

**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ Π. Ε. ΒΑΡΔΑΣ

**ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΚΟΧΙΑΔΑΚΗΣ
ΙΑΤΡΟΣ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΟΣ**

**Η ΣΥΜΒΟΛΗ ΤΗΣ ΔΟΚΙΜΑΣΙΑΣ ΑΝΑΚΛΙΣΕΩΣ ΣΤΗ
ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΑΝΕΞΗΓΗΤΗΣ ΚΑΡΔΙΑΚΗΣ
ΣΥΓΚΟΠΗΣ**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΗΡΑΚΛΕΙΟ 1997

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΡΩΤΟ ΚΕΦΑΛΑΙΟ

Εισαγωγή και αντικείμενα της μελέτης

ΔΕΥΤΕΡΟ ΚΕΦΑΛΑΙΟ

Συγκοπή

- Ορισμός
- Παθοφυσιολογία
- Ταξινόμηση
- Διαγνωστική εκτίμηση
- Προσέγγιση στην εκτίμηση

ΤΡΙΤΟ ΚΕΦΑΛΑΙΟ

Σύνδρομο κακοήθους παρασυμπαθητικοτονίας ή νευροκαρδιογενής συγκοπή

ΤΕΤΑΡΤΟ ΚΕΦΑΛΑΙΟ

Μεταβλητότητα της καρδιακής συχνότητας - Μέθοδοι ανάλυσης

ΠΕΜΠΤΟ ΚΕΦΑΛΑΙΟ

Δοκιμασία ανακλίσεως: Η ευαισθησία, η ειδικότητα και η αναπαραγωγιμότητα της μεθόδου στην διερεύνηση συγκοπτικών ασθενών

ΕΚΤΟ ΚΕΦΑΛΑΙΟ

Μελέτη της συμπεριφοράς του Αυτόνομου Νευρικού Συστήματος κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας ανακλίσεως σε ασθενείς με συγκοπή παρασυμπαθητικοτονικής αρχής

ΕΒΔΟΜΟ ΚΕΦΑΛΑΙΟ

Η αναπαραγωγιμότητα της δοκιμασίας ανακλίσεως σε ασθενείς με παρασυμπαθητικοτονική συγκοπή και η συσχέτιση της με τις διακυμάνσεις του τόνου του Αυτόνομου Νευρικού Συστήματος

ΟΓΔΟΟ ΚΕΦΑΛΑΙΟ

Περίληψη και γενικά συμπεράσματα

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Ευχαριστίες

Η παρουσιαζόμενη διδακτορική διατριβή σχεδιάστηκε και ολοκληρώθηκε στην Καρδιολογική Κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Κρήτης.

Μολονότι ο σχεδιασμός και το μεγαλύτερο μέρος της παρουσιαζόμενης εργασίας υπήρξε προσωπικό μου έργο, θεωρώ χρέος μου να επισημάνω ότι στην ολοκλήρωση της μελέτης υπήρξε αμέριστη συμπαράσταση και συμμετοχή εκ μέρους πολλών μελών της κλινικής μας, τους οποίους θερμά ευχαριστώ.

Ιδιαίτερος επιθυμώ να ευχαριστήσω τον Διευθυντή της Κλινικής, Καθηγητή κ. Π. Ε. Βάρδα, όχι μόνο για την αμέριστη συμπαράστασή του στην παρούσα μελέτη, αλλά και διότι έχει συμβάλλει αποφασιστικά στη διαμόρφωση ενός ακαδημαϊκού και ερευνητικού περιβάλλοντος, όπου διαμορφώθηκε και αναπτύχθηκε αντίστοιχα και η δική μου ακαδημαϊκή παρουσία.

Τους αγαπητούς μου συναδέλφους κ.κ. Στ. Χρυσοστομάκη, Φρ. Παρθενάκη, Εμ. Μανιό, Ε. Σημαντηράκη, Ε. Σκαλίδη, Ε. Κανουπάκη, Ν. Ηγουμενίδη επίσης θερμά ευχαριστώ γιατί υπήρξαν πάντοτε πρόθυμοι και ευχάριστοι στην συνεργασία μας.

Ακόμη ευχαριστώ το νοσηλευτικό προσωπικό της κλινικής μας για την αμέριστη συμπαράσταση του στο έργο μου, καθώς επίσης και τις κ. Β. και Κ. Αθανασάκη για την πολύτιμη γραμματειακή τους υποστήριξη.

Τέλος, επιθυμώ να ευχαριστήσω όλους τους ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη αυτή, καθώς υπήρξαν πάντοτε πρόθυμοι και ευγενικοί στη συνεργασία μας.

ΠΡΩΤΟ ΚΕΦΑΛΑΙΟ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΚΕΙΜΕΝΑ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Ένας σημαντικός αριθμός μελετών έχει δείξει ότι η δοκιμασία ανακλίσεως (tilting test) μπορεί να είναι χρήσιμη μέθοδος για την αποκάλυψη υπότασης ή/και βραδυκαρδίας λόγω κακοήθους παρασυμπαθητικοτονίας σε ασθενείς με συγκοπτικά επεισόδια άγνωστης αρχής.

Ωστόσο επειδή η δοκιμασία ανακλίσεως έχει προσφάτως χρησιμοποιηθεί σαν διαγνωστική δοκιμασία, δεν υπάρχει γενική συμφωνία για το ακριβές πρωτόκολλο που θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί, με αποτέλεσμα και η ευαισθησία της μεθόδου να διαφέρει ανάμεσα στις δημοσιευμένες μελέτες.

Το σύνδρομο κακοήθους παρασυμπαθητικοτονίας ή νευροκαρδιογενής συγκοπή, ή απλά παρασυμπαθητικοτονική συγκοπή έχει προσελκύσει το ερευνητικό ενδιαφέρον τα τελευταία χρόνια, καθώς συμβαίνει σε ικανό αριθμό ατόμων και ο παθοφυσιολογικός της μηχανισμός είναι κατά μεγάλο μέρος αδιευκρίνιστος. Ο ρόλος του αυτόνομου νευρικού συστήματος (ΑΝΣ) φαίνεται να είναι σημαντικός δεν έχει ωστόσο κατανοηθεί πλήρως.

Η δοκιμασία ανακλίσεως συμβάλλει αναμφισβήτητα στην μελέτη του προβλήματος αυτού, καθώς μπορεί να αναπαράγει τη συγκοπή υπό ελεγχόμενες συνθήκες. Επιτρέπει έτσι λεπτομερή μελέτη των αιμοδυναμικών και ηλεκτροκαρδιογραφικών αλλαγών, καθώς επίσης και των αλλαγών στο ΑΝΣ την ώρα της συγκοπής.

Στη παρούσα μελέτη χρησιμοποιήσαμε τη δοκιμασία ανάκλισης με ισοπροτερενόλη μετά το τέλος μιας απλής 45λεπτης δοκιμασίας, για να εκτιμήσουμε αφ' ενός μεν τη διαγνωστική ικανότητα της μακράς δοκιμασίας (ευαισθησία, ειδικότητα, αναπαραγωγιμότητα) και εφ' ετέρου να εξετάσουμε εάν η χορήγηση ισοπροτερενόλης κρίνεται απαραίτητος μετά μια απλή δοκιμασία με παρατεταμένη ανάκλιση.

Σ' ένα δεύτερο σκέλος της εργασίας μας χρησιμοποιήσαμε τη μέθοδο της ανάλυσης της μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας (ΚΣ) τόσο κατά τη διάρκεια

της δοκιμασίας ανάκλισης όσο και κατά τη διάρκεια του 24ώρου που προηγείτο της δοκιμασίας, σε μια ομάδα ασθενών με παρασυμπαθητικοτονική συγκοπή και σε μια ομάδα φυσιολογικών μαρτύρων για να διερευνήσουμε το ρόλο του ANΣ στη παθοφυσιολογία της παρασυμπαθητικοτονικής συγκοπής.

Η ανάλυση της μεταβλητότητας της ΚΣ θεωρείται σήμερα η καλύτερη, μη αιματηρή μέθοδος για την εκτίμηση της δραστηριότητας του ANΣ.

ΔΕΥΤΕΡΟ ΚΕΦΑΛΑΙΟ

ΣΥΓΚΟΠΗ

2.1 ΟΡΙΣΜΟΣ

Ως συγκοπή ορίζεται η παροδική απώλεια των αισθήσεων με ταυτόχρονη απώλεια του ορθοστατικού τόνου που παρέρχεται αυτόματα χωρίς τη βοήθεια ηλεκτρικής απινίδωσης ή φαρμακευτικής παρέμβασης. Ασθενείς με ίλιγγο, κώμα ή καταπληξία δεν συμπεριλαμβάνονται στους συγκοπτικούς ασθενείς.

Η συγκοπή είναι ιδιαίτερα συχνή αφού ένα 20% του γενικότερου πληθυσμού είχε κατά τη διάρκεια της ζωής του ένα ή περισσότερα επεισόδια απώλειας συνείδησης. Ευθύνεται δε για ένα ποσοστό 1%-6% περίπου των εισαγωγών στα νοσοκομεία και για το 3% των επισκέψεων στο τμήμα επειγόντων περιστατικών (Καροου και συν 1983, Wayne και συν 1961).

Στη μελέτη Framingham, από τους 2336 άνδρες και τις 2873 γυναίκες (ηλικίας 30-62 ετών κατά την είσοδό τους στη μελέτη), κατά τη διάρκεια της 5ετούς παρακολούθησης τους, το 3% των ανδρών και το 3,5% των γυναικών υπέστησαν συγκοπή. Η επίπτωση της συγκοπής αυξάνεται με την ηλικία από 0,7% σε άνδρες ηλικίας 35-44 ετών σε 5,6% σε άνδρες ηλικίας 75 ετών ή περισσότερο.

Σε μία μελέτη η οποία περιελάμβανε ηλικιωμένους ασθενείς (≥ 75 ετών) που ζούσαν σε ίδρυμα μακροχρόνιας φροντίδας, ανακοινώθηκε ετήσια επίπτωση συγκοπής 6% με συχνότητα υποτροπής 30% (Lipsitz και συν 1986).

2.2 ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Η πλειονότητα των συγκοπτικών επεισοδίων επισυμβαίνει σαν αποτέλεσμα παροδικής μείωσης της αιματικής ροής στις περιοχές εκείνες του εγκεφάλου που ελέγχουν την εγρήγορση (δικτυωτός σχηματισμός του εγκεφαλικού στελέχους). Κατά τη διάρκεια της ξαφνικής υπότασης επέρχεται μείωση της εγκεφαλικής αιματικής ροής, της εγκεφαλικής κατανάλωσης οξυγόνου και της εγκεφαλικής αγγειακής αντιστάσεως.

Μελέτες σε ανθρώπους που έγιναν πάνω στην καρδιακή ανακοπή, που προκλήθηκε από συμπίεση των οφθαλμών και από οξεία ανοξία που προκλήθηκε από ταχεία διάταση αεροθαλάμου γύρω από το λαιμό με 600 mm Hg έδειξαν ότι μετά από 5-15 sec συμβαίνει απώλεια συνείδησης, ωχρότης και μυϊκή χάλαση. Περισσότερο παρατεταμένη ισχαιμία (>15 sec) συνδέεται με γενικευμένους τονικούς σπασμούς και ακράτεια (Karoor και συν 1988).

Υπάρχουν 4 γενικές κατηγορίες μηχανισμών που μπορεί να οδηγήσουν σε συγκοπή: 1) Αγγειοκινητική αστάθεια που συνδέεται με διαταραχές που μειώνουν την συστηματική αγγειακή αντίσταση ή την φλεβική επιστροφή ή και τα δύο. 2) Κριτική μείωση της καρδιακής παροχής εξαιτίας κωλύματος στην αιματική ροή μέσα στην καρδιά ή στην πνευμονική κυκλοφορία. 3) Καρδιακές αρρυθμίες που να οδηγούν σε παροδική μείωση της καρδιακής παροχής και 4) Παθήσεις του αγγειακού δικτύου του εγκεφάλου που να προκαλούν εστιακή ή γενικευμένη μείωση της εγκεφαλικής άρδευσης.

Σπάνια, φυσιολογική ή και αυξημένη εγκεφαλική αιματική ροή, μπορεί να συνδυάζεται με μείωση ή τροποποίηση της συνείδησης, όταν υπάρχει έλλειψη απαραίτητων ουσιών, αναγκαίων για τον εγκεφαλικό μεταβολισμό. Στις καταστάσεις αυτές περιλαμβάνονται η υπογλυκαιμία, η υποξυγοναιμία και η υπερκαπνία. Ωστόσο αυτές οι διαταραχές οδηγούν συνηθέστερα σε υπνηλία και κόμα παρά σε συγκοπή.

Σε μερικές περιπτώσεις, οι σπασμοί μπορεί να υποδυθούν συγκοπή και ενίοτε μπορεί να είναι αδύνατον να διαφοροδιαγνωστούν. Στις περιπτώσεις αυτές η εγκεφαλική αιματική ροή μπορεί να είναι φυσιολογική και η απώλεια της συνείδησης να είναι αποτέλεσμα ανώμαλης ηλεκτρικής εκφόρτισης.

2.3 ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ (Πίνακας 2.1)

Η συγκοπή έχει ταξινομηθεί ως: καρδιαγγειακή και μη καρδιαγγειακή. Η καρδιαγγειακή συγκοπή μπορεί να υποδιαιρεθεί περαιτέρω σε αγγειοκινητική και καρδιογενή συγκοπή. Η μη καρδιαγγειακής αρχής συγκοπή περιλαμβάνει, νευρολογικές διαταραχές (που κυρίως προκαλούν εγκεφαλική ισχαιμία), μεταβολικές νόσους και ψυχιατρικές παθήσεις.

2.3.1 Καρδιαγγειακή συγκοπή

2.3.1.1. Αγγειοκινητική συγκοπή

Η αγγειοκινητική συγκοπή πυροδοτείται μέσω αντανακλαστικών μηχανισμών του αυτόνομου νευρικού συστήματος που οδηγούν σε αγγειοδιαστολή και συγκοπή και περιλαμβάνει την ορθοστατική υπόταση, το σύνδρομο καρωτιδικού κόλπου και την παρασυμπαθητικοτονικής αρχής συγκοπή.

2.3.1.1.1. Συγκοπή παρασυμπαθητικοτονικής αρχής

Το σύνδρομο κακοήθους παρασυμπαθητικοτονίας ή νευροκαρδιογενής συγκοπή είναι η πιο συχνή αιτία συγκοπής σε κατά τα άλλα υγιή άτομα. Οδούται από τον φόβο, την συναισθηματική ένταση ή τον πόνο (Chosy και συν. 1984, Wallin και συν. 1982, Vingerhoets και συν. 1984). Συνήθως προηγούνται της συγκοπής πρόδρομα συμπτώματα, όπως επιγαστρική δυσφορία, ναυτία, ωχρότης, εφίδρωση και θάμβος οράσεως που οφείλονται σε υπερδραστηριότητα του αυτόνομου νευρικού συστήματος. Ο τύπος αυτός της συγκοπής χαρακτηρίζεται από πτώση της ολικής περιφερικής αγγειακής αντίστασης που δεν αντirroπείται επαρκώς από την αύξηση της καρδιακής παροχής (Sobel και συν. 1988).

Άλλα είδη παρασυμπαθητικοτονικής συγκοπής αποτελούν η συγκοπή κατά την ούρηση, την αφόδευση, τον βήχα, την κατάποση και την συγκοπή σε οξείες

καταστάσεις πόνου. Η συγκοπή κατά την ούρηση συνδυάζεται συνήθως με την ταχεία κένωση της κύστεως που προκαλεί αντανακλαστική αγγειοδιαστολή και μειωμένη εγκεφαλική αιμάτωση. Μπορεί δε να επιταθεί περαιτέρω από τα αποτελέσματα του χειρισμού Valsava κατά την ούρηση. Η συγκοπή κατά την κατάποση μπορεί να συμβεί σε ασθενείς με ή χωρίς οισοφαγική νόσο (Kadish και συν. 1986). Η συγκοπή κατά την αφόδευση έχει αποδοθεί σ' ένα αντανακλαστικό μηχανισμό παρόμοιο με αυτό του χειρισμού του Valsava, και οδηγεί σε μειωμένη καρδιακή παροχή ή μειωμένη εγκεφαλική διήθηση λόγω ταχείας αύξησης της πίεσης του εγκεφαλονωτιαίου υγρού.

Η γλωσσοφαρυγγική νευραλγία με παροξυσμικό άλγος στον οπίσθιο φάρυγγα ή των έξω ακουστικό πόρο μπορεί περιστασιακά να συνοδεύεται από συγκοπή ως αποτέλεσμα αγγειοδιαστολής και βραδυκαρδίας (Reddy και συν. 1987). Συγκοπή μετά από βήχα ή απόχρεμψη συμβαίνει κυρίως σε ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονική νόσο που έχουν ένα επεισόδιο παρατεταμένου ή έντονου βήχα. Ο μηχανισμός αυτής της αιτίας συγκοπής σχετίζεται με υπόταση οδούμενη από το πνευμονογαστρικό και πυροδοτείται από το βήχα, ενισχύεται δε από την μειωμένη φλεβική επαναφορά που προκαλείται από την εκσεσημασμένη αύξηση της ενδοθωρακικής πίεσης. Σπανιότερα, συγκοπή μετά από βήχα μπορεί να προκληθεί λόγω ύπαρξης ενδοεγκεφαλικών αποφρακτικών όγκων ή όγκων στην περιοχή του μείζονος τμήματος (Venna και συν. 1986).

Η συγκοπή Valsava συσχετίζεται με την αύξηση της ενδοθωρακικής πίεσης κατά την παρατεταμένη δοκιμασία Valsava, η οφθαλμοπληγική συγκοπή μετά από συμπίεση των οφθαλμικών βολβών. Η συγκοπή μετά από ενδοσκοπικές εξετάσεις, η συγκοπή κατά την υποβρύχια κατάδυση, η συγκοπή κατά την άρση βαρών και η συγκοπή του τρομπετίστα είναι άλλα είδη παρασυμπαθητικοτονικής συγκοπής.

2.3.1.1.2. Ορθοστατική Υπόταση

Η ορθοστατική υπόταση είναι πιο συχνή σε ηλικιωμένα άτομα, ειδικά δε σ' εκείνα που παίρνουν καρδιαγγειακά ή ψυχοτρόπα φάρμακα. Η επίπτωση της έχει αναφερθεί να είναι 30% έως 50% σε ασθενείς μεγαλύτερους από 75 έτη (Robbins και συν. 1984, Aronow και συν. 1988).

Σε ηλικιωμένους άνδρες με σύνδρομο Bradburg-Egglestone υπάρχει πρωτοπαθής (ιδιοπαθής) ανεπάρκεια του αυτόνομου νευρικού συστήματος (χωρίς άλλες νευρολογικές ανωμαλίες), που προκαλεί υπόταση και καλείται επίσης και ιδιοπαθής ορθοστατική υπόταση. Στο σύνδρομο Shy-Drager (ατροφία πολλαπλών συστημάτων) υπάρχει μια παρόμοια με την προηγούμενη διαταραχή που συνοδεύεται από πολλαπλές νευρολογικές ανωμαλίες, με συμμετοχή των εξωπυραμιδικών οδών και των βασικών γαγγλίων και μοιάζει με τη νόσο του Parkinson (Bhatt και συν. 1988).

Δευτεροπαθής ορθοστατική υπόταση συμβαίνει σε πολλές νευρολογικές διαταραχές που εμπλέκουν το αυτόνομο νευρικό σύστημα, όπως η διαβητική και η αλκοολική νευροπάθεια, παρανεοπλασματικά σύνδρομα, αμυλοείδωση, βλάβες του νωτιαίου μυελού, πορφύρα, υποξεία συνδυασμένη σκλήρυνση, συριγγομυελία, νωτιάς φθίσις και η δρεπανοκυτταρική αναιμία.

Τα αντιυπερτασικά φάρμακα, τα νιτρόδη, τα ηρεμιστικά, οι φαινοθειαζίνες, τα αντικαταθλιπτικά και άλλα φάρμακα ή καταστάσεις που δρουν στα αγγεία όπως μειωμένος ενδαγγειακός όγκος και αιμορραγία, διάρροια, εμέτοι ή εκσεσημασμένη διούρηση και λοιμώξεις, είναι συνηθισμένες αιτίες ορθοστατικής υπότασης (Aronow και συν. 1988, Manolis και συν. 1987). Οι φλεβικοί κίρσοι μπορούν να προκαλέσουν λίμναση αίματος στα κάτω άκρα και να οδηγήσουν σε ορθοστατική υπόταση. Έχει επίσης αναφερθεί ιδιοπαθής υποογκαιμία χωρίς εμφανές αίτιο αλλά που ανταποκρίνεται καλά στη θεραπεία με αλατοκορτικοειδή (Fouad και συν. 1986).

2.3.1.1.3. Σύνδρομο Καρωτιδικού Κόλπου

Η υπερευαισθησία του καρωτιδικού κόλπου μπορεί να προκαλέσει συγκοπή με πολλούς μηχανισμούς (Walter και συν. 1978, Coplan και συν. 1984). Διακρίνεται σε τρεις τύπους ανάλογα του αν προεξάρχει η βραδυκαρδία, η υπόταση, η αμφότερα κατά τη στιγμή της απώλειας της συνείδησης. Ο επικρατών καρδιοαγγειακός τύπος προκαλεί αποκλεισμό και στον φλεβόκομβο (με φλεβοκομβική παύση ή αναστολή) και στον κολποκοιλιακό κόμβο (με κολποκοιλιακό αποκλεισμό). Προλαμβάνεται με ατροπίνη και είναι η πιο συχνή απάντηση (70%) που μπορεί να προκληθεί με πίεση του καρωτιδικού κόλπου, παράγοντας παύση 3 sec ή περισσότερο. Η αγγειοκατασταλτικού τύπου υπερευαισθησία του καρωτιδικού κόλπου εκδηλώνεται κυρίως με εκσεσημασμένη υπόταση και μπορεί να συνοδεύεται από βραδυκαρδία. Αναστέλεται με νορεπινεφρίνη και όχι από ατροπίνη είναι δε (ως αμιγής τύπος) σπάνιος (5% έως 10%). Ο μικτός τύπος συνδρόμου καρωτιδικού κόλπου περιλαμβάνει και τις δύο αποκρίσεις, καρδιοανασταλτική και αγγειοκατασταλτική (20 έως 15%).

2.3.1.2. Καρδιογενής συγκοπή

Η καρδιογενής συγκοπή έρχεται σαν αποτέλεσμα ανεπαρκούς αριστερής καρδιακής παροχής και συνήθως αντανακλά σοβαρή υποκείμενη καρδιακή νόσο. Μπορεί να χαρακτηρίζεται από αιφνίδια έναρξη και έλλειψη πρόδρομων συμπτωμάτων όπως κατά την διάρκεια των κρίσεων Adams-Stokes ή μπορεί να προαναγγέλεται με αίσθημα παλμών, στηθάγχη ή δύσπνοια.

2.3.1.2.1. Μηχανική (αποφρακτική) καρδιογενής συγκοπή

Η απόφραξη στο χώρο εξόδου της αριστερής κοιλίας είναι η πιο συχνή μηχανική αιτία καρδιογενούς συγκοπής. Στα αίτια περιλαμβάνονται η αορτική στένωση (βαλβιδική, υποβαλβιδική ή υπερβαλβιδική) και η δυναμική απόφραξη (υπερτροφική αποφρακτική μυοκαρδιοπάθεια). Συγκοπή από υπόταση κατά την άσκηση συμβαίνει χαρακτηριστικά σε ασθενείς με απόφραξη στον χώρο εξόδου της αρ. κοιλίας, κι αυτό

διότι κατά την άσκηση η περιφερική αγγειακή αντίσταση πέφτει και η καρδιακή παροχή είναι σταθερή με επακόλουθο την πτώση της αρτηριακής πίεσης. Η διέγερση τασεοϋποδοχέων της αριστεράς κοιλίας έχει προταθεί σαν ο πιο κοινός παθογενετικός μηχανισμός της συγκοπής στην αορτική στένωση (Richards και συν. 1984, Atwood και συν. 1988). Η συγκοπή στην υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια μπορεί να προκαλείται από απόφραξη του χώρου εξόδου ή από κολπικές ή κοιλιακές ταχυαρρυθμίες (Kowey και συν. 1984). Η κολπική μαρμαρυγή με την μείωση του προφορτίου που προκαλεί δεν είναι καλά ανεκτή από τους ασθενείς αυτούς.

Η συγκοπή κατά την προσπάθεια μπορεί να οφείλεται επίσης σε πρωτοπαθή πνευμονική υπέρταση και απόφραξη του χώρου εξόδου της δεξιάς κοιλίας. Συγγενείς κυανωτικές καρδιοπάθειες με διαφυγή από δεξιά προς τα αριστερά, μυξώματα του αριστερού κόλπου, στένωση της μιτροειδούς, θρόμβωση ή άλλη δυσλειτουργία προσθετικών βαλβίδων, διαχωρισμός αορτής, εκτεταμένη ισχαιμία μυοκαρδίου (συνήθως υποδηλούσα νόσο 3 αγγείων ή στελέχους), οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου, πνευμονική εμβολή και καρδιακός επιποματισμός είναι άλλα δυνητικά μηχανικά αίτια συγκοπής.

2.3.1.2.2. Αρρυθμιολογική καρδιογενής συγκοπή

Υψηλού βαθμού κολποκοιλιακοί αποκλεισμοί είναι συχνά αίτια συγκοπής (το σύνδρομο Adams-Stokes-Morgagni) και χαρακτηρίζονται από αιφνίδια έναρξη, ανεξάρτητα από την θέση του σώματος. Στις καταστάσεις που προκαλούν διαλλείποντα ή μόνιμο κολποκοιλιακό αποκλεισμό περιλαμβάνονται η τοξικότητα φαρμάκων, η στεφανιαία νόσος, ιδιοπαθείς εκφυλιστικές διεργασίες (όπως η νόσος του Lenegre), καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, υπερκαλιαμία, ασβεστωτική αορτική στένωση, ασβέστωση του μιτροειδικού δακτυλίου, ενδοκαρδίτιδα, μυοκαρδίτιδα, όγκοι και διηθητικές παθήσεις (σαρκοείδωση, αμυλοείδωση, σκληροδερμία, πολυμυοσίτις).

Μια σύμπλοκη υπερκοιλιακή διαταραχή που οδηγεί σε συγκοπή είναι το σύνδρομο του νοσούντος φλεβοκόμβου, μια διαταραχή που βρίσκεται στο 0,1% του πληθυσμού (Albin και συν. 1985). Χαρακτηρίζεται από διαταραγμένη παραγωγή ή αγωγή του ερεθίσματος από τον φλεβόκομβο, και εκδηλώνεται ως φλεβοκομβική βραδυκαρδία, παύση, αναστολή, ή αποκλεισμό εξόδου.

Η δυσλειτουργία του φλεβοκόμβου μπορεί επίσης να συμβεί σαν αποτέλεσμα διαταραχής του αυτόνομου νευρικού συστήματος. Στο πλαίσιο αυτό έχει περιγραφεί και περιληφθεί από μερικούς συγγραφείς και η υπερευαισθησία του καρωτιδικού κόλπου ως ανήκουσα στο φάσμα των εκδηλώσεων του συνδρόμου του νοσούντος φλεβοκόμβου (Dreifus και συν. 1983).

Η κοιλιακή ταχυκαρδία είναι μια απειλητική για την ζωή αιτία συγκοπής και συμβαίνει πιο συχνά σε ασθενείς με μειωμένο κλάσμα εξώθησης της αρ. κοιλίας οποιασδήποτε αιτιολογίας (Platt και συν. 1988, Brooks και συν. 1989). Λιγότερο συχνά, η κοιλιακή ταχυκαρδία συμβαίνει σε ασθενείς, με εμφανώς φυσιολογική καρδιά (πρωτοπαθής ηλεκτρική νόσος - ιδιοπαθής κοιλιακή ταχυκαρδία). Μεταβολικές διαταραχές όπως η υποκαλιαιμία, η υπομαγνησταιμία, φάρμακα όπως φαινοθειαζίνες αντικαταθλιπτικά ή αντιαρρυθμικά και ναρκωτικές ουσίες όπως η κοκαΐνη, μπορούν επίσης να προκαλέσουν κοιλιακές ταχυαρρυθμίες (Bigger και συν. 1987). Μια μεμονωμένη μυοκαρδιοπάθεια της δεξιάς κοιλίας γνωστή και σαν δυσπλαστική δεξιά κοιλία έχει αναφερθεί επίσης σαν αιτία συγκοπής και αιφνιδίου θανάτου σε νεαρά άτομα (Thiene και συν. 1988).

Η πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία (Torsade des pointes), που συμβαίνει σε ασθενείς με σύνδρομο μακρού QT μπορεί επίσης να προκαλέσει συγκοπή και αιφνίδιο θάνατο. Συγγενή αίτια περιλαμβάνουν το σύνδρομο Romano-Ward και το σύνδρομο Jervell - Lange - Neilsen που συνδυάζεται με συγγενή κόφωση. Στα επίκτητα αίτια περιλαμβάνονται εκείνα που προκαλούνται από φάρμακα όπως αντιαρρυθμικά της κλάσης I_A, I_C και III (κινιδίνη, φλεκαϊνίδη, προκαϊναμίδη, ενκαϊνίδη, δισοπυραμίδη,

αμιοδαρόνη, κλπ), πενταμιδίνη, φαινοθειαζίνες αντικαταθληπτικά, τριμεθοπρίμη-σουλφαμεθοξαζόλη ή ενδοφλέβια ερυθρομυκίνη (Lopez και συν. 1987, Tzivoni και συν. 1983, Jackman και συν. 1988). Άλλοι παράγοντες που επηρεάζουν και παρατείνουν την επαναπόλωση και μακραίνουν του QT διάστημα είναι η υποκαλιαιμία, η ισχαιμία, η μυοκαρδίτιδα, η σοβαρή βραδυκαρδία, και νόσοι του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος (υπαραχνοειδής αιμορραγία), προδιαθέτοντας έτσι για πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία (Laakso και συν. 1987).

Η παροξυσμική υπερκοιλιακή ταχυκαρδία σπανιότερα προκαλεί συγκοπή, κυρίως στην ορθια θέση και σε ασθενείς με υποκείμενη καρδιακή ή/και κranιοαγγειακή νόσο (Manolis και συν. 1987). Σε ασθενείς με το σύνδρομο Wolf - Parkinson - White η κολπική μαρμαρυγή με ταχεία αγωγή από το παραπληρωματικό δεμάτιο μπορεί να προκαλέσει συγκοπή ή ακόμα και καρδιακή ανακοπή αν εκφυλιστεί σε κοιλιακή μαρμαρυγή.

Η δυσλειτουργία του βηματοδότη πρέπει να αποκλειστεί όταν συμβαίνει συγκοπή σε βηματοδοεξαρτούμενους ασθενείς.

Το σύνδρομο μετά βηματοδότηση είναι μια σημαντική αιτία υποτροπιάζουσας συγκοπής που πρέπει να αποκλειστεί σε ασθενείς με μονοεστιακούς βηματοδότες (Ausubel και συν. 1985). Η απώλεια της κολποκοιλιακής αλληλουχίας μπορεί να επηρεάσει την πλήρωση των κοιλιών και να μειώσει την καρδιακή παροχή σ' αυτή τη περίπτωση. Επιπρόσθετα, η αντανακλαστική αγγειοδιαστολή σαν αποτέλεσμα της κολπικής σύσπασης και διάτασης που συμβαίνει όταν η συστολή της γίνεται με τις κολποκοιλιακές βαλβίδες κλειστές, μπορεί να πυροδοτήσει αγγειοκινητική απόκριση (Erlebacher και συν. 1984).

