznych: w teście z fenylefryną oceniana jest odpowiedź na silny bodziec tensyjny — szybki wzrost BP, w metodach spektralnych ocenia się niewielkie oscylacje HR związane ze zmiennością BP. W czasie odpowiedzi wagalnej na fenylefrynę nie bez znaczenia jest również udział innych aktywowanych receptorów.

Techniki te mają ograniczone zastosowanie u osób z migotaniem przedsionków, licznymi nadkomorowymi i komorowymi zaburzeniami rytmu serca, ciężką niewydolnością serca (możliwość istotnego upośledzenia zdolności do modulacji BP). Do prawidłowego wyliczenia współczynnika α konieczne jest uzyskanie minimum 3 minut dobrej jakości zapisu HR i BP, co w niektórych stanach klinicznych (istotna duszność, pobudzenie pacjenta, wzmożona potliwość) może być utrudnione.

Nie ustalono dotychczas jednoznacznych wartości referencyjnych współczynnika α , ale w wykonanych do tej pory badaniach jego wartość była zróżnicowana [5]. Wyższe wartości obserwowano u osób zdrowych: α (LF) 6,6–15,4, α (HF) 8,6–25,1, niższe u chorych po zawale serca: α (LF) 10,3–12,8, α (HF) 9,8–13,4 oraz z niewydolnością serca α (LF) 3,5–10,5, α (HF) 7,1–7,4 [18–23]. Określenie wartości referencyjnych parametrów oceny BRS metodą spektralną i sekwencyjną wymaga dalszych badań (ryc. 4).

ZNACZENIE KLINICZNE OCENY CZUŁOŚCI BARORECEPTORÓW

Pierwsza wzmianka na temat wartości prognostycznych analizy BRS pochodzi z eksperymentalnych obserwacji prowadzonych na modelu zwierzęcym. W badaniach wyko-

**”
Szczególną uwagę
zwraca się na możliwość
wykorzystania oceny BRS
w identyfikacji pacjentów
wymagających pilnego
wszczepienia ICD
w prewencji nagłego
zgonu sercowego**



Rycina 4. Przykładowe wyniki oceny BRS u: osoby zdrowej — BRS prawidłowa; u chorego z niewydolnością serca — BRS istotnie obniżona. Ocena sekwencyjna (*sequence-BRS*): w kolejnych kolumnach: RRI v. SBP, RRI v. MBP, RRI v. DBP; ocena spektralna: współczynniki *alfa* [LF]/*alfa* [HF] w prawym dolnym rogu rysunków.

nanych na grupie psów, u których ostre niedokrwienie mięśnia sercowego było indukowane wykonaniem submaksymalnego wysiłku, zaobserwowano, że 30 dni po przebytych zawale serca kontrola HR przez odruch z BR była upośledzona u > 70% zwierząt, a zaburzenia rytmu serca zakończone zgonem występowały w tej grupie znacznie częściej. Ryzyko pojawienia się migotania komór

(VF, *ventricular fibrillation*) było odwrotnie proporcjonalne do wartości BRS [4, 24, 25].

Próby eksperymentalne znalazły swoje odzwierciedlenie w badaniu *Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction* (ATRAMI), którego wyniki zostały opublikowane w *Lancet* w 1998 roku. W badaniu tym oceniano przydatność kliniczną pomiarów BRS w ocenie ryzyka u pacjentów po przebytych zawale serca. Na podstawie analizy prawie 1300 przypadków, obejmujących pacjentów < 80. roku życia, wykazano, że upośledzony odruch z nerwu błędnego, określony jako zmniejszenie BRS < 3 ms/mm Hg, był istotnym czynnikiem predykcyjnym całkowitej śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych (RR, *relative risk* -2,8; 95% CI 1,40-6,16), niezależnie od innych uznanych czynników ryzyka (upośledzenia funkcji lewej komory, ilości dodatkowych pobudeń komorowych/godzinę). Współwystępowanie upośledzonej funkcji lewej komory i obniżonej wartości BRS znacznie zwiększa siłę predykcyjną każdego parametru ocenianego osobno. Ryzyko związane ze znacznym upośledzeniem BRS było wyższe u młodszych pacjentów (< 65. rż.), w porównaniu z osobami w starszym wieku [26].

