

**Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Hradci Králové**

**Katedra interních oborů**

**TEST NA NAKLONĚNÉ ROVINĚ U PACIENTŮ  
S PERMANENTNÍ FIBRILACÍ SÍNÍ**

**MUDr. Miroslava Laníková**

**DIZERTAČNÍ PRÁCE**

**2007**

**Školitel: doc. MUDr. Radek Pudil, Ph.D.**

<b>I. ÚVOD</b>	<b>5</b>
<b>1. FIBRILACE SÍNÍ</b>	<b>5</b>
1.1. DEFINICE	5
1.2. KLASIFIKACE	5
1.3. EPIDEMIOLOGIE	6
1.4. PROGNÓZA	6
1.5. KLINICKÝ OBRAZ A HEMODYNAMICKÉ DŮSLEDKY	7
1.5.1. KONTROLA RYTMU VS KONTROLA FREKVENCE	7
1.6. PATOFYZIOLOGIE A MECHANISMUS VZNIKU	8
1.6.1. VZTAH AUTONOMNÍHO NERVOVÉHO SYSTÉMU A FIBRILACE SÍNÍ	10
1.6.1.1. ELEKTROFYZIOLOGICKÝ EFEKT PARASYMPATIKU	10
1.6.1.2. ELEKTROFYZIOLOGICKÝ EFEKT SYMPATIKU	11
1.6.1.3. AUTONOMNÍ NERVOVÝ SYSTÉM A PERMANENTNÍ FIBRILACE SÍNÍ	12
<b>2. SYNKOPA</b>	<b>13</b>
2.1. DEFINICE	13
2.2. EPIDEMIOLOGICKÁ DATA	13
2.3. PROGNOTICKÁ STRATIFIKACE	14
2.4. PATOFYZIOLOGIE SYNKOPY	15
2.5. METODY POUŽÍVANÉ K DIAGNOSTICE SYNKOPY	16
2.6. KLASIFIKACE SYNKOPY	16
2.6.1. ORTOSTATICKÁ SYNKOPA	18
2.6.2. NEURÁLNĚ ZPROSTŘEDKOVANÁ SYNKOPA	18
2.6.2.1. NEUROKARDIOGENNÍ (VASOVAGÁLNÍ) SYNKOPA	19
2.6.2.1.1. KLINICKÝ OBRAZ	19
2.6.2.1.2. NEUROKARDIOVASKULÁRNÍ REGULACE KREVNÍHO TLAKU	19
2.6.2.1.3. KLASICKÝ KONCEPT NEUROKARDIOGENNÍ ODPOVĚDI	20
2.6.2.1.4. DALŠÍ MECHANISMY NEUROKARDIOGENNÍ ODPOVĚDI	21
2.6.2.1.5. PROGNÓZA NEUROKARDIOGENNÍ SYNKOPY	21
2.6.2.1.6. TERAPIE NEUROKARDIOGENNÍ SYNKOPY	21
2.6.2.2. SYNDROM HYPERSENZITIVNÍHO KAROTICKÉHO SINU	24
2.6.2.3. SITUAČNÍ SYNKOPA	25
2.7. SYNKOPA VE STÁŘÍ	25
<b>3. HEAD UP TILT TEST (TEST NA NAKLONĚNÉ ROVINĚ)</b>	<b>26</b>
3.1. FYZIOLOGICKÝ EFEKT HUTT	26
3.2. HUTT PROTOKOLY	27

3.3. OBECNÁ DOPORUČENÍ PRO HUTT NEZÁVISLE NA TYPU PROTOKOLU	28
3.4. KLASIFIKACE POZITIVNÍ ODPOVĚDI BĚHEM HUTT	29
3.5. KOMPLIKACE HEAD-UP TILT TESTU	30
3.6. VASODILATAČNÍ TERAPIE A HEAD UP TILT TEST	31
3.7. ARTERIÁLNÍ HYPERTENZE, SYNKOPA A HEAD UP TILT TEST	31
3.8. DIABETES MELLITUS, AUTONOMNÍ NEUROPATIE A HEAD UP TILT TEST	32
3.9. FIBRILACE SÍNÍ A HEAD-UP TILT TEST	32
<b>4. FINOMETER</b>	<b>33</b>
<b>II. CÍLE PRÁCE</b>	<b>34</b>
<b>1. ZHODNOCENÍ VÝSKYTU NEUROKARDIOGENNÍ SYNKOPY U PACIENTŮ S PERMANENTNÍ FIBRILACÍ SÍNÍ POMOCÍ TESTU NA NAKLONĚNÍ ROVINĚ</b>	<b>34</b>
1.1. ZHODNOCENÍ TYPU NEUROKARDIOGENNÍ SYNKOPY BĚHEM TESTU NA NAKLONĚNÉ ROVINĚ	34
1.2. VLIV MEDIKACE, PŘIDRUŽENÝCH ONEMOCNĚNÍ A VLIV ECHOKARDIOGRAFICKÝCH PARAMETRŮ NA VÝSKYT NEUROKARDIOGENNÍ SYNKOPY BĚHEM TESTU NA NAKLONĚNÉ ROVINĚ	34
1.3. VLIV ANAMNÉZY SYNKOPY NA VÝSLEDEK TESTU NA NAKLONĚNÉ ROVINĚ	34
<b>2. ANALÝZA PRŮBĚHU HODNOT SYSTOLICKÉHO A DIASTOLICKÉHO KREVNÍHO TLAKU A TEPOVÉ FREKVENCE U PACIENTŮ S PERMANENTNÍ FIBRILACÍ SÍNÍ V PRŮBĚHU TESTU NA NAKLONĚNÉ ROVINĚ (PO VERTIKALIZACI)</b>	<b>34</b>
<b>3. ANALÝZA PRŮBĚHU A VÝSLEDKU ORTOSTATICKÉHO TESTU U PACIENTŮ S PERMANENTNÍ FIBRILACÍ SÍNÍ</b>	<b>34</b>
<b>4. POSOUZENÍ KONTROLY KOMOROVÉ ODPOVĚDI NA ZÁKLADĚ HOLTEROVA 24H MONITOROVÁNÍ EKG A VZTAH TEPOVÉ FREKVENCE K VÝSLEDKU TESTU NA NAKLONĚNÉ ROVINĚ TESTU U PACIENTŮ S PERMANENTNÍ FIBRILACÍ SÍNÍ</b>	<b>34</b>
<b>III. SOUBOR A METODIKA</b>	<b>35</b>
<b>IV. VÝSLEDKY</b>	<b>37</b>
<b>1. HEMODYNAMICKÉ ZMĚNY BĚHEM HEAD UP TILT TESTU</b>	<b>37</b>
1.1. NEUROKARDIOGENNÍ SYNKOPA	37

1.2. ZMĚNY KREVŇÍHO TLAKU A PULZU BĚHEM HUTT	37
2. POZITIVNÍ ORTOSTATICKÝ TEST A JEHO VZTAH K PRŮBĚHU HUTT	48
3. PŘIDRUŽENÁ ONEMOCNĚNÍ VE VZTAHU K SYNKOPĚ BĚHEM HUTT	53
4. MEDIKACE VE VZTAHU K POZITIVNÍMU HUTT	53
5. ECHOKARDIOGRAFICKÉ PARAMETRY	54
6. AMBULANTNÍ MONITOROVÁNÍ EKG	60
7. HYPERSENZITIVNÍ KAROTICKÝ SINUS	62
8. SYNKOPA V ANAMNÉZE A POZITIVNÍ HUTT	62
<b>V. DISKUSE</b>	<b>64</b>
1. HEMODYNAMICKÉ ZMĚNY BĚHEM HEAD UP TILT TESTU	64
1.1. NEUROKARIOGENNÍ (VASOVAGÁLNÍ) ODPOVĚĎ	64
1.2. ZMĚNY KREVŇÍHO TLAKU A PULZU PO VERTIKALIZACI	65
2. ANALÝZA PRŮBĚHU ORTOSTATICKÉHO TEST, HUTT A JEJICH VZÁJEMNÝ VZTAH	67
3. VLIV MEDIKACE NA PRŮBĚH HUTT	69
4. PŘIDRUŽENÁ ONEMOCNĚNÍ	71
5. ECHOKARIOGRAFICKÉ PARAMETRY	72
6. SYNDROM HYPERSENZITIVNÍHO KAROTICKÉHO SINU	73
7. ANAMNÉZA SYNKOPY JAKO PREDIKTOR POZITIVNÍHO HUTT	74
<b>VI. ZÁVĚR</b>	<b>75</b>
<b>VII. SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK</b>	<b>77</b>
<b>VIII. LITERATURA</b>	<b>79</b>
<b>IX. PODĚKOVÁNÍ</b>	<b>94</b>

# I. ÚVOD

## 1. FIBRILACE SÍNÍ

### 1.1. DEFINICE

Fibrilace síní (FS) je supraventrikulární arytmie charakterizovaná nekoordinovanou aktivací síní (*Fuster V, et al. 2006*). Nekoordinovaná síňová aktivace je spojena se zhoršením mechanické funkce síní a vyšším rizikem tromboembolismu (*Čihák R, et al. 2002*). Frekvence komor je závislá na převodních vlastnostech atrioventrikulárního (AV) uzlu, ostatních vodivých tkáních, na tonu parasymptiku a sympatiku, na přítomnosti přídatných drah a také na vlivu medikace (*Prystowsky EN, et al. 1998*). U neléčeného nemocného se komorová odpověď pohybuje v rozmezí 100–160/min. FS se může vyskytovat samostatně nebo může být spojena s jinými supraventrikulárními arytmiemi, přičemž poměrně častý je společný výskyt s flutterem síní, kdy se mohou obě arytmie u téhož nemocného střídát či přecházet jedna v druhou (*Jais P, et al. 1997*) (*Fiala M. 2005*).