2.3.2. Μη καρδιαγγειακή συγκοπή

2.3.2.1. Νευρολογική Συγκοπή

Αν και η νευρολογική προέλευση μιας μεμονωμένης συγκοπής είναι σπάνιο φαινόμενο, νευρολογικές παθήσεις που περιλαμβάνουν διαταραχές του περιφερικού, του αυτόνομου ή του κεντρικού νευρικού συστήματος, μπορεί να προκαλέσουν ή να συνεισφέρουν στην εκδήλωση ορθοστατικής υπότασης και συγκοπής. Παροδικά ισχαιμικά επεισόδια λόγω ανεπάρκειας του σπονδυλοβασικού συστήματος, αθηρωματικής ή μηχανικής προέλευσης, για να είναι παραδεκτά σαν αίτια συγκοπής, πρέπει να συνδυάζονται με συμπτώματα δυσλειτουργίας του εγκεφαλικού στελέχους όπως, ίλιγγος, διπλωπία, αταξία, δυσαρθρία, αφοτερόπλευρη μυϊκή αδυναμία των άκρων, ή παρασθησίες του προσώπου. Παροδικά ισχαιμικά επεισόδια, εξαιτίας νόσου των καρωτίδων σχεδόν ποτέ δεν προκαλούν συγκοπή.

Συγκοπή που προκαλείται από μεταβολές της θέσεως της κεφαλής, ιδίως από υπερέκταση ή πλάγια περιστροφή, πρέπει να διερευνηθούν για εξωτερική (μηχανική) συμπίεση των σπονδυλικών αρτηριών εξαιτίας οστικών παθήσεων της αυχενικής μοίρας της σπονδυλικής στήλης. Μείζονα αποφρακτική πάθηση του εγγύς τμήματος της υποκλειδίου αρτηρίας μπορεί να προκαλέσει σύνδρομο υποκλοπής και να ευθύνεται για συγκοπή που συνοδεύει χειρωνακτική εργασία.

Σπασμοί με ή χωρίς συγκοπή έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με υδροκέφαλο φυσιολογικής πίεσης και χαρακτηρίζονται από αταξία, ακράτεια και διέγερση. Υδροκεφαλικές κρίσεις με αιφνίδια αύξηση της ενδοκοιλιακής εγκεφαλικής πίεσης θεωρείται ως το αίτιο της συγκοπής στους αρρώστους αυτούς (Haan και συν. 1987).

2.3.2.2. Ψυχιατρική Σσυγκοπή

Οι κρίσεις άγχους μπορεί να προκαλέσουν γνήσια απώλεια συνείδησης αν και πιο συχνά προκαλούν προσυγκοπτικά επεισόδια. Αυτά χαρακτηρίζονται και συχνά προκαλούνται από υπεραερισμό. Η υστερική συγκοπή γενικά συμβαίνει σαν μια δραματοποιημένη απώλεια συνείδησης, παρουσία άλλων, χωρίς αλλαγές στην πίεση ή τον καρδιακό ρυθμό. Άλλες ψυχιατρικές παθήσεις που προκαλούν συγκοπή είναι οι κρίσεις πανικού και η μείζονα κατάθλιψη (Linzer και συν. 1990).

2.4. ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΗΣ ΣΥΓΚΟΠΗΣ

Η συγκοπή είναι ένα κοινό ιατρικό πρόβλημα, το οποίο οφείλεται σε πληθώρα νόσων, οι οποίες εκτείνονται από φυσιολογικές διαταραχές με ελάχιστες συνέπειες έως καταστάσεις που μπορεί να απειλούν άμεσα τη ζωή. Λόγω της ευρείας διαφορικής διάγνωσης, πολλές διαγνωστικές δοκιμασίες προσφέρονται για την εκτίμησή της (Πίνακας 2.2.). Εντούτοις, σε ένα ποσοστό 10-30% των ασθενών, το αίτιο της συγκοπής δεν τεκμηριώνεται, παρά τις δοκιμασίες αυτές (Wayne και συν. 1961, Karoor και συν. 1983, Raviele και συν. 1989). Στους ασθενείς στους οποίους μπορεί να τεθεί διάγνωση, ο Karoor και συν. 1991 αναφέρουν ότι το ιστορικό και η φυσική εξέταση αναγνωρίζουν ένα πιθανό αίτιο σε ποσοστό 49% έως 85%. Επιπλέον, σ' ένα ποσοστό 8% των υπολοίπων ασθενών, το ιστορικό και η φυσική εξέταση μπορούν να θέσουν την υπόνοια των αιτίων, που χρειάζονται επιβεβαίωση με ειδικές εξετάσεις. Οι εξετάσεις αίματος ρουτίνας σπάνια δίνουν πληροφορίες χρήσιμες διαγνωστικά. Σ' αυτούς τους ασθενείς στους οποίους αναγνωρίζονται σαν πιθανό αίτιο συγκοπής οι αρρυθμίες, αυτές διαγιγνώσκονται από το ΗΚΓ σε 2%-11% των ασθενών, από την μακρά παρακολούθηση στο 3%-27% (τηλεμετρία ή Holter), από τη δοκιμασία κοπώσεως σε λιγότερο από 1%, από τη μάλαξη καρωτιδικών κόλπων σε λιγότερους από 1% και από ηλεκτροφυσιολογική μελέτη σε λιγότερους από 3% (Karoor και συν. 1983, 1990, Bass και συν. 1990).

Πάντως η διάγνωση αρρυθμιών ως αιτίου συγκοπής αποτελεί πρόβλημα γιατί συσχέτιση με συμπτώματα σπάνια ανευρίσκεται κατά τη διάρκεια της ΗΚΓφικής παρακολούθησης (\approx 41%), και επομένως δεν υπάρχει ενιαία συμφωνία όσον αφορά τα διαγνωστικά κριτήρια των ανωμαλιών. Ανάλογα προβλήματα υπάρχουν στη χρήση της ηλεκτροφυσιολογικής μελέτης.

Η δοκιμασία ανακλίσεως και η ψυχιατρική εξέταση μπορεί να είναι χρήσιμες στην εκτίμηση επανειλημμένης συγκοπής σε ασθενείς με οργανική καρδιοπάθεια. Με βάση τα αποτελέσματα προσφάτων μελετών, για την εκτίμηση ασθενών με συγκοπή είναι δυνατές στρατηγικές, οι οποίες χρησιμοποιούν εκλεκτικές και κατευθυνόμενες προς συγκεκριμένο σκοπό, διαγνωστικές δοκιμασίες.

2.5. ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΣΤΗΝ ΕΚΤΙΜΗΣΗ

Προσεκτικό ιστορικό και φυσική εξέταση αποτελούν τον ακρογωνιαίο λίθο στην εκτίμηση ασθενών με συγκοπή και στην αναγνώριση της πλειονότητας των αιτιών. Επιπλέον, το ιστορικό και η φυσική εξέταση μπορεί να αποκαλύψουν ευρήματα που να θέτουν την υπόνοια συγκεκριμένων οντοτήτων ως πιθανών αιτιών (π.χ. ευρήματα στένωσης αορτής ή νευρολογικά σημεία και συμπτώματα που να θέτουν την υπόνοια επιληψίας), τα οποία να απαιτούν επιπλέον εξετάσεις προκειμένου να τεθεί διάγνωση και να ξεκινήσει θεραπευτική αγωγή.

Το ηλεκτροκαρδιογράφημα είναι συνήθως απαραίτητο στην αρχική εκτίμηση των ασθενών με συγκοπή, της οποίας το αίτιο δεν ανευρίσκεται από το ιστορικό και την κλινική εξέταση. Παρά το ότι η διαγνωστική αξία του ΗΚΓ για αρρυθμίες ή υπόνοια ενός OEM είναι χαμηλή, οι διαταραχές σ' αυτό, εφ' όσον ανευρεθούν, είναι παθολογικές. Επιπλέον, σε ασθενείς με φυσιολογικό ΗΚΓ, η πιθανότητα των αρρυθμιών ως αιτίας για συγκοπή είναι χαμηλή και βρίσκονται σε χαμηλό κίνδυνο για αιφνίδιο καρδιακό θάνατο (Karoor και συν. 1991). Στους ασθενείς στους οποίους η αιτία της συγκοπής δεν μπορεί να καθοριστεί με το ιστορικό, την κλινική εξέταση και το αρχικό ΗΚΓ, η περαιτέρω διαγνωστική αξιολόγηση πρέπει να συνεχισθεί με την ταξινόμηση των ασθενών στις παρακάτω κατηγορίες:

2.5.1. ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΟΡΓΑΝΙΚΗ ΚΑΡΔΙΟΠΑΘΕΙΑ: Ασθενείς με στεφανιαία νόσο, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, βαλβιδική νόσο, αποφρακτική μυοκαρδιοπάθεια, σκελικό ή διδεσμιδικό αποκλεισμό έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα αρρυθμιών. Η συνεχής ΗΚΓφική παρακολούθηση αποτελεί το πρώτο βήμα στην αξιολόγηση αυτών των ασθενών. Αν η παρατεταμένη ΗΚΓφική παρακολούθηση δεν είναι διαγνωστική, αυτοί οι ασθενείς και ειδικά αυτοί με πάνω από ένα επεισόδια, πρέπει να υποβληθούν σε ηλεκτροφυσιολογική μελέτη (ΗΦΜ).

Ασθενείς με αρνητική ΗΦΜ έχουν ευνοϊκή πρόγνωση κι έτσι εμπειρική θεραπεία με βηματοδότη ή αντιαρρυθμικά δεν κρίνεται σκόπιμη. Καθώς ένα μεγάλο ποσοστό ασθενών με αρνητικές ΗΦΜ και υποτροπιάζουσα συγκοπή αγνώστου αιτιολογίας έχει αναφερθεί ότι πάσχουν από νευροκαρδιογενή συγκοπή διαγνωσθείσα με δοκιμασία ανακλίσεως, αυτή η διαγνωστική μέθοδος (με ή χωρίς χρήση ισοπροτερενόλης) μπορεί να βοηθήσει στον καθορισμό μιας δυνητικής αιτίας συγκοπής σ' αυτή την ομάδα ασθενών.

2.5.2. ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΧΩΡΙΣ ΚΑΡΔΙΟΠΑΘΕΙΑ: Ασθενείς κάτω των 60 ετών με συγκοπή χωρίς οργανική καρδιοπάθεια έχουν άριστη πρόγνωση. Επιπλέον, σε ασθενείς με φυσιολογικό ΗΚΓ, η πιθανότητα αρρυθμιών είναι χαμηλή και η παρατεταμένη ΗΚΓφική παρακολούθηση σπάνια οδηγεί σε ειδική διάγνωση. Η αξία των ΗΦΜ σε ασθενείς χωρίς οργανική καρδιοπάθεια είναι επίσης περιορισμένη και δεν συνίσταται στην πλειονότητα αυτών των ασθενών (Karoou και συν. 1991). Οι ασθενείς χωρίς οργανική καρδιοπάθεια συνήθως δεν είναι απαραίτητο να εισάγονται σε νοσοκομείο για τη διερεύνηση/παρακολούθηση αρρυθμιών. Ένα μεγάλο ποσοστό αυτών των ασθενών, ιδίως με υποτροπιάζουσα συγκοπή έχουν αγγειοκινητικής αρχής συγκοπή ή ψυχιατρικές διαταραχές και πρέπει να διερευνούνται με δοκιμασία ανακλίσεως. Σε μεγαλύτερους ασθενείς, χωρίς οργανική καρδιοπάθεια, μπορούν να βρουν εφαρμογή παρόμοιες παραδοχές, αλλά απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για την καλύτερη αξιολόγηση της σημασίας της παρατεταμένης ΗΚΓ παρακολούθησης όπως και των άλλων μεθόδων.

2.5.3. ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΥΠΟΤΡΟΠΙΑΖΟΥΣΑ ΣΥΓΚΟΠΗ: Ασθενείς με πολλαπλά (πάνω από πέντε) επεισόδια κατά το τελευταίο έτος είναι πιθανότερο να πάσχουν από ψυχιατρικές νόσους ή παρασυμπαθητικοτονική συγκοπή παρά από αρρυθμίες (Karoou και συν. 1991). Η έκταση της αρχικής αξιολόγησης αυτών των ασθενών καθοδηγείται από την παρουσία ή απουσία οργανικής καρδιοπάθειας, όπως περιγράφηκε. Επί μεγάλης υποψίας αρρυθμιών εκ του ιστορικού σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα

συγκοπή, οι ενεργοποιούμενοι από τον ασθενή ηλεκτρονικοί καταγραφείς ΗΚΓ φήματος φαίνονται εξαιρετικά ελκυστικοί σαν μέθοδος παρακολούθησης, όταν η αιτιολογία δεν μπορεί να καθοριστεί με άλλους τρόπους.

Πίνακας 2.1. Ταξινόμηση της συγκοπής

2.3.1. ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ

2.3.1.1. ΑΓΓΕΙΟΚΙΝΗΤΙΚΗ

2.3.1.1.1. Παρασυμπαθητικοτονικής αρχής

- Σύνδρομο κακοήθους παρασυμπαθητικοτονίας
- Κατά την ούρηση
- Κατά την κατάποση
- Κατά την αφόδευση
- Κατά την πέψη
- Κατά την απόχρεμψη
- Κατά την κατάδυση
- Κατά την άρση βαρών
- Κατά την διενέργεια ενδοσκοπήσεων
- Κατά την δοκιμασία Valsava
- Επί γλωσσοφαρυγγικής νευραλγίας
- Οφθαλμοπληγικό αντανακλαστικό

2.3.1.1.2. Ορθοστατική Υπόταση

Υπεραδρενεργική (π.χ. επί μειωμένου ενδοαγγειακού όγκου)
Υποαδρενεργική

Πρωτοπαθής ανεπάρκεια του αυτόνομου
Δευτεροπαθής ανεπάρκεια του αυτόνομου (π.χ. νευρολογικές παθήσεις ή φάρμακα)

2.3.1.1.3. Συγκοπή του συνδρόμου καρωτιδικού κόλπου

- Καρδιοανασταλτικού τύπου
- Αγγειοκινητικού
- Μικτού τύπου
- Κεντρικού τύπου

2.3.1.2. ΚΑΡΔΙΟΓΕΝΗΣ

2.3.1.2.1. Μηχανική (Αποφρακτική) καρδιογενής συγκοπή

- Αορτική στένωση
- Υπερτροφική καρδιομυοπάθεια
- Πνευμονική εμβολή
- Διαχωρισμός αορτής
- Έμφραγμα μυοκαρδίου
- Στένωση μιτροειδούς
- Μύζωμα αρ. κόλπου
- Στένωση πνευμονικής
- Καρδιακός επιπωματισμός
- Δυσλειτουργία προσθετικής βαλβίδας
- Σφαιρική ισχαιμία του μυοκαρδίου
- Τετραλογία του Fallot
- Πνευμονική υπέρταση

2.3.1.2.2. Αρρυθμολογική καρδιογενής συγκοπή

- Κολποκοιλιακός αποκλεισμός
- Σύνδρομο νοσούντος φλεβοκόμβου
- Υπερκοιλιακές ή κοιλιακές αρρυθμίες
- Σύνδρομο μακρού QT
- Συνδεόμενη με την λειτουργία βηματοδότη

2.3.2. ΜΗ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ

2.3.2.1. ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΗ

- Παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο του σπονδυλοβασικού
- Αρτηριοσκλήρυνση συστήματος
- Μηχανική συμπίεσης
- Σύνδρομο υποκλοπής από την υποκλείδιο
- Νόσος του Takayasu
- Υδροκέφαλος φυσιολογικής πίεσης
- Ορθοστατική συγκοπή

2.3.2.2. ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΗ

- Διαταραχές πανικού
- Μείζονα κατάθλιψη
- Υστερία

ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΗ

- Υποξία
- Υπογλυκαιμία
- Υπεραερισμός

Πίνακας 2.2. Διαγνωστική εκτίμηση συγκοπτικών ασθενών

1. Ιστορικό
2. Φυσική εξέταση
3. Εργαστηριακές εξετάσεις (γεν. αίματος, σάκχαρο, ηλεκτρολύτες κ.λ.π.)
4. Ηλεκτροκαρδιογράφημα
5. 24ωρη συνεχής ΗΚΓφική καταγραφή
6. Υπερηχοκαρδιογράφημα
7. Ηλεκτροκαρδιογράφημα μέσου όρου
8. Δοκιμασία κόπωσης
9. Ηλεκτροφυσιολογική μελέτη
10. Άλλες εξετάσεις (ΗΕΓ, CT εγκεφάλου, Scan πνευμόνων, στεφανιογραφία κ.λ.π.)
11. Δοκιμασία ανακλίσεως

ΤΡΙΤΟ ΚΕΦΑΛΑΙΟ**ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΚΑΚΟΗΘΟΥΣ ΠΑΡΑΣΥΜΠΛΑΘΗΤΙΚΟΤΟ-
ΝΙΑΣ Ή ΝΕΥΡΟΚΑΡΔΙΟΓΕΝΗΣ ΣΥΓΚΟΠΗ**

Ποικίλες μελέτες έχουν αποδείξει ότι στις περισσότερες περιπτώσεις (53-95%) η αιτία της συγκοπής μπορεί να προσδιοριστεί από το ιστορικό, τη φυσική εξέταση και μία σειρά εργαστηριακών εξετάσεων (Wayne και συν. 1961, Day και συν. 1982, Karoor και συν. 1983).

Οποσδήποτε όμως, σύμφωνα με τις περισσότερες εκτιμήσεις, σε ένα ποσοστό περίπου 10-30% των συγκοπτικών ασθενών η αιτία της απώλειας των αισθήσεων παραμένει αδιευκρίνιστη, παρά τις λεπτομερείς αναίμακτες και αιματηρές εξετάσεις που εφαρμόζονται (Raviele και συν. 1989, Kenny και συν. 1986).

Σήμερα για πολλούς από τους ασθενείς αυτούς θεωρείται σαν υπεύθυνη αιτία της συγκοπής μια εκσεσημασμένη και αναιτιολόγητη παρασυμπαθητικοτονική αντίδραση που οδηγεί σε σοβαρή βραδυκαρδία (Fitzpatrick και συν. 1989), ενίοτε ασυστολία (Maloney και συν. 1988), ή/και περιφερική αγγειοδιαστολή (Karoor και συν. 1983) και είναι γνωστή με το όνομα σύνδρομο νευροκαρδιακής δυσλειτουργίας ή σύνδρομο κακοήθους παρασυμπαθητικοτονίας ή νευροκαρδιογενής συγκοπής.

3.1. Παρασυμπαθητικοτονικά σύνδρομα

Οι εκδηλώσεις της παρασυμπαθητικοτονίας, μολονότι είναι γνωστές από πολύ παλαιότερα, έχουν αποκτήσει πρόσφατα ιδιαίτερο ενδιαφέρον, καθώς όλο και περισσότερο αναγνωρίζεται ότι προσβάλλουν μεγάλο αριθμό ατόμων και έχουν συχνά επικίνδυνο χαρακτήρα, ενώ παράλληλα η παθοφυσιολογία τους δεν είναι απόλυτα γνωστή.

Στα νέα άτομα οι εκδηλώσεις παρασυμπαθητικοτονίας είναι συνήθως εξαρτημένες από εξωτερικά ερεθίσματα (πόνος, θέα αίματος, κλπ.) και συχνά εκδηλώνουν πρόδρομα, προσυγκοπτικά συμπτώματα, έτσι ώστε ο ασθενής δεν τραυματίζεται.

Αντίθετα, στους μεσήλικες ή ηλικιωμένους, οι εκδηλώσεις παρασυμπαθητικοτονίας από το κυκλοφορικό δεν συνδέονται με εξωτερικά

ερεθίσματα, ούτε και με προηγούμενο ιστορικό νεανικής καλοήθους παρασυμπαθητικοτονίας, ενώ παράλληλα εκδηλώνονται αιφνίδια, με αποτέλεσμα το συχνό τραυματισμό του ασθενούς.

Η συχνότητα του συνδρόμου της κακοήθους παρασυμπαθητικοτονίας δεν είναι γνωστή. Ωστόσο, σύμφωνα με ορισμένες εκτιμήσεις, το 70% των ασθενών που παρουσιάζουν απώλεια συνειδήσεως, αδιευκρίνηστης με τις κλασικές διαγνωστικές μεθόδους αιτιολογίας, ή το 20% του συνολικού πληθυσμού των συγκοπτικών θεωρείται ότι πάσχει από κακοήθη παρασυμπαθητικοτονία.

3.2. Παθοφυσιολογικός μηχανισμός (Εικόνα 3.1.)

Ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός του συνδρόμου της κακοήθους παρασυμπαθητικοτονίας δεν έχει απολύτως διευκρινιστεί. Μελέτες σε ασθενείς με συγκοπή λόγω παρασυμπαθητικοτονικής απάντησης έχουν δείξει ότι η καρδιακή συχνότητα αυξάνεται πριν την εμφάνιση των συμπτωμάτων, ένα εύρημα που υποθέτει ότι υπάρχει αύξηση του συμπαθητικού τόνου (Chosy και συν. 1984, Glick και συν. 1961). Όντως, αν και δεν μπορεί να αποκλειστεί η ταυτόχρονη μείωση του τόνου του παρασυμπαθητικού, έχει παρατηρηθεί αύξηση του επιπέδου των κατεχολαμινών του κυκλοφορούντος αίματος πριν την εμφάνιση της συγκοπής σ' αυτούς τους ασθενείς (Sra και συν. 1994). Οι κατεχολαμίνες έχουν δράση β₂-διεγερτών στα αγγεία, δράση η οποία θα μπορούσε να εξηγήσει μέχρι ενός βαθμού την αγγειοδιαστολή και την υπόταση. Ωστόσο, αυτό δεν μπορεί να εξηγήσει τη βραδυκαρδία και τη σοβαρή υπόταση, που εμφανίζονται κατά τη συγκοπή, χωρίς την υπόθεση ότι συνυπάρχει αύξηση και του παρασυμπαθητικού τόνου.

Ο Thoren (1979) αναφέρει ότι, τασεοϋποδοχείς που ευρίσκονται στον πνεύμονα και στην καρδιά παίζουν σοβαρό ρόλο στην εμφάνιση της υπότασης ή/και της βραδυκαρδίας.

Φυσιολογικά, κατά την έγερση συμβαίνει λίμναση του αίματος στα κάτω άκρα που στιγμιαία οδηγεί σε μείωση του όγκου παλμού και της αρτηριακής πίεσης. Αυτό, μέσω αντανακλαστικών του αυτόνομου νευρικού συστήματος, οδηγεί σε αύξηση του τόνου του συμπαθητικού, καθώς επίσης σε δραστηριοποίηση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης και ελευθέρωση βασοπρεσσίνης, με αποτέλεσμα αύξηση της καρδιακής συχνότητας, αύξηση της συσπαστικότητας των κοιλιών, αγγειοσύσπαση και κατακράτηση υγρών (Milstein και συν. 1989).

Ωστόσο, σε άτομα επιρρεπή σε παρασυμπαθητικοτονική συγκοπή, η ισχυρή συστολή σε μία κοιλία με μειωμένο τελοδιαστολικό όγκο έχει ως αποτέλεσμα τη δραστηριοποίηση τασεοϋποδοχέων (ίνες-C) που ευρίσκονται στο κατώτερο οπίσθιο τοίχωμα της αριστεράς κοιλίας (Mark και συν. 1983). Το αποτέλεσμα της διέγερσης είναι μία απότομη ανάκληση του συμπαθητικού τόνου και παραμονή του παρασυμπαθητικού τόνου χωρίς αντίσταση με επακόλουθο την πρόκληση αγγειοδιαστολής ή/και βραδυκαρδίας.

Η σχετική συνεισφορά του μειωμένου τελοδιαστολικού όγκου και της αυξημένης συσπαστικότητας στην ανάπτυξη της παρασυμπαθητικοτονικής συγκοπής είναι άγνωστη. Η μελέτη των Waxman και συν. 1989 υποθέτει ότι και οι δύο παράγοντες είναι απαραίτητοι.

3.3. Η διαγνωστική προσέγγιση και η δοκιμασία ανακλίσεως

Ένας αριθμός μελετών έδειξε ότι η δοκιμασία ανακλίσεως (tilting test) μπορεί να είναι χρήσιμη στην αποκάλυψη της υπότασης ή/και της βραδυκαρδίας λόγω κακοήθους παρασυμπαθητικοτονίας σε ασθενείς με συγκοπτικά επεισόδια άγνωστης αιτιολογίας (Almquist και συν. 1989, Abi-Sarma και συν 1988, Kenny και συν. 1986, Fitzpatrick και συν. 1989).

Η δοκιμασία γίνεται με την τοποθέτηση του ασθενούς σε ειδική κλίνη και τη σύνδεσή του με ηλεκτροκαρδιογραφική συσκευή προς συνεχή παρακολούθηση, ενώ

παράλληλα γίνεται συχνή μέτρηση της αρτηριακής πίεσης. Οι ασθενείς ανακλίνονται με το κεφάλι προς τα άνω στις 60-80° επί 30-60 min, αφού γίνει η κατάλληλη στήριξη των κάτω άκρων. Οι αντιδράσεις που παρατηρούνται κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας εμφανίζουν τον τύπο (1) της καρδιακής αναστολής (σημαντική βραδυκαρδία ή ασυστολία κατά τη συγκοπική κρίση), (2) της αγγειακής καταστολής (μεγάλη πτώση της αρτηριακής πίεσης χωρίς συνοδό σημαντική βραδυκαρδία), ή (3) το μικτό τύπο (παράλληλη πτώση της αρτηριακής πίεσης συνοδευόμενη από σημαντική βραδυκαρδία).

Η κλινική εικόνα της αναπαραγόμενης συγκοπής κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας ομοιάζει με την κλινική εικόνα των συγκοπτικών επεισοδίων που αναφέρουν οι ασθενείς. Το γεγονός αυτό συν το γεγονός ότι ο μεταβολές των αιμοδυναμικών παραμέτρων και των κατεχολαμινών του πλάσματος στη συγκοπή κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας ανακλίσεως είναι όμοιες με τις αντίστοιχες της παρασυμπαθητικοτονικής συγκοπής, ενισχύει την άποψη ότι μια θετική δοκιμασία ανακλίσεως αναπαραγάγει μια παρασυμπαθητικοτονική συγκοπή υπό ελεγχόμενες συνθήκες (Cribb και συν. 1996).

Διάφορες φαρμακευτικές ουσίες, όπως η ισοπροτερενόλη, η αδρεναλίνη και η αδενosίνη έχουν δοκιμαστεί για την ανάδειξη της κλινικής εικόνας της νόσου κατά τη δοκιμασία. Από τις ουσίες αυτές η ισοπροτερενόλη έχει χρησιμοποιηθεί περισσότερο σε δόσεις 1-4 $\mu\text{g}/\text{min}$ επί 10 min. Η χορήγηση φαρμακευτικών ουσιών κατά τη δοκιμασία ανάκλισης συντομεύει κατά πολύ τη διάρκειά της και θεωρείται ότι αποτελεί πρόοδο στη διαγνωστική της νόσου (αν και τούτο αμφισβητείται από μερικούς). Άλλοι ερευνητές χρησιμοποιούν το συνδυασμό ανάκλισης και φαρμακευτικής δοκιμασίας μετά το τέλος της "συμβατικής" 30λεπτης δοκιμασίας, αν μόνη η ανάκλιση αποβεί αρνητική.

Υπάρχουν ωστόσο αρκετά προβλήματα που πρέπει να επιλυθούν, για να τεκμηριωθεί η δοκιμασία ανακλίσεως σαν εξέταση χρήσιμη στη διερεύνηση της παρασυμπαθητικοτονικής συγκοπής.

Η ευαισθησία της δοκιμασίας ανάκλισης είναι δύσκολο να εκτιμηθεί γιατί δεν υπάρχει άριστη μέθοδος που να βεβαιώνει την ύπαρξη ή όχι της νόσου. Σε επιλεγμένους όμως ασθενείς, με μεγάλη πιθανότητα παρασυμπαθητικοτονικής συγκοπής, όπως αυτούς με ιστορικό δύο τουλάχιστον συγκοπτικών επεισοδίων και αρνητικό αναίμακτο και αιματηρό (ηλεκτροφυσιολογικό) έλεγχο, η δοκιμασία αποβαίνει θετική σε ένα ποσοστό από 32% έως 85% των περιπτώσεων ανάλογα με το χρησιμοποιούμενο πρωτόκολλο. Μελέτες οι οποίες χρησιμοποιούν μεγάλη διάρκεια ανακλίσεως παρουσιάζουν και μεγαλύτερο αριθμό θετικών απαντήσεων (Πίνακας 3.1.) (Fitzpatrick και συν. 1991, Kenny και συν. 1986, Abi - Sarma και συν. 1984, Almquist και συν. 1989, Raviele και συν. 1990). Τα αποτελέσματα των προηγούμενων πάντως μελετών συμφωνούν ότι η δοκιμασία ανακλίσεως μπορεί να διαχωρίσει με επιτυχία τους συμπτωματικούς ασθενείς από τους ασυμπτωματικούς μάρτυρες. Η ειδικότητα της μεθόδου σ' όλες τις μελέτες είναι πολύ υψηλή και κυμαίνεται μεταξύ 90 και 100%.

Η χρησιμοποίηση της ισοπροτερενόλης αύξησε την ευαισθησία της δοκιμασίας στο 81% περίπου των εξετασθέντων με ιστορικό συγκοπτικών επεισοδίων άγνωστης αιτιολογίας. Η χρήση φαρμακευτικής πρόκλησης μείωσε όμως την ειδικότητα της εξέτασης στο 80% (Almquist και συν. 1989, Waxman και συν. 1989). Προηγούμενη πάντως μελέτη αναφέρει ότι η ευαισθησία της δοκιμασίας με σύγχρονη χορήγηση ισοπροτερενόλης είναι παρόμοια με την ευαίσθηση δοκιμασίας με παρατεταμένη ανάκλιση (Fitzpatrick και συν. 1991).