Szeroki przedział wartości BRS, stwierdzony w dużej populacji pacjentów po zawale serca, może sugerować, że na czynność układu autonomicznego mogą mieć wpływ również uwarunkowania genetyczne [27]. Tank i wsp. udowodnili dziedziczne uwarunkowania BRS u bliźniaków [28]. W badaniu populacyjnym przeprowadzonym przez Ylitalo i wsp., wykazano, że polimorfizm w regionie promotora i w regionie kodującym gen syntazy aldosteronu ma wpływ na BRS [29]. W badaniu Schwartza i wsp., opublikowanym w 2008 roku, wysunięto interesującą koncepcję, że uwarunkowana genetycznie tendencja do wyższych wartości BRS może się wiązać z większą skłonnością do wystąpienia zagrażających życiu arytmii w zespole wydłużonego zespołu QT (LQTS, *long QT*

syndrome) u pacjentów z mutacjami w genie kodującym podjednostki kanału potasowego odpowiedzialnego za powstanie prądu potasowego I_{Ks} [30]. Niewątpliwie temat ten wymaga jednak dalszych badań.

La Rovere i wsp. analizowali kliniczną przydatność BRS u wyodrębnionych pacjentów uczestniczących w badaniu ATRAMI, spełniających jednocześnie kryteria określone w badaniu MADIT-II. Wśród 70 pacjentów z LVEF < 30%, 28 osób miało również zmniejszoną wartość BRS. Z grupy 19 pacjentów, którzy zmarli z przyczyn sercowo-naczyniowych w ciągu kolejnych 2 lat, 11 osób charakteryzowało się zmniejszoną LVEF, a u 8 z nich stwierdzono znacznie obniżoną BRS (< 3 ms/mm Hg) na początku badania. Natomiast wśród pacjentów z prawidłową BRS (> 6 ms/mm Hg), stanowiących około 20% badanej populacji, nie stwierdzono poważnych zaburzeń rytmu serca i przypadków nagłej śmierci sercowej w okresie obserwacji [5]. Ocena BRS jako czynnika prognostycznego była również przedmiotem badań u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca. W badaniu przeprowadzonym przez Mortarę i wsp., obejmującym 282 pacjentów z niewydolnością serca, obniżona wartość BRS (< 1,3 ms/mm Hg), oceniana na podstawie testu z fenylefryną, okazała się niezależnym czynnikiem predykcyjnym zgonu sercowego i konieczności pilnej transplantacji serca, z jednoczesnym uwzględnieniem znanych czynników ryzyka, do których należą: klasa NYHA, LVEF, odstęp RR i maksymalne zużycie tlenu podczas wysiłku fizycznego — VO_{2max} (HR, *hazard ratio*: 2,0; 95% CI: 1,06–3,48) [31].

Analiza widmowa umożliwia dodatkowo ocenę równowagi i zaangażowanie poszczególnych składowych AUN. Obrazuje również istotny udział oddechu w zachowaniu synchronizacji czynności hemodynamicznej. Halamek i wsp. [32], odwołując się do wartości funkcji przejścia (TF, *transfer function*),

dowiedli, że jej stabilność jest warunkiem efektywnej, w tym także prowadzonej za pośrednictwem baroreceptorów, neuroregulacji układu krążenia i identyfikuje chorych zagrożonych wystąpieniem nagłego zgonu sercowego. Co więcej, okazało się, że wiarygodność prowadzonych analiz zależy od rytmu oddechu, osiągając najwyższe wartości w zakresie częstotliwości odpowiadającej pasmu LF, czyli 6 oddechów/minutę. W opinii Dwaina Eckberga [33], to głównie oddech za pośrednictwem mechanizmów nerwowo-krążeniowych, a nie aktywność baroreceptorów, pełni rolę czynnika gwarantującego zachowanie stabilności układu krążenia poprzez zapewnienie koherencji między ciśnieniem tętniczym a rytmem serca.