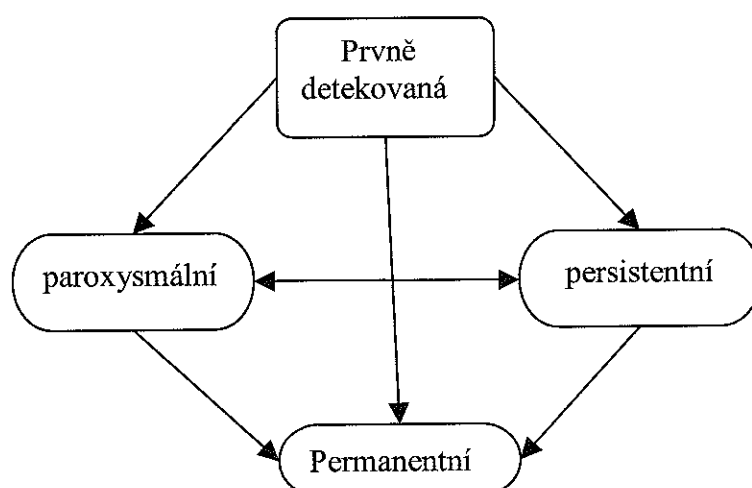
### 1.2. KLASIFIKACE

V minulosti byly navrženy a používány různé klasifikační systémy, v současné době je doporučeno dělení na:

- prvně detekovanou epizodu FS
- rekurentní FS – 2 a více epizod
- paroxysmální FS – arytmie končící spontánně do 7 dnů
- persistentní FS – arytmie trvající déle než 7 dní, ukončena elektrickou či farmakologickou kardioverzí
- permanentní FS – přetrvává i přes snahu o kardioverzi, či bylo rozhodnuto o ponechání arytmie za kontroly komorové odpovědi (*Fuster V, et al. 2006*) (*Crawford H, et al. 2004*) (*Lip G, et al. 2003*).
- izolovaná (lone) FS – u osob mladších 60 let bez průkazu přítomnosti kardiovaskulárního onemocnění včetně arteriální hypertenze (*Kopecký SL, et al. 1987*).

Obrázek 1 schématicky znázorňuje klasifikaci FS a možnost přechodu jednoho typu FS ve druhý.

**Obr. 1.** Klasifikace fibrilace síní a jejich vzájemné vztahy



### 1.3. EPIDEMIOLOGIE

Fibrilace síní je nejčastější setrvalou poruchou srdečního rytmu dospělé populace (Fuster V, et al. 2006) (Donald M, et al. 2004) (Pedersen OD, et al. 2003) (Andrews M, et al. 2006). Odhaduje se, že paroxysmální a persistentní FS se vyskytuje u 2,3 miliónů osob v Severní Americe a 4,5 miliónů osob v Evropě. Incidence FS se zvyšuje z 0,1 % za rok u mladších 40 let na 1,5–2 % u starších 80 let (Psaty BM, et al. 1997). Celková prevalence v populaci se pohybuje mezi 0,4 %–1 %, ale rovněž narůstá s věkem a u osob nad 80 let se pohybuje kolem 8 % (Go AS, et al. 2001; Furberg CD, et al. 1994).

Na podkladě mnoha proběhlých studií se ukazuje, že její výskyt roste nejen s věkem, ale v průběhu druhé poloviny minulého století i absolutně v jednotlivých věkových kategoriích (Lukl J. 2004) (Pedersen OD, et al. 2003) (Lip G, et al. 2003) (Heuzeney JY, et al. 2004).

### 1.4. PROGNOZA

FS je spojena se zvýšeným dlouhodobým rizikem cévní mozkové příhody (Atrial Fibrillation Investigators. 1994), srdečního selhání, celkové mortality a to zejména u ženského pohlaví (Stewart S, et al. 2002). Mortalita u nemocných s FS je asi 2x větší než u pacientů se sinusovým rytmem (Krahn AD, et al. 1995). Riziko ischemické cévní mozkové příhody je u nemocných s FS bez chlopenní vady 5 % za rok, což je 2–7x více než u nemocných bez FS (Wolf PA, et al. 1991). U pacientů s revmatickou chlopenní vadou a FS je riziko ischemické cévní mozkové příhody dokoce 17x vyšší (Wolf PA, et al. 1978).

## 1.5. KLINICKÝ OBRAZ A HEMODYNAMICKÉ DŮSLEDKY

FS může být symptomatická i asymptomatická. Obtíže kolísají i u téhož pacienta. Asymptomatická může představovat až 70 % atak arytmie. Symptomy závisí na frekvenci a pravidelnosti akce komor, trvání arytmie, přítomnosti srdečního onemocnění a individuální vnímavosti pacienta (Čihák R, et al. 2002). Obvyklé jsou palpitace, bolest na hrudi, dušnost, únava, závratě nebo synkopa (Fuster V, et al. 2006). Z dat Kanadského registru FS bylo zjištěno, že u symptomatických pacientů dominují v 50 % palpitace, 25 % bolesti na hrudi a únava a 25 % závratě, presynkopy a synkopy (Khairy P, et al. 2002).

Hemodynamické důsledky FS jsou spojeny se ztrátou atrioventrikulární synchronie a nepravidelnou komorovou odpovědí (Prytowsky EN, et al. 1996). Nepravidelná komorová odpověď je závislá na převodních vlastnostech AV uzlu. Ztráta systolické funkce síní a nepravidelná komorová odpověď vede k neustálým změnám doby diastolického plnění komory, což má za následek pokles srdečního výdeje minimálně o 10 %, přičemž k ještě výraznějšímu poklesu dochází při rychlé komorové odpovědi (Crawford H, et al. 2004) (Naito M, et al. 1983). Dlouhodobě zvýšená frekvence komor (obvykle nad 130/min), může vést během několika měsíců k vývoji tachykardické dilatační kardiomyopatie (Packer DL, et al. 1986) (Nerheim P, et al. 2004). Tato forma kardiomyopatie je obvykle plně reverzibilní při návratu k optimální komorové odpovědi (Nerheim P, et al. 2004) (Khasnis A, et al. 2005) (Nakazato Y. 2002).

### 1.5.1. KONTROLA RYTMU VS KONTROLA FREKVENCE

Na základě několika studií (AFFIRM, RACE, PIAF) (Iqbal MB, et al. 2005) jsou v současné době uznávány dva rovnocenné přístupy terapie fibrilací síní. Je to kontrola rytmu (nastolení a udržení sinusového rytmu) a kontrola komorové odpovědi (ponechání fibrilace síní za kontroly frekvence komor) (Fuster V, et al. 2006) (Olshansky B, et al. 2004). PIAF (The Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation) byla první publikovaná randomizovaná studie srovnávající kontrolu rytmu a komorové odpovědi u 252 pacientů s persistentní fibrilací síní. Nebyl zjištěn rozdíl ve zlepšení symptomů ani v jedné skupině. Studie zahrnovala pouze symptomatické pacienty (průměrný věk 60 let), kteří byli sledováni po dobu jednoho roku (Hohnloser SH, et al. 2000).

Do studie RACE (Rate Control versus Electrical Cardioversion for Persistent Atrial Fibrillation) bylo randomizováno 522 pacientů, s rekurentní persistentní fibrilací síní, ke kontrole rytmu nebo komorové odpovědi. Průměrný věk pacientů byl 68 let a byli sledováni po dobu 2,3 let. Nebyl zjištěn rozdíl v úmrtí na kardiovaskulární onemocnění, srdeční selhání, tromboembolické komplikace, krvácení, nutnosti implantace kardiostimulátoru a v závažných nežádoucích účincích léků ( $P=0,4$ ) (*Van Gelder IC, et al. 2002*).