Η θετική έκβαση της δοκιμασίας ανακλίσεως σε διαδοχικές εξετάσεις σε ασθενείς με το σύνδρομο της κακοήθους παρασυμπαθητικοτονίας δεν είναι πάντα σταθερή. Οι περισσότερες μελέτες δείχνουν ότι, αν αυτή διενεργείται νά μικρά χρονικά διαστήματα μέχρι 6 μήνες, έχει επαναληψιμότητα 67-90% (Sheldon και συν. 1992,

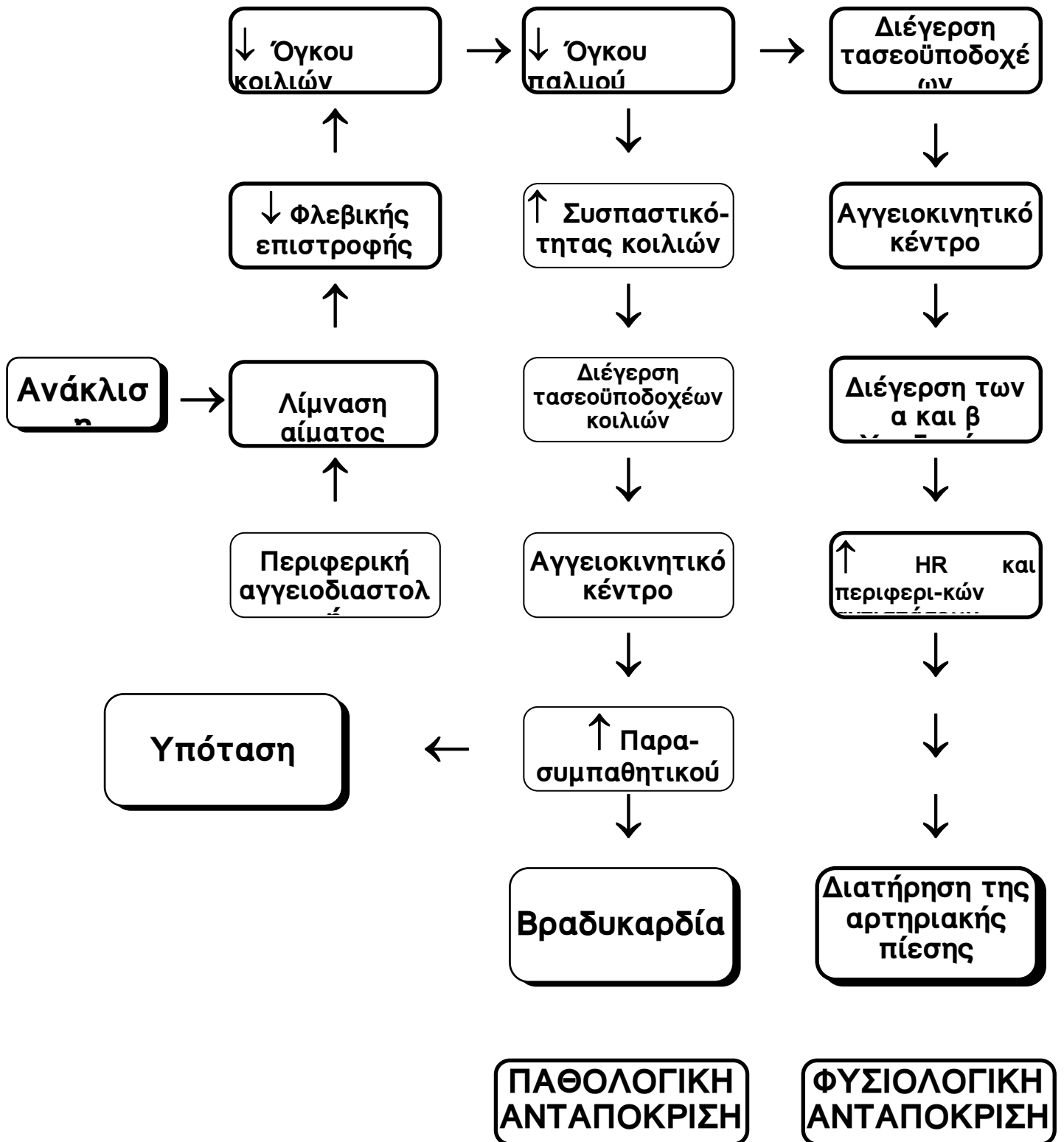
Chen και συν. 1992, Crubb και συν. 1992). Εξαίρεση στα ανωτέρω ευρήματα αποτελεί η μελέτη των Brooks και συν. 1993 που βρήκαν επανάληψη του θετικού αποτελέσματος της δοκιμασίας μόνο σε ποσοστό 36% των ασθενών, όταν η δοκιμασία επαναλαμβανόταν με μεσοδιάστημα μιας ημέρας.

Οι παράγοντες που επηρεάζουν την αναπαραγωγιμότητα είναι άγνωστοι. Οποσδήποτε όμως ο τόνος του παρασυμπαθητικού και του συμπαθητικού, και ο ενδοαγγειακός όγκος πλάσματος θα πρέπει να είναι καθοριστικής σημασίας για την αναπαραγωγιμότητα της μεθόδου.

3.4. Θεραπεία (Πίνακας 3.2.)

Μέχρι σήμερα δεν υπάρχει κοινώς αποδεκτή θεραπεία. Οι β-αδρενεργικοί (καρδιοεκλεκτικοί) αποκλειστές έχουν χρησιμοποιηθεί σε διάφορες μελέτες με ικανοποιητικά αποτελέσματα, οφειλόμενα, πιθανώς εν μέρει, στην αρνητική ινότροπη δράση τους (Jusbir και συν. 1992, Gordenberg και συν. 1987, Thames και συν. 1980). Άλλα φάρμακα που έχουν προταθεί από ορισμένα κέντρα είναι η σκοπολαμίνη (Abi-Sarma και συν. 1988), λόγω της παρασυμπαθητικολυτικής δράσης της, η προπανθελίνη και τα αλκαλοειδή της ευθαλείας (belladonna) για την αντιμυοσκερινική δράση τους (Di Macro και συν. 1981), η φθοριουδροκορτιζόνη για την αύξηση του ενδοαγγειακού όγκου που προκαλεί, η δισοπυραμίδη, λόγω της αρνητικής ινότροπης και της αντιχολινεργικής δράσης της (Milstein και συν. 1990), και η εθιλεφρίνη ως περιφερικό αγγειοσυσταλτικό (Raviele και συν. 1990).

Ωστόσο, η βηματοδότηση είναι συχνά η θεραπεία εκλογής ιδιαίτερα για τους ασθενείς με βραδυκαρδία ή ασυστολία κατά τη συγκοπή (Fitzpatrick και συν. 1991, Vardas και συν. 1989). Είναι πολύ πιθανό στο μέλλον ότι ο συνδυασμός βηματοδότησης και φαρμακευτικής αγωγής θα αποδειχθεί ιδιαίτερα αποτελεσματικός για την αντιμετώπιση των ασθενείων με μικτές εκδηλώσεις του συνδρόμου προσφέροντας πολύτιμη βοήθεια σ' ένα μεγάλο αριθμό ατόμων.



Εικόνα 3.1. Παθοφυσιολογικές μεταβολές κατά την ανάκλιση που πιστεύεται ότι είναι υπεύθυνες για την εκδήλωση του συνδρόμου της κακοήθους παρασυμπαθητικοτονίας, σε σχέση με την απάντηση των φυσιολογικών ατόμων.

Πίνακας 3.1. Μελέτες που εκτιμούν τη διαγνωστική χρησιμότητα της δοκιμασίας ανάκλισης σε ασθενείς με συγκοπή αγνώστου αιτιολογίας και φυσιολογικούς μάρτυρες.

ΜΕΛΕΤΕΣ	Αριθμός ασθενών n	Γωνία ανάκλισης	Μέγιστη διάρκεια σε min	Ευαισθησία της μεθόδου	Αριθμός μαρτυρων	Ειδικότης της μεθόδου
Kenney	15	40°	60	67%	10	90%
Abi Sarma	151	60°	20	42%	15	100%
Fitzpatrick	71	60°	45	74%	27	86%
Almquist	15	80°	10	27%	15	96%
Raviele	30	60°	60	50%	8	100%
Fitzpatrick	71	60°	60	75%	27	93%
ΣΥΝΟΛΟ	282	40-80°	10-60	52%	75	94%

Πίνακας 3.2. Φάρμακα που χρησιμοποιούνται στην αντιμετώπιση της παρασυμπαθητικοτονικής συγκοπής

ΦΑΡΜΑΚΑ	ΤΡΟΠΟΣ ΔΡΑΣΗΣ
β-αδρενεργικοί αναστολείς (καρδιοεκλεκτικοί)	αρνητική inotropic δράση
Σκοπολαμίνη	παρασυμπαθητικοτονική δράση
Προπανθελίνη	αντιμουσκαρινική δράση
αλκαλοειδή της Belladonna	αντιμουσκαρινική δράση
Φθοριούδροκορτιζόνη	αύξηση ενδαγγειακού όγκου
Εθιλεφρίνη	περιφερική αγγειοσυσπαστική δράση
Δισοπυραμίδη	αρνητική inotropic δράση + αντιχολινεργική δράση

ΤΕΤΑΡΤΟ ΚΕΦΑΛΑΙΟ

ΜΕΤΑΒΛΗΤΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑΣ - ΜΕΘΟΔΟΙ ΑΝΑΛΥΣΗΣ

Κατά τα τελευταία έτη, ιδιαίτερο ενδιαφέρον έχει εκδηλωθεί στο χώρο της Καρδιολογίας γύρω από τη μελέτη της μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας (heart rate variability) σε φυσιολογικές και παθολογικές καταστάσεις.

Ο όρος μεταβλητότητα της καρδιακής συχνότητας αναφέρεται στη μέτρηση των μεταβολών της χρονικής διάρκειας διαδοχικών καρδιακών κύκλων σε συνθήκες φλεβοκομβικού ρυθμού.

Υπό φυσιολογικές συνθήκες, η καρδιακή συχνότητα δεν είναι αυστηρά ομαλή ή περιοδική παρά τα όσα μπορεί να υπονοεί ο χρησιμοποιούμενος κλινικός όρος "ομαλός φλεβοκομβικός ρυθμός". Αντιθέτως, σε υγιείς ακόμη και στην ηρεμία, παρουσιάζει αξιοσημείωτη μεταβλητότητα του στιγμιαίου ρυθμού, η οποία θεωρείται ότι είναι αποτέλεσμα μιας σύνθετης αλληλεπίδρασης του αυτόνομου νευρικού συστήματος και των ιδιοτήτων του φλεβοκόμβου.

Το ισοζύγιο της δράσης των δύο σκελών του αυτόνομου νευρικού συστήματος (ΑΝΣ) μπορεί να εκτιμηθεί ποσοτικά με τη μέτρηση της φλεβοκομβικής συχνότητας σε κάθε δεδομένη στιγμή.

Η μέτρηση αυτή αντανακλά στο ισοζύγιο της δράσης του νευρογενούς συμπαθητικού τόνου (neurogenic vagal tone) και του αδρενεργικού τόνου χυμικής προέλευσης (adrenergic humoral tone).

Το ενδιαφέρον των ερευνητών στη δεκαετία του 1980 στράφηκε στον ποσοτικό προσδιορισμό και στο σχετικό βαθμό συμμετοχής της δράσης των δύο σκελών του ΑΝΣ στην καρδιά. Ο ποσοτικός αυτός προσδιορισμός κατέστη δυνατός με τη βοήθεια της συνεχούς ΗΚΓραφικής καταγραφής και της δυναμικής ηλεκτροκαρδιογραφίας (dynamic electrocardiography), μεθόδου που αναπτύχθηκε χάρις στις δυνατότητες που παρείχε η αλματώδης ανάπτυξη της πληροφορικής και των ηλεκτρονικών υπολογιστών ως προς την ανάλυση και ποσοτική επεξεργασία των σημάτων που λαμβάνονται από τους διαδοχικούς καρδιακούς κύκλους.

Η μέτρηση της ΜΚΣ επιτυγχάνεται με δύο μεθόδους ανάλυσης των συνεχών μεταβολών των καρδιακών κύκλων: 1) ανάλυση στο πεδίο του χρόνου (time domain analysis) 2) ανάλυση των συχνοτήτων (frequency domain analysis)

4.1. Ανάλυση της ΜΚΣ στο πεδίο του χρόνου (time domain analysis).

Πρόκειται για μέθοδο στατιστικής μαθηματικής ανάλυσης των συνεχών μεταβολών της χρονικής διάρκειας των διαδοχικών φλεβοκομβικών διαστημάτων NN ($NN_{(ti)}=t_i-t_{i-1}$) στο πεδίο του χρόνου (t_{i-1}, t_i). Για την αξιολόγηση της ΜΚΣ απαραίτητη προϋπόθεση είναι ο βασικός ρυθμός να είναι φλεβοκομβικός και με αλληλουχία της κοιλιακής και κοιλιακής εκπόλωσης. Αποκλείονται άρρωστοι με κοιλικό πτερυγισμό ή μαρμαρυγή, υψηλού βαθμού κολλοκοιλιακό αποκλεισμό, κλπ. Οι μετρήσεις περιλαμβάνουν μόνο τα φλεβοκομβικά διαστήματα NN, αποκλειόμενων των διαστημάτων που περιέχουν έκτακτες συστολές (υπερκοιλιακές ή κοιλιακές) ή των διαδοχικών διαστημάτων που διαφέρουν μεταξύ τους πάνω από 20% (εκσεσημασμένη αναπνευστική αρρυθμία).

Όταν οι μετρήσεις γίνονται κάτω από συνθήκες ελεγχόμενης αναπνοής (μετρονόμος), ελέγχεται ιδιαίτερα ο τόνος του παρασυμπαθητικού συστήματος και η επίδρασή του στον φλεβοκομβικό κύκλο. Βασικό πλεονέκτημα της μεθόδου είναι ο απαιτούμενος μικρός χρόνος συνεχούς ΗΚΓ καταγραφής, ενώ βασικό μειονέκτημα είναι ότι δεν ελέγχεται η ημερήσια διακύμανση και η κιρκάδια μεταβολή του τόνου του ΑΝΣ. Η τελευταία είναι δυνατό να εκτιμηθεί με ΗΚΓ καταγραφή μεγάλης χρονικής διάρκειας (συνήθως 24 ωρών), όπου το εξεταζόμενο άτομο βρίσκεται στις συνήθεις δραστηριότητές του (εγρήγορση, ύπνος, κλπ.). Προϋπόθεση είναι η απουσία φαρμάκων που άμεσα ή έμμεσα επηρεάζουν τον τόνο του ΑΝΣ (δακτυλίτιδα, β-αποκλειστές, αποκλειστές διαύλων ασβεστίου, κλπ.).

Οι συνηθέστερα χρησιμοποιούμενοι δείκτες που προσδιορίζουν τη ΜΚΣ στο πεδίο του χρόνου και η προγνωστική τους σημασία αναφέρονται παρακάτω:

1. *Μέσο NN (mean NN) (σε ms)*: Πρόκειται περί της μέσης τιμής όλων των NN διαστημάτων επί φλεβοκομβικού ρυθμού, αποκλειόμενων των εκτάκτων συστολών (συζευκτικού διαστήματος και αναπληρωματικής παύλας) (mean of all coupling intervals between normal beats). Είναι ο απλούστερος δείκτης με τη μικρότερη προγνωστική αξία.

2. *SDNN (σε ms)*: Πρόκειται περί της σταθερής απόκλισης της μέσης τιμής όλων των καρδιακών κύκλων NN (standard deviation about the mean of all coupling intervals between normal beats). Είναι ο δείκτης της ΜΚΣ με τη μεγαλύτερη προγνωστική αξία σε αρρώστους μετά από OEM, όπως φάνηκε από την κλασική πλέον μελέτη των Kleiger και συν 1987.

3. *SDANN (σε ms)*: Πρόκειται περί της σταθερής απόκλισης της μέσης τιμής των καρδιακών κύκλων NN ανά 5 min (standard deviation of 5 min NN intervals). Δηλαδή στη διάρκεια του 24ώρου, υπολογίζεται η σταθερή απόκλιση της μέσης τιμής των διαστημάτων NN από τα 288 πεντάλεπτα. Ο δείκτης αυτός βασικά προσδιορίζει το κατά πόσον διαφέρει η μέση καρδιακή συχνότητα κατά τη διάρκεια ενός εκάστου πενταλέπτου, από τη μέση καρδιακή συχνότητα ολόκληρου του 24ώρου και τις διαφορές που υφίστανται μεταξύ εγρήγορσης και ύπνου.

4. *SD (σε ms)*: Πρόκειται περί της μέσης σταθερής απόκλισης όλων των σταθερών αποκλίσεων της μέσης τιμής των καρδιακών κύκλων NN των πενταλέπτων του 24ώρου (mean of all 5 min standard deviation of NNs). Ο δείκτης αυτός προσδιορίζει το βαθμό των μεταβολών της καρδιακής συχνότητας ανά διαστήματα 5 min και τείνει να αγνοήσει την κιρκάδια μεταβολή αυτής.

5. *PNN 50 (σε %)*: Ο δείκτης αυτός αναφέρεται στο ποσοστό των διαστημάτων NN, που η διαφορά του μήκους κύκλου από το αμέσως προηγούμενο NN διάστημα είναι μεγαλύτερη από 50 msec (proportion of adjacent NNs more than 50 ms different). Τιμή PNN 50 > 15% βρέθηκε σε απολύτως υγιή άτομα με το δείκτη SDNN > 100 ms. Ο δείκτης αυτός εκφράζει ειδικότερα την επίδραση της αναπνοής στις μεταβολές της

καρδιακής συχνότητας και συνεπώς τον τόνο του παρασυμπαθητικού συστήματος και αντίστροφα.

6. *rMSSD* (σε *ms*): Αναφέρεται στην τετραγωνική ρίζα της μέσης τιμής των τετραγώνων των διαφορών, των κατά συνέχεια καταγραφόμενων κανονικών καρδιακών κύκλων (root mean square of difference of successive NNs). Ο δείκτης αυτός, όπως και ο προηγούμενος, εκφράζει ειδικότερα τον τόνο του παρασυμπαθητικού συστήματος. Κατά τους Bigger και συν. 1992 τιμή < 17 ms εκφράζει μειωμένη ΜΚΣ και τιμή > 25 ms βρέθηκε σε φυσιολογικά άτομα.

4.2. Ανάλυση της ΜΚΣ στο πεδίο της συχνότητας (frequency domain analysis).

Η μέθοδος βασίζεται στο ότι κάθε σύνθετος ρυθμός, όπως π.χ. ο καρδιακός ρυθμός, που αποτελείται από μια χρονοσειρά διαδοχικών γεγονότων, μπορεί να αναλυθεί σε ένα αριθμό ημιτονοειδών καμπύλων (αρμονικών) με διάφορα πλάτη και συχνότητες, αφού υποβληθεί σε μαθηματικό μετασχηματισμό, θα διαχωριστεί σε έναν αριθμό αρμονικών με διακριτές συχνότητες. Οι μαθηματικές τεχνικές που χρησιμοποιούνται για το μετασχηματισμό αυτό συνοπτικά είναι οι εξής: 1) ο ταχύς μετασχηματισμός Fourier (fast Fourier transformation, FFT), και 2) η "αυτοσυσχέτιση" (autocorrelation) ακολουθούμενη από το FFT.

Με τη φασματική ανάλυση η εικόνα που προκύπτει εμφανίζεται είτε ως ανάλυση "πλάτους" (amplitude), ήτοι του εύρους του φάσματος σε κάθε συχνότητα, είτε ως δυναμική φασματική ανάλυση (power spectral analysis), με βάση το τετράγωνο του πλάτους.

Κατά το διαχωρισμό των συχνοτήτων των διαστημάτων R-R προκύπτουν τρεις διακριτές "κορυφές": στις πολύ χαμηλής συχνότητας μεταβολές (very low frequency, VLF) κάτω των 0,05 Hz στις χαμηλής/μέσης συχνότητας (low frequency, LF) περί τα 0,15 Hz και στις υψηλής συχνότητας (high frequency, HF) περί τα 0,3 Hz. Οι συχνότητες αυτές θεωρείται γενικά ότι αντιστοιχούν σε διαφορετικά συστήματα που

ρυθμίζουν την καρδιακή συχνότητα (Ewing και συν. 1991). Η ζώνη συχνοτήτων VLF είναι πιθανό ότι εκπροσωπεί τη δράση θερμορυθμιστικών ή αγγειοκινητικών μηχανισμών, συνοδευόμενη από κάποιου βαθμού επίδραση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης. Η ζώνη LF συνδέεται με τον έλεγχο της αρτηριακής πίεσης και των τασεοϋποδοχέων. Τέλος, η ζώνη υψηλών συχνοτήτων (HF) σχετίζεται με την επίδραση της αναπνοής. Συνεπώς, οι μεταβολές HF μπορεί να θεωρηθεί ότι συνδέονται με τη λειτουργία των παρασυμπαθητικών οδών, ενώ οι μεταβολές LF σχετίζονται τόσο με τις παρασυμπαθητικές όσο και με τις συμπαθητικές οδούς. Οι μεταβολές VLF, εκτός από τον έλεγχο του συμπαθητικού, πιστεύεται ότι επηρεάζονται και από νευροχημικούς παράγοντες. Πρόσφατα εκδηλώθηκε ενδιαφέρον και για τις συχνότητες κάτω των 0,01 Hz (ultra low frequency, ULF) που πιστεύεται ότι αντικατοπτρίζουν σαφέστερα τη δράση του συμπαθητικού απ' ό,τι οι συχνότητες VLF και LF, αν και η ανάλυση αυτών των ιδιαίτερα χαμηλών συχνοτήτων (ULF) εμφανίζει για τεχνικούς λόγους σχετικά μειωμένη αξιοπιστία (Ori και συν. 1992).

Ενισχυτικά των ανωτέρω, σε μεγάλο βαθμό υποθετικών συσχετίσεων είναι τα ακόλουθα στοιχεία: Ο αποκλεισμός του παρασυμπαθητικού με ατροπίνη εξαλείφει σχεδόν τις μεταβολές υψηλής συχνότητας (HF) και εξασθενεί σημαντικά τις μεταβολές LF. Η προσθήκη και προπανολόλης μειώνει έτσι περαιτέρω τις μεταβολές LF, χωρίς να ασκεί όμως επιπρόσθετη επίδραση στις μεταβολές HF (Pomeranz και συν. 1985).

Ο λόγος LF/HF χρησιμοποιείται συχνά ως δείκτης της ισορροπίας μεταξύ συμπαθητικού και παρασυμπαθητικού (sympathovagal balance) και παρέχει επιπρόσθετα στοιχεία, ιδιαίτερα σε συνδυασμό με χειρισμούς που επιτείνουν τη δραστηριότητα του συμπαθητικού και παρασυμπαθητικού συστήματος (Takase και συν. 1992, Furlan και συν. 1990).

4.3. Σύγκριση των δύο μεθόδων

Γενικά τα αποτελέσματα των μεθόδων των "σταθερών αποκλίσεων" (MSSD, rMSSD) και της δυναμικής φασματικής ανάλυσης σχετίζονται αρκετά καλά μεταξύ τους. Το ίδιο καλή συσχέτιση υπάρχει μεταξύ των "ειδικών μεθόδων ελέγχου της δραστηριότητας του παρασυμπαθητικού", ήτοι της MSSD, την μέθοδο "των μετρήσεων" (counts method) και της HF φασματικής συνιστώσας. Μειονέκτημα των μεθόδων SD είναι το ότι, λόγω των μακρών καταγραφών, παρεμβάλλονται στο καταγραφόμενο σήμα "φυσιολογικές" μεταβολές της καρδιακής συχνότητας, οφειλόμενες στους πολυποίκιλους παράγοντες που την επηρεάζουν υπό φυσιολογικές συνθήκες.

Συνεπώς οι μέθοδοι SD περικλείουν την επίδραση που ασκούν στον έλεγχο της καρδιακής συχνότητας ταυτόχρονα το συμπαθητικό και το παρασυμπαθητικό. Δεν είναι έτσι δυνατό να διακρίνουν μεταξύ δύο πολύ διαφορετικών τύπων μεταβολής της καρδιακής συχνότητας, όπως είναι η αυξανόμενη μεταβολή και η μειούμενη μεταβολή της καρδιακής συχνότητας, εφόσον εμφανίζουν την ίδια σταθερά απόκλιση, αντίθετα με ό,τι συμβαίνει με την ανάλυση "πεδίου συχνότητων". Παρά τη φαινόμενη υπεροχή της φασματικής ανάλυσης, πρέπει να τονιστεί ότι το φασματικό σήμα παραμορφώνεται εύκολα από έκτακτες συστολές ή από κινήσεις του σώματος. Ακόμη, η μέθοδος επιτρέπει τη μελέτη μόνον μικρού σχετικά αριθμού συστολών κάθε φορά.

Σύμφωνα με τις οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας, η δυναμική φασματική ανάλυση πρέπει να προτιμάται για τη μελέτη μικρής διάρκειας καταγραφής. Αντίθετα η μέθοδος των σταθερών αποκλίσεων πρέπει να εφαρμόζεται για την ανάλυση καταγραφών μακράς διάρκειας.

ΠΕΜΠΤΟ ΚΕΦΑΛΑΙΟ

**ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ ΑΝΑΚΛΙΣΕΩΣ: Η ΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑ, Η
ΕΙΔΙΚΟΤΗΤΑ ΚΑΙ Η ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΙΜΟΤΗΤΑ ΤΗΣ
ΜΕΘΟΔΟΥ ΣΤΗΝ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΣΥΓΚΟΠΤΙΚΩΝ
ΑΣΘΕΝΩΝ**

5.1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Σύμφωνα με τις εκτιμήσεις πολλών ερευνητών ένα ποσοστό 10-30% των ασθενών με απώλεια των αισθήσεων εξέρχεται χωρίς διάγνωση από τα τριτοβάθμια Νοσοκομεία στα οποία εφαρμόστηκε όλο το φάσμα της γνωστής αναίμακτης και αιματηρής μελέτης για την διερεύνηση της αιτίας της συγκοπής (Wayne και συν 1961, Karoor και συν. 1983, Raviele και συν. 1989). Σήμερα για πολλούς από τους ασθενείς αυτούς θεωρείται υπεύθυνη αιτία της συγκοπής μια παρασυμπαθητικοτονική αντίδραση που οδηγεί σε βραδυκαρδία (Fitzpatrick και συν. 1989), ενίοτε ασυστολία (Maloney και συν 1988) ή/και αγγειοδιαστολή (Karoor και συν. 1983) και η οποία μπορεί να αποκαλυφθεί με τη δοκιμασία ανακλίσεως (tilting test) (Kenny και συν. 1986, Almquist και συν. 1989, Milstein και συν. 1989).

Σκοπός της παρούσης μελέτης ήταν να εκτιμήσει τη διαγνωστική ικανότητα της δοκιμασίας ανακλίσεως (ευαισθησία, ειδικότητα) σε άτομα με ιστορικό συγκοπτικών επεισοδίων αγνώστου αιτιολογίας, καθώς και την αναπαραγωγιμότητα της μεθόδου.

5.2. ΜΕΘΟΔΟΣ

Μελετήθηκαν 44 ασθενείς (30 άνδρες, 14 γυναίκες ηλικίας 51 + 14), οι οποίοι ανέφεραν δύο τουλάχιστον συγκοπτικά επεισόδια αγνώστου αιτιολογίας το τελευταίο εξάμηνο και 15 φυσιολογικά άτομα ως μάρτυρες. Τα κλινικά χαρακτηριστικά όσων συμμετείχαν στην μελέτη φαίνονται στον πίνακα 5.1. Όλοι οι ασθενείς και οι μάρτυρες υπεβλήθησαν σε δοκιμασία ανακλίσεως, ενώ 33 από τους συγκοπτικούς ασθενείς, οι οποίοι έδωσαν τη συγκατάθεσή τους υπεβλήθησαν σε δεύτερη δοκιμασία ανακλίσεως μετά από 1 εβδομάδα, ανεξάρτητα από το αποτέλεσμα της πρώτης δοκιμασίας.

Σαν ανεξήγητο συγκοπτικό επεισόδιο θεωρήσαμε επεισόδιο απώλειας της συνείδησης του οποίου το αίτιο δεν είχε εξακριβωθεί μετά από υποβολή του ασθενούς

σε πλήρη διαγνωστικό έλεγχο που περιελάμβανε: **α. Σ' όλους τους ασθενείς:** 1. ιστορικό, 2. φυσική εξέταση (ακρόαση, μάλαξη καρωτιδικών κόλπων, μέτρηση ΑΠ σε ύπτια και όρθια θέση), 3. ΗΚΓ, 4. Α/α τηλεκαρδίας, 5. ECHO, 6. 24ωρο Holter, 7. όψιμα δυναμικά, 8 Γενικό, βιοχημικό και ορμονολογικό έλεγχο. **β. Σε επιλεγμένους ασθενείς:** 1. Δοκιμασία κόπωσης σε ασθενείς με ιστορικό συγκοπής κατά ή μετά κόπωση και σε ασθενείς με αναφερόμενη υποκείμενη καρδιοπάθεια, 2. ΗΦΕ σε ασθενείς στους οποίους τίθεται υποψία αρρυθμιολογικού προβλήματος από το κλινικό ιστορικό, 3. Στεφανιογραφία, ΗΕΓ-φημα, doppler καρωτίδων και CT εγκεφάλου όταν κρίνεται απαραίτητο.

Δεν υποβαλλόνταν σε δοκιμασία ανακλίσεως εκείνοι οι συγκοπτικοί ασθενείς για τους οποίους από τον παραπάνω κλινικό και παρακλινικό έλεγχο προέκυπτε ένα τουλάχιστον από τα παρακάτω: 1. Εκσεσημασμένη παχυσαρκία 2. Αιματολογικές, βιοχημικές, ορμονολογικές διαταραχές (διαταραχές γλυκόζης αίματος νηστείας και θυρεοειδικής λειτουργίας) 3. χρήση φαρμάκων που προδιαθέτουν σε ορθοστατική υπόταση 4. Σοβαρή δυσλειτουργία LV (LVEF κάτω από 40%) 5. Ορθοστατική υπόταση. 6. Κλινικά ή υπερηχοκαρδιογραφικά διαπιστωμένη στένωση αορτικής βαλβίδας ή υπερτροφική αποφρακτική μυοκαρδιοπάθεια 7. Φλεβοκομβική βραδυκαρδία <40 bpm ή <30 bpm την νύχτα, φλεβοκομβικές παύσεις >3sec, κολπική μαρμαρυγή με κοιλιακές παύσεις >3sec, SNRTc>900 msec. 8. HV>70 msec εν ηρεμία (χωρίς φαρμακευτική πρόκληση), Mobitz II και τρίτου βαθμού κολποκοιλιακό αποκλεισμό 9. Ταχεία (>180 bpm) συμπτωματική υπερκοιλιακή ταχυκαρδία, επιμένουσα ή μη επιμένουσα κοιλιακή ταχυκαρδία (>10 συνεχόμενες συστολές με HR >180bpm), κοιλιακή μαρμαρυγή, torsade de pointes. 10. Νευρολογικής αρχής συμπτωματολογία, δυσαυτονομία του ANΣ, περιφερική νευροπάθεια.

Η ομάδα ελέγχου αποτελείτο από 15 εθελοντές (9 άνδρες, μέσος όρος ηλικίας 48 + 12) χωρίς ιστορικό επεισοδίων συγκοπής, προσυγκοπής, ζάλης ή άλλων συμπτωμάτων υπόπτων για παρασυμπαθηκοτονία. Όλα τα άτομα της ομάδας ελέγχου είχαν

φυσιολογικό 24ωρο Holter, ECHO καρδιάς, δοκιμασία κόπωσης και γενικές και βιοχημικές εξετάσεις. Ουδείς ήταν καπνιστής και ουδείς έπαιρνε φάρμακα.

Όλοι οι ασθενείς και τα φυσιολογικά άτομα έδωσαν την γραπτή τους συγκατάθεση για τη συμμετοχή στο πρωτόκολλο.

Όλοι οι συμμετέχοντες στην μελέτη είχαν διακόψει την χρήση φαρμάκων με επίδραση στο κυκλοφορικό σύστημα για 5 τουλάχιστον χρόνους ημιζωής πριν την υποβολή τους σε δοκιμασία ανακλίσεως. Κανείς ασθενής δεν έφερε βηματοδότη.

5.3. ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ ΑΝΑΚΛΙΣΕΩΣ

5.3.1. 1η φάση: βασική δοκιμασία

Οι δοκιμασίες ανακλίσεως έγιναν σε ένα ήσυχο δωμάτιο με χαμηλό φωτισμό και πάντοτε μεταξύ 9.00 και 12.00 η ώρα το πρωί. Ο εξεταζόμενος ο οποίος ήταν νήστις από το προηγούμενο βράδυ παρέμενε σε ύπτια θέση για 30 λεπτά και μετά, με τη βοήθεια ειδικής ανακλινόμενης κλίνης, ετοποθετείτο σε γωνία 60° για να αρχίσει η δοκιμασία ανακλίσεως. Σαν τέλος της δοκιμασίας είχε ορισθεί η αναπαραγωγή της συγκοπής ή η συμπλήρωση 45 min σε ανάκλιση. Καθ' όλη τη διάρκεια της περιόδου ηρεμίας και της δοκιμασίας ανακλίσεως, υπήρχε συνεχής παρακολούθηση της καρδιακής συχνότητας (ΚΣ) και μέτρηση της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) ανά δίλεπτο με τη χρήση συσκευής Dinamapp.