Szczególną uwagę zwraca się na możliwość wykorzystania oceny BRS w identyfikacji pacjentów wymagających pilnego wszczęcia kardiowertera–defibrylatora (ICD, *implantable cardioverter-defibrillator*) w prewencji nagłego zgonu sercowego. Wiadomo że profilaktyczna implantacja ICD poprawia całkowite przeżycie u pacjentów ze zmniejszoną LVEF w przebiegu choroby wieńcowej lub innych schorzeń kardiologicznych, co zostało potwierdzone w badaniach MADIT-I (*Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial*), MUSTT (*Multicenter Unsustained Tachycardia Trial*), MADIT-II (*Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II*), SCD-HeFT (*Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial*) [34–37]. Mimo to identyfikacja pacjentów obciążonych zwiększonym ryzykiem, oparta wyłącznie na wartości LVEF, pozostaje sprawą dyskusyjną i otwiera pole do poszukiwań innych parametrów mogących usprawnić proces identyfikacji takich osób [5].

Wśród pacjentów po zawale serca, z obniżoną LVEF i bez nieutrwalonych częstoskurczów komorowych (nsVT, *nonsustained ventricular tachycardia*), określonych w badaniach MADIT-I i MUSTT jako pacjenci niskiego ryzyka, na podstawie stwierdzonej



W świetle obecnego stanu wiedzy i obowiązujących wytycznych odruch z BR tętniczych jest ważnym elementem neuronalnej regulacji funkcji układu sercowo-naczyniowego, a jego ocena ma znaczenie kliniczne w wielu chorobach układu krążenia

prawidłowej lub zmniejszonej wartości BRS wyodrębniono dwie podgrupy chorych różniące się śmiertelnością z przyczyn sercowo-naczyniowych ocenianą w okresie 2 lat. Wśród osób z prawidłowymi wartościami BRS wskaźnik ten wynosił 4,6%, u osób z upośledzoną BRS 18% ($p = 0,01$). Wyniki powyższych badań sugerują, że ocena BRS może być przydatna w stratyfikacji wskazań do implantacji ICD. Za wymagających pilnego zabezpieczenia przez zgonem arytmicznym należałoby uznać pacjentów ze znacznie upośledzoną równowagą autonomiczną. Z drugiej zaś strony prawidłowa BRS mogłaby sugerować możliwość odroczenia i weryfikacji zasadności zabiegu. Należy bowiem zauważyć, że część chorych ze wskazaniami do wszczęcia ICD, określona na podstawie wyników badania MADIT-II, nie odnosi korzyści z takiej strategii postępowania. Uwzględnienie oceny BRS prawdopodobnie mogłoby zredukować liczbę wszczepianych urządzeń u osób z dobrze zachowaną funkcją układu autonomicznego, ograniczając narażenie na niepożądane działania zabiegu [5].

Wyniki powyższych badań stały się podstawą sformułowania uznanych zaleceń wykorzystania BRS w praktyce klinicznej. Zgodnie z wytycznymi *American College of Cardiology*, *American Heart Association* i *European Society of Cardiology* z 2006 roku, dotyczącymi postępowania w komorowych zaburzeniach rytmu i zapobiegania nagłej śmierci sercowej, ocena BRS — obok EKG uśrednionego sygnału (SAECG, *signal-averaged ECG*), HRV i turbulencji rytmu serca (HRT, *heart rate turbulence*) — może ułatwiać rozpoznanie i stratyfikację ryzyka u chorych z komorowymi zaburzeniami rytmu (VA, *ventricular arrhythmia*) lub obciążonych ryzykiem wystąpienia VA zagrażających życiu (klasa zalecenia — IIb, stopień wiarygodności danych — B) [38].