Doposud nejrozsáhlejší studií byla studie AFFIRM (The Atrial Fibrillation Follow Up Investigation of Rhythm Management Study) s rovněž nejdelší dobou sledování pacientů (5 let). Do studie bylo randomizováno 4060 pacientů (průměrný věk 69,7 let) s anamnézou fibrilace síní a zvýšeným rizikem cévní mozkové příhody. Je to největší mortalitní studie svého druhu, která nezjistila statisticky rozdíl v úmrtí mezi skupinou pacientů s kontrolou rytmu versus kontrolou komorové odpovědi ( $P=0,08$ ). Ve studii byla rovněž zjištěna vyšší frekvence hospitalizací, více nežádoucích účinků medikamentózní terapie u nemocných ve skupině s kontrolou srdečního rytmu (*Wyse DG, et al. 2002*).

Optimální komorová odpověď je dle současných doporučení pro FS stanovena v rozmezí 60–80/min v klidu a 90–115/min při střední zátěži (*Fuster V, et al. 2006*).

## 1.6. PATOFYZIOLOGIE A MECHANISMUS VZNIKU

Okolnosti výskytu FS můžeme rozdělit do 3 základních skupin:

- a) FS jako primární arytmie bez detekovatelného strukturálního srdečního postižení
- b) FS jako sekundární arytmie při některém systémovém onemocnění, ale bez strukturálního postižení srdce
- c) FS jako sekundární arytmie při strukturálním onemocnění srdce (*Prytowsky EN, et al. 1996*) (*Allessie MA, et al. 2001*)

Tab 1. uvádí příklady etiologických faktorů, které mohou vést ke vzniku FS, přičemž pokud není zjištěna zjevná příčina vzniku arytmie, je tato označována jako idiopatická FS.



**Tab. 1.** Příčiny predisponující ke vzniku FS. (Fuster V, et al. 2006)

Elektrofyzilogické abnormality	<ul style="list-style-type: none"> <li>– zvýšená automacie (fokální FS)</li> <li>– abnormální vedení (reentry)</li> </ul>
Zvýšený tlak v síni	<ul style="list-style-type: none"> <li>– mitrální či trikuspidální chlopenní vada</li> <li>– onemocnění myokardu vedoucí k systolické či diastolické dysfunkci</li> <li>– poškození aortální chlopně</li> <li>– systémová či plicní hypertenze</li> <li>– intrakardiální tumory či tromby</li> </ul>
Ischémie síně	<ul style="list-style-type: none"> <li>– koronární postižení</li> </ul>
Zánětlivé či infiltrativní onemocnění síně	<ul style="list-style-type: none"> <li>– perikarditida</li> <li>– amyloidosa</li> <li>– myokarditida</li> <li>– věkem způsobené fibrotické změny</li> </ul>
Alkohol, kofein	
Endokrinní onemocnění – hyperthyreóza	<ul style="list-style-type: none"> <li>– feochromocytom</li> </ul>
Změny autonomního nervového systému	<ul style="list-style-type: none"> <li>– zvýšení aktivity parasympatiku</li> <li>– zvýšení aktivity sympatiku</li> </ul>
Primární nebo metastatické postižení myokardu síně	
Pooperační	
Kongenitální srdeční postižení	
Neurologické postižení – subarachnoidální krvácení	<ul style="list-style-type: none"> <li>– rozsáhlá cévní mozková příhoda</li> </ul>
Familiární FS	

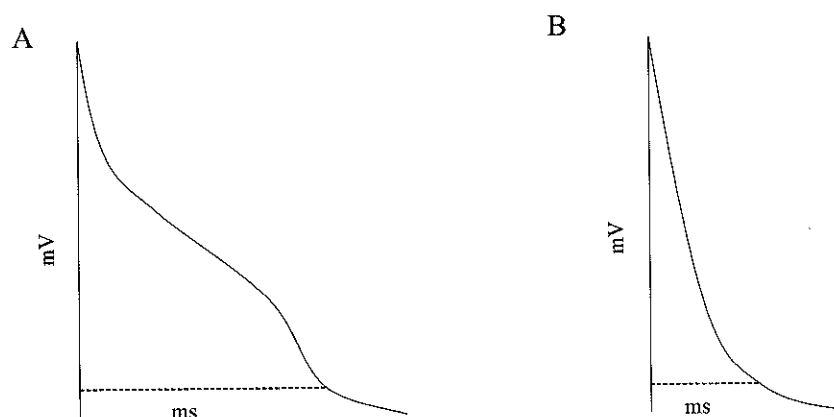
Na mechanismu vzniku fibrilací síní se podílí jeden, či více ektopických fokusů, nebo jeden a více reentry okruhů (Čihák R, et al. 2002) (Yip GYH, et al. 1995) (Nattel S, et al. 2006). Zdrojem FS spouštěné opakujícími se impulsy z ektopických ložisek je nejčastěji ústí plicních žil (Haissaguerre M, et al. 1998) (Schwartzman D, et al. 2004) (Hsu LF, et al. 2004), a to v „rukávech“ svaloviny síní, která na žíly přechází (Nathan H, et al. 1966) (Ho SY, et al. 1999) (Blom NA, et al. 1999). Dle teorie reentry je FS udržována mnohočetnými okruhy, které se rozpadají na další a další dceřiné okruhy. Jejich počet závisí na vodivých vlastnostech a velikosti síně. Pro udržení FS se předpokládá nutnost udržení 4–7 okruhů, proto s dilatací síně roste pravděpodobnost FS (Čihák R, et al. 2002) (Moe GK, et al. 1959) (Cox JL, et al. 1991). Opakovaně indukovaná FS se stává setrvalejší na podkladě elektrické a následně strukturální remodelace (Levy S, et al. 2005). Elektrickou remodelaci představuje zkrácení efektivní refrakterní periody (ERP) a rychlost vedení v síní, což má za následek zkrácení velikosti reentry okruhu a tak možnosti vzniku dalších mnohočetných reentry (Nattel S, et al. 2005). Strukturální remodelace je charakterizována fibrotickými změnami myokardu síní, které mohou stabilizovat reentry, a tak i udržovat FS (Unverferth DV, et al. 1984) (Wijffels MC, et al. 1995).

#### 1.6.1. VZTAH AUTONOMNÍHO NERVOVÉHO SYSTÉMU A FIBRILACE SÍNÍ

Na mechanismu FS se podílí také autonomní nervový systém (ANS). ANS může iniciovat, udržovat, ale také terminovat FS. Má rovněž vliv na frekvenci komorové odpovědi při FS. ANS ovlivňuje vedení impulsů síňovým myokardem, refrakteritu, může mít vliv na automacii a reentry (Olshansky B. 2005). Rovnováha mezi sympatikem a parasympatikem je důležitým prediktorem vzniku FS. Zvýšený tonus vagu byl pozorován minuty před vznikem FS u pacientů bez strukturálního poškození srdce, naopak u jiných byla zase pozorována převaha sympatiku (Nattel S, et al. 2006) (Herweg B, et al. 1998). Obecně vyšší podíl vagu pozorujeme u FS vznikajících v noci či po jídle, kdežto FS vzniklá na základě vyššího podílu sympatiku se vyskytuje během dne, při zátěži nebo těsně po ní (Maisel WH. 2003).

##### 1.6.1.1. ELEKTROFYZIOLOGICKÝ EFEKT PARASYMPATIKU

Eferentní vliv parasympatiku (vagu) zpomaluje automacii sinusového uzlu a vedení AV uzlem. Vlivem aktivace vagu dochází ke zkrácení doby trvání akčního potenciálu (APD) a ke zkrácení ERP (Euler DE, et al. 1996) viz. Obr. 2.



**Obr. 2: Schéma průběhu akčního potenciálu síně**

A – průběh akčního potenciálu síně ve stabilizovaném stavu,

B – aktivita vagu výrazně zkracuje trvání akčního potenciálu síně

*mV.....milivolty, ms....milisekundy*

Vliv vagu na ERP síní je prostorově heterogenní, což je dáno nerovnoměrným rozptýlením vagových zakončení v síních. Ta selektivně uvolňují velké množství acetylcholinu (Alessi R, et al. 1958) (Kneller J, et al. 2002). Tímto mechanismem se otevírá prostor pro vznik reentry. Během bradykardie tedy může vlivem ektopického stahu dojít k iniciaci FS (Schuessler RB, et al. 1992). Na druhou stranu např. u katecholaminy spuštěné FS může vlivem aktivity vagu dojít k hyperpolarizaci síně, zrušení spuštěné aktivity a tedy antiarytmickému efektu (Liu TF. 1991).