5.3.2. 2η φάση: δοκιμασία με σύγχρονη χορήγηση ισοπροτερενόλης

Εάν η βασική δοκιμασία ανακλίσεως ήταν αρνητική ο ασθενής επέστρεφε στην ύπτια θέση και άρχιζε η ενδοφλέβια έγχυση 1μg/λεπτό ισοπροτερενόλης. Ο ρυθμός έγχυσης αυξανόταν βαθμιαία μέχρι να επιτευχθεί 20% αύξηση της βασικής καρδιακής συχνότητας και η δοκιμασία επαναλαμβανόταν για μέγιστο χρόνο 10 λεπτών ή μέχρις ότου εμφανιστεί συγκοπή.

Οι ασθενείς που εμφάνιζαν συγκοπή κατά τη διάρκεια της βασικής δοκιμασίας ανάκλισεως ή της δοκιμασίας με σύγχρονη έγχυση ισοπροτερενόλης, διακρίνονταν σε τρεις ομάδες ανάλογα αν προεξήρχε η βραδυκαρδία, η υπόταση ή και τα δύο κατά την έναρξη της συγκοπής. Συγκεκριμένα, για τον διαχωρισμό των ασθενών ανάλογα με τον τύπο της αιμοδυναμικής απάντησεως χρησιμοποιήθηκαν τα παρακάτω κριτήρια:

α. **Καρδιοανασταλτικός τύπος** Η καρδιακή συχνότητα παρουσίαζε πτώση σε επίπεδα μεγαλύτερα από 20% αυτής που παρατηρείτο πριν από την έναρξη των συμπτωμάτων ή παρατηρούντο φλεβοκομβικές παύσεις > 3 sec χωρίς προηγούμενη μείωση στην αρτηριακή πίεση (Εικόνα 5.1.). Η συστολική αρτηριακή πίεση παρουσιάζει μια αρχική αύξηση και στη συνέχεια παρατηρείτο πτώση της κατά ή μετά τη συγκοπή.

β. **Αγγειοδιασταλτικός τύπος** Η συστολική αρτηριακή πίεση παρουσιάζει πτώση σε επίπεδα < 60 mm Hg ενώ η καρδιακή συχνότητα μπορεί να παρουσίαζε πτώση, αλλά σε επίπεδα <20% της καρδιακής συχνότητας που υπήρχε πριν από την έναρξη των συμπτωμάτων (Εικόνα 5.2.).

γ. **Μεικτός τύπος** Η καρδιακή συχνότητα παρουσιάζει πτώση σε επίπεδα > 20% της καρδιακής συχνότητας πριν από την έναρξη των συμπτωμάτων, ή παρατηρούντο φλεβοκομβικές παύσεις > 3 sec, ενώ η συστολική αρτηριακή πίεση παρουσίαζε πτώση σε επίπεδα < 80 mm Hg η οποία άρχιζε πριν από την πτώση της καρδιακής συχνότητας (Εικόνα 5.3.).

5.4. ΑΝΑΛΥΣΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ

Για την επεξεργασία των δεδομένων χρησιμοποιήθηκαν οι καθορισμένοι ορισμοί για την ευαισθησία, την ειδικότητα και την προγνωστική αξία μιας θετικής απάντησης κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας.

Τα αποτελέσματα εκφράστηκαν σαν μέσες τιμές \pm SD. Οπου αφορούσε διαφορετικούς ασθενείς, για τη στατιστική αξιολόγηση χρησιμοποιήθηκε το unpaired t-test. Σαν στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα θεωρήθηκε $p < 0,05$.

5.5. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

5.5.1. Ευαισθησία και ειδικότητα της δοκιμασίας ανάκλισεως (Πίνακας 5.2.).

Κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας 31 από τους 44 συμπτωματικούς ασθενείς παρουσίασαν συγκοπή (συνολική ευαισθησία 70%).

Από αυτούς οι 23 παρουσίασαν συγκοπή στην απλή δοκιμασία (ευαισθησία απλής δοκιμασίας 52%), ενώ 8 εμφάνισαν συγκοπή στην διάρκεια της επακολουθούσης δοκιμασίας με ισοπροτερενόλη.

Η ηλικία, ο αριθμός των συγκοπτικών επεισοδίων, η διάρκεια των συμπτωμάτων, η συστολική αρτηριακή πίεση και η καρδιακή συχνότητα στην ηρεμία, δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ των ασθενών με ιστορικό συγκοπτικών επεισοδίων και θετική δοκιμασία ανακλίσεως και των ασθενών με ιστορικό συγκοπτικών επεισοδίων και αρνητική δοκιμασία ανακλίσεως (Πίνακας 5.3.)

Στην ομάδα των 15 μαρτύρων η ειδικότητα της απλής δοκιμασίας αποδείχτηκε 100%, ενώ ανέπτυξε συγκοπή ένας μάρτυρας στην επακολουθούσα δοκιμασία με ισοπροτερενόλη (συνολική ειδικότητα 93%).

5.5.2. Αναπαραγωγιμότητα (Πίνακας 5.4.).

Μία ομάδα 33 ασθενών δέχτηκε να υποβληθεί σε δεύτερη δοκιμασία με το ίδιο πρωτόκολλο μετά από μία εβδομάδα, προκειμένου να εκτιμηθεί η αναπαραγωγικότητα της μεθόδου.

Από αυτούς, 9 ασθενείς (ομάς A) είχαν αρνητική τη πρώτη δοκιμασία, ενώ 24 (ομάς B) παρουσίασαν συγκοπή κατά τη διάρκεια της πρώτης δοκιμασίας (19 ασθενείς κατά τη διάρκεια της βασικής και 5 ασθενείς κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας με χορήγηση ισοπροτερενόλης).

Κατά τη διάρκεια της δεύτερης δοκιμασίας 18 από τους 24 ασθενείς της ομάδος B παρουσίασαν πάλι συγκοπή (αναπαραγωγικότητας θετικής δοκιμασίας 75%).

Από τους 9 αρνητικούς κατά την πρώτη δοκιμασία ασθενείς (ομάς A) μόνο ένας παρήγαγε συγκοπή στη διάρκεια της δεύτερης δοκιμασίας (συνολική αναπαραγωγικότητα αρνητικού αποτελέσματος 89%) και μάλιστα στην φάση της απλής δοκιμασίας ανάκλισης (αναπαραγωγικότητα απλής δοκιμασίας ως προς το αρνητικό αποτέλεσμα 89%)

Συνολικά υπήρξε αναπαραγωγή του αποτελέσματος (ανεξαρτήτως θετικής ή αρνητικής πρώτης απαντησης) σε 26 από τους 33 ασθενείς (79%).

Από τους 19 ασθενείς της ομάδος B που στην πρώτη δοκιμασία είχαν παρουσιάσει συγκοπή κατά τη διάρκεια της απλής δοκιμασίας μόνο οι 11 παρουσίασαν επίσης συγκοπή κατά τη διάρκεια της δεύτερης απλής δοκιμασίας (αναπαραγωγικότητας απλής δοκιμασίας ως προς το θετικό αποτέλεσμα (58%). Από τους υπόλοιπους 8 ασθενείς, οι 6 παρουσίασαν συγκοπή αφού τους χορηγήθηκε ισοπροτερενόλη ενώ οι 2 είχαν αρνητική δοκιμασία.

Από τους 5 ασθενείς της ομάδος B που παρουσίασαν συγκοπή στη πρώτη δοκιμασία κατά τη διάρκεια της χορήγησης ισοπροτερενόλης μόνο σε 2 παρουσιάστηκε συγκοπή κατά τη δεύτερη δοκιμασία και μάλιστα πάλι κατά τη χορήγηση ισοπροτερενόλης. Οι υπόλοιποι 3 ασθενείς είχαν δεύτερη δοκιμασία αρνητική.

5.5.3. Αναπαραγωγιμότητα της μεθόδου ως προς τον τύπο της αιμοδυναμικής απάντησεως (Πίνακας 5.5.).

Από τους 19 ασθενείς που είχαν παρουσιάσει συγκοπή κατά την διάρκεια της πρώτης απλής δοκιμασίας, 6 ασθενείς (32%) είχαν παρουσιάσει καρδιοανασταλτικού τύπου απάντηση, 5 ασθενείς (26%) αγγειοδιασταλτικού τύπου και 8 ασθενείς (42%) είχαν παρουσιάσει μικτού τύπου απάντηση.

Στη διάρκεια της δεύτερης βασικής δοκιμασίας οι 19 αυτοί ασθενείς παρουσίασαν: 1 (5%) καρδιοανασταλτικού τύπου απάντηση, 5 (26%) αγγειοδιασταλτικού τύπου και 5 (26%) μικτού τύπου, ενώ υπήρξαν 8 ασθενείς που δεν αναπαρήγαγαν συγκοπή.

Όμως όπως φαίνεται και στον πίνακα 5.5., υπήρξε αναπαραγωγιμότητα του ίδιου τύπου αιμοδυναμικής απάντησης σε έναν μόνο απ' τους 6 ασθενείς με αρχικά καρδιοανασταλτική απάντηση (αναπαραγωγιμότητα καρδιοανασταλτικού τύπου 17%), σε 1 από τους 4 ασθενείς με αρχικά αγγειοδιασταλτική απάντηση (αναπαραγωγιμότητα αγγειοδιασταλτικού τύπου 25%) και σε 2 από τους 8 ασθενείς με μικτή απάντηση (αναπαραγωγιμότητα μικτού τύπου 25%). Συνολικά δηλαδή, μόνο 4 ασθενείς από τους 18 παρουσίασαν ίδιου τύπου απάντηση και στις δύο δοκιμασίες (αναπαραγωγιμότητα 28%).

Ο Πίνακας 5.6. δείχνει τη συνολική αναπαραγωγιμότητα του τύπου της αιμοδυναμικής απάντησης, μετά δηλαδή και τη χορήγηση της ισοπροτερενόλης.

Είναι φανερό ότι η ισοπροτερενόλη δεν εβελτίωσε την αναπαραγωγιμότητα του αιμοδυναμικού τύπου της απάντησης. Ειδικότερα η συνολική αναπαραγωγιμότης του καρδιοανασταλτικού τύπου ήταν 14%, του αγγειοδιασταλτικού 28%, και του μικτού τύπου 22%, ποσοστά παρόμοια με της βασικής δοκιμασίας.

5.6. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Ένας αριθμός μελετών έδειξε ότι η δοκιμασία ανακλίσεως (Tilting test) μπορεί να είναι χρήσιμη στο να αποκαλύψει την υπόταση ή/και την βραδυκαρδία που οφείλεται σε κακοήθη παρασυμπαθητικοτονία, σε ασθενείς με συγκοπτικά επεισόδια αγνώστου αιτιολογίας (Waxman και συν. 1989, Strasberg και συν. 1989, Abi-Sarma και συν. 1988).

Η ευαισθησία της δοκιμασίας ωστόσο είναι δύσκολο να εκτιμηθεί γιατί δεν υπάρχει άριστη μέθοδος που να βεβαιώνει την ύπαρξη ή όχι της νόσου.

Στη μελέτη μας, πάντως, χρησιμοποιώντας ένα πληθυσμό, στον οποίο η πιθανότητα ύπαρξης συνδρόμου κακοήθους παρασυμπαθητικοτονίας είναι πολύ υψηλή, ευρήκαμε υψηλό επίσης ποσοστό θετικών απαντήσεων με τη δοκιμασία ανακλίσεως. Το γεγονός αυτό συν το γεγονός ότι το ποσοστό ψευδώς θετικών απαντήσεων είναι μικρό δείχνει ότι το ποσοστό θετικών απαντήσεων σ' αυτή την ομάδα πλησιάζει αρκετά την ευαισθησία της μεθόδου.

Επειδή η δοκιμασία ανακλίσεως έχει προσφάτως χρησιμοποιηθεί σαν διαγνωστική δοκιμασία, δεν υπάρχει γενική συμφωνία για το ακριβές πρωτόκολλο που θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί. Ειδικότερα ο βαθμός (η γωνία ανάκλισης) και η διάρκεια της δοκιμασίας ποικίλλει ανάμεσα στα εργαστήρια με αποτέλεσμα και η ευαισθησία της δοκιμασίας να διαφέρει ανάμεσα στις δημοσιευμένες μελέτες (Kenny και συν. 1986, Almquist και συν. 1989, Abi - Sarma και συν 1988, Fitzpatrick και συν. 1991, Raviele και συν. 1990).

Μελέτες, οι οποίες χρησιμοποιούν μικρή διάρκεια ανακλίσεως μπορεί να υποτιμήσουν τον αριθμό των θετικών απαντήσεων.

Η παρατήρηση ότι υπάρχει αύξηση του επιπέδου των κυκλοφορουσών κατεχολαμινών όπως και της συγκέντρωσης επινεφρίνης και νορεπινεφρίνης στα ούρα πριν από την συγκοπή (Chosy και συν. 1984, Sra και συν. 1991), οδήγησε σε μια τροποποιημένη δοκιμασία με σύγχρονη χορήγηση ισοπροτερενόλης με σκοπό να

αυξηθεί η ευαισθησία της μεθόδου (Almquist και συν. 1989, Wayman και συν. 1989, Fitzpatrick και συν. 1991).

Φαίνεται όμως ότι με τη χρήση ισοπροτερενόλης αυξάνεται μεν η ευαισθησία της δοκιμασίας αλλά η ειδικότητα της μεθόδου μειώνεται (Πίνακας 5.7.). Προηγούμενες πάντως μελέτες αναφέρουν ότι η ευαισθησία της δοκιμασίας ανακλίσεως με σύγχρονη χορήγηση ισοπροτερενόλης είναι παρόμοια με την ευαισθησία της απλής δοκιμασίας με παρατεταμένη ανάκλιση (Fitzpatrick και συν. 1991). Ωστόσο στη μελέτη μας παρότι χρησιμοποιήθηκε πρωτόκολλο με παρατεταμένη ανάκλιση (45 min), η ευαισθησία ήταν 52% και η αναπαραγωγικότητα ως προς το θετικό αποτέλεσμα 58%. Η χρήση της ισοπροτερενόλης αύξησε την ευαισθησία σε 70% και την αναπαραγωγικότητα ως προς το θετικό αποτέλεσμα σε 75%, γεγονότα που καθιστούν τη χρήση ισοπροτερενόλης μάλλον απαραίτητη παρά τη μικρή μείωση της ειδικότητας, (από 100% σε 93%) ακόμη και μετά από δοκιμασία με παρατεταμένη ανάκλιση.

Εκτός από τη συμβολή της δοκιμασίας ανακλίσεως στη διαγνωστική διερεύνηση της παρασυμπαθητικοτονικής συνδρομής, προηγούμενοι μελετητές έχουν χρησιμοποιήσει επανειλημμένες δοκιμασίες ανακλίσεως για την επιλογή της κατάλληλης θεραπευτικής αγωγής όπως για την εκτίμηση της αποτελεσματικότητας της θεραπευτικής αγωγής (Raviele και συν. 1990, Grubb και συν. 1992 και 1993).

Ενας όμως περιοριστικός παράγοντας της χρήσης της μεθόδου για την εκτίμηση της αποτελεσματικότητας της θεραπευτικής αγωγής είναι η αναπαραγωγικότητα της μεθόδου, η οποία, στη μελέτη μας, είναι 79%, όμοια με τη διεθνή βιβλιογραφία, όπου υπολογίζεται σε 71 έως 80% (Sheldon και συν. 1992, Grubb και συν. 1992, Chen και συν. 1992, Fish και συν. 1992). Σε ένα 21%, δηλαδή των ασθενών μια δεύτερη δοκιμασία μπορεί να είναι αρνητική και έτσι να υπερεκτιμηθεί η αποτελεσματικότητα της φαρμακευτικής αγωγής.

Είναι αξιοσημείωτο πάντως ότι η αναπαραγωγιμότης του αρνητικού αποτελέσματος είναι πολύ υψηλή και φθάνει στη μελέτη μας το 89%. Το γεγονός αυτό δείχνει ότι σε συγκοπτικούς ασθενείς με αρνητική δοκιμασία η επανάληψη της δοκιμασίας ίσως είναι περιττή και μάλλον πρέπει να αποκλεισθεί η διάγνωση της παρασυμπαθητικοτονικής συγκοπής σ' αυτούς τους ασθενείς.

Οι παράγοντες που επηρεάζουν την αναπαραγωγιμότητα είναι άγνωστοι. Οποσδήποτε όμως ο τόνος του παρασυμπαθητικού και του συμπαθητικού, και ο ενδοαγγειακός όγκος πλάσματος θα πρέπει να είναι καθοριστικής σημασίας για την αναπαραγωγιμότητα της μεθόδου.

Μερικοί ερευνητές έχουν προσπαθήσει να διαχωρίσουν τους ασθενείς ανάλογα με τον τύπο της απάντησης στη δοκιμασία ανακλίσεως σε μια προσπάθεια επιλογής της κατάλληλης θεραπευτικής αντιμετώπισης. Έτσι, αυθαίρετα διαχωρίζουν τρεις τύπους απάντησης: Τον καρδιοανασταλτικό, τον αγγειοδιασταλτικό και τον μεικτό ανάλογα αν προξάρχει η βραδυκαρδία η υπόταση ή αμφότερα κατά τη στιγμή της συγκοπής.

Πάντως, είναι αξιοσημείωτο ότι δεν υπάρχει υψηλή αναπαραγωγιμότητα του τύπου της απάντησης όπως φαίνεται και στα αποτελέσματα της μελέτης μας.

Μέχρι σήμερα δεν υπάρχει κοινώς αποδεκτή θεραπεία. Εκτός των φαρμακευτικών ουσιών που έχουν προταθεί για την αντιμετώπιση του συνδρόμου κακοήθους παρασυμπαθητικοτονίας - β-αναστολείς, σκοπολαμίνη, δισοπυραμίδη, εθυλεφρίνη - και η βηματοδότηση, έχει χρησιμοποιηθεί ως θεραπεία, ιδιαίτερα για τους ασθενείς με βραδυκαρδία ή ασυστολία κατά την συγκοπή. Σαφείς ενδείξεις για την τοποθέτηση βηματοδότη δεν έχουν καθοριστεί. Εξάλλου, η μη αναπαραγωγή του τύπου της αιμοδυναμικής απάντησης είναι παράγων περιοριστικός στην τοποθέτηση βηματοδότη.

Πρέπει να σημειωθεί ότι η χρήση διαφόρων φαρμάκων όπως και η τοποθέτηση βηματοδότη στην αντιμετώπιση του συνδρόμου παρασυμπαθητικοτονίας έχει γίνει αποσπασματικά από διάφορους μελετητές και δεν έχει γίνει ακόμη μια μεγάλη placebo

ελεγχόμενη μελέτη προτεινόμενης θεραπείας, ούτως ώστε να αποδειχθεί τυχόν αποτελεσματικότητα ενός φαρμάκου ανάμεσα στις ομάδες ασθενών. Έτσι η απουσία ή η επανάληψη των συμπτωμάτων, συνεχίζει να είναι ο μόνος αξιόπιστος έλεγχος της θεραπείας.

Είναι πολύ πιθανό στο μέλλον ότι ο συνδυασμός βηματοδότησης και φαρμακευτικής αγωγής θα αποδειχθεί ιδιαίτερα αποτελεσματικός για την αντιμετώπιση των ασθενών με μεικτές εκδηλώσεις του συνδρόμου, προσφέροντας πολύτιμη βοήθεια σ' ένα μεγάλο αριθμό ατόμων.

Πίνακας 5.1. Κλινικά χαρακτηριστικά των συγκοπτικών ασθενών και των φυσιολογικών ατόμων που ελήφθησαν ως μάρτυρες.

	Συγκοπτικοί ασθενείς	Φυσιολογικοί μάρτυρες	p value
Αριθμός	44	15	
Μέση ηλικία (έτη)	51 + 14	48 + 12	NS
Φύλο (άρρεν)	30	9	
Συστολική Α.Π. στην ηρεμία (mm Hg)	133,7 + 16,80	127,9 + 15,9	NS
Καρδιακή συχνότητα στην ηρεμία (bpm)	63 + 10,79	63,7 + 8,7	NS

Πίνακας 5.2. Ευαισθησία και ειδικότητα της δοκιμασίας ανάκλισης.

	ΑΠΛΗ ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ	ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ ΜΕ ΙΣΟΠΡΟΤΕΡΕΝΟΛΗ	ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΣ ΤΩΝ ΜΕΘΟΔΩΝ
Ευαισθησία	23/44 (52%)	8/21 (38%)	31/44 (70%)
Ειδικότης	15/15 (100%)	14/15 (93%)	14/15 (93%)
Προγνωστική αξία της θετικής δοκιμασίας	20/20 (100%)	5/6 (83%)	25/26 (96%)

Πίνακας 5.3. Κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών με θετική και αρνητική απάντηση στη δοκιμασία ανακλίσεως.

ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ ΑΝΑΚΛΙΣΗΣ			
	Θετική απάντηση	Αρνητική απάντηση	p value
Ασθενείς	31	13	
Μέση ηλικία (έτη)	50 + 14	52 + 15	NS
Φύλο (άρρεν)	22	8	
Αρ. συγκοπτικών επεισοδίων το τελευταίο 6μηνο	2,65 + 1,66	2,43 + 1,15	NS
Μέση διάρκεια συμπτωμάτων (έτη)	1,87 + 1,96	2,46 + 2,34	NS
Συστολική Α.Π. στην ηρεμία (mmHg)	138,7 + 15,5	128,7 + 10,96	NS
Καρδιακή συχνότητα στην ηρεμία (bpm)	62,6 + 8,2	63,4 + 9,68	NS

Πίνακας 5.4. Κλινικές απαντήσεις για τους 32 ασθενείς που συμμετείχαν σε δύο διαδοχικές δοκιμασίες ανακλίσεως.

		Θετική		Αρνητική	Σύνολο
		<i>Απλή</i>	<i>Με Ισοπροτερενόλη</i>		
1η δοκιμασία		19	5	9	33
2η δοκιμασία					
Θετική	<i>Απλή</i>	11	-	1	12
	<i>Με Ισοπροτερενόλη</i>	6	2	-	8
Αρνητική		2	3	8	13

Πίνακας 5.5. Αναπαραγωγιμότητα της απλής δοκιμασίας ανακλίσεως ως προς τον τύπο της αιμοδυναμικής απάντησης.

1η ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ ΑΝΑΚΛΙΣΗΣ		2η ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ ΑΝΑΚΛΙΣΗΣ			
Τύπος απάντησης		Καρδιο- ανασταλτικός	Αγγειο- διασταλτικός	Μεικτός	Φυσιολογικός
Καρδιοανασταλτικός	6 (32%)	1	2	2	2
Αγγειοδιασταλτικός	5 (26%)	0	1	1	2
Μεικτός	8 (42%)	0	2	2	4
ΣΥΝΟΛΟ	19	1 (5%)	5 (26%)	5 (26%)	8 (42%)

Πίνακας 5. 6. Συνολική αναπαραγωγιμότης της δοκιμασίας ανακλίσεως ως προς τον τύπο της αιμοδυναμικής απάντησης.

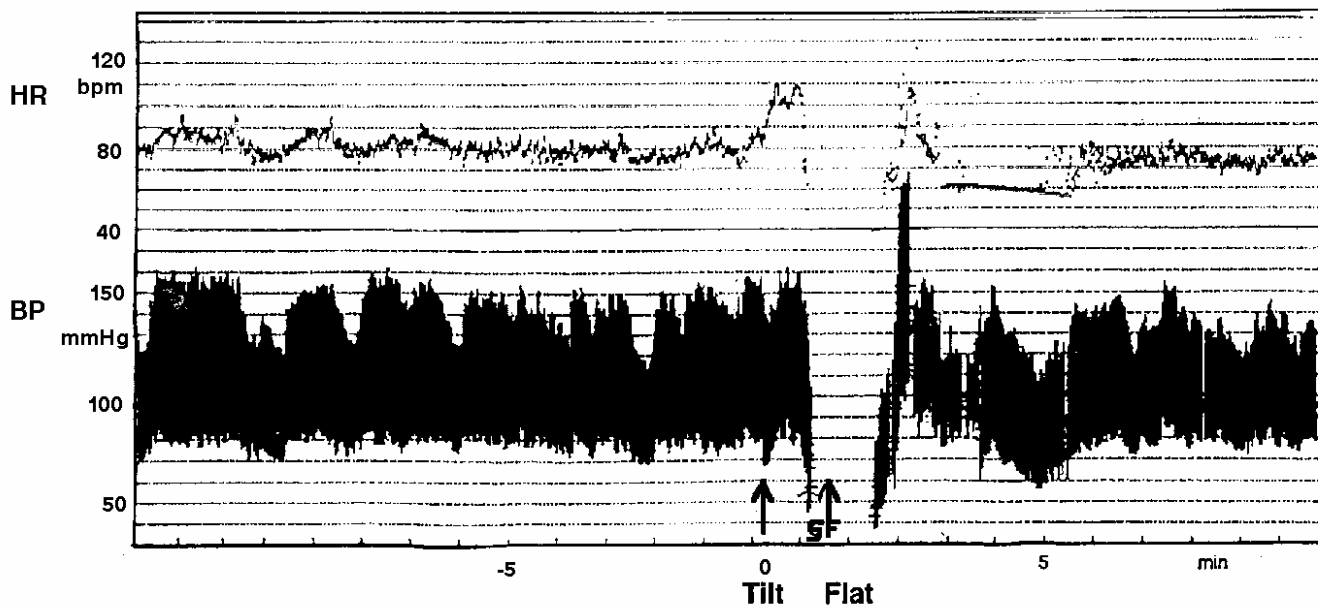
1η ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ ΑΝΑΚΛΙΣΗΣ		2η ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ ΑΝΑΚΛΙΣΗΣ			
Τύπος απάντησης	n (%)	Καρδιο- ανασταλτικός	Αγγειο- διασταλτικός	Μεικτός	Φυσιολογικός
Καρδιοανασταλτικός	7 (29%)	1	2	3	1
Αγγειοδιασταλτικός	8 (33%)	2	2	2	2
Μεικτός	9 (38%)	2	3	2	2
ΣΥΝΟΛΟ	24	5 (21%)	7 (29%)	7 (29%)	5 (21%)

Πίνακας 5.7. Ευαισθησία και ειδικότητα της δοκιμασίας ανακλίσεως απλής και σε συνδυασμό με ισοπροτερενόλη στην εκτίμηση ασθενών με ιστορικό συγκοπτικών επεισοδίων αγνώστου αιτιολογίας.

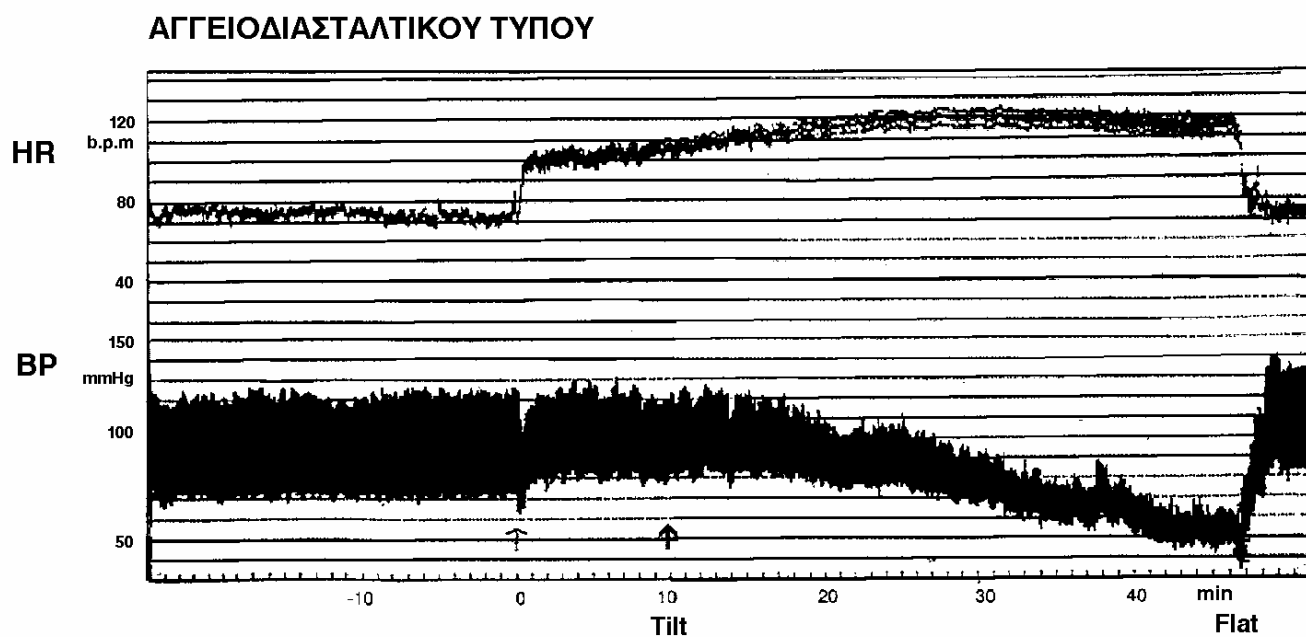
	ΜΕΛΕΤΕΣ		
	Almquist	Waxman	ΠΙΓΝΗ
Αριθμός ασθενών	15	48	44
Γωνία ανάκλισης	80ο	60ο	60ο
Μέγιστη διάρκεια απλής δοκιμασίας	10 min	15 min	45 min
Ευαισθησία απλής δοκιμασίας	27%	0%	52%
Συνολική ευαισθησία (απλή + ισοπροτερενόλη)	82%	73%	70%
Αριθμός μαρτύρων	15	30	15
Ειδικότητα απλής δοκιμασίας	96%	96%	100%
Συνολική ειδικότητα (Απλή + ισοπροτερενόλη)	88%	88%	93%

Εικόνα 5.1. Καρδιοανασταλτικός τύπος Η καρδιακή συχνότητα (HR) παρουσιάζει πτώση σε επίπεδα μεγαλύτερα από 20% αυτής που παρατηρείται πριν από την έναρξη των συμπτωμάτων. Η αρτηριακή πίεση (BP) παρουσιάζει πτώση ΜΕΤΑ την πτώση της καρδιακής συχνότητας

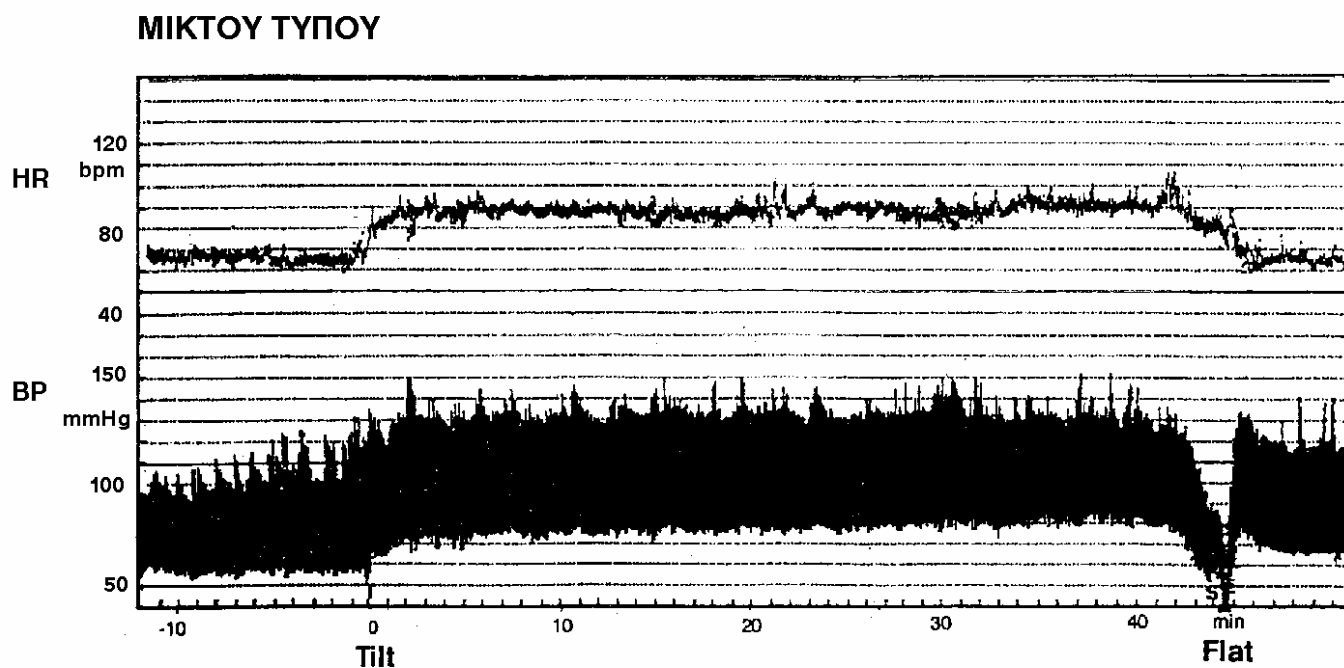
ΚΑΡΔΙΟΑΝΑΣΤΑΛΤΙΚΟΥ ΤΥΠΟΥ



Εικόνα 5.2.: Αγγειοδιασταλτικός τύπος Η συστολική αρτηριακή πίεση παρουσιάζει βαθμιαία πτώση σε επίπεδα < 60 mm Hg. Η καρδιακή συχνότητα παρουσιάζει βαθμιαία αύξηση και δεν πέφτει περισσότερο από 20% της καρδιακής συχνότητας που υπήρχε πριν από την έναρξη των συμπτωμάτων



Εικόνα 5.3.: Μεικτός τύπος Η καρδιακή συχνότητα παρουσιάζει αρχικά αύξηση και μετά πτώση σε επίπεδα $> 20\%$ της τιμής πριν από την έναρξη των συμπτωμάτων, ενώ η συστολική αρτηριακή πίεση παρουσίαζε πτώση σε επίπεδα < 80 mm Hg η οποία άρχιζε πριν από την πτώση της καρδιακής συχνότητας



ΕΚΤΟ ΚΕΦΑΛΑΙΟ

**ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΑΣ ΤΟΥ ΑΥΤΟΝΟΜΟΥ
ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ
ΔΟΚΙΜΑΣΙΑΣ ΑΝΑΚΛΙΣΕΩΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ
ΣΥΓΚΟΠΗ ΠΑΡΑΣΥΜΠΙΑΘΗΤΙΚΟΤΟΝΙΚΗΣ ΑΡΧΗΣ**

6.1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η παρασυμπαθητικοτονικής αρχής συγκοπή (vasovagal syncope) έχει προσελκύσει το ερευνητικό ενδιαφέρον τα τελευταία χρόνια, καθώς συμβαίνει σε ικανό αριθμό ατόμων (Fitzpatrick και συν. 1991, Raviele και συν. 1989, Kapoor και συν. 1983) και ο παθοφυσιολογικός της μηχανισμός είναι κατά μεγάλο μέρος αδιευκρίνιστος. Ο ρόλος του αυτόνομου νευρικού συστήματος (ΑΝΣ) φαίνεται να είναι σημαντικός δεν έχει ωστόσο κατανοηθεί πλήρως (Oberg και συν. 1972, Gupta και συν. 1983, McLaran και συν. 1986, Robinson και συν. 1988, Epstein και συν. 1988, Sra και συν. 1994).