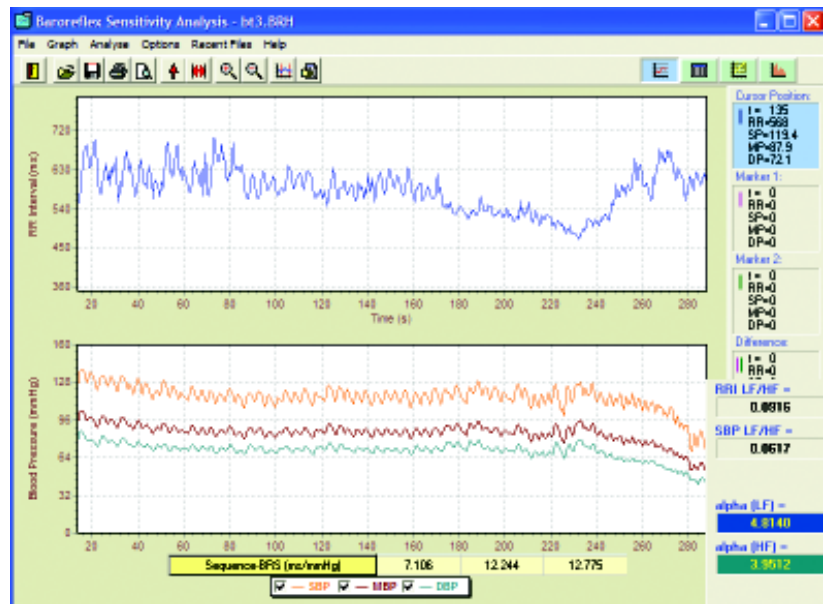
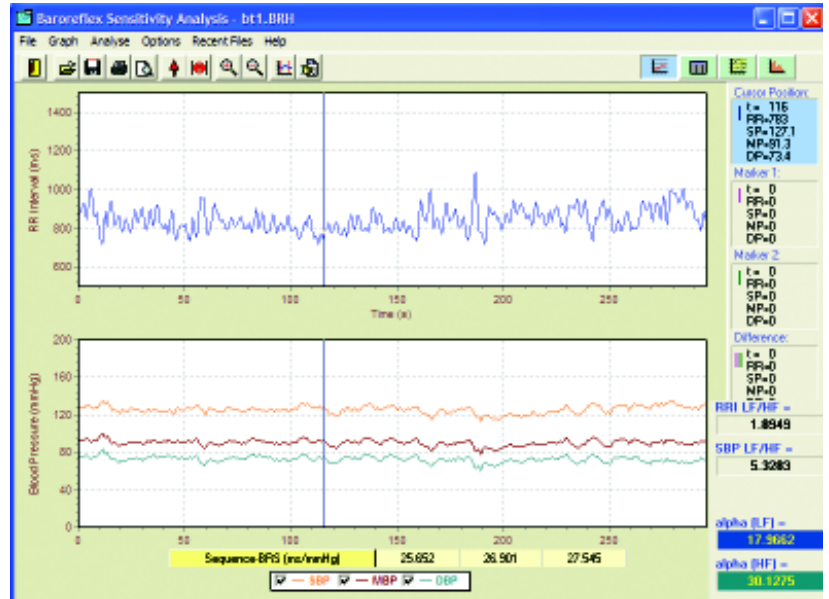
Warto zwrócić uwagę, że próby oceny funkcji BR są również podejmowane w przypadku osób z omdleniami wazowagalnymi/

/neurokardiogennymi (VVS, *vasovagal syncope*; NCS, *neurocardiogenic syncope*). Flevari i wsp. oceniali funkcję BR niskociśnieniowych (receptorów sercowo-płucnych) i wysokociśnieniowych (BR tętnicznych łuku aorty i zatok szyjnych) w przebiegu pionizacji u osób z VVS. U pacjentów z wazodepresyjnym typem omdleń zmienność przepływu krwi przedramienia (FBF, *forearm blood flow*), zależna od receptorów niskociśnieniowych, jest znacznie upośledzona i dochodzi do obniżenia jej wartości o nie więcej niż 10%, podczas gdy w grupie kontrolnej o około 45–50%. U pacjentów z typem kardio-depresyjnym wartości FBF podlegały znacznym wahaniom w ciągu całego badania, nie osiągając stabilizacji charakterystycznej dla grupy kontrolnej. U żadnego z pacjentów z omdleniami wazowagalnymi nie obserwowano korelacji pomiędzy wartościami BRS i zmianą FBF, stanowiącej wykładnik korelacji między aktywnością BR wysoko- i niskociśnieniowych. Jej brak może być jedną z przyczyn reakcji omdleniowej. Należy również podkreślić spostrzeżenia autorów, że powyższe mechanizmy funkcjonują prawidłowo do około 10 minut po pionizacji, dopiero później dochodzi do aktywacji innych mechanizmów neurohumoralnych prawdopodobnie zakłócających BRS [39]. Wyniki badań prowadzonych u osób zdrowych i pacjentów z zaburzeniami tolerancji ortostaticznej sugerują, że jednym z mechanizmów adaptacyjnych do pozycji stojącej jest zmniejszenie BRS wysokociśnieniowych (określane mianem „resetu baroreceptorów”, czyli podwyższenia progu ich pobudliwości w zakresie wyższych wartości BP), co zapobiega aktywacji układu przywspółczulnego w sytuacji, gdy istnieje ryzyko hipoperfuzji OUN i omdlenia [40]. Kamiya i wsp. zaobserwowali, że podobnie statyczny wysiłek fizyczny w trakcie testu zacisku dłoni (SHT, *static handgrip test*), w warunkach stabilnych wartości HR i BP, powoduje desensytyzację BR i w rezultacie wzrost wykładni-