#### 1.6.1.2. ELEKTROFYZIOLOGICKÝ EFEKT SYMPATIKU

Sympatický nervový systém ovlivňuje zejména automacii a vedení SA a AV uzlu, ale jeho vlákna jsou rozmístěna v oblasti celé síně. Pravá síň je inervována více než levá (Crick SJ, et al. 1999). Stimulace sympatiku také zkracuje refrakterní dobu síní, naproti tomu stimulaci vagu má mnohem významnější efekt na zkrácení ERP. Vliv sympatiku je na rozdíl od parasympatiku mnohem více prostorově homogenní (Zipes DP, et al. 1974) (Hirose M, et al. 2002) a může iniciovat změny APD (Euler D, et al. 1996). Adrenergní stimulace může spouštět ektopické stahy a dát vzniku lokální reentry s následným vznikem FS (Van Wagoner

DR, et al. 1997). Katecholaminy spuštěná FS vzniká např. po srdeční operaci (Andrews TC, et al. 1991), ke zvýšené sensitivitě na katecholaminy dochází po náhlém vysazení beta blokátoru či zvýšené stimulaci beta receptorů (Olshansky B. 1996).

#### **Charakteristiky fibrilace síní spouštěné autonomním nervovým systémem**

- **Adrenergní FS**
  - tachykardie
  - pooperační
  - alkohol
  - tělesná zátěž
  - emoční stres
  - polyurie
  - zlepšení s beta blokátory
  - častější při onemocnění srdce
- **Cholinergní FS**
  - častější u mužů
  - věk výskytu 40–50 let
  - bradykardie
  - zvracení
  - zácpa
  - po vydatném jídle
  - studené nápoje s vysokým obsahem cukru
  - klid
  - kašel
  - ponoření do studené vody
  - Valsalvův manévr
  - zhoršení po Digoxinu a betablokátorech
  - častěji bez srdečního onemocnění

(Olshansky B. 2005)

#### **1.6.1.3. AUTONOMNÍ NERVOVÝ SYSTÉM A PERMANENTNÍ FIBRILACE SÍNÍ**

Nárůst tonu sympatiku v normální svalovině síní při sinusovém rytmu vede ke zvýšení dromotropie a beta adrenergní blokáda vede k jejímu snížení (Ingemansson MP, et al. 1998) (Hermiller JB, et al. 1984). Aktivace vagu zpomaluje rychlost intraatriálního vedení, naopak snížení tonu vagu vodivost zvyšuje (Yano K, et al. 1991) (Lindqvist A. 1995).

Sympatikus a parasympatikus mají tedy synergický účinek na refrakternost a protichůdný účinek na rychlost vedení síní (*Ingemansson MP, et al. 1998*).

Bylo prokázáno, že disperze efektivní refrakterní periody během permanentní fibrilace síní je zvýšena vlivem acetylcholinu, stejně tak jako kompletní autonomní bloádou (*Rensma PL, et al. 1990*). Protože během fibrilace síní dochází k asynchronní kontrakci síní a komor je snížen srdeční výdej. Tyto změny způsobí reflexní zvýšení sympatického tonu, zkrácení refrakternity síně a nárůst srdeční frekvence. Otevírá se tedy prostor pro vznik většího počtu reentry okruhů v síní. Zvýšena aktivita sympatiku nebo parasympatiku může redukcí refrakternity přispět k persistenci fibrilace síní (*Ingemansson MP, et al. 1998*).

## 2. SYNKOPA

### 2.1. DEFINICE

Synkopa je náhlá, krátkodobá ztráta vědomí a posturálního tonu, s následnou rychlou spontánní úpravou (*Brignole M, et al. 2001*) (*Hoefnagels WAJ, et al. 1991*) (*Rossen R, et al. 1943*). Základním mechanismem synkopy je přechodná globální mozková hypoperfúze. V některých případech mohou synkopu předcházet symptomy jako závrať, nauzea, opocení, slabost, poruchy visu. Často však ke ztrátě vědomí dochází bez předchozích prodromů. Typicky trvá synkopální epizoda velmi krátce. Kompletní ztráta vědomí u vasovagální synkopy trvá obvykle kolem 20s (*Lempert T, et al. 1994*). Jen vzácně může dojít ke ztrátě vědomí i na několik minut (*Brignole M, et al. 2001*).

### 2.2. EPIDEMIOLOGICKÁ DATA

Dle výsledků Framinghamské studie zkoumající větší populační vzorek, kdy pravidelnému dvouletému sledování v průběhu 26 let bylo podrobena 5209 jedinců (2336 mužů a 2873 žen) bylo zjištěno, že nejméně 1 synkopu prodělaly 3 % mužů a 3,5 % žen (*Savage DD, et al. 1985*). Průměrný věk první synkopy byl 52 let pro muže a 50 let pro ženy.

Jiné studie zaměřené na vybranou část populace ukazují frekvenci relativních výskytů synkopy.

- 15 % dětí ve věku do 18 let (*Lewis DA, et al. 1999*)
- 25 % vojáků ve věku 17–26 let (*Murdoch BD. 1980*)
- 20 % leteckého personálu ve věku 17–46 let (*Lamb L, et al. 1960*)
- 16 % mužů ve věku 40–59 let během 10tiletého sledování (*Feruglio GA, et al. 1987*)
- 19 % žen ve věku 40–49 let během 10tiletého sledování (*Feruglio GA, et al. 1987*)
- 23 % starších jedinců nad 70 let věku během 10tiletého sledování (*Lipsitz LA, et al. 1985*)

Udává se, že synkopální stavy tvoří asi 3 % vyšetřených na akutních ambulancích a 6 % všech hospitalizací (*Scarabelli CCh, et al. 2004*) (*White CM, et al. 2000*).

### 2.3. PROGNOSTICKÁ STRATIFIKACE

Synkopa je spojena s významnou morbiditou (zahrnující např. zranění při pádu, či automobilové nehody) a představuje potenciální nebezpečí pokud se epizoda přihodí během určité kritické aktivity (sport, potápění, řízení dopravních prostředků). Mortalita při synkopě se liší s ohledem na to, zda je příčina kardiální či nekardiální. U kardiální příčiny (např. arytmie, kardiovaskulární onemocnění) se udává mortalita kolem 20–30 % narozdíl od 5–10 % mortality u nekardiální příčiny (*White CM, et al. 2000*). Rovněž ale bylo zjištěno, že nemocní s kardiální synkopou nemají vyšší mortalitu než stejná skupina se stejným srdečním postižením (*Kapoor W, et al. 1996*). Strukturální postižení srdce je tedy hlavním rizikovým faktorem náhle smrti a celkové mortality u pacientů se synkopou (*Ross J, et al. 1968*). Pacienti s arytmogenní kardiomyopatií pravé komory a synkopou, či symptomatickou komorovou tachykardií, mají stejně špatnou prognózu (*Dalal P, et al. 1994*).

Na druhou stranu ne všechny kardiální synkopy jsou spojeny se zvýšenou mortalitou, patří sem např. převážná většina supraventrikulárních tachykardií a sick sinus syndrom (*Brignole M, et al. 2001*).

Prevalence příčin synkopy byla vyhodnocena ze 6 populačních studií u 1499 neselektovaných pacientů. Neurálně zprostředkovaná synkopa a ortostatická hypotenze byly nejčastější příčinou synkopy (37 %). Druhou nejčastější byla kardiální synkopa (17 %), přičemž primárně arytmiická synkopa se vyskytla ve 13 % případů. Jiná studie na 342 pacientech shledala neurálně zprostředkovanou synkopu u 58 % nemocných a kardiální příčinu u 18 % pacientů. (*Day SC, et al. 1982*) (*Martin GL, et al. 1984*) (*Kapoor W. 1990*) (*Oh JJ, et al. 1999*) (*Eagle KA, et al. 1983*) (*Ben-Chetrit E, et al. 1985*).

Pacienti se synkopou na podkladě různé etiologie mají vyšší mortalitu než pacienti s jedním typem synkopy, přičemž prediktorem synkopy na podkladě různých příčin byl vyšší věk, fibrilace síní, kardiální medikace, funkční třída NYHA II, III, IV (*Chen LY, et al. 2003*). Nejen stanovení mortality, ale také morbidita, je důležitým faktorem. Například pacienti se synkopou o nízké mortalitě mohou být vážně zraněni s dlouhodobými následky a sníženou kvalitou života. Synkopy mohou vést k poraněním pacienta či jiných (při řízení auta). Udává se, že asi 6 % tvoří zlomeniny a úrazy při autonehodách, menší poranění jako lacerace nebo podkožní hematomy se vyskytují asi ve 29 % případů. Opakované synkopy jsou spojeny se zlomeninami a poškozením měkkých tkání ve 12 % (*Kapoor W, et al. 1987*).