Η δοκιμασία ανακλίσεως συμβάλλει αναμφισβήτητα στην μελέτη του προβλήματος αυτού, καθώς μπορεί να αναπαράγει τη συγκοπή υπό ελεγχόμενες συνθήκες. Επιτρέπει έτσι λεπτομερή μελέτη των αιμοδυναμικών και ηλεκτροκαρδιογραφικών αλλαγών, καθώς επίσης και των αλλαγών στο ΑΝΣ την ώρα της συγκοπής (Fitzpatrick και συν. 1991, Almquist και συν. 1989, Grubb και συν. 1991, Waxman και συν. 1989).

Στην λεπτομερέστερη διερεύνηση του ΑΝΣ και στην αξιολόγηση της συμβολής του στην ανάπτυξη της συγκοπής, μπορεί να χρησιμοποιηθεί η μελέτη της μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας (ΜΚΣ) και ειδικότερα η φασματική ανάλυση της ΜΚΣ, όπου οι περιοχές χαμηλών και υψηλών συχνοτήτων αποδίδονται στην συμπαθητική και την παρασυμπαθητική επίδραση αντίστοιχα (Pagani και συν. 1986, Vybiral και συν. 1989, Akselrod και συν. 1981).

Αν και έχουν δημοσιευθεί πολλές μελέτες κατά τα τελευταία έξι χρόνια πάνω σ' αυτό το θέμα, υπάρχουν πεδία για περαιτέρω έρευνα, καθώς η ΜΚΣ στην διάρκεια της δοκιμασίας ανακλίσεως μελετήθηκε σε λίγες από τις προηγούμενες εργασίες και σε περιορισμένο αριθμό ασθενών (Morillo και συν. 1994, Lippman και συν. 1995, Furlan και συν. 1989, Theodorakis και συν. 1993).

Στην παρούσα μελέτη εμείς χρησιμοποιήσαμε τη φασματική ανάλυση της μεταβλητότητας της ΚΣ, κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας ανακλίσεως, σε μία ομάδα συγκοπτικών ασθενών, με παρασυμπαθητικοτονική συγκοπή, καθώς και σε μία ομάδα φυσιολογικών μαρτύρων, για να εκτιμήσουμε τις τυχόν αλλαγές του ΑΝΣ σε μια προσπάθεια να κατανοήσουμε, τον ακριβή μηχανισμό που οδηγεί στο συγκοπτικό αποτέλεσμα.

6.2. ΑΣΘΕΝΕΙΣ

Μελετήθηκαν είκοσι τρεις ασθενείς (14 άνδρες, 9 γυναίκες, μέσης ηλικίας 53,18 ± 13 έτη) με δύο τουλάχιστον συγκοπτικά επεισόδια αγνώστου αιτιολογίας τους τελευταίους 6 μήνες και θετική δοκιμασία ανακλίσεως.

Σαν ανεξήγητο συγκοπτικό επεισόδιο θεωρήσαμε κάθε επεισόδιο απώλειας της συνείδησης, άγνωστης αρχής, παρά την συστηματική διερεύνηση του ασθενούς. Η διερεύνηση αυτή περιελάμβανε τα ακόλουθα:

α. Σ' όλους τους ασθενείς: 1. Ιστορικό, 2. Φυσική εξέταση (ακρόαση, μάλαξη καρωτιδικών κόλπων, μέτρηση ΑΠ σε ύπτια και όρθια θέση), 3. ΗΚΓ, 4. Α/α τηλεκαρδίας, 5. Ηχοκαρδιογράφημα, 6. 24ωρη Holter καταγραφή ΗΚΓ, 7. Όψιμα δυναμικά, 8. Γενικό, βιοχημικό και ορμονολογικό έλεγχο.

β. Σε επιλεγμένους ασθενείς: 1. Δοκιμασία κόπωσης σε ασθενείς με ιστορικό συγκοπής κατά ή μετά κόπωση και σε ασθενείς με αναφερόμενη υποκείμενη καρδιοπάθεια, 2. ΗΦΕ σε ασθενείς με υποκείμενη καρδιοπάθεια, παθολογικό ΗΚΓ, πιθανή νόσο του φλεβοκόμβου και σε ασθενείς στους οποίους ετίθετο υποψία αρρυθμολογικού προβλήματος από το κλινικό ιστορικό, 3. Στεφανιογραφία, ΗΕΓ-φημα, Doppler καρωτίδων και CT εγκεφάλου όταν κρινόταν απαραίτητο.

Κανείς από τους προηγούμενους ασθενείς δεν είχε καρδιακή ανεπάρκεια, σακχαρώδη διαβήτη, νευροπάθεια, στεφανιαία νόσο ή αρτηριακή υπέρταση. Επίσης

κανείς δεν ήταν καπνιστής ή χρήστης φαρμάκων, τόσο στο χρόνο που συνέβη η συγκοπή όσο και κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας ανακλίσεως.

Η ομάδα ελέγχου αποτελείτο από 15 εθελοντές (9 άνδρες, 6 γυναίκες), με μέσο όρο ηλικίας 48 + 12 έτη, χωρίς ιστορικό επεισοδίων συγκοπής, προσυγκοπής, ζάλης ή άλλων συμπτωμάτων υπόπτων για παρασυμπαθητικοτονία. Όλα τα άτομα είχαν φυσιολογικό 24ωρο Holter, υπερηχοκαρδιογράφημα, δοκιμασία κόπωσης, αιματολογικές και βιοχημικές εξετάσεις. Κανείς δεν ήταν καπνιστής και κανείς δεν έπαιρνε φάρμακα. Όλοι οι ασθενείς και τα φυσιολογικά άτομα έδωσαν την γραπτή τους συγκατάθεση για τη συμμετοχή στο πρωτόκολλο.

6.3. ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ ΑΝΑΚΛΙΣΕΩΣ

Οι δοκιμασίες ανακλίσεως έγιναν σε ένα ήσυχο δωμάτιο με χαμηλό φωτισμό και πάντοτε μεταξύ 9.00 και 12.00 η ώρα το πρωί. Ο εξεταζόμενος, ο οποίος ήταν νήστις από το προηγούμενο βράδυ, παρέμενε σε ύπτια θέση για 1/2 h και μετά, με τη βοήθεια ειδικής ανακλινόμενης κλίνης, τοποθετείτο σε γωνία 60° για να αρχίσει η δοκιμασία ανακλίσεως. Σαν τέλος της δοκιμασίας είχε ορισθεί η αναπαραγωγή της συγκοπής ή η πτώση της ΑΠ < 50 mmHg με προσυγκοπτικά συμπτώματα ή η συμπλήρωση 45 min σε ανάκλιση. Καθ' όλη τη διάρκεια της περιόδου ηρεμίας και της δοκιμασίας παρακολουθούνταν η Καρδιακή Συχνότητα (ΚΣ) με τη βοήθεια ενός monitor, και η Αρτηριακή Πίεση (ΑΠ) με τη βοήθεια συσκευής (Dinamapp) η οποία έχει τη δυνατότητα του ανά δίλεπτο προσδιορισμού της ΑΠ. Επίσης καθ' όλο το ως άνω διάστημα στον ασθενή είχε τοποθετηθεί μια συσκευή Holter και γινόταν σύγχρονη καταγραφή 3 ΗΚΓ γραφικών απαγωγών σε μια μαγνητοταινία. Η έναρξη και το τέλος της ανάκλισης σημειωνόταν με ένα ηλεκτρικό σημείο στη μαγνητοταινία.

Οι ασθενείς που εμφάνιζαν συγκοπή κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας ανάκλισεως ή της δοκιμασίας με σύγχρονη έγχυση ισοπροτερενόλης, διακρίνονταν σε

τρεις ομάδες ανάλογα αν προεξήρχε η βραδυκαρδία, η υπόταση ή και τα δύο κατά την έναρξη της συγκοπής. Για τον διαχωρισμό των ασθενών ανάλογα με τον τύπο της αιμοδυναμικής απάντησεως χρησιμοποιήθηκαν τα κριτήρια που περιεγράφησαν στο Πέμπτο Κεφάλαιο.

6.5. ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΗΣ ΜΕΤΑΒΛΗΤΟΤΗΤΑΣ ΤΗΣ ΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑΣ (ΜΚΣ)

Οι καταγραφές των 3 απαγωγών του ΗΚΓραφήματος στις μαγνητοταινίες επεξεργάστηκαν αυτόματα με τη βοήθεια ενός Marquette Laser Holter αναλυτή (Software version 5,8) ο οποίος δίδει τη δυνατότητα της ταξινόμησης των QRS συμπλεγμάτων και της απόρριψης κάθε τεχνικού λάθους ή των τυχόν παρασίτων καθώς και συστολών άλλων πλην των φλεβοκομβικών.

Ακολούθως υπολογίσθηκαν οι φασματικοί δείκτες της μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας με την κατά Fourier ανάλυση για κάθε διάστημα 4 λεπτών της καταγραφής με εφαρμογή ενός Hanning Window για την ελαχιστοποίηση του αρμονικού σφάλματος. Η φασματική ισχύς εκτιμήθηκε ποσοτικά και εκφράστηκε σε In (ms^2/Hz) με τη μέτρηση του εμβαδού δύο περιοχών συχνοτήτων : χαμηλής συχνότητας (0,06 - 0,15 Hz), ενός δείκτη του συμπαθητικού τόνου (Pomeranz και συν. 1985, Akselrod και συν. 1981), και υψηλής συχνότητας (0,15 - 0,40 Hz) που αντανακλά την παρασυμπαθητική δραστηριότητα (Pomeranz και συν. 1985, Akselrod και συν. 1981, Chess και συν. 1975) και ακολούθως υπολογίσθηκε ο λόγος LF/HF: ένας κατάλληλος δείκτης της αλληλεπίδρασης του συμπαθητικού και παρασυμπαθητικού τόνου (Pagani και συν. 1986, Sneddon και συν. 1993).

6.7. ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ ΚΑΙ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Για τους συγκοπτικούς αρρώστους και τους μάρτυρες συγκρίναμε τους φασματικούς δείκτες της ΜΚΣ (HF, LF, LF/HF), καθώς και την καρδιακή συχνότητα (ΚΣ), και αρτηριακή πίεση (συστολική και διαστολική) για τρία τετράλεπτα διαστήματα όπως ορίζονται παρακάτω. Για κάθε διάστημα ως ΚΣ θεωρήθηκε η μέση τιμή τεσσάρων ανά λεπτό μετρήσεων και ως αρτηριακή πίεση η μέση τιμή δύο ανά δίλεπτο μετρήσεων.

Στους συγκοπτικούς ασθενείς τα τρία τετράλεπτα ορίστηκαν ως ακολούθως: Το τελευταίο τετράλεπτο πριν την ανάκλιση, τα πρώτα τέσσερα λεπτά μετά την ανάκλιση, και το τετράλεπτο πριν το τέλος της δοκιμασίας, η οποία έγινε με την έναρξη της συγκοπής. Σε 5 μόνο περιπτώσεις οι δύο τελευταίες περιόδους αλληλοεπικαλύπτονταν και σε καμία περίπτωση δεν επήλθε συγκοπή στο πρώτο τετράλεπτο.

Για τους φυσιολογικούς μάρτυρες αρχικά αναλύθηκαν 12 τετράλεπτα, (ένα πριν και έντεκα κατά τη διάρκεια της ανάκλισης). Για να είναι όμως τα αποτελέσματα συγκρίσιμα με αυτά των άλλων ομάδων το διάστημα που επιλέχθηκε να αντιστοιχεί στο "ακριβώς πριν την λήξη της δοκιμασίας" ήταν και σ' αυτούς τα τελευταία τέσσερα λεπτά της δοκιμασίας. Η επιλογή αυτή βασίστηκε στο γεγονός ότι οι υψηλότερες M-estimator τιμές των δειγμάτων της ΜΚΣ κατά τη διάρκεια της ανάκλισης στους φυσιολογικούς έπεφταν σ' αυτό το χρονικό διάστημα (Πίνακας 6.1.).

Οι M-estimators προτιμήθηκαν από άλλες μετρήσεις (όπως π.χ. οι μέσες τιμές) επειδή επηρεάζονται λιγότερο από ακραίες τιμές στο δείγμα.

Οι ανωτέρω μετρηθείσες παράμετροι αναλύθηκαν χρησιμοποιώντας τη μέθοδο της πολυπαραγοντικής ανάλυσης της διακύμανσης (Repeated Measures Analysis of Variance), με σκοπό να προσδιοριστεί η χρονική εξέλιξη αυτών των μετρήσεων καθ' όλη τη διάρκεια της εξέτασης.

Η ίδια δοκιμασία χρησιμοποιήθηκε για να εκτιμηθούν οι διαφορές μεταξύ των διαφόρων υποομάδων που καθορίζονται από το είδος της αιμοδυναμικής απάντησης κατά την συγκοπή (αγγειοκινητική, καρδιοανασταλτική και μικτή). Οι συνθήκες κανονικότητας και ομοιογένειας ελέγχθηκαν, χρησιμοποιώντας τις δοκιμασίες Kolmogorov-Smirnov και Cochran's - C αντιστοίχως. Στην συνέχεια χρησιμοποιήθηκε η πολυμεταβλητή δοκιμασία του Pillais όταν επληρούντο οι προϋποθέσεις ενώ αν δεν ετηρούντο γινόταν ε-ρύθμιση κατά Greenhouse-Geisser στις p-values. Σε περιπτώσεις σημαντικών ευρημάτων χρησιμοποιήθηκε post-hoc multiple range Turkey's test για να εντοπιστούν οι διαφορές. Το κριτήριο σημαντικότητας όλων των δοκιμασιών είναι τιμές των $P < 5\%$.

6.6. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Οκτώ από τους 23 ασθενείς (38%) που παρουσίασαν συγκοπή κατά την ανάκλιση είχαν καρδιοανασταλτικό τύπο απάντησης, επτά (24%) είχαν αγγειοδιασταλτικό τύπο και οκτώ (38%) είχαν μικτή απάντηση όπως έχουν καθοριστεί στο Πέμπτο Κεφάλαιο.

Η μέση διάρκεια της δοκιμασίας ήταν 25 λεπτά για όλους τους ασθενείς, και οι επιμέρους ανά υποομάδα διαφορές δεν διέφεραν στατιστικώς σημαντικά μεταξύ τους. Δεν υπήρχαν διαφορές μεταξύ των υποομάδων στην ηλικία, αριθμό επεισοδίων, διάρκεια συμπτωμάτων την ΣΑΠ ή την ΚΣ ηρεμίας (Πίνακας 6.2.).

Κανείς από τους δεκαπέντε μάρτυρες δεν είχε συγκοπτικό επεισόδιο κατά την δοκιμασία ανακλίσεως.

6.6.1. Επίδραση της ανάκλισης στους δείκτες της ΜΚΣ.

Ο Πίνακας 6.3. δείχνει τις μέσες τιμές και τις σταθερές αποκλίσεις των LF και HF της φασματικής ισχύος και του λόγου LF/HF των φυσιολογικών μαρτύρων και των

συγκοπτικών σε συγκεκριμένα χρονικά σημεία, πριν και κατά τη διάρκεια της ανάκλισης. Οι μετρήσεις της ΜΚΣ που έγιναν πριν την ανάκλιση δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ των δύο υποομάδων.

Η ανάκλιση είχε σημαντική επίδραση σ' όλους τους φασματικούς δείκτες της ΜΚΣ και στις δύο ομάδες αλλά ο τύπος των μεταβολών των δεικτών της ΜΚΣ στους συγκοπτικούς διέφερε ριζικά από εκείνο των φυσιολογικών (group effect <0,001 Εικόνα 6.1.).

Ειδικότερα στους φυσιολογικούς μάρτυρες, η ανάκλιση στις 60^ο προκάλεσε αρχικά σημαντική αύξηση στην ισχύ της LF και του λόγου LF/HF, ενώ η φασματική ισχύς της HF μειώθηκε συγκριτικά με την τιμή ηρεμίας. Οι τιμές όλων των παραμέτρων παρέμειναν σταθερές στην διάρκεια της δοκιμασίας όπως φαίνεται από την πολυπαραγοντική ανάλυση διακύμανσης.

Στους συγκοπτικούς ασθενείς, η ανάκλιση προκάλεσε μείωση επίσης της HF φασματικής ισχύος, περίπου της ίδιας έντασης με την ομάδων των φυσιολογικών. Ωστόσο, σε αντίθεση με τους φυσιολογικούς μάρτυρες αυτοί οι ασθενείς εμφάνισαν σημαντική μείωση στην LF φασματική ισχύ. Όλες οι παράμετροι παρουσίασαν στατιστικά σημαντική αύξηση μόλις πριν την έναρξη της συγκοπής, ξεπερνώντας και αυτή ακόμα την μέγιστη καταγραφείσα τιμή των φυσιολογικών. Ο λόγος LF/HF δεν άλλαξε αμέσως μετά την ανάκλιση, αλλά έδειξε μια καθυστερημένη αντίδραση, με σημαντική αύξηση σε 1,10 λίγο πριν την συγκοπή. Ωστόσο αυτή η τιμή ήταν ακόμα στατιστικά χαμηλότερη από αυτή των φυσιολογικών P:0,006)

6.6.2. Διαφορές μεταξύ των υποομάδων

Ο Πίνακας 6.4. και η Εικόνα 6.2. δείχνουν τις αποκρίσεις στην ανάκλιση των δεικτών της ΜΚΣ στις τρεις υποομάδες των συγκοπτικών. Η στατιστική ανάλυση (Repeated Measures Analysis of Variance) δεν έδειξε αλληλεπιδράσεις στην HF, που

σημαίνει ότι ο τύπος των μεταβολών της HF ήταν ο ίδιος. Οι 3 υποομάδες δηλαδή είχαν την ίδια αντίδραση στην ανάκλιση.

Υπήρχε ωστόσο σημαντικό group effect. Η Post-hoc ανάλυση έδειξε ότι αν και η HF δεν διέφερε σημαντικά ανάμεσα στις υποομάδες αμέσως μετά την ανάκλιση, λίγο πριν την συγκοπή ήταν σημαντικά χαμηλότερη στην υποομάδα με αγγειοδιασταλτικό τύπο απ' ότι στις άλλες ($P < 0,05$). Όσον αφορά την LF φασματική ισχύ, η στατιστική ανάλυση έδειξε ότι δεν υπήρχαν επίσης αλληλεπιδράσεις, αλλά όμως εδώ το group effect ήταν πιο εμφανές. Ειδικότερα αν και οι τιμές της LF δεν έδειξαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των υποομάδων στο διάστημα προ της ανάκλισης, ήταν σημαντικά χαμηλότερες στην ομάδα με αγγειοδιασταλτικού τύπου απάντηση απ' ότι στις άλλες δύο ομάδες στα δύο διαστήματα που αναλύθηκαν κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας ($P < 0,05$).

Ο λόγος LF/HF δεν διέφερε σημαντικά μεταξύ των 3 υποομάδων αν και η μείωση μετά την ανάκλιση έτεινε να ήταν μεγαλύτερη στην αγγειοδιασταλτικού τύπου ομάδα απ' ότι στις δύο άλλες.

6.6.3. Ανταπόκριση της αρτηριακής πίεσης και της ΚΣ στην ανάκλιση

Η ανάκλιση στις 60ο προκάλεσε αύξηση της ΚΣ και στις δύο ομάδες (συγκοπτικούς και ομάδα ελέγχου). Η αύξηση όμως ήταν στατιστικά σημαντική μόνο στην ομάδα ελέγχου με αποτέλεσμα να έχει σημαντικά υψηλότερη μέση καρδιακή συχνότητα αμέσως μετά την ανάκλιση από την ομάδα των ασθενών. Παρατηρήθηκε επίσης σημαντική αύξηση στην συστολική και διαστολική ΑΠ σαν ανταπόκριση στην ανάκλιση, στην ομάδα ελέγχου, δίνοντας της σημαντικά υψηλότερη μέση συστολική πίεση απ' ότι στους ασθενείς, αμέσως μετά την ανάκλιση. Η διαφορά αυτή αυξήθηκε κατά την διάρκεια της εξέτασης, σαν αποτέλεσμα της μείωσης της ΑΠ στους συγκοπτικούς ασθενείς. Αντιθέτως οι συγκοπτικοί παρουσίασαν σημαντική αύξηση της ΚΣ λίγο πριν την έναρξη της συγκοπής (Πίνακας 6.5.).

6.6.4. Διαφορές ανάμεσα στις υποομάδες

Οι συγκρίσεις ανάμεσα στις υποομάδες των συγκοπτικών έδειξαν ότι εκείνοι με αγγειοδιασταλτικού και μικτού τύπου απάντηση έτειναν να παρουσιάζουν μείωση της ΑΠ αμέσως μετά την ανάκλιση, ενώ οι ασθενείς με καρδιοανασταλτική ανταπόκριση έτειναν να παρουσιάζουν αύξηση. Λίγο πριν την συγκοπή, τα άτομα με καρδιοανασταλτικού τύπου απάντηση είχαν υψηλότερες μέση συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση από τις άλλες υποομάδες (Πίνακας 6).

6.7. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Αρκετές μελέτες έχουν χρησιμοποιήσει την ανάλυση στο πεδίο του χρόνου ή/και την φασματική ανάλυση για να μελετήσουν την μεταβλητικότητα του NN διαστήματος πριν και κατά την ανάκλιση, κυρίως σε φυσιολογικά άτομα (Sneddon και συν. 1993). Αυτές οι μελέτες συμφωνούν ότι, σε φυσιολογικά άτομα, η αλλαγή θέσης από την κατάκλιση στην όρθια θέση προκαλεί μείωση στην παρασυμπαθητική τροποποίηση του RR διαστήματος και αύξηση στην δραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος. Ωστόσο τα ευρήματα τους όσον αφορά τους συγκοπτικούς ασθενείς είναι αντικρουόμενα.

Ειδικότερα οι Lipsitz και συν. 1990 ανακοίνωσαν, σε μια μελέτη νεαρών ατόμων χωρίς ιστορικό συγκοπής αλλά με θετική δοκιμασία ανάκλισης, αύξηση της δραστηριότητας και του συμπαθητικού και του παρασυμπαθητικού συστήματος αμέσως μετά την ανάκλιση. Οι Morillo και συν. 1994 ανακοίνωσαν διαταραγμένη συμπαθητική απάντηση και αδυναμία απόσυρσης του παρασυμπαθητικού τόνου κάτω από ορθοστατικό ερέθισμα, σε 15 συγκοπτικούς ασθενείς με θετική δοκιμασία ανάκλισης. Και οι δύο αυτές μελέτες συνέκριναν τις μετρήσεις της ΜΚΣ αμέσως μετά την ανάκλιση με τις βασικές τιμές.

Δύο άλλες εργασίες, μελέτησαν τις τιμές της ΜΚΣ κατά το τέλος της δοκιμασίας ανακλίσεως. Οι Lippman και συν. 1995 ανακοίνωσαν, σε μια μελέτη 17 ασθενών με αγγειοκινητική συγκοπή, ότι οι τιμές των δεικτών που αντιπροσωπεύουν τον τόνο του παρασυμπαθητικού λίγο πριν την συγκοπή ήταν υψηλότερες από τις τιμές, ασθενών με αρνητική δοκιμασία ανάκλισης, στο τέλος της δοκιμασίας. Αντίθετα οι Mizumaki και συν. 1995 ανακοίνωσαν μια μεταβολή στην ισορροπία του αυτόνομου που οδήγησε σε επικυριαρχία του συμπαθητικού τόνου λίγο πριν την συγκοπή σε 13 ασθενείς.

Είναι εμφανές από τα παραπάνω ότι δεν υπάρχει γενική συμφωνία αναφορικά με τον χρόνο απολαβής των μετρήσεων για τους δείκτες της ΜΚΣ. Επιπρόσθετα δεν έχει γίνει προσπάθεια, μέχρι τώρα, να ταξινομηθούν οι υποβαλλόμενοι σε δοκιμασία ανάκλισης με βάση τον τύπο της αιμοδυναμικής τους απάντησης και να συσχετισθεί αυτό με τις μεταβολές στην δραστηριότητα του ΑΝΣ. Αυτοί οι παράγοντες σε συνδυασμό με τις σχετικά μικρές σειρές ασθενών που εξετάστηκαν μπορούν μέχρι κάποιο σημείο να ερμηνεύσουν τις διαφορές στα ανωτέρω ευρήματα.

Σε μια προσπάθεια να διαλευκανθούν αυτά τα ευρήματα, στην μελέτη αυτή χρησιμοποιήσαμε τη φασματική ανάλυση της ΜΚΣ για να καταγράψουμε τις αλλαγές στην δραστηριότητα του ΑΝΣ που συνδέονται με τα διάφορα στάδια της διαδικασίας της δοκιμασίας ανακλίσεως. Οι ασθενείς ταξινομήθηκαν σε 3 υποομάδες αναλόγως του τύπου της αιμοδυναμικής της απόκρισης, και κάθε ομάδα περιείχε ασθενείς με επαρκή αριθμό για την διενέργεια αξιόπιστων στατιστικών συγκρίσεων.

6.7.1. Επίδραση της ανάκλισης στην δραστηριότητα του ΑΝΣ

Τα ευρήματα μας επιβεβαίωσαν προηγούμενα δημοσιευμένα στοιχεία, δείχνοντας ότι, σε φυσιολογικούς, υπάρχει ξεκάθαρη ενεργοποίηση του συμπαθητικού

συστήματος και απόσυρση του παρασυμπαθητικού αμέσως μετά την ανάκλιση. Η μεταστροφή αυτή στην αυτόνομη ισορροπία παραμένει μέχρι το τέλος της ανάκλισης (Pagani και συν. 1986, Vybiral και συν. 1989, Lompardi και συν. 1987, Bekheit και συν. 1990).

Σε συγκοπτικούς ασθενείς ο τύπος των μεταβολών του ANΣ κατά τη δοκιμασία ανακλίσεως είναι τελείως διαφορετικός. Αν και αυτοί οι ασθενείς βιώνουν την ίδια απόσυρση του παρασυμπαθητικού με τους φυσιολογικούς μάρτυρες αμέσως μετά την ανάκλιση, η ισορροπία του ANΣ δεν μεταβάλλεται καθώς υπάρχει παράλληλη μείωση του συμπαθητικού τόνου. Επιπλέον, οι συγκοπτικοί ασθενείς παρουσιάζουν μια καθυστερημένη ενεργοποίηση και του συμπαθητικού και του παρασυμπαθητικού συστήματος λίγο πριν την έναρξη της συγκοπής αν και η αύξηση του λόγου LF/HF δείχνει επικυριαρχία του συμπαθητικού εκείνη την ώρα.

Οι Cohen και συν. 1991 έχουν αναφέρει ότι όταν εφαρμόζεται αρνητική πίεση στα κάτω άκρα υπάρχει παράλληλη αντίδραση που συμπεριλαμβάνει αύξηση του λόγου LF/HF και των περιφερικών αγγειακών αντιστάσεων. Ως εκ τούτου η έλλειψη αύξησης του λόγου LF/HF αμέσως μετά την ανάκλιση στους δικούς μας ασθενείς με παρασυμπαθητικοτονικής αρχής συγκοπή, είναι ίσως ένδειξη ότι υπάρχουν ανωμαλίες στον έλεγχο των αγγείων αμέσως μετά την ανάκλιση σε όρθια θέση, πιθανώς λόγω ανώμαλης ανταπόκρισης των καρδιοπνευμονικών ή/και των αγγειακών υποδοχέων. Η υπόθεση αυτή είναι συμβατή με τα αιμοδυναμικά μας ευρήματα, που έδειξαν ότι ασθενείς με παρασυμπαθητικής αρχής συγκοπή δεν παρουσιάζουν σημαντική αύξηση της ΚΣ και της ΣΑΠ ή ΔΑΠ αμέσως μετά την ανάκλιση, με αποτέλεσμα να έχουν τιμές σημαντικά χαμηλότερες από τους μάρτυρες εκείνη τη στιγμή. Μελέτες οι οποίες αναφέρουν ότι οι ασθενείς με παρασυμπαθητικοτονική συγκοπή εμφανίζουν διαταραγμένη αγγειοσυσπαστική απάντηση στην ανάκλιση, όπως και μελέτες οι οποίες αναφέρουν ότι υπάρχει αυξημένη αντίδραση των καρδιοπνευμονικών υποδοχέων όταν

εφαρμόζεται αρνητική πίεση στα κάτω άκρα σ' αυτούς τους ασθενείς υποστηρίζουν εμφανώς την υπόθεσή μας (Sneddon και συν. 1993,1994, Hargreaves και συν. 1992).