ków aktywności układu współczulnego: BP, HR, obwodowego oporu naczyniowego (PVR, *peripheral vascular resistance*) i aktywności nerwów współczulnych dochodzących do mięśni szkieletowych (MSNA, *muscle sympathetic nerve activity*) [41]. W mechanizmie omdlenia z destabilizacją nie tylko HR ale i BP mogą zachodzić zjawiska przeciwne: „odhamowanie” BR wysokociśnieniowych, ich ponownego uwrażliwienie na niższe wartości BP oraz wygórowana reakcja odruchowa, której efektem jest zahamowanie wpływu układu współczulnego, nadmierna stymulacja wagalna, bradykardia z hipotonią i w konsekwencji utrata przytomności [42]. Biorąc pod uwagę przedstawione wyniki badań, należy przypuszczać, że zaburzenie funkcji adaptacyjnej BR jest jednym z istotnych elementów złożonego patomechanizmu VVS, ale poznanie tych zjawisk i ich zróżnicowania wymaga dalszych badań.

PODSUMOWANIE

W świetle obecnego stanu wiedzy i obowiązujących wytycznych odruch z BR tętnicznych jest ważnym elementem neuronalnej regulacji funkcji układu sercowo-naczyniowego, a jego ocena ma znaczenie kliniczne w wielu chorobach układu krążenia. Począwszy od pierwszych prób przy użyciu metod wykorzystujących dożylne podawanie leków wazoaktywnych, do dziś opracowano wiele różnorodnych metod oceniających BRS. Ich dostępność oraz przydatność kliniczna jest zróżnicowana, ponadto należy podkreślić, że żadna z tych metod nie jest wolna od ograniczeń. Nadal pozostają również niezdefiniowane istotne prognostycznie wartości odcięcia BRS w różnych stanach klinicznych. Wydaje się, że ośrodki dysponujące doświadczeniem w ocenie BRS (zwłaszcza metodami nieinwazyjnymi) powinny brać pod uwagę



Rycina 5. Przykładowe wyniki oceny BRS u osoby z omdleniami wazowagalnymi: w pozycji leżącej BRS prawidłowa; w okresie przed omdleniem BRS istotnie obniżona. Ocena sekwencyjna (*sequence-BRS*): w kolejnych kolumnach: RRI v. SBP, RRI v. MBP, RRI v. DBP; ocena spektralna: współczynniki *alfa* [LF]/*alfa* [HF] w prawym dolnym rogu rysunków

jej stosowanie w wybranych przypadkach klinicznych oraz podejmować badania naukowe mające na celu poszerzenie stanu wiedzy na temat udziału dysfunkcji BR w patogenezie schorzeń układu krążenia.