U většiny pacientů se synkopou (40–85 %) a to i u těch bez terapie nedochází k rekurenci epizody. I přes různou etiologii a terapii synkopy, je rekurence v různých skupinách podobá. Např. 31 % u pacientů s kardiovaskulární etiologií, 36 % u pacientů bez kardiovaskulárního postižení a 43 % u nemocných se synkopou nejasné etiologie (*Kapoor W, et al. 1987*).

Rekurence synkopy není spojena se zvýšenou mortalitou, či náhlou smrtí, ale u těchto pacientů je výrazně snižena kvalita života, podobně jako u ostatních pacientů s chronickým onemocněním (*Brignole M, et al. 2001*).

#### 2.4. PATOFYZIOLOGIE SYNKOPY

V klidu u zdravého jedince stačí 3–3,5 ml O<sub>2</sub>/100 mg tkáň/min k udržení vědomí, což představuje asi 12–15 % klidového srdečního výdeje (*Rowell LB. 1993*). Mozkový perfúzní tlak je závislý na systémovém arteriálním tlaku. Jakýkoliv pokles srdečního výdeje či celkové periferní vaskulární rezistence, způsobí také pokles systémového arteriálního tlaku a následně i mozkového perfúzního tlaku (*Hainsworth R. 1999*). Pokud jde o srdeční výdej, zde hraje velmi důležitou roli náplň venózního řečiště. Takže jakákoliv volumová deplece, nebo distribuční změny mohou vést k synkopě. Srdeční výdej (MSV) může být rovněž narušen při bradykardii, tachyarytmii nebo chlopenní vadě.

Rovněž při snížení periferní vaskulární rezistence nadměrnou vasodilatací (např. i vlivem tepelného stresu) může dojít k prudkému poklesu arteriálního krevního tlaku a synkopě. Neschopnost zvýšit periferní vaskulární rezistenci během stoje má za následek ortostatickou hypotenzi a synkopu (*Smit AAJ, et al. 1999*). S narůstajícím věkem se snižuje mozková perfúze, proto jsou starší jedinci rizikem pádu ohroženi více (*Scheinberg P, et al. 1953*) (*Lewis A, et al. 1985*).

## 2.5. METODY POUŽÍVANÉ K DIAGNOSTICE SYNKOPY

V diagnostice synkopy neexistuje specifický test či testování a proto až 52 % diagnózy tvoří anamnéza. Laboratorní testy odhalí asi 14 % synkop a head up tilt test (HUTT) dále 8–23 %. (*Lip G, et al. 2003*)

Další diagnostické testy shrnuje Tab. 2.

**Tab. 2:** Testy užívané k diagnóze synkopy (*Lip G, et al. 2003*)

Masáž karotického sinu
Head up tilt test
Holterovo ambulantní 24–48h monitorování EKG
Elektrofyzilogické vyšetření
Echokardiografické vyšetření
Zátěžové testy

## 2.6. KLASIFIKACE SYNKOPY

### Neurálně zprostředkovaná synkopa

- Vasovagální synkopa
- Syndrom hypersenzitivního karotického sinu
- Situační synkopa – akutní krvácení
  - kašel, kýchání
  - polykání, defekace, viscerální bolest
  - mikce (po mikci)
  - po fyzické zátěži
  - postprandiální
  - ostatní (hra na dechový nástroj, zvedání břemene)
- Neuralgie glosfaryngeálního nervu



### **Ortostatická hypotenze**

- Autonomní dysfunkce – primární (pravá autonomní dysfunkce, mnohočetná systémová atrofie, Parkinsonova choroba s autonomní dysfunkcí)
  - sekundární (diabetická neuropatie, amyloidní neuropatie)
  - po zátěžová
  - postprandiální
- Léky a alkoholem indukovaná ortostatická synkopa
- Volumová deplece

### **Srdeční arytmie jako primární příčina**

- Dysfunkce sinusového uzlu
- Poruchy atrioventrikulárního převodního systému
- Paroxysmální supraventrikulární a ventrikulární tachyarytmie
- Vrozené syndromy (syndrom dlouhého QT, Brugada syndrom atd.)
- Porucha funkce kardiostimulátoru, ICD
- Léky – proarytmický vliv

### **Strukturální kardiální a kardipulmonální onemocnění**

- Významné chlopenní stenózy
- Akutní infarkt myokardu / ischemie
- Obstrukční kardiomyopatie
- Myxom v síni
- Akutní aortální disekce
- Onemocnění perikardu / tamponáda
- Plicní embolie / plicní hypertenze

### **Cerebrovaskulární**

- Vaskulární steal syndromy (*Brignole M, et al. 2004*)

### 2.6.1. ORTOSTATICKÁ SYNKOPA

Ortostatická synkopa je diagnostikována pokud je dokumentována ortostatická hypotenze spojená s presynkopou či synkopou.

Ortostatická hypotenze je definována jako pokles systolického krevního tlaku (TK) o 20mmHg a více nebo pokles systolického TK pod 90mmHg nezávisle na přítomnosti symptomů. TK je monitorován během 3min. po postavení z 5min. klidu v leže (*Brignole M, et al. 2004*). Ortostatická hypotenze je způsobena nedostatečnou odpovědí autonomního nervového systému vedoucí k nedostatečnému vasokonstrikčnímu reflexu (*Sutton R, et al. 1995*). Nejčastěji je vyvolána změnou polohy ze sedu či z lehu do postavení s náhlým, prudkým poklesem arteriálního TK (*Brignole M, et al. 2004*). Rovněž volumová deplece může mít za následek ortostatickou hypotenzi a následnou synkopu (*Brignole M, et al. 2001*). V ortostáze se vlivem gravitace během 20–30s nahromadí pasivně v kapacitním řečišti dolní poloviny těla několik set mililitrů krve. Poklesne žilní návrat, tepový objem, srdeční výdej a krevní tlak. Reflexní ortostatický pokles TK je u zdravého jedince upraven do dvou minut, MSV o něco později. Někteří jedinci mají nadměrnou ortostatickou reakci, která se projeví ortostatickou tachykardií (přírůstek TF o více než 20 % oproti v leže) a může být provázena palpitacemi (*Štejfa M. 2007*). Ortostatická hypotenze se vyskytuje asi u 5 % populace a asi u 7–17 % pacientů v akutní péči a je častější u starších jedinců (*Frishman WH, et al. 2003*). Udává se, že ortostatická hypotenze může být u zdravé starší asymptomatické populace diagnostikována až ve 30 % (*Caird FI, et al. 1973*). Některé příčiny (např. volumová deplece, vliv medikace) jsou jen přechodné, rychle reagují na terapii a nemají dlouhodobé důsledky. Poruchy autonomního nervového systému mohou vést k negativním zdravotním následkům a potencionálně zvyšovat mortalitu, v závislosti na závažnosti onemocnění. U starších nemocných je prognóza ortostatické hypotenze určena přidruženým onemocněním (*Brignole M, et al. 2001*).

### 2.6.2. NEURÁLNĚ ZPROSTŘEDKOVANÁ SYNKOPA

Mezi neurálně zprostředkované synkopy řadíme syndrom hypersenzitivního karotického sinu, situační synkopu a neurokardiogenní synkopu (také zvanou vasovagální), která je nečastější příčinou synkopy jak u dospělé tak u dětské populace a předpokládá se, že představuje 50–66 % synkop nejasné etiologie (*Scarabelli CCh, et al. 2004*) (*Kapoor W. 2000*).

### 2.6.2.1. NEUROKARDIOGENNÍ (VASOVAGÁLNÍ) SYNKOPA

Termín vasovagální synkopa byl poprvé užít v roce 1932 sirem Thomasem Lewisem pro popis abnormální reakce organismu na vzpřímenou polohu těla (*Štejfa M. 2007*).

Prevalence neurokardiogenní synkopy se v běžné populaci udává v rozmezí 22–30 % (*Scarabelli CCh, et al. 2004*) (*Kapoor W. 2000*) (*Schnipper JL, et al. 2001*) (*Carey BJ, et al. 2001*). Přestože neurokardiogenní synkopa je patrně nejčastější příčinou ztráty vědomí, její patofyziologie nebyla doposud zcela přesně objasněna. Neurokardiogenní synkopa je způsobena nadměrnou, nebo abnormální reakcí autonomního nervového systému na různé stimuly (bolest, emoce, stání) (*Lu CC, et al. 2003*) (*Krediet P, et al. 2002*). Mechanismus v sobě zahrnuje reflexní změny tepové srdeční frekvence a vaskulárního tonu způsobené aktivací tzv. srdečních C vláken (*Kapoor W. 2000*).