Όσον αφορά η παρατήρηση μας, ότι ασθενείς με παρασυμπαθητικής αρχής συγκοπή εκδηλώνουν συμπαθητική και παρασυμπαθητική ενεργοποίηση με επικυριαρχία του συμπαθητικού λίγο πριν την συγκοπή, αυτή συμφωνεί με τα αποτελέσματα προηγούμενων μελετών που εκτίμησαν το ANΣ μέσω ορμονικών δεικτών (Robinson και συν. 1988, Sra και συν. 1994, Chosy και συν. 1984, Vingerhoets και συν. 1984).

Ευρήματα επίσης που δείχνουν ότι αμέσως πριν την συγκοπή υπάρχει μια υπερδυναμική καρδιακή σύσπαση και σημαντική μείωση των τελοδιαστολικών διαστάσεων της αρ.κοιλίας προσφέρουν επιπλέον υποστήριξη στα ευρήματά μας (Shalev και συν. 1991). Το γεγονός όμως ότι οι μέσες τιμές του λόγου LF/HF σε συγκοπτικούς ασθενείς, αν και αυξάνουν σημαντικά πριν την ανάκλιση, δεν φτάνουν τα επίπεδα των φυσιολογικών στην αντίστοιχη χρονική στιγμή, όπως φαίνεται από τα αποτελέσματά μας, μπορεί να είναι μια ένδειξη ότι η ενεργοποίηση του συμπαθητικού πριν την έναρξη της συγκοπής δεν είναι αρκετή για να προκαλέσει αύξηση των περιφερικών αγγειακών αντιστάσεων. Η υπόθεση αυτή υποστηρίζεται από το γεγονός ότι η συστολική και διαστολική πίεση που μετρήθηκε στους συγκοπτικούς λίγο πριν την συγκοπή ήταν σημαντικά χαμηλότερη συγκριτικά με τους φυσιολογικούς μάρτυρες.

6.8. ΣΥΓΚΡΙΣΕΙΣ ΜΕΤΑΞΥ ΥΠΟΟΜΑΔΩΝ

Το γεγονός ότι μεταξύ των συγκοπτικών οι τρεις υποομάδες έδειξαν το ίδιο πρότυπο αλλαγών του ANΣ κατά τη διάρκεια της ανάκλισης, υποδηλώνει ότι ο

παθοφυσιολογικός μηχανισμός είναι βασικά ο ίδιος σε κάθε περίπτωση. Ωστόσο, ενώ η απόσυρση του συμπαθητικού σαν απάντηση στην ανάκλιση υπήρχε και στις τρεις ομάδες, στους ασθενείς με αγγειοδιασταλτικού τύπου απάντηση κατά τη διάρκεια της εξέτασης ήταν μεγαλύτερη. Ο μεγαλύτερος αυτός βαθμός της συμπαθητικής απόσυρσης θα μπορούσε να εξηγήσει την επακόλουθη αγγειοδιαστολή σ' αυτούς τους ασθενείς. Στις άλλες δύο υποομάδες ο βαθμός της απόσυρσης του συμπαθητικού μπορεί να ανεπαρκούσε να προκαλέσει σημαντική αγγειοδιαστολή και συνεπακόλουθη μείωση της πίεσης. Η υπόθεση αυτή είναι συμβατή με τα αιμοδυναμικά μας ευρήματα που έδειξαν ότι ξεκάθαρη μείωση της αρτηριακής πίεσης αμέσως μετά την ανάκλιση συνέβη μόνο στην αγγειοδιασταλτικού τύπου υποομάδα, ακόμα και αν η μείωση αυτή δεν ήταν στατιστικά σημαντική.

Επιπλέον, σύμφωνα με τα ευρήματα μας η ενεργοποίηση του παρασυμπαθητικού συστήματος, λίγο πριν το συγκοπτικό επεισόδιο στους ασθενείς αυτούς με αγγειοδιασταλτικού τύπου συγκοπή ήταν μικρότερου βαθμού απ' ότι στις άλλες δύο υποομάδες (χαμηλότερες τιμές HF). Είναι πιθανόν δηλαδή ότι, η ενεργοποίηση αυτή να μην επαρκούσε για να προκαλέσει την εξεσημασμένη βραδυκαρδία που παρατηρήθηκε στους ασθενείς εκείνους που είχαν καρδιοανασταλτικού ή μικτού τύπου απόκριση.

6.9. ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Βασιζόμενη στα ευρήματα μας αλλά και σ' αυτά από προηγούμενους ερευνητές (Morillo και συν. 1994, Sneddon και συν. 1993, Hargreaves και συν. 1992), θεωρούμε ότι, σε ασθενείς με παρασυμπαθητικής αρχής συγκοπή, η αλληλουχία των γεγονότων που οδηγούν στην τελική αντίδραση, ξεκινά πολύ νωρίς και μάλιστα αμέσως μετά την ανάκλιση για να γίνει αργότερα κλινικά εμφανής. Πιο συγκεκριμένα, η αδυναμία επαρκούς αγγειοσύσπασης, μπορεί να είναι ένα πρωτογενές φαινόμενο υπεύθυνο για

την αυξημένη ευαισθησία στην πρόκληση συγκοπής κατά τη δοκιμασία ανάκλισης. Η αδυναμία αυτή επαρκούς αγγειοσυστολής και η σταδιακή μείωση της ΑΠ μπορούν επιπλέον να ερμηνεύσουν την συνεπακόλουθη αύξηση της δραστηριότητας του συμπαθητικού που ανακοινώθηκε σ' όλες τις σχετικές μελέτες. Η συνύπαρξη αυξημένου συμπαθητικού τόνου με μειωμένη φλεβική επαναφορά οδηγεί ακολούθως, σε έντονη καρδιακή συστολή σε μια σχετικά άδεια καρδιακή κοιλότητα. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα την ενεργοποίηση μηχανοϋποδοχέων στο κοιλιακό τοίχωμα που πυροδοτούν αντανακλαστική βραδυκαρδία ή/και αγγειοδιαστολή.

Το γεγονός ότι ο τύπος των αλλαγών της δραστηριότητας του ΑΝΣ κατά τη διάρκεια της ανάκλισης δεν διαφέρει στις τρεις υποομάδες ασθενών, μας αναγκάζει να συμπεράνομε ότι στον παθοφυσιολογικό μηχανισμό που καθορίζει τον τύπο της αιμοδυναμικής απάντησης στην συγκοπή, ενέχονται και άλλοι παράγοντες άγνωστοι μέχρι τώρα.

6.10. ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Το γεγονός ότι η διάρκεια της δοκιμασίας ανάκλισης είναι διαφορετική σε κάθε συγκοπτικό ασθενή, κάνει δύσκολη τη προσπάθεια μελέτης της ανάλυσης της ΜΚΣ κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας. Έτσι στους δικούς μας ασθενείς διαλέξαμε να κάνομε τις μετρήσεις σε 3 χρονικά σημεία που σχετιζόταν με αντικειμενικά στάδια ή γεγονότα (ηρεμία, ανάκλιση, έναρξη συγκοπής).

Πιστεύομε ότι είναι λογικό το συμπέρασμα ότι οι διαφορές στην δραστηριότητα του ΑΝΣ μεταξύ αυτών των χρονικών σημείων σχετιζόταν με τα αντίστοιχα γεγονότα που αντιστοιχούσαν στις χρονικές αυτές στιγμές.

Είναι αλήθεια ότι τα χρονικά διαστήματα που επιλέχθηκαν για τις μετρήσεις κατά τη δοκιμασία αλληλοεπικαλύπτονται σε 5 περιπτώσεις, πράγμα που σημαίνει ότι οι τιμές της LF που μετρήθηκαν αμέσως μετά την ανάκλιση ήταν ίσως ψηλότερες απ'

ότι θα έπρεπε να ήταν διαφορετικά. Ωστόσο ακόμα κι έτσι καταγράψαμε μια σημαντική μείωση της μέσης τιμής της LF σαν απάντηση στην ανάκλιση, που υποδηλώνει ότι η αλληλοεπικάλυψη των χρονικών διαστημάτων δεν διαστρεβλώνει τα συνολικά αποτελέσματα.

Όσον αφορά τις μετρήσεις καθ'αυτές, είναι γεγονός ότι έχει προταθεί ότι η μέθοδος της ταχείας μετατροπής κατά Fourier (Fast Fourier Transform) είναι λιγότερο ευαίσθητη σε ερεθίσματα, όπως το ορθοστατικό ερέθισμα, απ' ότι η μέθοδος της αυτοπαλλινδρόμησης (Autoregression method) (Pagani και συν. 1986, Lombardi και συν. 1987, Malliani και συν. 1991).

Ωστόσο βρήκαμε ότι και αυτή η μέθοδος είναι ικανή να αποκαλύψει ξεκάθαρες διαφορές μεταξύ των συγκοπτικών και των μαρτύρων στον τύπο της δραστηριότητας του ANΣ και να δείξει αυτές τις αλλαγές στην δραστηριότητα του ANΣ που συνδέονται με την έναρξη του συγκοπτικού επεισοδίου.

Πίνακας 6.1. Μέσες τιμές, σταθερές αποκλίσεις και M-estimators τιμές της φασματικής ισχύος στις υψηλές συχνότητες (HF) χαμηλές συχνότητες (LF) ως και του λόγου LF/HF των φυσιολογικών μαρτύρων κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας ανάκλισης.

Διαστήματα 4 λεπτών	HF		LF		LF/HF	
	mean (M-est)	(SD)	mean (M-est)	(SD)	mean (M-est)	(SD)
2	4.60	4.62 (0.65)	5.57	5.50 (0.75)	1.21	1.14 (0.24)
3	4.56	4.58 (0.82)	5.47	5.39 (0.88)	1.20	1.15 (0.24)
4	4.56	4.55 (0.83)	5.44	5.42 (1.01)	1.19	1.12 (0.20)
5	4.56	4.51 (0.82)	5.54	5.42 (1.03)	1.21	1.14 (0.22)
6	4.60	4.52 (0.79)	5.55	5.40 (0.93)	1.20	1.15 (0.18)
7	4.61	4.58 (0.80)	5.54	5.38 (0.84)	1.20	1.14 (0.16)
8	4.52	4.50 (0.80)	5.53	5.47 (0.81)	1.22	1.14 (0.21)
9	4.52	4.53 (0.82)	5.52	5.52 (0.83)	1.22	1.13 (0.22)
10	4.62	4.65 (0.93)	5.53	5.58 (0.93)	1.19	1.13 (0.23)
11	4.57	4.62 (0.98)	5.59	5.60 (0.91)	1.22	1.15 (0.25)

Η φασματική ισχύς δίδεται ως $\ln(\text{ms}^2/\text{Hz})$

LF: Η φασματική ισχύς στις χαμηλές συχνότητες (0.06 - 0.15 Hz)

HF: Η φασματική ισχύς στις υψηλές συχνότητες (0.15 - 0.40 Hz)

Πίνακας 6.2. Κλινικά χαρακτηριστικά των τριων υποομάδων των ασθενών με παρασυμπαθητικοτονική συγκοπή. Δεν υπάρχουν στατιστικά σημαντικές διαφορές, μεταξύ των υποομάδων σε καμία από τις μετρηθείσες παραμέτρους.

	Vasodepressor (n=7)	Cardioinhibitory (n=8)	Mixed (n=8)
Ηλικία (έτη)	51 (12.1)	53.1 (13)	50.1 (12.9)
Άνδρες/Γυναίκες	5/4	5/3	4/2
Συγκοπτικά επεισόδια στους προηγούμενους 6 μήνες	2.58 (1.97)	2.53 (1.35)	2.43 (1.8)
Μέση διάρκεια συμπτωμάτων (έτη)	2.35 (1.12)	2.40 (1.9)	2.47 (1.85)
Καρδιακή συχνότητα (bpm)	58.09 (10.31)	60.58 (14.53)	61.83 (11.52)
Συστολική Αρτηριακή Πίεση (mm Hg)	129.73 (20.40)	125.08 (19.44)	132.33 (16.52)
Διαστολική Αρτηριακή Πίεση (mm Hg)	77.09 (14.58)	75.58 (12.97)	79.44 (15.38)

Πίνακας 6.3. Μέσες τιμές και σταθερές αποκλίσεις της φασματικής ισχύος στις υψηλές συχνότητες (HF), χαμηλές συχνότητες (LF) ως και του λόγου LF/HF των φυσιολογικών μαρτύρων και των συγκοπτικών ασθενών σε συγκεκριμένα χρονικά διαστήματα πριν και κατά τη διάρκεια της δοκιμασία ανάκλισης.

		Ομάς ελέγχου		Ομάς συγκοπτικών		P
		mean	(SD)	mean	(SD)	
LF	P1	4.99	(0.85)	4.90	(1.17)	NS
	P2	5.63*	(0.69)	4.44*	(1.15)	0.01
	P3	5.59*	(0.91)	6.15*§	(1.15)	0.001
HF	P1	5.19	(0.70)	4.94	(1.11)	NS
	P2	4.66*	(0.87)	4.54*	(1.10)	NS
	P3	4.57*	(0.98)	5.66*§	(0.94)	0.0001
LF/HF	P1	0.96	(0.14)	1.00	(0.17)	NS
	P2	1.21*	(0.24)	0.99	(0.19)	0.001
	P3	1.22*	(0.25)	1.10*§	(0.13)	0.0001

* Στατιστικά σημαντική διαφορά σε σχέση με τις τιμές ηρεμίας

§ Στατιστικά σημαντική διαφορά σε σχέση με τις τιμές αμέσως μετά την ανάκλιση

Οι τιμές του P αναφέρονται στις διαφορές μεταξύ συγκοπτικών ασθενών και των φυσιολογικών μαρτύρων

P1: 4 λεπτά πριν την έναρξη της δοκιμασίας

P2: 4 λεπτά μετά την ανάκλιση

P3: 4 λεπτά πριν τον τέλος της δοκιμασίας

LF: Η φασματική ισχύς στις χαμηλές συχνότητες (0.06 - 0.15 Hz)

HF: Η φασματική ισχύς στις υψηλές συχνότητες (0.15 - 0.40 Hz)

Πίνακας 6.4. Μέσες τιμές και σταθερές αποκλίσεις της φασματικής ισχύος στις υψηλές συχνότητες (HF), χαμηλές συχνότητες (LF) ως και του λόγου LF/HF των τριών υποομάδων των συγκοπτικών ασθενών σε συγκεκριμένα χρονικά διαστήματα πριν και κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας ανάκλισης.

		Αγγειοδιασταλτικός		Καρδιοανασταλτικός		Μικτός		Difference
		mean	(SD)	mean	(SD)	mean	(SD)	
LF	P1	4.72	(1.03)	4.97	(0.97)	4.90	(1.27)	
	P2	3.99*	(0.75)	4.62*	(1.00)	4.56*	(1.28)	√
	P3	5.41*§	(0.91)	6.55*§	(1.21)	6.36*§	(1.04)	√
HF	P1	4.77	(1.00)	5.06	(1.07)	4.95	(1.15)	
	P2	4.31*	(0.95)	4.67*	(1.17)	4.62*	(1.07)	
	P3	5.05*§	(0.75)	6.11*§	(1.07)	5.80*§	(0.78)	√
LF/HF	P1	0.97	(0.14)	0.98	(0.17)	0.99	(0.18)	
	P2	0.94	(0.14)	0.97	(0.17)	0.98	(0.20)	
	P3	1.09*§	(0.11)	1.08*§	(0.09)	1.11*§	(0.17)	

* Στατιστικά σημαντική διαφορά σε σχέση με τις τιμές ηρεμίας

§ Στατιστικά σημαντική διαφορά σε σχέση με τις τιμές αμέσως μετά την ανάκλιση

√: Σημαντικές διαφορές ανάμεσα στην υποομάδα με αγγειοδιασταλτικού τύπου απάντηση και τις άλλες δύο υποομάδες. Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των ασθενών με καρδιοανασταλτικού τύπου αιμοδυναμική απάντηση και μικτού τύπου.

P1: 4 λεπτά πριν την έναρξη της δοκιμασίας

P2: 4 λεπτά μετά την ανάκλιση

P3: 4 λεπτά πριν τον τέλος της δοκιμασίας

LF: Η φασματική ισχύς στις χαμηλές συχνότητες (0.06 - 0.15 Hz)

HF: Η φασματική ισχύς στις υψηλές συχνότητες (0.15 - 0.40 Hz)

Πίνακας 6.5. Μέσες τιμές και σταθερές αποκλίσεις των αιμοδυναμικών παραμέτρων των συγκοπτικών ασθενών και των φυσιολογικών μαρτύρων πριν και κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας ανάκλισης.

		Ομάς ελέγχου		Ομάς συγκοπτικών	
		Mean	(SD)	Mean	(SD)
ΚΣ	P1	63.50	(10.00)	60.46	(11.98)
	P2	78.10*	(13.14)	69.22	(14.95)
	P3	77.90	(12.86)	77.56*	(15.80)
ΣΑΠ	P1	133.85	(22.52)	129.51	(18.26)
	P2	142.70*	(23.45)	129.56§	(17.09)
	P3	133.70	(20.44)	94.37*§	(23.37)
ΔΑΠ	P1	77.47	(12.57)	77.68	(14.24)
	P2	84.84*	(11.15)	81.07	(11.39)
	P3	86.79*	(9.58)	64.49*§	(22.08)

* Στατιστικά σημαντική διαφορά σε σχέση με τις τιμές ηρεμίας

§ Στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ συγκοπτικών και φυσιολογικών μαρτύρων

ΚΣ: Καρδιακή συχνότητα

ΣΑΠ: Συστολική αρτηριακή πίεση

ΔΑΠ: Διαστολική αρτηριακή πίεση

Πίνακας 6.6. Μέσες τιμές και σταθερές αποκλίσεις των αιμοδυναμικών παραμέτρων των τριών υποομάδων των συγκοπτικών ασθενών πριν και κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας ανάκλισης.

		Καρδιοανασταλτικός		Αγγειοδιασταλτικός		Μικτός	
		Mean	(SD)	Mean	(SD)	Mean	(SD)
ΚΣ	P1	60.58	(14.53)	58.09	(10.31)	61.83	(11.52)
	P2	68.42	(16.53)	67.64	(14.97)	70.72	(14.58)
	P3	77.00*	(17.20)	78.18*	(14.31)	77.56*	(16.58)
ΣΑΠ	P1	125.08	(19.44)	129.73	(20.40)	132.33	(16.52)
	P2	128.58	(19.21)	127.18	(17.39)	131.67	(16.17)
	P3	115.67	(21.10)	90.55*§	(24.60)	99.33*§	(24.60)
ΔΑΠ	P1	75.58	(12.97)	77.09	(14.58)	79.44	(15.38)
	P2	77.75	(9.91)	82.27	(12.05)	82.56	(12.04)
	P3	72.42	(16.18)	56.55*§	(13.55)	58.50*§	(27.10)

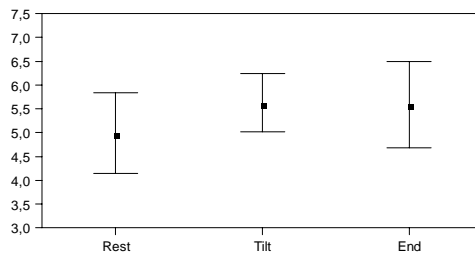
* Στατιστικά σημαντική διαφορά σε σχέση με τιμές ηρεμίας

§ Στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των ασθενών της υποομάδας με καρδιοανασταλτικού τύπου αιμοδυναμική απάντηση και των δύο άλλων υποομάδων. Δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές στις αιμοδυναμικές παραμέτρους μεταξύ των ασθενών με αγγειοδιασταλτικού τύπου απάντηση και μικτού τύπου.

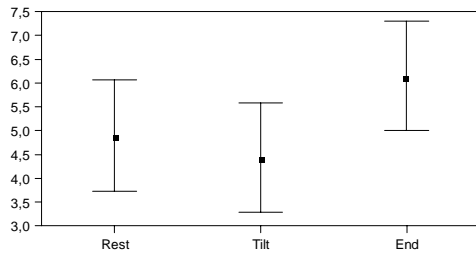
Φυσιολογικοί

Συγκοπτικοί

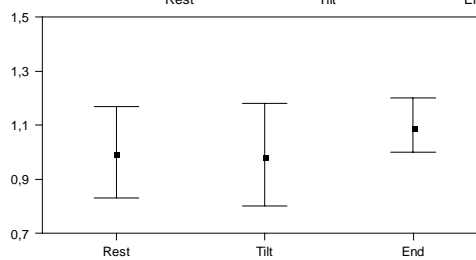
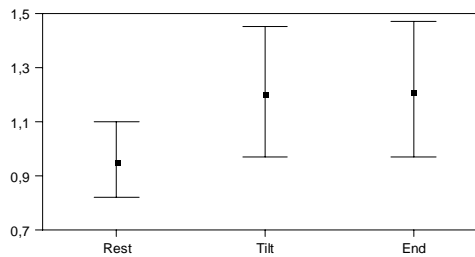
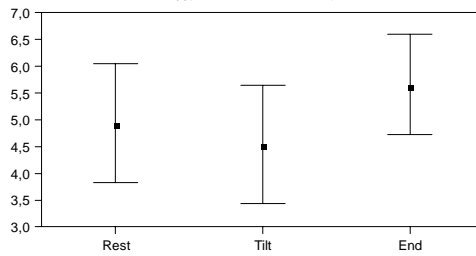
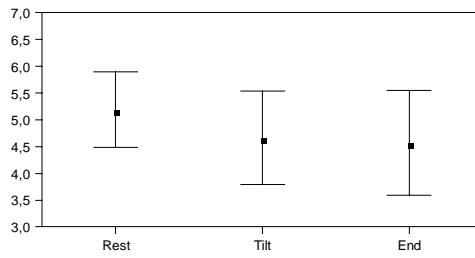
LF



HF



L/H

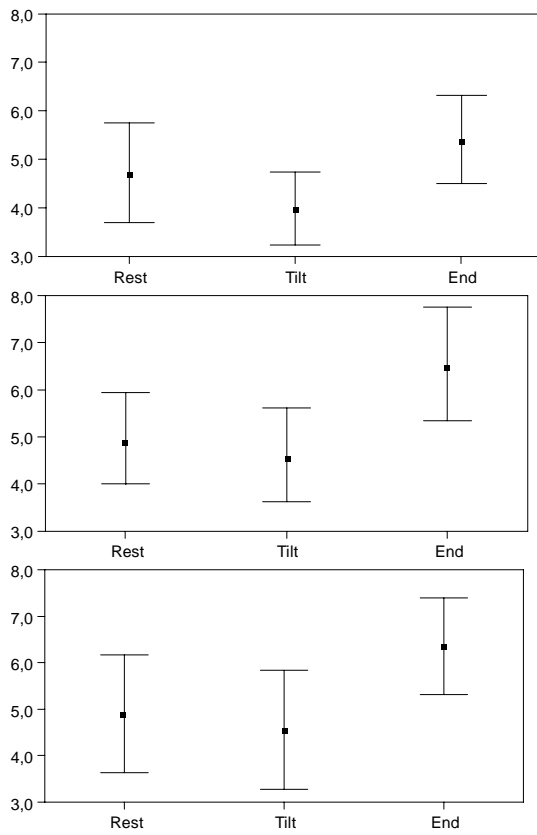


Εικόνα 6.1. Μέσες και σταθερές αποκλίσεις των παραμέτρων της μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας σε τετράλεπτα διαστήματα πριν (**Rest**), κατά τη διάρκεια (**Tilt**) και στο τέλος (**End**) της δοκιμασίας ανακλίσεως σε φυσιολογικούς μάρτυρες και συγκοπτικούς ασθενείς. Υπάρχει σαφής διαφορά στον τρόπο της ανταπόκρισης μεταξύ των δύο ομάδων.

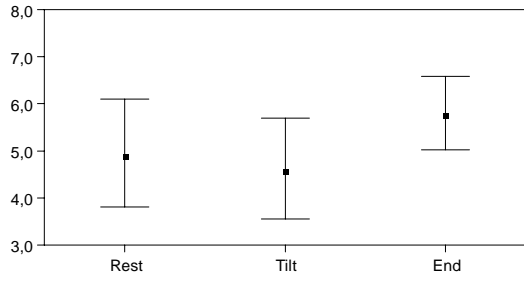
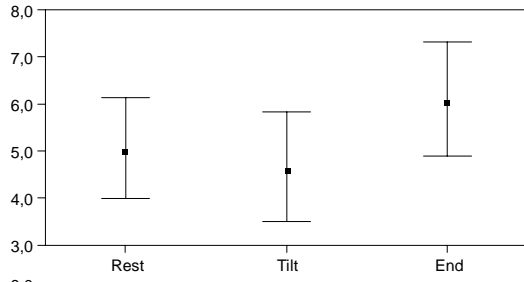
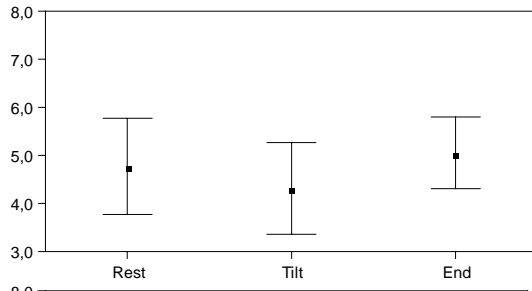
Αγγειοκινητικού τύπου
Καρδιοανασταλτικού τύπου

Μικτού τύπου

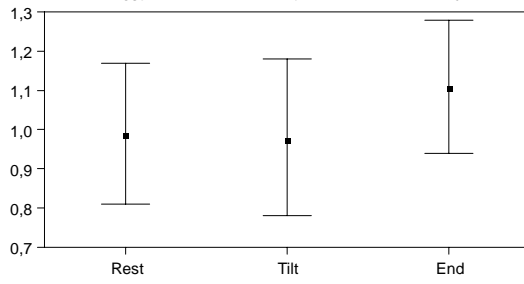
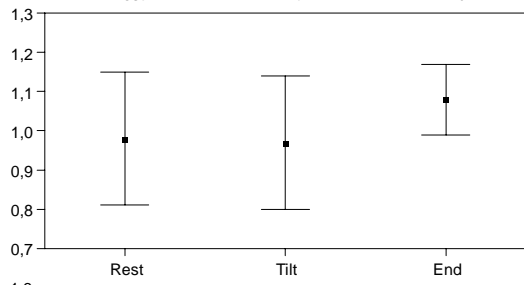
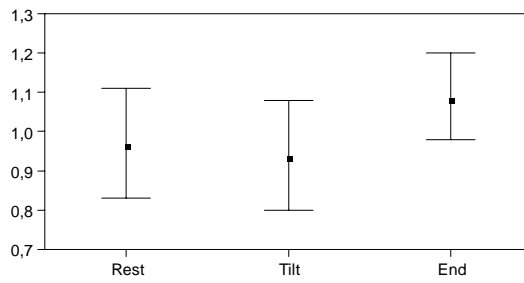
LF



HF



L/H



Εικόνα6.2. Μέσες και σταθερές αποκλίσεις των παραμέτρων της μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας σε τετράλεπτα διαστήματα πριν (Rest), κατά τη διάρκεια (Tilt) και στο τέλος (End) της δοκιμασίας ανακλίσεως σε τρεις υποομάδες συγκοπτικών ασθενών. Και οι τρεις υποομάδες έχουν παρόμοιο τρόπο ανταπόκρισης.

ΕΒΔΟΜΟ ΚΕΦΑΛΑΙΟ

**Η ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΙΜΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΔΟΚΙΜΑΣΙΑΣ
ΑΝΑΚΛΙΣΕΩΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΠΑΡΑΣΥΜΠΑΘΗΤΙ-
ΚΟΤΟΝΙΚΗ ΣΥΓΚΟΠΗ ΚΑΙ Η ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΗΣ ΜΕ
ΤΙΣ ΔΙΑΚΥΜΑΝΣΕΙΣ ΤΟΥ ΤΟΝΟΥ ΤΟΥ ΑΥΤΟΝΟΜΟΥ
ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ**

7.1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η διάγνωση της συγκοπής παρασυμπαθητικοτονικής αρχής τίθεται από το ιστορικό επανειλημμένων συγκοπτικών επεισοδίων, απουσία άλλης αποδεδειγμένης αιτίας αυτών και θετική απάντηση κατά την δοκιμασία ανακλίσεως (Grubb και συν. 1991, Rubin και συν. 1993, Fitzpatrick και συν. 1991). Το κλινικό αποτέλεσμα ωστόσο της δοκιμασίας ανακλίσεως, σύμφωνα με τις προηγούμενες μελέτες, δεν είναι πάντα αναπαραγώγιμο για λόγους που ακόμη παραμένουν αδιευκρίνηστοι (Blanc και συν. 1993, Brooks και συν. 1993, Sheldon και συν. 1992, De Buitler και συν. 1993).

Ορισμένοι ερευνητές πιστεύουν ότι η μειωμένη αναπαραγωγιμότητα της δοκιμασίας ανακλίσεως σχετίζεται με κυκλικές μεταβολές του τόνου του αυτόνομου νευρικού συστήματος (ΑΝΣ), υπόθεση που όμως δεν έχει επιβεβαιωθεί μέχρι σήμερα (Grubb και συν. 1992, Janosik και συν. 1992, Panza και συν. 1991).

Σκοπός της παρούσης μελέτης είναι να εκτιμήσει πρώτον, την αναπαραγωγιμότητα της θετικής απάντησης της δοκιμασίας ανακλίσεως, σε ασθενείς με συγκοπή παρασυμπαθητικοτονικής αρχής και δεύτερον να διερευνήσει αν οι ασθενείς αυτοί εμφανίζουν μεταβολές στον τόνο του ΑΝΣ, οι οποίες τους καθιστούν κατά περιόδους περισσότερο επιρρεπείς σε συγκοπτικά επεισόδια.

Για την μελέτη του τόνου του ΑΝΣ χρησιμοποιήθηκε η ανάλυση της μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας (Μ.Κ.Σ.) η οποία αφ' ενός είναι μια ευρέως αποδεκτή μη αιματηρή μέθοδος για τον σκοπό αυτό (Pomeranz και συν. 1985, Pagani και συν. 1986, Maliani και συν. 1994) και αφ' ετέρου παραμένει σταθερή για αρκετές ημέρες τόσο σε φυσιολογικά άτομα όσο και σε ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο (Nolan και συν. 1995, Kautzer και συν. 1995, Freed και συν. 1994, Bigger και συν. 1992, Kamalesh και συν. 1995, Hoogenhuyze και συν. 1991, Kleiger και συν. 1991, Stein και συν. 1995).

7.2. ΜΕΘΟΔΟΣ

7.2.1. Ασθενείς

Μελετήθηκαν δεκαεννέα ασθενείς (10 άνδρες, 9 γυναίκες, μέσης ηλικίας 50 ± 13 έτη), με δύο τουλάχιστον συγκοπτικά επεισόδια αγνώστου αιτιολογίας τους τελευταίους 6 μήνες και θετική δοκιμασία ανακλίσεως. Ως συγκοπή αγνώστου αιτιολογίας ορίστηκε επεισόδιο απώλειας συνείδησης του οποίου η αιτία δεν κατέστη δυνατό να καθοριστεί μετά από πλήρη διαγνωστικό έλεγχο, ο οποίος περιελάμβανε:

Σε όλους τους ασθενείς: **α)** Κλινική εξέταση, **β)** ΗΚΓ, **γ)** α/α τηλεκαρδίας, **δ)** ηχοκαρδιογράφημα, **ε)** 24ωρη Holter καταγραφή ΗΚΓ και **στ)** όψιμα δυναμικά.