PIŚMIENNICTWO

1. Gielerak G. Neurokardiologia — współczesna dziedzina zaawansowanych badań nad podłożem arytmii i nagłego zgonu sercowego. *Kardiol Pol.* 2007; 65 (6): 709–714.
2. Rydlewska A., Ponikowska B., Borodulin-Nadziejka L. i wsp. Ocena aktywności autonomicznego układu nerwowego związanej z odruchową regulacją układu sercowo-naczyniowego i oddechania. *Kardiol. Pol.* 2010; 68 (8): 951–957.
3. Papaioannou V.E. Heart rate variability, baroreflex function and heart rate turbulence: possible origin and implications. *Hellenic J. Cardiol.* 2007; 48 (5): 278–289.
4. Billman G.E., Schwartz P.J., Stone H.L. Baroreceptor reflex control of heart rate: A predictor of sudden death. *Circulation* 1982; 66: 874–880.
5. La Rovere M.T., Pinna G. D., Raczak G. Baroreflex Sensitivity: Measurement and Clinical Implications. *Ann. Noninvasive Electrocardiol.* 2008; 13 (2): 191–207.
6. Okutucu S., Oto A. Risk stratification in nonischemic dilated cardiomyopathy: Current perspectives. *Cardiol. J.* 2010; 17 (3): 219–229.
7. Guimarães G.V., Belli J.F., Bacal F. i wsp. Behavior of central and peripheral chemoreflexes in heart failure. *Arq. Bras. Cardiol.* 2011; 96 (2): 161–167.
8. Smyth H.S., Sleight P., Pickering G.W. Reflex regulation of arterial pressure during sleep in man. A quantitative method of assessing baroreflex sensitivity. *Circ Res.* 1969; 24 (1): 109–121.
9. Mortara A., La Rovere M.T., Pinna G.D. i wsp. Arterial baroreflex modulation of heart rate in chronic heart failure: clinical and hemodynamic correlates and prognostic implications. *Circulation* 1997; 96 (10): 3450–3458.
10. Krauze T., Guzik P., Wysocki H. Zastosowanie próby Valsalvy w ocenie układu krążenia. *Folia Cardiol.* 2006; 13 (2): 101–107.
11. Airaksinen K.E., Hartikainen J.E., Niemelä M.J. i wsp. Valsalva manoeuvre in the assessment of baroreflex sensitivity in patients with coronary artery disease. *Eur. Heart J.* 1993; 14 (11): 1519–1523.
12. Palmero H.A., Caeiro T.F., Iosa D.J., Bas J. Baroreceptor reflex sensitivity index derived from Phase 4 of the Valsalva maneuver. *Hypertension* 1981; 3: II 134–II 137.
13. Smith S.A., Stallard T.J., Salih M.M., Littler W.A. Can sinoaortic baroreceptor heart rate reflex sensitivity be determined from phase IV of the Valsalva manoeuvre? *Cardiovasc. Res.* 1987; 21 (6): 422–427.
14. Goldstein D.S., Horwitz D., Keiser H.R. Comparison of techniques for measuring baroreflex sensitivity in man. *Circulation* 1982; 66 (2): 432–439.
15. Trimarco B., Volpe M., Ricciardelli B. i wsp. Valsalva maneuver in the assessment of baroreflex responsiveness in borderline hypertensives. *Cardiology* 1983; 70 (1): 6–14.
16. Raczak G., la Rovere M.T., Pinna G.D. i wsp. Assessment of baroreflex sensitivity in patients with preserved and impaired left ventricular function by means of the Valsalva manoeuvre and the phenylephrine test. *Clin. Sci (Lond).* 2001; 100 (1): 33–41.
17. Parati G., Di Rienzo M., Bertinieri G. i wsp. Evaluation of the baroreceptor-heart rate reflex by 24-hour intra-arterial blood pressure monitoring in humans. *Hypertension* 1988; 12 (2): 214–222.
18. Davies L.C., Francis D., Jurák P. i wsp. Reproducibility of methods for assessing baroreflex sensitivity in normal controls and in patients with chronic heart failure. *Clin. Sci (Lond)* 1999; 97: 515–522.
19. Maestri R., Pinna G.D., Mortara A. i wsp. Assessing baroreflex sensitivity in post-myocardial infarction patients: Comparison of spectral and phenylephrine techniques. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1998; 31: 344–351.
20. Pitzalis M.V., Mastropasqua .F., Passantino A. i wsp. Comparison between noninvasive indices of baroreceptor sensitivity and phenylephrine method in post-myocardial infarction patients. *Circulation* 1998; 97: 1362–1367.
21. Pinna G.D., Maestri R., Capomolla S. i wsp. Applicability and clinical relevance of the transfer function method in the assessment of baroreflex sensitivity in heart failure patients. *J Am. Coll. Cardiol.* 2005; 46: 1314–1321.
22. Tank .J., Baeviski R.M., Fender A. i wsp. Reference values of indices of spontaneous baroreceptor reflex sensitivity. *Am. J. Hypertens.* 2000; 13: 268–275.
23. Gerritsen J., TenVoorde B.J., Dekker J.M. i wsp. Baroreflex sensitivity in the elderly: Influence of age, breathing and spectral methods. *Clin. Sci (Lond)* 2000; 99: 371–381.
24. Schwartz P.J., Billman G.E., Stone H.L. Autonomic mechanisms in ventricular fibrillation induced by myocardial ischemia during exercise in dogs with healed myocardial infarction. An experimental preparation for sudden cardiac death. *Circulation* 1984; 69 (4): 790–800.
25. Schwartz P.J., Vanoli E., Stramba-Badiale M. i wsp. Autonomic mechanisms and sudden death. New insights from analysis of baroreceptor reflexes in conscious dogs with and without a myocardial infarction. *Circulation* 1988; 78 (4): 969–979.
26. La Rovere M.T., Bigger J.T. Jr, Marcus F.I. i wsp. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators. *Lancet* 1998; 351: 478–484.
27. Schwartz P.J., La Rovere M.T. ATRAMI: a mark in the quest for the prognostic value of autonomic markers. *Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction. Eur. Heart J.* 1998; 19 (11): 1593–1595.