#### 2.6.2.1.1. KLINICKÝ OBRAZ

Klinický obraz neurokardiogenní synkopy může být, ale není tomu tak ve všech případech, spojen s prodromy (např. pocení, pocit tepla, nausea, závrať, zblednutí, setřené vidění, palpitace, parestezie) (*Lip G, et al. 2003*) (*White CM, et al. 2000*) (*Zaqqa M, et al. 2000*). Postsynkopální úprava je většinou kompletní a rychlá, občas provázena nauzeou a zvracením. Malátnost může v ojedinělých případech přetrvat několik hodin. Symptomy u neurokardiogenní synkopy se objevují až po několika minutách stání. U posturální hypotenze nastanou prakticky ihned nebo za krátkou dobu po postavení (*Grubb NR, et al. 2000*).

#### 2.6.2.1.2. NEUROKARDIOVASKULÁRNÍ REGULACE KREVNÍHO TLAKU

Za fyziologických podmínek je krevní tlak regulován pomocí aferentních signálů, které jsou zpracovány centrálním nervovým systémem (*Rea RF, et al. 1993*). Normální regulace krevního tlaku je pod kontrolou především tzv. vysokotlakých baroreceptorů, které reagují na míru roztažení cévní stěny. Tyto baroreceptory jsou lokalizovány v aortálním oblouku a karotickém sinu. V závislosti na distenzi těchto lokalit následující po srdeční systole jsou aferentní signály přenášeny prostřednictvím vagu z aortálního oblouku a přes glossofaryngeální nerv z karotického sinu do mozkového kmene, kde se sbíhají v tractus solitarius. Následně dochází k fázové inhibici sympatického eferentního tonu a zesílení tonu vagu (*Fenton AM, et al. 2000*). Tedy při snížení arteriálního krevního tlaku dojde ke zvýšení sympatického a ke snížení parasympatického tonu. A naopak zvýšení arteriálního krevního

tlaku vede ke snížení tonu sympatiku a zvýšení tonu vagu. Takže arteriální baroreceptory regulují krevní tlak stah od stahu (fázově).

Nicméně průměrná hodnota sympatického tonu je také ovlivňována nízkotlakými baroreceptory, které jsou lokalizovány v srdečních stěnách a nitrohručních cévách (tzv. kardiopulmonální baroreceptory). Zvýšený srdeční plnicí tlak vede k jejich aktivaci a inhibici sympatického tonu a naopak.

Fyziologická odpověď na vertikalizaci člověka z lehu způsobí aktivaci tohoto autonomního okruhu. Asi 300–700 ml krve se při vertikalizaci nahromadí v dolních končetinách (*Grubb NR, et al. 2000*) (*van Lieshout JJ, et al. 1991*), dojde k poklesu intravaskulárního objemu vedoucího k poklesu aferentního tonu těchto receptorů. Následkem dojde ke zvýšení sympatického tonu s vasokonstrikcí a zvýšení inotropie srdečního svalu, který udržuje krevní tlak (*Fenton AM, et al. 2000*).

#### 2.6.2.1.3. KLASICKÝ KONCEPT NEUROKARDIOGENNÍ ODPOVĚDI

Jak již bylo výše zmíněno, patofyziologie neurokardiogenní synkopy není zcela objasněna. V současné době je nejvíce rozšířen model Bezold–Jarischova (BJ) reflexu (*Abboud FM. 1993*) (*Wallin BG, et al. 1982*) (*Waxman MB, et al. 1993*) (*Grubb BP, et al. 1991*). Tento reflex je spuštěn nadměrným nahromaděním krve v dolních končetinách vedoucímu ke snížení objemu krve v komorách s následným zvýšením srdeční inotropie. Právě zvýšená síla srdeční kontrakce aktivuje mechanoreceptory (C vlákna) reagující na napětí srdeční stěny. Tyto receptory jsou lokalizovány v posteroinferiorní části levé komory (*Thames MD, et al. 1978*) a paradoxně způsobí aferentní dráhou vagu stimulaci centrálního nervového systému. Tímto dojde ke snížení tonu sympatiku provázeného vasodilatací s hypotenzí a zvýšení tonu vagu vedoucího k bradykardií (*White CM, et al. 2000*) (*Zaqqqa M, et al. 2000*). Hypotenze, bradykardie a ztráta vědomí vedou k neurokardiogenní (vasovagální) synkopě. K průkazu neurokardiogenní synkopy se dnes používá test na nakloněné rovině (*Mizumaki K, et al. 1995*) (*Shalev Y, et al. 1991*) viz níže.

Abnormální reakce autonomního nervového systému vedoucí k redukci plnění srdce a bradykardii, jež následně vedou k synkopě, může být způsobená stimulací vasodepresorického centra mozku nejen cestou C vláken, ale také kardiopulmonálními receptory, cestou hlavových nervů, mozku kortexu, gastrointestinálních, či genitourinárních receptorů (*Scarabelli CCh, et al. 2004*).

#### 2.6.2.1.4. DALŠÍ MECHANISMY NEUROKARDIOGENNÍ ODPOVĚDI

Neurokardiogenní synkopa je pravděpodobně spouštěna ještě i jinými mechanismy než jak je popsán BJ reflex. Během neurokardiogenní synkopy byla například pozorována vasodepresorická reakce bez bradykardie u jedinců s transplantovaným srdcem. Nevýrazná bradykardie během této synkopy podporuje předpoklad, že chirurgická intervence přerušila jak aferentní tak eferentní transmisi. Patrně se zde uplatnily i jiné mechanismy než popisuje BJ reflex. Tato zjištění však nemohou kompletně vyloučit kardiální vliv, protože nelze prokázat kompletní denervaci (pozůstatek aferentních a eferentních drah ve zbytcích síně, či venoatriálního spojení). A tedy nedostatečná bradykardie může být jen na podkladě čisté vasodepresorické odpovědi při neurokardiogenní synkopě (*Fitzpatrick AP, et al. 1993*) (*Morgan-Hughes NJ, et al. 1994*).

Dosavadní pozorování ukazují, že existuje spousta modulátorů centrálního nervového systému, které mají zároveň vliv na neurokardiogenní synkopu. Patří sem např. serotonin (*Grubb BP, et al. 1993*) (*Morgan DA, et al. 1998*), adenosin (*Barraco RA, et al. 1988*) a opioidy (*Evans RG, et al. 1989*) (*Morita H, et al. 1988*).

Specifický mechanismus zodpovědný za snížení preloadu, sympatické a parasympatické modulace a vasodilatace zůstává doposud nejasný. Spouštěcí mechanismus vasovagální synkopy se zdá být různorodý. A přesto, že BJ reflex je v současné době nejpoužívanějším modelem neurokardiogenní synkopy, je potřeba ho považovat za jeden z možných mechanismů (*Fenton AM, et al. 2000*).

#### 2.6.2.1.5. PROGNOZA NEUROKARDIOGENNÍ SYNKOPY

Neurokardiogenní synkopa může nastat jako jediná epizoda nebo nakupení několika epizod v určitém časovém období (týden, měsíc) opakujících se po celý život. Obecně platí, že prognóza neurokardiogenní synkopy (NKS) je dobrá v porovnání se synkopou z kardiální příčiny. Existuje však také maligní forma NKS, při níž dochází k protražované asystolii (> 5 sekund) s náhlou ztrátou vědomí a potenciálním rizikem vážného poranění. Maligní NKS také teoreticky zvyšuje riziko vzniku ischemií či bradykardií navozené komorové tachyarytmie. I přes všechny tyto skutečnosti je prognóza NKS dobrá (*Nair N, et al. 2003*).

#### 2.6.2.1.6. TERAPIE NEUROKARDIOGENNÍ SYNKOPY

Vhledem k tomu, že specifická fyziologická podstata neurokardiogenní synkopy není jednoznačně definována, je terapie ve velké míře založena na empirických zkušenostech.

Dokonce i některé randomizované studie přinesly kontroverzní výsledky (*Scarabelli CCh, et al. 2004*) (*Fenton AM, et al. 2000*)

K současné terapii patří edukace nemocného, manévry k předejití synkopy, medikamentózní terapie a implantace kardiostimulátoru.

### **1. Edukace.**

Přestavuje největší podíl na terapii, zahrnuje vyvarování se dané kritické situaci (dehydrataci, stresu, alkoholu, extrémnímu teplu, těsnému oblečení, dlouhému stání atd.) (*Brignole M, et al. 2001*) (*Zaqqa M, et al. 2000*). V případě nutnosti agresivnější terapie se doporučuje zvýšený příjem soli v potravě či nápojích nebo mírný fyzický trénink (*Younoszai AK, et al. 1998*) (*El-Sayed H, et al. 1996*) (*Mtinangi BL, et al. 1998*) (*Mtinangi BL, et al. 1998*) (*Brignole M, et al. 2001*). U vysoce motivovaných nemocných s opakovanými epizodami synkopy je doporučován tzv. tilt trénink (tiltování), jež zahrnuje postupné prodlužování doby stání např. u stěny či na tiltovacím stole. Bylo prokázáno, že tento trénink pomáhá snížit počet synkopálních epizod (*Ector H, et al. 1998*) (*Di Girolamo E, et al. 1999*). Nedávné studie ukázaly na další způsob jak předcházet synkopě a to pomocí vyvinutí izometrické svalové kontrakce (jakéhosi protitlaku) překřížením dolních končetin nebo zatnutí pěstí či paže horních končetin. Tyto manévry způsobily signifikantní nárůst krevního tlaku a tak zabránily vzniku, či oddálily bezvědomí u jedinců na pokraji neurokardiogenní synkopy (*Brignole M, et al. 2002*) (*Krediet P, et al. 2002*).