Σε επιλεγμένους ασθενείς: **α)** Δοκιμασία κόπωσης σε ασθενείς με ιστορικό συγκοπής κατά ή μετά την κόπωση και σε ασθενείς με αναφερόμενη υποκείμενη καρδιοπάθεια. **β)** Ηλεκτροφυσιολογική μελέτη σε ασθενείς στους οποίους ετίθετο υποψία αρρυθμολογικού προβλήματος από το ιστορικό (17 ασθενείς) **γ)** Στεφανιογραφία (7 ασθενείς), ΗΚΓφημα, Doppler καρωτίδων και CT εγκεφάλου όπου κρινόταν απαραίτητο.

Εξαιρέθηκαν ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη, κολπική μαρμαρυγή, μόνιμο τεχνητό βηματοδότη ή διαταραχές αγωγής.

Την ομάδα ελέγχου αποτέλεσαν 15 εθελοντές (9 άνδρες, 6 γυναίκες, μέσης ηλικίας 48 ± 12 ετών), χωρίς ιστορικό συγκοπτικών ή προσυγκοπτικών επεισοδίων. Οι ανωτέρω εθελοντές είχαν φυσιολογική 24ωρη ΗΚΓ καταγραφή (Holter), υπερηχοκαρδιογράφημα, δοκιμασία κόπωσης και αρνητική δοκιμασία ανακλίσεως. Κανείς απ' αυτούς δεν ήταν καπνιστής και κανείς δεν έπαιρνε φάρμακα.

Όλοι οι ασθενείς και τα φυσιολογικά άτομα υποβλήθηκαν σε δεύτερη δοκιμασία ανακλίσεως μετά πάροδο μιας εβδομάδας. Επιπλέον σε όλους τους εξεταζόμενους ετοποθετήθη συσκευή 24ωρης παρακολούθησης και καταγραφής 3 απαγωγών του ΗΚΓγραφήματος (Holter) μία ημέρα πριν από κάθε δοκιμασία ανακλίσεως.

Όλοι οι εξεταζόμενοι έδωσαν γραπτή συγκατάθεση για τη συμμετοχή στο πρωτόκολλο.

7.7.2. Δοκιμασία ανακλίσεως

Οι δοκιμασίες ανακλίσεως έγιναν σε ένα ήσυχο δωμάτιο με χαμηλό φωτισμό, μεταξύ 9.00 και 12.00 π.μ. Όλοι οι εξεταζόμενοι είχαν παραμείνει νηστικοί από το προηγούμενο βράδυ και είχαν λάβει διάλυμα γλυκόζης 5% από περιφερική φλέβα με ρυθμό 100 ml ανά ώρα, από τις 7.00 το πρωί έως την έναρξη της δοκιμασίας προκειμένου να αποφευχθεί υποογκαιμία. Παρέμειναν σε ύπτια θέση για μισή ώρα και στη συνέχεια με την βοήθεια ανακλινόμενης τράπεζας, τοποθετούνταν σε γωνία 60°. Ως τέλος της δοκιμασίας είχε οριστεί η αναπαραγωγή της συγκοπής ή πτώση της Α.Π. < 50 mm Hg με προσυγκοπή ή η συμπλήρωση 45 min σε ανάκλιση. Καθ' όλη τη διάρκεια της δοκιμασίας παρακολουθούνταν συνεχώς η καρδιακή συχνότητα και καταγραφόταν ανά δύο λεπτά η αρτηριακή πίεση.

7.2.3. Ανάλυση της Μ.Κ.Σ.

Οι 24ωρες καταγραφές των 3 απαγωγών του ΗΚΓ ελήφθησαν με τη χρήση συσκευών Marquette 8500 και επεξεργάστηκαν αυτόματα από ένα Marquette Laser Holter αναλυτή (software version 5,8) που δίνει τη δυνατότητα της ταξινόμησης των QRS συμπλεγμάτων, και της απόρριψης κάθε τεχνικού λάθους ή τυχόν παρασίτων καθώς και συστολών άλλων πλην των φλεβοκομβικών. Ακολούθως υπολογίσθηκαν οι ακόλουθοι δείκτες της Μ.Κ.Σ. στο πεδίο του χρόνου.

α. mean NN: Η μέση τιμή όλων των NN διαστημάτων των φυσιολογικών συστολών για όλη τη διάρκεια της καταγραφής. **β. SDNN:** Η σταθερή απόκλιση της μέσης τιμής όλων των καρδιακών κύκλων NN. **γ. SDANN:** Η σταθερή απόκλιση της μέσης τιμής των καρδιακών κύκλων NN ανά 5 λεπτά. **δ. SD:** Η μέση σταθερή απόκλιση όλων των σταθερών αποκλίσεων της μέσης τιμής των καρδιακών κύκλων NN των πενταλέπτων του 24ώρου. **ε. rMSSD:** Η τετραγωνική ρίζα της μέσης τιμής των τετραγώνων των διαφορών των κατά συνεχεία καταγραφόμενων κανονικών καρδιακών κύκλων.

στ. pNN50: Το ποσοστό των διαστημάτων NN, που η διαφορά του μήκους κύκλου από το αμέσως προηγούμενο NN διάστημα είναι μεγαλύτερη από 50 msec.

Οι πρώτοι δείκτες αντανακλούν την ολική μεταβλητότητα της καρδιακής συχνότητας ενώ οι δύο τελευταίοι ανατανακλούν τον παρασυμπαθητικό τόνο.

7.2.4. Στατιστική ανάλυση

Η ανάλυση με τη μέθοδο της γραμμικής παλινδρόμησης χρησιμοποιήθηκε για να προσδιοριστεί ο βαθμός συσχέτισης και επαναληπτικότητας των δύο μετρήσεων. Τιμές του συντελεστή συσχέτισης (R^2) και συντελεστή κλίσης (β) κοντά στο 1 αποτελούν ισχυρή ένδειξη αναπαραγωγιμότητας. Ο συντελεστής μεταβλητότητας (CV) της διαφοράς των δύο μετρήσεων υπολογίστηκε για να ελεγχθεί ποιοι από τους δείκτες της ΜΚΣ παρουσιάζουν τη μεγαλύτερη σταθερότητα (δηλ. τη μικρότερη μεταβλητότητα).

Με τη μέθοδο της Πολυπαραγοντικής Ανάλυσης της Διακύμανσης συγκρίθηκαν οι τιμές των δεικτών της ΜΚΣ με σκοπό να ελεγχθεί τόσο η υπόθεση ότι οι συγκοπτικοί ασθενείς έχουν σημαντικά διαφορετικές τιμές από τους φυσιολογικούς όσο και η υπόθεση ότι οι τιμές των δεικτών της ΜΚΣ αλλάζουν σημαντικά κατά τη διάρκεια των δύο μετρήσεων. Οι συνθήκες κανονικότητας και ομογένειας ελέγχθηκαν με τα Kolmogorov - Smirnov test και Cochran test αντίστοιχα. Σε περίπτωση που οι συνθήκες δεν ικανοποιούνταν έγινε ε-ρύθμιση κατά Greenhouse - Geisser στις τιμές του p. Η σημαντικότητα ορίστηκε σαν $p < 5\%$.

7.3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

7.3.1. Κλινική έκβαση

Η δεύτερη δοκιμασία ανακλίσεως απέβη θετική σε 11 από τους 19 ασθενείς (58%) που είχαν θετική την πρώτη δοκιμασία (υποομάδα Α, μέσης ηλικίας 49 ± 11 ετών) και αρνητική στους υπόλοιπους 8 (υποομάδα Β, μέσης ηλικίας 47 ± 13). Οι δυο υποομάδες δεν διέφεραν σημαντικά ως προς την ηλικία, το φύλο, τη συχνότητα και την

διάρκεια των συγκοπτικών επεισοδίων. Κανένα από τα 15 φυσιολογικά άτομα δεν είχε θετική δοκιμασία ανακλίσεως.

7.3.2. Διαφορές στους δείκτες της ΜΚΣ

Οι τιμές των δεικτών της ΜΚΣ που ελήφθησαν από τις δύο 24ωρες Holter καταγραφές και στις δύο ομάδες φαίνονται στον πίνακα 7.1.

Η πολυπαραγοντική ανάλυση διακύμανσης έδειξε ότι δεν υπήρξε σημαντική διαφορά στους δείκτες mean NN, SD, SDANN και SDNN μεταξύ των ομάδων (p:NS) ούτε μεταξύ των δύο 24ώρων καταγραφών της κάθε ομάδας (p: NS).

Όσον αφορά τους δείκτες pNN50 και rMSSD η στατιστική ανάλυση παρότι δεν έδειξε σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων (p: NS) έδειξε ότι υπήρξε μια σημαντική μεταβολή κατά τη δεύτερη καταγραφή ($p < 0.001$, $p < 0.01$ αντιστοίχως) στους συγκοπτικούς ασθενείς.

Η post hoc δοκιμασία έδειξε μάλιστα ότι αυτή η μεταβολή οφείλεται αποκλειστικά στην υποομάδα Β των ασθενών.

7.3.3. Αναπαραγωγιμότητα των δεικτών της ΜΚΣ.

Στα φυσιολογικά άτομα η κλίση και ο συντελεστής συσχέτισης ήταν κοντά στο 1, ενδεικτικά πολύ καλής αναπαραγωγιμότητας όλων των δεικτών της ΜΚΣ (Πίνακας 7.2.). Τη μεγαλύτερη δε σταθερότητα έδειξαν οι δείκτες rMSSD και pNN50 που είχαν το χαμηλότερο συντελεστή μεταβλητότητας (CV). Αντιθέτως ο λιγότερο σταθερός δείκτης της ΜΚΣ στα φυσιολογικά άτομα ήταν το SDANN (Πίνακας 7.3.).

Στους συγκοπτικούς ασθενείς, οι δείκτες mean NN, SD, SDNN και SDANN έδειξαν επίσης πολύ καλή αναπαραγωγιμότητα (Πίνακας 7.2.). Η κλίση και ο συντελεστής συσχέτισης ήταν κοντά στο 1 για όλους τους ανωτέρω δείκτες και μάλιστα οι τιμές τους δεν διέφεραν σημαντικά από τις αντίστοιχες τιμές των φυσιολογικών ατόμων.

Αντιθέτως οι δείκτες pNN50 και rMSSD έδειξαν χαμηλή αναπαραγωγιμότητα (κλίση 0,74 και 0,88 αντίστοιχα). Η αναπαραγωγιμότητα του δείκτη pNN50 μάλιστα στους συγκοπτικούς ασθενείς ήταν σημαντικά χαμηλότερη από ότι στους φυσιολογικούς μάρτυρες ($p < 0.05$) ενώ η αναπαραγωγιμότητα του rMSSD παρότι δεν παρουσίασε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ συγκοπτικών και φυσιολογικών έτεινε να γίνει σημαντική ($p < 0.1$).

Η διαφορά που παρατηρήθηκε στις τιμές κλίσης του SDANN μεταξύ των φυσιολογικών ατόμων και των ασθενών δεν ήταν στατιστικά σημαντική, λόγω της μεγάλης διασποράς των τιμών του και στις δυο ομάδες.

Μεταξύ των συγκοπτικών ασθενών, οι ασθενείς της υποομάδας A παρουσίασαν πολύ καλή αναπαραγωγιμότητα των τιμών όλων των δεικτών της MKΣ (Πίνακας 7.2.) και μάλιστα ανάλογη των φυσιολογικών ατόμων (Εικόνα 7.1). Οι ασθενείς της υποομάδας B παρουσίασαν χαμηλή αναπαραγωγιμότητα των τιμών του rMSSD (κλίση 0.78) ενώ οι τιμές του pNN50 δεν ήταν καθόλου αναπαραγόμενες (κλίση 0.52). Οι τιμές μάλιστα του pNN50 τη δεύτερη ημέρα ήταν, κατά μέσο όρο, το μισό των τιμών της πρώτης.

Αντίθετα, η αναπαραγωγιμότητα των δεικτών mean NN, SD, SDANN και SDNN ήταν υψηλή και σ' αυτή την υποομάδα και μάλιστα ανάλογη αυτής των φυσιολογικών ατόμων (Εικόνα 7.2.) και των ασθενών της υποομάδας A (Πίνακας 7.2.).

7.4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η δοκιμασία ανακλίσεως έχει αναγνωριστεί ως χρήσιμο μέσο διάγνωσης της παρασυμπαθητικοτονικής συγκοπής (Grubb και συν. 1991, Rubin και συν. 1993, Fitzpatrick και συν. 1991). Η διαγνωστική αξία, ωστόσο, κάθε δοκιμασίας εξαρτάται από την αναπαραγωγιμότητα των αποτελεσμάτων της.

Στη μελέτη μας το θετικό αποτέλεσμα της δοκιμασίας ανακλίσεως παρέμεινε σταθερό μόνο σε 11 από τους 19 ασθενείς (58%) όταν αυτή επαναλήφθηκε μία

εβδομάδα αργότερα. Το εύρημά μας είναι ανάλογο με εκείνα προηγουμένων μελετών στις οποίες βρέθηκε ότι η αναπαραγωγικότητα του θετικού αποτελέσματος της δοκιμασίας ανακλίσεως είναι χαμηλή, κυμαινόμενη από 36% σε 92% (Grubb και συν. 1992, Chun και συν. 1992, Fish και συν. 1992, Brooks και συν. 1992).

Η διακύμανση του αποτελέσματος της δοκιμασίας ανακλίσεως σε διαφορετικές ημέρες είναι αναμενόμενη αφού και η εμφάνιση παρασυμπαθητικοτονικής συγκοπής είναι τυχαία και μη προβλέψιμη.

Το υπόστρωμα της παρασυμπαθητικοτονικής συγκοπής και η πιθανότητα πρόκλησής της κατά τη δοκιμασία ανακλίσεως είναι ίσως ισχυρότερα ή ασθενέστερα σε μια δεδομένη ημέρα, γεγονός που ευθύνεται για τη χαμηλή αναπαραγωγικότητα του αποτελέσματος της δοκιμασίας. Η ανωτέρω υπόθεση υποστηρίζεται και από το γεγονός ότι η αναπαραγωγικότητα του αποτελέσματος της δοκιμασίας είναι υψηλή σε υγιή άτομα (100% στην παρούσα μελέτη).

Από όσο γνωρίζουμε, αυτή είναι η πρώτη μελέτη που δείχνει ότι στους ασθενείς με παρασυμπαθητικοτονική συγκοπή δεν παρατηρείται η σταθερότητα του ANΣ των φυσιολογικών ατόμων, αλλά αντίθετα παρατηρούνται μεταβολές του τόνου του παρασυμπαθητικού από ημέρα σε ημέρα.

Συγκεκριμένα, ενώ στα φυσιολογικά άτομα οι δείκτες της MKΣ που αντανακλούν τον παρασυμπαθητικό τόνο (pNN50 και rMSSD) παραμένουν σταθεροί στο χρόνο και μάλιστα είναι εκείνοι που εμφανίζουν τη μεγαλύτερη σταθερότητα, στους ασθενείς με παρασυμπαθητικοτονική συγκοπή αυτοί οι δείκτες εμφανίζουν σημαντική διακύμανση από ημέρα σε ημέρα.

Είναι σημαντικό να τονισθεί ότι η διακύμανση του τόνου του παρασυμπαθητικού παρατηρήθηκε αποκλειστικά στους ασθενείς στους οποίους το θετικό αποτέλεσμα της δοκιμασίας ανακλίσεως δεν αναπαράχθηκε, γεγονός που μας δίνει το δικαίωμα να υποθέσουμε ότι αυτή η διακύμανση επηρεάζει σημαντικά το αποτέλεσμα της δοκιμασίας.

7.4.1. Εκτίμηση του τόνου του ANΣ σε ασθενείς με παρασυμπαθητικοτονική συγκοπή.

Στην παρούσα μελέτη η στατιστική ανάλυση δεν έδειξε διαφορές στις τιμές των δεικτών της ANΣ μεταξύ ασθενών και φυσιολογικών ατόμων αν και οι ασθενείς είχαν υψηλότερες τιμές από τους φυσιολογικούς στους δείκτες που αντανακλούν τον παρασυμπαθητικό τόνο σε περιόδους με θετική δοκιμασία ανακλίσεως. Το γεγονός ότι οι διαφορές αυτές δεν ήταν στατιστικά σημαντικές μπορεί να οφείλεται στο μικρό αριθμό των μελετηθέντων ασθενών.

Αλλωστε, με το δεδομένο της διακύμανσης του τόνου του παρασυμπαθητικού σε ασθενείς με παρασυμπαθητικοτονική συγκοπή, τυχόν διαφορές μεταξύ ασθενών και φυσιολογικών αναμένονται κατά την περίοδο μιας θετικής δοκιμασίας ανακλίσεως όταν οι ασθενείς είναι προφανώς περισσότερο επιρρεπείς σε συγκοπτικό επεισόδιο.

Προηγούμενες εργασίες οι οποίες μελέτησαν τη σημασία του ANΣ στην αιτιολογία της παρασυμπαθητικοτονικής συγκοπής είχαν αποτελέσματα συγκρουόμενα. Ειδικότερα σύμφωνα με ορισμένους ερευνητές οι ασθενείς με παρασυμπαθητικοτονική συγκοπή έχουν υψηλότερο τόνο του παρασυμπαθητικού συστήματος από τους φυσιολογικούς (Simone και συν. 1990, Lipsitz και συν. 1990), ενώ κατ' άλλους ο τόνος του παρασυμπαθητικού στους ασθενείς είναι φυσιολογικός (Sneddon και συν. 1993, Abi-Samra και συν. 1988, Wahbha και συν. 1989).

Από τα στοιχεία όμως αυτών των μελετών δεν είναι φανερή η χρονική σχέση της περιόδου εκτίμησης του τόνου του ANΣ και της δοκιμασίας ανακλίσεως, γεγονός που ίσως επηρέασε τα αποτελέσματα. Προφανώς στις πρώτες από αυτές τις μελέτες η εκτίμηση του τόνου του ANΣ στους ασθενείς έγινε σε περιόδους που ήταν επιρρεπείς σε συγκοπτικά επεισόδια με αποτέλεσμα να ευρίσκεται αυξημένος παρασυμπαθητικός τόνος, ενώ στις τελευταίες η εκτίμηση να έγινε σε περιόδους που δεν ήταν επιρρεπείς σε συγκοπή με αποτέλεσμα να ευρίσκεται φυσιολογικός τόνος του ANΣ.

7.5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Απ' όσο γνωρίζουμε, αυτή είναι η πρώτη μελέτη που δείχνει ότι στους ασθενείς με παρασυμπαθητικοτονική συγκοπή δεν παρατηρείται η σταθερότητα του ΑΝΣ των φυσιολογικών ατόμων, αλλά αντιθέτως περιοδικές διακυμάνσεις της παρασυμπαθητικής δραστηριότητας, οι οποίες τους καθιστούν κατά διαστήματα περισσότερο επιρρεπείς σε συγκοπτικά επεισόδια.

Οι διακυμάνσεις αυτές μπορούν να εξηγήσουν τόσο τη μειωμένη αναπαραγωγιμότητα του κλινικού αποτελέσματος της δοκιμασίας ανακλίσεως, όσο και τη "σποραδικότητα" της εμφάνισης της παρασυμπαθητικοτονικής συγκοπής.

Πίνακας 1. Η μεταβλητότητα της ΚΣ (mean \pm SD) σε φυσιολογικά άτομα και συγκοπτικούς ασθενείς για μετρήσεις δύο ημερών.

Δείκτες	Ομάδα ελέγχου (n=15)		Υποομάδα Β (n=8)		Υποομάδα Α (n=11)		Όλοι οι συγκοπτικοί ασθενείς (n=19)	
	Ημέρα 1	Ημέρα 2	Ημέρα 1	Ημέρα 2	Ημέρα 1	Ημέρα 2	Ημέρα 1	Ημέρα 2
mean NN	815 \pm 90	798 \pm 83	865 \pm 114	825 \pm 143	894 \pm 105	903 \pm 138	882 \pm 107	870 \pm 142
SDNN	139 \pm 38	135 \pm 38	117 \pm 44	109 \pm 33	125 \pm 40	117 \pm 39	122 \pm 41	114 \pm 36
SDANN	122 \pm 41	121 \pm 43	91 \pm 42	88 \pm 29	106 \pm 40	94 \pm 30	100 \pm 40	91 \pm 29
SD	61 \pm 22	58 \pm 19	60 \pm 16	55 \pm 19	59 \pm 16	59 \pm 23	59 \pm 15	57 \pm 21
rMSSD	32 \pm 14	31 \pm 13	41 \pm 23	31 \pm 22‡	32 \pm 14	32 \pm 17	36 \pm 18	32 \pm 18
pNN50	11 \pm 10	10 \pm 9	15 \pm 12	8 \pm 7‡	10 \pm 10	10 \pm 11	12 \pm 11	9 \pm 9

mean NN: Η μέση τιμή όλων των NN διαστημάτων των φυσιολογικών συστολών για όλη τη διάρκεια της καταγραφής.

SDNN: Η σταθερή απόκλιση της μέσης τιμής όλων των καρδιακών κύκλων NN.

SDANN: Η σταθερή απόκλιση της μέσης τιμής των καρδιακών κύκλων NN ανά 5 λεπτά

SD: Η μέση σταθερή απόκλιση όλων των σταθερών αποκλίσεων της μέσης τιμής των καρδιακών κύκλων NN των πενταλέπτων του 24ώρου.

rMSSD: Η τετραγωνική ρίζα της μέσης τιμής των τετραγώνων των διαφορών των κατά συνεχεία καταγραφόμενων κανονικών καρδιακών κύκλων.

pNN50: Το ποσοστό των διαστημάτων NN, που η διαφορά του μήκους κύκλου από το αμέσως προηγούμενο NN διάστημα είναι μεγαλύτερη από 50 msec.

‡ : p<5%. Στατιστικά σημαντική μεταβολή μεταξύ των μετρήσεων της πρώτης και της δεύτερης ημέρας.

Πίνακας 2. Συντελεστής συσχέτισης (R^2) και κλίση (β) των δύο μετρήσεων των δεικτών της ΜΚΣ σε φυσιολογικά άτομα και συγκοπτικούς ασθενείς.

	Ομάδα ελέγχου		Συγκοπτικοί ασθενείς		Υποομάδα A		Υποομάδα B	
	R^2	β	R^2	β	R^2	β	R^2	β
mean NN	0.99	0.97	0.99	0.98	0.99	1.01	0.99	0.99
SDNN	0.98	0.96	0.95	0.90	0.94	0.92	0.96	0.89
SDANN	0.96	0.98	0.93	0.86	0.92	0.83	0.94	0.90
SD	0.98	0.93	0.96	0.97	0.96	1.02	0.96	0.91
rMSSD	0.98	0.94	0.95	0.88*	0.97	1.01	0.96	0.78□
pNN50	0.98	0.86	0.86	0.74□	0.98	1.04	0.91	0.52□

mean NN: Η μέση τιμή όλων των NN διαστημάτων των φυσιολογικών συστολών για όλη τη διάρκεια της καταγραφής.

SDNN: Η σταθερή απόκλιση της μέσης τιμής όλων των καρδιακών κύκλων NN.

SDANN: Η σταθερή απόκλιση της μέσης τιμής των καρδιακών κύκλων NN ανά 5 λεπτά

SD: Η μέση σταθερή απόκλιση όλων των σταθερών αποκλίσεων της μέσης τιμής των καρδιακών κύκλων NN των πενταλέπτων του 24ώρου.

rMSSD: Η τετραγωνική ρίζα της μέσης τιμής των τετραγώνων των διαφορών των κατά συνεχεία καταγραφόμενων κανονικών καρδιακών κύκλων.

pNN50: Το ποσοστό των διαστημάτων NN, που η διαφορά του μήκους κύκλου από το αμέσως προηγούμενο NN διάστημα είναι μεγαλύτερη από 50 msec.

*: p-value < 10%, □ p-value < 5% - σύγκριση μεταξύ των συγκοπτικών ασθενών και των ατόμων της ομάδας ελέγχου

□: p-value < 5% - σύγκριση μεταξύ των ασθενών της υποομάδος A και της υποομάδος B

Πίνακας 3. Μέση τιμή \pm SD, και συντελεστής μεταβλητότητας CV) των μεταβολών των δεικτών της ΜΚΣ σε φυσιολογικά άτομα.

Μεταβολή	Μέση τιμή \pm sd	CV
Δ NN	-17.13 \pm 51.40	3.00
Δ SDNN	-4.27 \pm 20.25	4.74
Δ SDANN	-0.67 \pm 24.69	36.85
Δ SD	-2.73 \pm 8.41	3.08
Δ rMSSD	-1.47 \pm 3.89	2.65
Δ pNN50	-1.17 \pm 2.30	1.96

mean NN: Η μέση τιμή όλων των NN διαστημάτων των φυσιολογικών συστολών για όλη τη διάρκεια της καταγραφής.

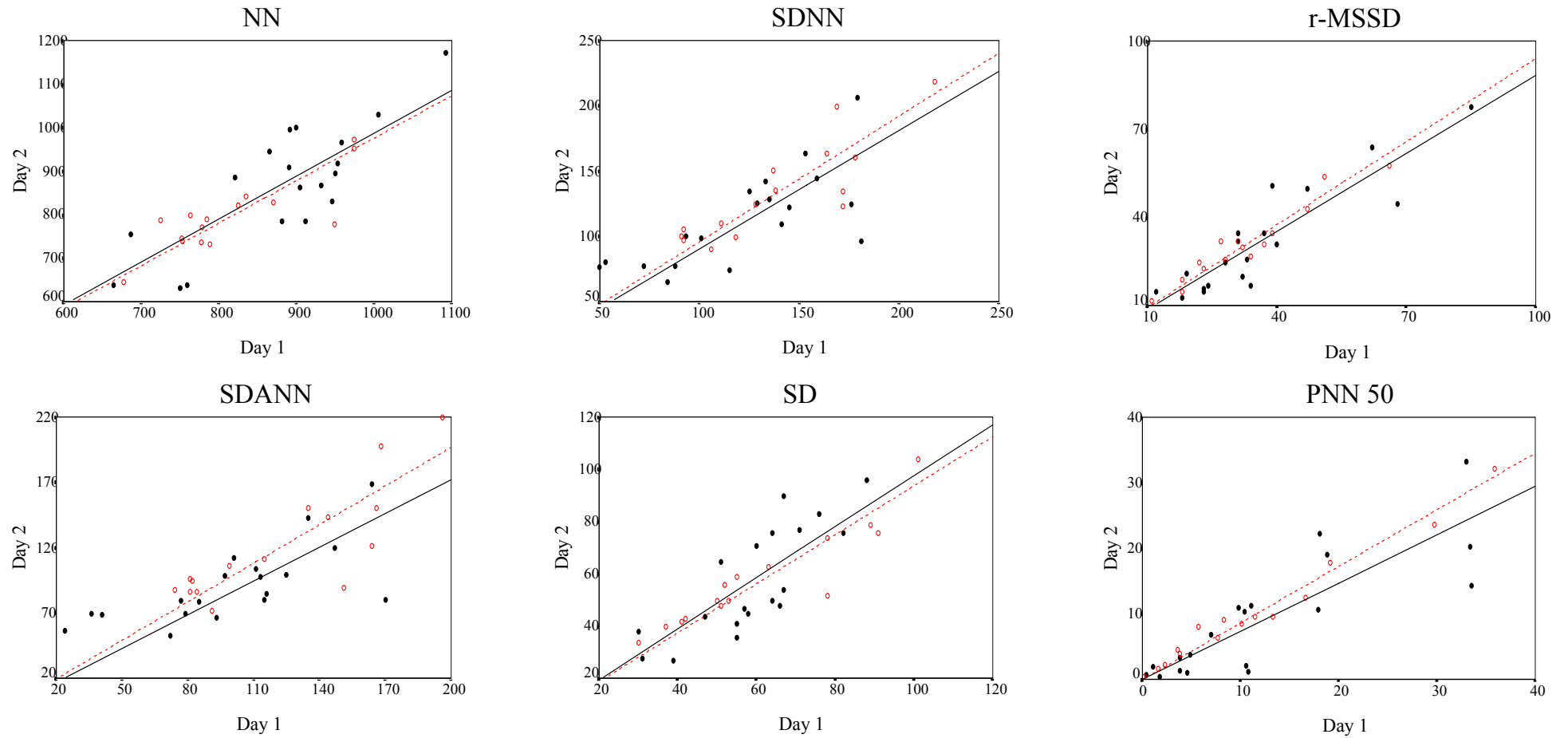
SDNN: Η σταθερή απόκλιση της μέσης τιμής όλων των καρδιακών κύκλων NN.

SDANN: Η σταθερή απόκλιση της μέσης τιμής των καρδιακών κύκλων NN ανά 5 λεπτά

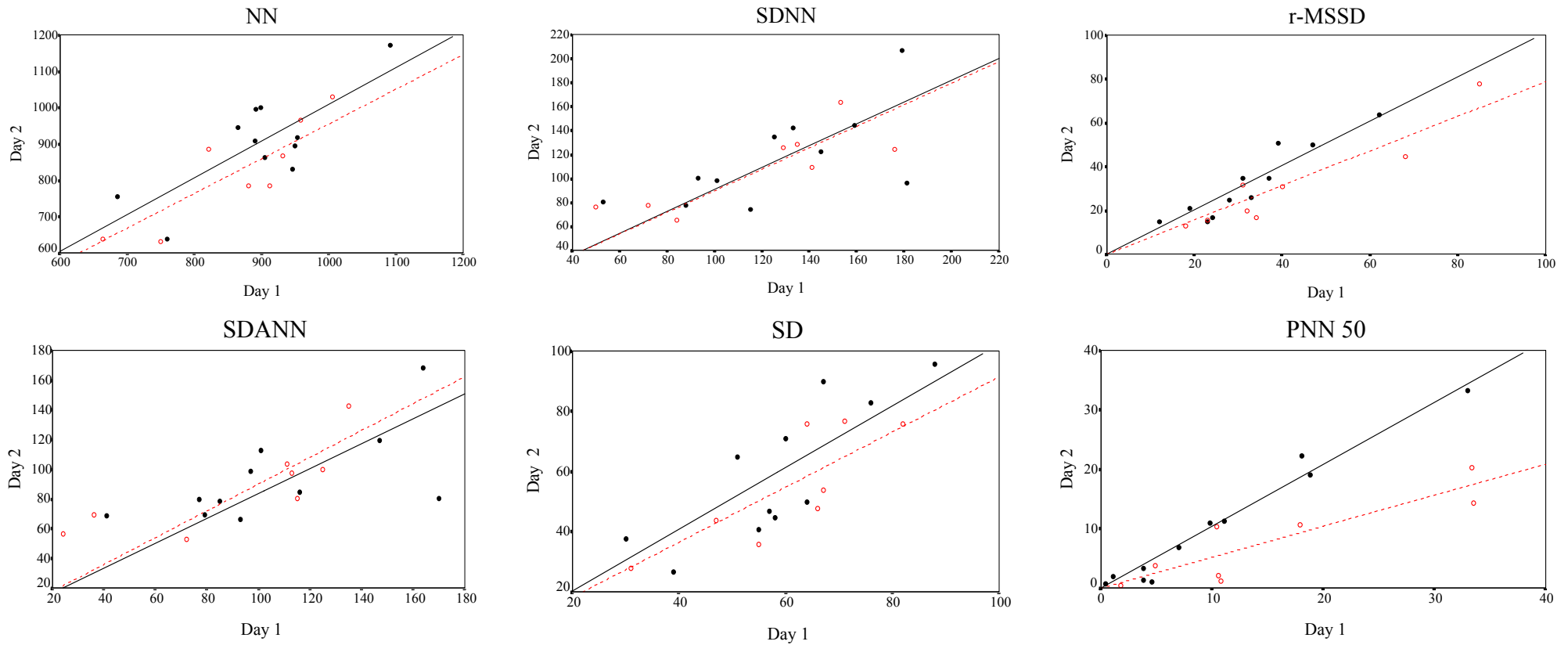
SD: Η μέση σταθερή απόκλιση όλων των σταθερών αποκλίσεων της μέσης τιμής των καρδιακών κύκλων NN των πενταλέπτων του 24ώρου.

rMSSD: Η τετραγωνική ρίζα της μέσης τιμής των τετραγώνων των διαφορών των κατά συνεχεία καταγραφόμενων κανονικών καρδιακών κύκλων.

pNN50: Το ποσοστό των διαστημάτων NN, που η διαφορά του μήκους κύκλου από το αμέσως προηγούμενο NN διάστημα είναι μεγαλύτερη από 50 msec



Εικόνα 7.1. Η αναπαραγωγιμότητα των δεικτών της ΜΚΣ σε φυσιολογικά άτομα (ανοικτοί κύκλοι, διακεκομμένη γραμμή) και σε ασθενείς με δύο θετικές δοκιμασίες ανακλίσεως (κλειστοί κύκλοι, συνεχής γραμμή - υποομάδα Α). Οι ασθενείς της υποομάδας Α δεν εμφάνισαν σημαντικές διαφορές στην αναπαραγωγιμότητα κανενός δείκτη συγκρινόμενοι με την ομάδα ελέγχου.