28. Tank J., Jordan J., Diedrich A. i wsp. Genetic influences on baroreflex function in normal twins. *Hypertension* 2001; 37 (3): 907–910.
29. Ylitalo A., Airaksinen K.E., Hautanen A. i wsp. Baroreflex sensitivity and variants of the renin angiotensin system genes. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000; 35 (1): 194–200.
30. Schwartz P.J., Vanoli E., Crotti L. i wsp. Neural control of heart rate is an arrhythmia risk modifier in long QT syndrome. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 51 (9): 920–929.
31. Mortara A., La Rovere M.T., Pinna G.D. i wsp. Arterial baroreflex modulation of heart rate in chronic heart failure: clinical and hemodynamic correlates and prognostic implications. *Circulation* 1997; 96 (10): 3450–3458.
32. Halamek J., Kara T., Jurák P. i wsp. Variability of phase shift between blood pressure and heart rate fluctuations. A marker of short-term circulation control. *Circulation* 2003; 108: 292–297.
33. Eckberg D.L. The human respiratory gate. *J. Physiol.* 2003; 548: 339–352.
34. Moss A.J., Hall W.J., Cannom D.S. i wsp. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. *N. Engl. J. Med.* 1996; 335 (26): 1933–1940.
35. Buxton A.E., Lee K.L., DiCarlo L. i wsp. Electrophysiologic testing to identify patients with coronary artery disease who are at risk for sudden death. Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342 (26): 1937–1945.
36. Moss A.J., Zareba W., Hall W.J. i wsp. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II Investigators. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346 (12): 877–883.
37. Bardy G.H., Lee K.L., Mark D.B. i wsp. Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) Investigators. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352 (3): 225–237.
38. Zipes D.P., Camm A.J., Borggrefe M. i wsp. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death). *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006; 48: e247–e346.
39. Flevari P.P., Livanis E.G., Theodorakis G.N. i wsp. Baroreflexes in vasovagal syncope: two types of abnormal response. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2002; 25 (9): 1315–1325.
40. Mosqueda-Garcia R., Furlan R., Fernandez-Violante R. i wsp. Sympathetic and baroreceptor reflex function in neurally mediated syncope evoked by tilt. *J. Clin. Invest.* 1997; 99: 2736–2744.
41. Kamiya A., Michikami D., Fu Q. i wsp. Static hand-grip exercise modifies arterial baroreflex control of vascular sympathetic outflow in humans. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2001; 281: R1134–R1139.
42. Julu P.O.O., Cooper V.L., Hansen S., Hainsworth R. Cardiovascular regulation in the period preceding vasovagal syncope in conscious humans. *J. Physiol* 2003; 549.1: 299–311.