K zajímavým závěrům došel Sheldon et al (*Sheldon R, et al. 1996*), jež prezentovali komplexní analýzu 3 letého sledování 101 pacientů s prokázanou neurokardiogenní synkopou testem na nakloněné rovině. Pravděpodobnost, že se synkopa neobjeví, byla během 1 roku 72 %, 2 let 62 % a 3 let 51 %. Výskyt rekurence synkopy byl predikovatelný v závislosti na počtu a trvání předchozích synkopálních epizod. Pacienti během studie byli bez terapie. Nejzajímavější bylo zjištění, že frekvence synkopálních epizod byla výrazně nižší v období po provedení testu na nakloněné rovině (medián synkopy za měsíc před testem 0,3, po testu 0,03). Takže diagnostická procedura HUTT měla vlastně i terapeutický účinek (*Fenton AM, et al. 2000*).

### **2. Medikamentózní terapie.**

Mezi léky užívané v terapii neurokardiogenní synkopy patří betablokátory, disopyramid, chinidin, theophyllin, fludrocortison, midodrin, inhibitory zpětného

vychytávání serotoninu atd. Některé nekontrolované, krátkodobé studie přinesly uspokojivé výsledky (Tonnesen G, et al. 1994) (Jhamb DK, et al. 1996) (Biffi M, et al. 1997) (Cohen MB, et al. 1995) (Iskos D, et al. 1998) (Muller G, et al. 1993) (Ward CR, et al. 1998) (Sra J, et al. 1997) (Milstein S, et al. 1990) (Grubb BP, et al. 1993) (Sra J, et al. 1991) (Lenk M, et al. 1997) (Fitzpatrick AP, et al. 1991) (Mahanonda N, et al. 1995), naopak jiné dlouhodobé placebem kontrolované prospektivní studie neprokázaly efekt těchto léků oproti placebu (Madrid AH, et al. 2001) (Morillo CA, et al. 1993) (Raviele A, et al. 1999) (Brignole M, et al. 1992) (Sheldon R, et al. 1996) (Di Gerolamo E, et al. 1998) (Flevvari P, et al. 2002).

Beta blokátory se svým negativně inotropním efektem byly považovány za terapeutickou možnost, jak snížit nadměrnou aktivaci mechanoreceptorů a současně blokovat zvýšenou hladinu adrenalinu při neurokardiogenní synkopě. Beta blokátory se v současné době hojně využívají v prevenci neurokardiogenní synkopy, nicméně uskutečněné randomizované kontrolované studie přesvědčivě neprokázaly jejich efekt oproti placebu (Madrid AH, et al. 2001) (Flevvari P, et al. 2002) (Brignole M, et al. 1992) (Sheldon R, et al. 1996) (Di Gerolamo E, et al. 1998) (Flevvari P, et al. 2002). Podle některých sdělení mohou beta blokátory dokonce prohloubit bradykardii u kardioinhibiční reakce (Brignole M, et al. 2004).

Fludrocortison a mineralokortikoidy jež zvyšují renální absorpci sodíku a zvyšují vaskulární objem se používají k terapii vasodepresorické synkopy jak u dospělých tak u dětí (Da Costa D, et al. 1993) (Scott WA, et al. 1995), je ovšem potřeba zvýšené opatrnosti při podávání tohoto léku u starších pacientů (riziko vzniku arteriální hypertenze, srdečního selhání, otoků) (Hussain RM, et al. 1996).

### 3. Kardiostimulace

Pět randomizovaných kontrolovaných multicentrických studií se zabývalo otázkou užití kardiostimulace u neurokardiogenní synkopy (Sutton R, et al. 2000) (Connolly SJ, et al. 1999) (Ammirati F, et al. 2001) (Connolly SJ, et al. 2003) (Giada F, et al. 2003). Tři s pozitivním a dvě s negativním výsledkem. Celkový výsledek všech pěti studií ukázal, že u 318 zavzatých do studie došlo k rekurenci synkopy u 21 % (33/156) pacientů s kardiostimulátorem a u 44 % (72/162) bez kardiostimulátoru ( $p < 0,001$ ). Rovněž Sud et al. poukázali na rozporuplné výsledky randomizovaných studií. Autoři provedli metaanalýzu 9 studií hodnotící zda permanentní kardiostimulace může předejít refrakterní vasovagální synkopě a to dokonce i u selektivní skupiny pacientů s výraznou kardioinhibiční odpovědí.

Zjistili, že ve studiích byl nadhodnocen terapeutický efekt kardiostimulátoru, a to vlivem nedostatečného zaslepení lékařů i pacientů. (*Sud S, et al. 2007*).

Všechny tyto studie měly celou řadu limitací, a proto bude potřeba dalších prospektivních studií. V současné době platí doporučení (třídy II) pro implantaci kardiostimulátoru u nemocných s kardioinhibičním typem neurokardiogenní synkopy, s frekvencí větší jak 5x za rok nebo se závažným zraněním či nehodě a věku nad 40 let (*Brignole M, et al. 2004*).

Terapie neurokardiogenní synkopy prozatím není jednoznačně definována, na čemž se jistě podílí komplexnost patofyziologického mechanismu této synkopy. A proto terapie by měla být zvažována individuálně u každého pacienta (*Nair N, et al. 2003*).

#### 2.6.2.2. SYNDROM HYPERSENZITIVNÍHO KAROTICKÉHO SINU

Syndrom hypersenzitivního karotického sinu je definován jako synkopa nebo presynkopa (pocit na omdlení) způsobena reflexní hypotenzí, bradykardií při podráždění karotického sinu (*Scarabeli CCh, et al. 2004*), přičemž diagnóza je stanovena pokud po masáži karotického sinu dojde k poklesu systolického krevního tlaku o více než 50mmHg nebo k asystolii delší než 3 sekundy (*Brignole M, et al. 2001*). Rozlišujeme celkem 3 typy odpovědi.

- a) kardioinhibiční (např. asystolie) – vlivem zvýšení tonu parasympatiku manifestující se bradykardií, prodloužením PR intervalu a atrioventrikulární blokádou vyššího stupně
- b) vasodepresorická (pokles systolického krevního tlaku) – vlivem poklesu tonu sympatiku dojde ke snížení vaskulárního tonu a hypotenzi nezávisle na změně srdeční frekvence
- c) smíšená – současná asystolie delší než 3s a pokles systolického krevního tlaku o více než 50 mmHg (*Scarabeli CCh, et al. 2004*) (*Brignole M, et al. 2001*).

Používají se 2 metody masáže karotického sinu. První spočívá v 5s masáži karotického sinu v poloze v leže. Druhá v masáži trvajících 10s a to jak v poloze v leže, tak při vertikalizaci. Ačkoliv je toto onemocnění vzácné před 40. rokem života, prevalence se zvyšuje s věkem a přidruženými chorobami (kardiovaskulárními, cerebrovaskulárními, neurodegenerativními).

U starších pacientů se synkopou, pády, závratěmi se udává výskyt syndromu hypersenzitivního karotického sinu až ve 45 % (*O'Mahoney D. 1995*). Přestože komplikace



tohoto testu jsou malé, masáž karotického sinu by se neměla provádět u pacientů po cévní mozkové příhodě, TIA v posledních 3 měsících před vyšetřením nebo u pacientů s šelestem nad karotidami (Munro N, et al. 1994). V některých případech může při masáži karotického sinu dojít k vyvolání spontánně končící fibrilace síní (McIntosh SJ, et al. 1993). Senzitivita a specifita pro masáž v horizontále je 100 % a 75 % v poloze v leže (Parry SW, et al. 2000). Rovněž reproducibilita testu dosahuje až 100 % (Brignole M, et al. 1992).

#### 2.6.2.3. SITUAČNÍ SYNKOPA

Situační synkopy je neurálně zprostředkovaná synkopa vyvolaná kašlem, mikcí, defekací, polykáním, kýcháním atd. K synkopě dochází podrážděním receptorů genitourinárních, gastrointestinálních, kardiopulmonálních a receptorů mozkové kůry (Scarabelli CCh, et al. 2004).