Εικόνα 7.2. Η αναπαραγωγιμότητα των δεικτών της ΜΚΣ σε φυσιολογικά άτομα (ανοικτοί κύκλοι, διακεκομμένη γραμμή) και σε ασθενείς που δεν παρουσίασαν αναπαραγωγιμότητα του αποτελέσματος της δοκιμασίας ανάκλισης (κλειστοί κύκλοι, συνεχής γραμμή - υποομάδα Β). Η αναπαραγωγιμότητα του rMSSD και pNN50 είναι σημαντικά χαμηλότερη στην υποομάδα Β απ' ότι στην ομάδα ελέγχου. Η διαφορά στο SDANN δεν είχε στατιστικά σημαντική διαφορά εξ' αιτίας της μεγάλης διασποράς των δεδομένων και στις δύο ομάδες.

ΟΓΔΟΟ ΚΕΦΑΛΑΙΟ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΚΑΙ ΓΕΝΙΚΑ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η παρούσα εργασία είχε δύο βασικούς στόχους: πρώτον να εκτιμήσει τη διαγνωστική αξία της δοκιμασίας ανακλίσεως στη διερεύνηση των ασθενών με σύνδρομο κακοήθους παρασυμπαθητικοτονίας, και δεύτερον, να διερευνήσει το ρόλο του αυτόνομου νευρικού συστήματος (ΑΝΣ) στη παθοφυσιολογία του εν λόγω συνδρόμου.

Για την επίτευξη του πρώτου στόχου, 44 ασθενείς με ιστορικό συγκοπτικών επεισοδίων άγνωστης αρχής και 15 εθελοντές υπεβλήθησαν σε δοκιμασία ανακλίσεως, καθώς και σε παρόμοια δοκιμασία υπό έγχυση ισοπροτερενόλης, όπου αυτό κρίθηκε απαραίτητο. Σε 33 από τους προηγούμενους ασθενείς η δοκιμασία επανελήφθη μετά από 7 ημέρες, προκειμένου να εκτιμηθεί η αναπαραγωγικότητα της μεθόδου.

Συγκοπή παρατηρήθηκε σε 23 από 44 ασθενείς στην διάρκεια της απλής δοκιμασίας (ευαισθησία απλής δοκιμασίας 52%) ενώ συνολικά και μετά τη χρήση ισοπροτερενόλης, όπου χρειάστηκε, η συνολική ευαισθησία της μεθόδου ήταν 70%. Η ειδικότητα της απλής δοκιμασίας ήταν 100% και η συνολική ειδικότητα της μεθόδου, μετά τη χρήση ισοπροτερενόλης ήταν 93%. Η αναπαραγωγικότητα των θετικών αποτελεσμάτων κατά την απλή δοκιμασία ήταν 58%. Η συνολική αναπαραγωγικότητα της μεθόδου (απλής και με ισοπροτερενόλη) ως προς το αποτέλεσμα ήταν 79% (αναπαραγωγικότητα θετικών κλινικών απαντήσεων 75% και των αρνητικών απαντήσεων 89%). Η αναπαραγωγικότητα ως προς τον αιμοδυναμικό τύπο της απάντησης ήταν χαμηλή (28%).

Από τα αποτελέσματα μας φαίνεται ότι η σύγχρονη έγχυση ισοπροτερενόλης κατά τη δοκιμασία ανακλίσεως αυξάνει την ευαισθησία και την αναπαραγωγικότητα των θετικών αποτελεσμάτων της μεθόδου και θα πρέπει να θεωρείται μια μάλλον απαραίτητη διαδικασία κατά την εφαρμογή της δοκιμασίας ανακλίσεως παρά την ελάττωση της ειδικότητάς της. Όμως, παρά την υψηλή αναπαραγωγικότητα των συμπτωματικών απαντήσεων, η μικρή αναπαραγωγικότητα κάθε συγκεκριμένου

αιμοδυναμικού τύπου περιορίζει την αξία της μεθόδου στην επιλογή κατάλληλης θεραπευτικής αντιμετώπισης του συγκοπτικού ασθενούς.

Για να εκτιμηθούν τυχόν μεταβολές του αυτόνομου νευρικού συστήματος (ΑΝΣ), πριν και κατά τη συγκοπή αναλύθηκε η μεταβλητότητα της καρδιακής συχνότητας (ΜΚΣ) πριν και κατά τη δοκιμασία ανακλίσεως στους 23 συγκοπτικούς ασθενείς με θετική δοκιμασία και στους 15 φυσιολογικούς μάρτυρες.

Πιο συγκεκριμένα, η φασματική ισχύς στις χαμηλές (LF) και στις υψηλές συχνότητες (HF), δείκτες συμπαθητικού και παρασυμπαθητικού τόνου αντιστοίχως, όπως και ο λόγος LF/HF υπολογίστηκαν από καταγραφές Holter με την κατά Fourier ανάλυση στα χρονικά διαστήματα 4 λεπτά πριν την ανάκλιση, 4 λεπτά μετά την ανάκλιση, 4 λεπτά πριν το τέλος της δοκιμασίας σε κάθε ομάδα και συγκρίθηκαν. Επιπλέον υπολογίστηκαν οι δείκτες της ΜΚΣ με τη μέθοδο της ανάλυσης στο πεδίο του χρόνου για το 24ωρο που προηγείτο κάθε δοκιμασίας ανακλίσεως.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα μας στην ομάδα των συγκοπτικών ασθενών οι μέσες τιμές των LF και HF μειώθηκαν σημαντικά μετά την ανάκλιση, ενώ ο λόγος LF/HF δεν παρουσίασε σημαντική μεταβολή. Όλες οι παράμετροι έδειξαν σημαντική αύξηση πριν τη συγκοπή. Στην ομάδα των φυσιολογικών οι μέσες τιμές των LF και LF/HF αυξήθηκαν ενώ του HF μειώθηκε. Οι μεταβολές παρέμειναν μέχρι το τέλος της δοκιμασίας.

Όπως φαίνεται δηλαδή, οι συγκοπτικοί ασθενείς παρουσιάζουν διαφορετική αντίδραση του ΑΝΣ σ' ένα ορθοστατικό ερέθισμα συγκριτικά με τους φυσιολογικούς. Συγκεκριμένα, δεν βιώνουν την ενεργοποίηση του συμπαθητικού που εμφανίζουν τα φυσιολογικά άτομα αντιθέτως εμφανίζουν μια αύξηση του συμπαθητικού λίγο πριν τη συγκοπή. Οι ανωτέρω παρατηρήσεις μας υποχρεώνουν να υποθέσουμε ότι η αλληλουχία των γεγονότων που οδηγούν στην τελική αντίδραση ξεκινά πολύ νωρίς και μάλιστα αμέσως μετά την ανάκλιση. Η αδυναμία ενεργοποίησης του συμπαθητικού τη

συγκεκριμένη στιγμή μπορεί να είναι ένα πρωτογενές φαινόμενο υπεύθυνο για την αυξημένη ευαισθησία στην πρόκληση συγκοπής κατά τη δοκιμασία ανάκλισης.

Όσον αφορά τον χρόνιο τόνο του ΑΝΣ η μελέτη μας έδειξε ότι στους ασθενείς με παρασυμπαθητικοτονική συγκοπή δεν παρατηρείται η σταθερότητα του ΑΝΣ των φυσιολογικών ατόμων, αλλά αντιθέτως περιοδικές διακυμάνσεις της παρασυμπαθητικής δραστηριότητας, οι οποίες τους καθιστούν κατά διαστήματα περισσότερο επιρρεπείς σε συγκοπτικά επεισόδια.

Οι διακυμάνσεις αυτές μπορούν να εξηγήσουν τόσο τη μειωμένη αναπαραγωγιμότητα του κλινικού αποτελέσματος της δοκιμασίας ανακλίσεως, όσο και τη "σποραδικότητα" της εμφάνισης της παρασυμπαθητικοτονικής συγκοπής.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Abi-Samra F, Maloney JD, Fouad- Tarazi FM, Castle LW. The usefulness of head-up tilt testing and hemodynamic investigations in the work up of syncope of unknown origin. *PACE* 1988; 11:1202-1214.
2. Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, et al. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: A quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science* 1981; 213:220-222.
3. Albin G, Hayes DL, Holmes DR Jr. Sinus node dysfunction in pediatric and young adult patients: treatment by implantation of a permanent pacemaker in 39 cases. *Mayo Clin Proc* 1985; 60:667-72.
4. Almquist A, Goldenberg IF, Milstein S, Chen M, Chen X, Hansen R, Gornick C, Benditt DG: Provocation of bradycardia and hypotension by isoproterenol and upright posture in patients with unexplained syncope. *N Engl J Med* 1989, 320:346-351.
5. Aronow WS, Lee NH, Sales FF, Etienne F. Prevalence of postural hypotension in elderly patients in a long-term health care facility. *Am J Cardiol* 1988; 62:336.
6. Atwood JE, Kawanishi S, Myers J, Froelisher VF. Exercise testing in patients with aortic stenosis. *Chest* 1988; 93:1083-7.
7. Ausubel K, Furman S. The pacemaker syndrome. *Ann Int Med* 1985; 103:420-9
8. Bass EB, Curtiss EI, Arena VC, et al. The duration of Holter monitoring in patients with syncope: is 24 hours enough? *Arch Intern Med* 1990; 150: 1073-8.
9. Bekheit S, Tangella M, El-Sakr A, et al. Use of heart rate spectral analysis to study effects of calcium channel blockers on sympathetic activity after

- myocardial infarction. *Am Heart J* 1990; 119:79-84.
10. Bhatt MC, Sharma CM. Recurrent syncope (Letter). *N Y State J Med*. 1988; 88:605.
 11. Bigger JT Jr, Sahar DI. Clinical types of proarrhythmic response to antiarrhythmic drugs. *Am J Cardiol* 1987; 59:2E-9E.
 12. Bigger JT, Fleiss J, Rolnitzky L, et al. Stability over time of heart rate variability in patients with previous myocardial infarction and ventricular arrhythmias. *Am J Cardiol* 1992; 69:718-23.
 13. Blanc JJ, Mansourati J, Maheau B, et al. Reproducibility of a positive upright tilt test at a seven-day interval in patients with syncope. *Am J Cardiol* 1993; 72:469-471.
 14. Brooks R, Burgess JH. Idiopathic ventricular tachycardia. A review. *Medicine (Baltimore)*. 1988; 67:271-94.
 15. Brooks R, Ruskin JN, Powell AC, et al. Prospective evaluation of day-to-day reproducibility of upright tilt-table testing in unexplained syncope. *Am J Cardiol* 1993; 71:1289-1292.
 16. Chen XC, Milstein S, Dunnigan A, et al: Reproducibility of upright tilt testing for eliciting susceptibility to neurally mediated syncope in patients without structural heart disease *Am J Cardiol* 1992, 69:755-760.
 17. Chess GF, Tam RMK, Calaresa FR: Influence of cardiac neural inputs on rhythmic variations of heart period in the cat. *Am J Physiol* 1975; 228: 775-780.
 18. Chossy J, Graham DT: Catecholamines in vasovagal fainting. *J. Psychosom. Med* 1984; 46: 95-99.
 19. Chun Chen X, Yang Chen N, Remole S, et al. Reproducibility of head-up

- tilt table testing for eliciting susceptibility to neurally mediated syncope in patients without structural heart disease. *Am J Cardiol* 1992; 69:755-760.
20. Cohen EA, Hara K, Simpson G, Senn BM, Floras JS. Assessment of sympathetic activation by lower body negative pressure using spectral analysis of heart rate variability and forearm plethysmography. *Can J Cardiol* 1991; 7(suppl A):119A.
 21. Coplan NL, Schweitzer P. Carotid sinus hypersensitivity. Case report and review of the literature. *Am J Med* 1984; 77:561-5.
 22. Day SE, Cook EF, Finkelstein H, Goldman L: Evaluation and outcome of emergency room patients with transient loss of consciousness. *Am J Med* 1982; 73: 15-23
 23. De Buitler M, Grogan EW, Picone MF, et al. Immediate reproducibility of the tilt-table test in adults with unexplained syncope. *Am J Cardiol* 1993; 71:304-307.
 24. Di Macro JP, Garan H, Ruskin JN. Intracardiac Electrophysiology in patients with recurrent unexplained syncope. *Ann Intern Med* 1981; 95: 542-548.
 25. Dreifus LS, Michelson EL, Kaplinsky E. Bradyarrhythmias: clinical significance and management. *J Am Coll Cardiol* 1983;1:327-38.
 26. Epstein SE, Stampfer M, Beiser GP. Role of capacitance and resistance vessels in vasovagal syncope. *Circulation* 1988; 37:524-533.
 27. Erlebacher JA, Danner RL, Stelzer PE. Hypotension with ventricular pacing: an atrial vasodepressor reflex in human beings. *J Am Coll Cardiol*. 1984; 4:550-5
 28. Ewing DJ, Neilson JMM, Shapiro CM Stewart JA Reid W. Twenty four hour heart rate variability: Effects of posture, sleep and time of day in healthy controls and comparison with bedside tests of autonomic function in

- diabetic patients. *Br Heart J* 1991; 65: 2
29. Ferguson DW, Thames MD, Mark AL: Effects of propranolol of inhibitory reflexes originating in the heart. *JACC* 1983, 1:90-102.
 30. Fish FA, Strasburger JF, Benson DW. Reproducibility of a symptomatic response to upright tilt in young patients with unexplained syncope. *Am J Cardiol* 1992; 70:605-609.
 31. Fitzpatrick A, Sutton R: Tilting towards a diagnosis in unexplained recurrent syncope. *Lancet* 1989, 1:658-660.
 32. Fitzpatrick A, Theodorakis G, Ahmed R, William T, Sutton R: Dual chamber pacing aborts vasovagal syncope induced by head-up 600 tilt. *PACE* 1991, 14:13-19.
 33. Fitzpatrick A., Theodorakis G., Vardas P., Kenny D, Travill CM, Ingram A, Sutton R. The incidence of malignant vasovagal syndrome in patients with recurrent syncope. *Eur Heart J* 1991; 12:389-394.
 34. Fitzpatrick AP, Theodorakis G, Vardas P, et al. Methodology of head-up tilt testing in patients with unexplained syncope. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17:125-130.
 35. Fouad FM, Tadena-Thome L, Bravo EL, Tarazi RC. Idiopathic hypovolemia. *Ann Intern Med* 1986; 104:298-303.
 36. Freed L, Stein K, Gordon M, et al. Reproducibility of power spectral measures of heart rate variability obtained from short-term sampling periods. *Am J Cardiol* 1994; 76:972-3.
 37. Furlan R, Guzzetti S, Crivellaro W, Dassi S, Tinelli M, Baselli G, et al. Continuous 24-hour assessment of the neural regulation of systemic arterial pressure and RR variabilities in ambulant subjects. *Circulation* 1990; 81: 537-547.

38. Furlan R, Piazza S, Crivellaro W, Gentile E, Dell'Orto S, Pagani M, Malliani A. Autonomic mechanisms involved in vasovagal syncope in champion swimmers (abstract). *Eur Heart J* 1989; 10 (suppl):638.
39. Glick G, Yu PN. Hemodynamic changes during spontaneous vasovagal reaction. *Am J Med* 1961; 6: 493-507.
40. Goldenberg IF, Almquist A, Dumbar DW, Milstein S, Pritzker MR, Benditt DG: Prevention of neurally-mediated syncope by selective b1-adrenoreceptor blockade (abstr). *Circulation* 1987, 76 (suppl IV):133.
41. Goldstein DS, Spanarket M, Pitterman A, Toltzis R, Grantz E, Epstein S, Keiser HR. Circulatory control mechanism in vasodepressor syncope. *Am Heart J* 1982; 104:1071-1075.
42. Grubb B, Wolfe D, Temesy-Armos P, Hahn H, Elliott L: Reproducibility of head upright tilt table test results in patients with syncope. *PACE* 1992, 15:1477-1481.
43. Grubb BP, Kosinski D. Current trend in etiology, diagnosis and managements of neurocardiogenic syncope. *Current Opinion in Cardiology* 1996; 11:52-41
44. Grubb BP, Temesy-Armos P, Hahn H, et al. Utility of upright tilt-table testing in the evaluation and management of syncope of unknown origin. *Am J Med* 1991; 90:6-10
45. Grubb BP, Temesy-Armos P, Moore J, et al. Head upright tilt-table testing in evaluation and management of the malignant vasovagal syndrome. *Am J Cardiol* 1992; 69:904-908.
46. Grubb PB, Temesy Armos NP, Samoil D, Wolfe AD, Hahn H, Elliott L.: Tilt table testing in the evaluation and management of athletes with recurrent exercise induced syncope. *Medicine and Science in Sports and Exercise*

1993; 24-28.

47. Gupta BN, Thames MD. Behaviour of left ventricular mechanoreceptors with myelinated and nonmyelinated afferent vagal fibers in cats. *Circ Res* 1983; 52:291-301.
48. Haan J, Jansen EN, Oostrom J, Roos RA. Falling spells in normal pressure hydrocephalus: a favourable prognostic sign? *Eur Neurol* 1987; 27:216-20.
49. Hargreaves AD, Muir AL. Lack of variation in venous tone potentiates vasovagal syncope. *Br Heart J* 1992; 67: 486-490.
50. Hoogenhuyze D, Weinstein N, Martin G, et al. Reproducibility and relation to mean heart rate of heart rate variability in normal subjects and in patients with congestive heart failure secondary to coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1991; 68:1668-76.
51. Jackman WM, Friday KJ, Anderson JL, Aliot EM, Clark M, Lazzara R. The long QT syndromes: a critical review, new clinical undetermined etiology: value of procainamide administration during nondiagnostic cardiac electrophysiologic study. *J Electrocardiol* 198
52. Janosik DL, Genovely H, Fredman C. Discrepancy between head-up tilt test results utilizing different protocols in the same patient. *Am Heart J* 1992; 2:538-541.
53. Jusbir S, Visnubhaskia S, Murthy M, et al. Use of intravenous esmolol to predict efficacy of oral β blocker therapy in patients with neurocardiogenic syncope. *JACC* 1992; 19:402-408.
54. Kadish AH, Wechsler L., Marchlinski FE. Swallowing syncope: observations in the absence of conduction system or esophageal disease. *Am. J. Med.* 1986; 81:1098-1100
55. Kamalesh M, Burger A, Kumar S, et al. Reproducibility of time and

- frequency domain analysis of heart rate variability in patients with chronic stable angina. *PACE* 1995; 18:1991-4.
56. Kapoor WN, Karpf M, Wieand S, Peterson JR, Levey GS: A prospective evaluation and follow-up of patients with syncope. *N Engl J Med* 1983, 309:197-204.
 57. Kapoor WN. Diagnostic evaluation of syncope. *Am J Med* 1991; 90:91-106.
 58. Kautzner J, Hnatkovna K, Staunton A, et al. Day-to-day reproducibility of time-domain measures of heart rate variability in survivors of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1995; 76:309-12.
 59. Kenny RA, Ingram A, Bayliss J, et al: Head-up tilt: A useful test for investigation of unexplained syncope. *Lancet* 1986, 8494:1352-1355.
 60. Kleiger R, Bigger JT, Bosner M, et al. Stability over time of variables measuring heart rate variability in normal subjects. *Am J Cardiol* 1991; 68:626-30.
 61. Kowey PR, Eisenberg R, Engel RT. Sustained arrhythmias in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1984; 310:1566-9.
 62. Laakso M, Aberg A, Savola J, Pentikainen PJ, Pyorala K. Diseases and drugs causing prolongation of the QT interval. *Am J Cardiol* 1987; 59:862-5.
 63. Linzer M, Felder A, Hackel A, Varia I, Melville MI, Krishnan KR. Psychiatric syncope. *Psychosom*. 1990; 31:181-8.
 64. Lippman N, Stein KM, Lerman B. Failure to decrease parasympathetic tone during upright tilt predicts a positive tilt-table test. *Am J Cardiol* 1995; 75:591-595.

65. Lipsitz LA, Mietus J, Moody GB, et al. Spectral characteristics of heart rate variability before and during postural tilt. Relations to aging and risk of syncope. *Circulation* 1990; 81: 1803-1810.
66. Lipsitz LA, Pluchino FC, Wei JY, Rowe JW. Syncope in institutionalized elderly: the impact of multiple pathological conditions and situational stress. *J Chronic Dis.* 1986; 39:619-30
67. Lombardi F, Sandrone G, Pernpruner S, et al. Heart rate variability as an index of sympathovagal interaction after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987; 60: 12399-1245
68. Lopez JA, Harld JG, Rosenthal MC, Oseran DS, Schapira JN, Peter T. QT prolongation and torsades de pointes after administration of trimethoprim-sulfamethixazole. *Am J Cardiol* 1987; 59: 376-7
69. Malliani A, Lombardi F, Pagani M. Power spectrum analysis of heart rate variability: a tool to explore neural regulatory mechanisms. *Br Heart J* 1994; 71:1-2.
70. Malliani A, Pagani M, Lombardi F, Cerutti S. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation* 1991; 84: 482-92.
71. Maloney JD, Jaeger FJ, Fouad-Tarazi FM, et al: Syncope: Prolonged asystole provoked by head-up tilt *Cleve Clin J Med* 1988, 55:542-548.
72. Manolis AS, Estes NA 3d. Orthostatic hypotension due to quinidine and atenolol (Letter). *Am J Med* 1987; 82:1083-4.
73. Manolis AS, Estes NA 3d. Supraventricular tachycardia. Mechanisms and therapy. *Arch Int Med* 1987; 147:1706-16.
74. Mark AL: The Bezold-Jarish reflex revisited: Clinical implications of inhibitory reflexes originating in the heart. *J Am Coll Cardiol* 1983, 1:90-

102.

75. McLaran CJ, Gersh BJ, Osborn MJ. Increased vagal tone as an isolated finding in patients undergoing electrophysiological testing for recurrent syncope: Response of long term anticholinergic agents. *Br Heart J* 1986; 55:53-57.
76. Milstein S, Buetikofer J, Dunnigan A, Benditt D: Usefulness of disopyramide for prevention of upright tilt-induced hypotension-bradycardia. *Am J Cardiol* 1990:June.
77. Milstein S, Reyes WJ, Benditt D: Upright body tilt for evaluation of patients with recurrent unexplained syncope. *PACE* 1989, 12:117-124.
78. Mizumaki K, Fujiki A, Tani M, Shimono M, Hayashi H, Inoue H. Left ventricular dimensions and autonomic balance during head-up tilt differ between patient with isoproterenol dependent and isoproterenol-independent neurally mediated syncope. *J Am Coll Cardiol*
79. Morillo CA, Klein GJ, Jones DL, Yee R. Time and frequency domain analyses of heart rate variability during orthostatic stress in patients with neurally mediated syncope. *Am J Cardiol* 1994; 74: 1258-1262.
80. Nolan J, Flapan A, Goodfield N, et al. Measurement of parasympathetic activity from 24-hour ambulatory electrocardiograms and its reproducibility and sensitivity in normal subjects, patients with symptomatic ischemia, and patients with diabetes mellitus.
81. Oberg B., Thoren P. Increased activity in left ventricular receptors during hemorrhage or occlusion of caval veins in the cat. A possible cause of vaso-vagal reaction. *Acta Physiol Scand* 1972; 85:164-173.
82. Ori Z, Monir G, Weiss J, Sayhouni X, Singer DH: Heart rate variability. Frequency domain analysis. *Cardiol Clin* 1992; 10: 499-537.

83. Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S, et al. 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.
84. Panza J, Epstein S, Quyyumi A. Circadian variation in vascular tone and its relation to α -sympathetic vasoconstrictor activity. *N Engl J Med* 1991; 325:986-990.
85. Platt MV, Podrid PJ, Friedman PL, Lown B. Spontaneous reversion of ventricular fibrillation. *Am Heart J* 1988; 115:919-923.
86. Pomeranz B, Macaulay RJB, Caudill MA, et al. Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. *Am J Physiol* 1985; 248: H 151 - H 153.
87. Raviele A, Gasparini G, Di Pede F, Delise P, Bonso A, Piccolo E: Usefulness of head-up tilt test in evaluating patients with syncope of unknown origin and negative electrophysiologic study. *Am J Cardiol* 1990, 65:1322-1327.
88. Raviele A., Procleuier A., Gasparini G., Di Pecle F., Delise P., Piccolo E., Feruglio GA. Long-term follow up of patients with unexplained syncope and negative electrophysiologic study. *Eur Heart J* 1989; 10:127-132.
89. Reddy K, Hobson DE, Comori A. Sutherland GR. Painless glossopharyngeal ²neuralgia² with syncope: a case report and literature review. *Neurosurgery* 1987; 21:916-919.
90. Richards AM, Nicholls MG, Ikram H, Hamilton EJ, Richards RD. Syncope in aortic valvular stenosis. *Ann Intern Med.* 1987; 106: 292-8.
91. Robbins AS, Rubenstein LZ. Postural hypotension in the elderly. *Am J Geriatr Soc* 1984 ; 32:769-74.

92. Robinson BJ, Johnson RH. Why does vasodilation occur during syncope? *Chin Sci* 1988; 74:347-350.
93. Rubin AM, Rials SJ, Marinchak RA, et al. The head up tilt table test and cardiovascular neurogenic syncope. *Am Heart J* 1993; 125:476-481.
94. Shalev Y, Gal R, Tchou P, Anderson A, Avitall B, Akhtor M, et al. Echocardiographic demonstration of decreased left netricular dimensions and vigorous myocardial contraction during syncope induced by heart upright tilt. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18:746-751.
95. Sheldon R, Splawinski J, Killan S: Reproducibility of isoprotenerol tilt-table tests in patients with syncope. *Am J Cardiol* 1992, 69:1300-1305.
96. Simone F, Buonomo C, Nozzoli C, et al. Vasovagal reactions induced by head-up tilt and tests of vagal cardiac function. *J Auton Nerv Syst* 1990; 30:5145-5148.
97. Sneddon JF, Counihan PJ, Bashir Y, Haywood GA, Ward DE, Camm AJ. Impaired immediate vasoconstrictor responses in patients with neurally mediated syncope. *Am J Cardiol* 1993; 71: 72-76.
98. Sneddon JF, Counihan PJ, Bashir Y, Haywood GA, Ward DE, Camm AJ. Impaired immediate vasoconstrictor responses in patients with neurally mediated syncope. *Am J Cardiol* 1993; 71:72-76.
99. Sneddon JF, Counihan PJ, Bashir Y. Assessment of autonomic function in patients with neurally mediated syncope: Augmented cardiopulmonary baroreceptor responses to graded orthostatic stress. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21:1193-1198.
100. Sobel RE, Roberts R. Hypotension and syncope. In Braunwald E. ed. *Heart Disease*. 3d ed. Philadelphia: W.B. Saunders CO., 1988; 884-95

101. Sra JS, Jazayeri MJ, Murthy VS, et al: Sequentive catecholamine changes during upright tilt: Possible hormonal mechanisms responsible for pathogenesis of neurocardiogenic syncope (abstr). *J Am Coll Cardiol* 1991, 17:216 A.
102. Sra JS, Murthy V, Natale A, Jazayeri MR, Dhala A, Deshpande S, Sheth M, Akhtar M. Circulatory and catecholamine changes during head-up tilt testing in neurocardiogenic (vasovagal) syncope. *Am J Cardiol* 1994; 73:33-37.
103. Sra JS, Murthy VS, Jazayeri MR, Shen Yh, Troup PJ: Use of intravenous esmolol to predict efficacy of oral b-adrenergic blocker therapy in patients with neyrocardiogenic syncope. *JACC* 1992, 19/2:402-408.
104. Stein P, Rich M, Rottman J, et al. Stability of indexes of heart rate variability in patients with congestive heart failure. *Am Heart J* 1995; 129:975-81.
105. Strasberg B, Rechavia E, Sagie A, Kusniec J, Mager A, Sclarovsky S, Aqmon J: The head-up tilt table in patients with syncope of unknown origin. *Am Heart J* 1989, 118:923-927.
106. Takase B, Kurita A, Noritake M, Uehat A, Maruyama T. Heart rate variability in patients with diabetes mellitus, ischemic heart disease, and congestive heart failure. *J Electrocardiol* 1992; 25:79-88.
107. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: Standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Circulation* 1996; 93:1043-1065
108. Thames MD: Effect of -d and -I- propranolol on the discharge of cardiac vagal c-fibers. *Am J Physiol* 1980, 238:465-470.

109. Theodorakis G., Kremastinos D., Stefanakis G., Iliodromitis K., Avrambos G., Livanis F., Karavolias G., Toutouzas P. The effectiveness of b-blockade and its influence on heart rate variability in vasovagal patients. *Eur Heart J* 1993; 14:1499-1507.
110. Thiene G, Nava A, Corrado D, Rossi L, Pennelli N. Right ventricular cardiomyopathy and sudden death in young people. *N Engl J Med* 1988; 318:129-133.
111. Thoren P: Role of cardiac vagal c-fibers in cardiovascular control. *Rev. Physiol Biochem Pharmac* 1979, 86:1-94.
112. Vardas P, Vitakis S, Vemmos G, et al: The hemodynamic effects of incremental ventricular pacing during positive tilting test (abstr) *PACE* 1989, 12:1169.
113. Venna N. Dizziness, falling, and fainting: differential diagnosis in the aged. *Geriatrics* 1986; 41 (6):30-42
114. Vingerhoets A.JJ.M. Biochemical changes in two subjects succumbing to syncope. *Psychosom Med* 1984; 46/2:95-103.
115. Vybiral T, Bryg RJ, Maddens ME, Boden WE. Effect of passive tilt on sympathetic and parasympathetic components of heart rate variability in normal subjects. *Am J Cardiol* 1989; 63:1117-1120.
116. Wabhha MNAE, Morley CA, Al-Shamma, et al. Cardiovascular reflex responses in patient with unexplained syncope. *Clin Sci* 1989; 77:547-553.
117. Wallin BG, Sundlog G: Sympathetic outflow in muscles during vasovagal syncope. *J Autonom Nerv Syst* 1982; 6:287-291.
118. Walter PF, Crawley IS, Dorney ER, Carotid sinus hypersensitivity and syncope. *Am J Cardiol* 1978; 42:396-403.

119. Waxman M, Yao L, Cameron DA, Wald RW, Roseman J: Isoprotenerol induction of vasodepressor type reaction in vasodepressor-prone persons. *Am J Cardiol* 1989, 63:58-85.
120. Wayne HH: Syncope: Physiologic considerations and an analysis of the clinical characteristics in 510 patients. *Am J Med* 1961, 30:418-438.