#### 2.7. SYNKOPA VE STÁŘÍ

Roční incidence synkopy u starších dospělých se pohybuje kolem 6 %, prevalence je asi 10 % a dvouletá rekurence činí 30 % (Lipsitz LA, et al. 1985). S věkem spojené fyziologické změny tepové frekvence, regulace krevního tlaku, mozkové perfúze, změny baroreflexní sensitivity a regulace intravaskulárního objemu, spolu se souběžnou medikamentózní terapií přispívají ke zvýšené incidenci synkopy ve stáří (Brignole M, et al. 2001). Starší pacienti často trpí sníženým sebevědomím, strachem ze samoty a jsou ohroženi vyšším rizikem zlomenin (Cumming SR, et al. 1995). Mezi nejčastější příčinu synkopy ve stáří patří ortostatická hypotenze, hypersensitivní karotický sinus, neurálně zprostředkované synkopy a srdeční arytmie (Zaidi A, et al. 2000) (Kapoor W, et al. 1986). Prevalence ortostatické hypotenze je v rozmezí od 6 % u starších dospělých žijících doma, do 33 % u hospitalizovaných nemocných (Mader SL, et al. 1987) (Palmer KT. 1983).

Ortostatická hypotenze tvoří 20–30 % synkop u těchto pacientů. Až 25 % symptomatických pacientů má věkem související ortostatickou hypotenzi, mezi ostatní patří ortostatická hypotenze způsobená medikací, primární dysfunkce autonomního nervstva, sekundární autonomní dysfunkce (diabetes), Parkinsonova choroba, multisystémová atrofie (Brignole M, et al. 2001).

Hypersensitivní karotický sinus je rovněž s věkem související diagnóza, vzácná před 40 rokem života, přičemž výskyt narůstá s věkem (O'Mahoney D. 1995).

Asi 15 % synkop u starších pacientů tvoří neurálně zprostředkovaná synkopa (McIntosh SJ, et al. 1999) a asi polovina z nich je spojena s užíváním kardiovaskulární medikace. Arytmické synkopy tvoří 20 % (Brignole M, et al. 2001).

### 3. HEAD UP TILT TEST (TEST NA NAKLONĚNÉ ROVINĚ)

Head up tilt test (HUTT) je v současné době zásadní vyšetřovací metodou používanou k diagnóze neurokardiogenní synkopy (Zaidi A, et al. 2000), (Shirayama T, et al. 2002), (Scarabelli CCh, et al. 2004), (Palmer KT. 1983), (Fitchet A, et al. 2003). Během tohoto vyšetření dochází k vyvolání ortostatického stresu a vyvolání neurokardiogenní synkopy mechanismem Bezold Jarischova reflexu. HUTT spočívá ve vertikalizaci pacienta na speciálním stole a následnému setrvání v této poloze předem definovanou dobu. Během postavení dojde k nahromadění 500–1000ml krve v kapacitním řečišti dolních končetin a to během prvních 10s. Navíc během delšího stání dochází vlivem vysokého transmuralního kapilárního tlaku k filtraci bezproteinové plazmy do intersticia. Odhaduje se, že u zdravých jedinců dochází ke snížení objemu plazmy o 15–20 % (700 ml) během 10 minut (Smit AAJ, et al. 1999). Takto dochází k poklesu návratu krve k srdci, poklesu plicního tlaku levé komory, následně snížení srdečního výdeje. I přes pokles srdečního výdeje je střední arteriální tlak udržován pomocí vazokonstrikce systémového cévního řečiště, ale také zvýšením rezistence kapacitních cév, splachniku a muskulokutánních cév. Zvyšující se tepová srdeční frekvence nestačí udržet srdeční výdej, pokud není zajištěn dostatečný srdeční návrat. Krátkodobá kompenzace ortostatického stresu je zajišťována výhradně cestou reflexních změn autonomního nervového systému (Smit AAJ, et al. 1999). Během delšího stání dochází k zapojení také humorálních – neuroendokrinních kompenzačních mechanismů (Kapoor W, et al. 1986).

Náhlý pokles mozkové perfúze po dobu 6–8s vede ke ztrátě vědomí (Rossen R, et al. 1943). Zkušenosti z HUTT testů ukazují, že k synkopě dochází při poklesu systolického krevního tlaku na 60mmHg (Sheldon R, et al. 1992). Dále bylo zjištěno, že 20% pokles zásobení mozku kyslíkem vede rovněž ke ztrátě vědomí (Rossen R, et al. 1943). Takže na udržení metabolických nároků mozku a tedy i vědomí je zapotřebí celá řada kompenzačních mechanismů (Brignole M, et al. 2001).

#### 3.1. FYZIOLOGICKÝ EFEKT HUTT

Head up tilt test je fyziologickým stimulem, který je spojen se zvýšením tonu sympatiku a snížením tonu vagu (Sra J, et al. 1991) (Ewing D, et al. 1980).

Během vertikalizace dochází ke stimulaci sympatiku a poklesu funkce vagu, což má za následek zvýšení tepové frekvence (*Ingemansson MP, et al. 1998*) (*Sara J, et al. 1991*) (*Zaidi A, et al. 2000*). Stejná odpověď autonomního nervového systému byla pozorována u pacientů s chronickou FS (*Ingemansson MP, et al. 1998*). Zvýšení sympatické aktivity je spojeno se zvýšením tepové frekvence prostřednictvím zrychlení vedení AV uzlem (*Prytowsky EN, et al. 1988*). Naopak pokles srdeční tepové frekvence při sklopení ukazuje na snížení sympatické aktivity a obnovení aktivity vagu (*Ingemansson MP, et al. 1998*).

### 3.2. HUTT PROTOKOLY

Existuje celá řada protokolů, které se v současné době používají, liší se úhlem sklopení, dobou HUTT, použitím vasoaktivní medikace (isoprenalin, edrophonium, trinitro glycerin), či bez medikace.

V roce 1991, Fitzpatrick et al. z Westminsterské nemocnice v Londýně publikovali tzv. Westminsterský protokol, kdy pacient setrval v úhlu 60° po dobu 45min bez podání vasoaktivních látek. Sensitivita testu byla 78 % a specificita 93 % (*Esquivias G, et al. 2003*).

Almquist a spol. (*Almquist A, et al. 1989*) v roce 1989 použil intravenózní podání isoprenalinu a to po 10 min. pasívní vertikalizace (tiltu) v 80°, kdy byl pacient sklopen zpět do vodorovné polohy. Infuze isoprenalinu byla podána v dávce 1ug/min a pacient byl opět vertikalizován. Tento manévr byl opakován s postupně se zvyšující dávkou isoprenalinu až na 5 ug/min. U 9 z 11 pacientů se synkopou nejasné etiologie nastala hypotenze a/nebo bradykardie, kdežto tato reakce byla shledána jen u 2 z 18 vyšetřených v kontrolní skupině. Senzitivita testu byla 87 % a specificita 85 %. Později však byla tato metoda kritizována některými autory pro nízkou (75 %) senzitivitu a nízkou specificitu, ke které dospěl např. Kapoor et al v roce 1992. Při použití 80° tiltu s infuzí isoprenalinu v narůstající dávce 1–5 ug/min, kdy pacient nebyl před každým zvýšením dávky sklopen do horizontály, byla specificita testu mezi 45–65 % (*Kapoor W, et al. 1992*).

Morillo a spol. a Natale a spol. použili v roce 1995 zkrácený nízkodávkový isoprenalinový test, kdy po 15–20 min. bazálního tiltu ve 60–70° podali postupně narůstající dávku isoprenalinu tak, aby průměrná tepová frekvence vzrostla o 20–25 % oproti základní. Dávka isoprenalinu obvykle nepřekročila 3 ug/min a pacienti v jednom případě byli a ve druhém nebyli během navýšení dávky sklopeni zpět do horizontály. Sensitivita tohoto testu byla 61 % a specificita 92–93 % (*Natale A, et al. 1995*) (*Morillo CA, et al. 1995*).

Raviele a spol. v r. 1994 publikovali protokol v 80° s intravenózním podáním nitroglycerinu se senzitivitou 53 % a specificitou 92 % (*Raviele A, et al. 1994*). O pár let

později stejní autoři užíli 60° tilt po 45 min, následovaný podáním 300 mg nitroglycerinu s. l. a dalších 20 min. vertikalizace (sensitivita 51 %, specificita 94 %) (*Raviele A, et al. 1995*).

Italský protokol (*Bartoletti A, et al. 2000*) sestává z 20 min. vertiklizace (tiltu) v 60°, následně se s. l. podáním 400mg nitroglycerinu a dalšími 15min. tiltu (sensitivita 62 %, specificita 85–92 %) (*Bartoletti A, et al. 2000*) (*Perez-Paredes M, et al. 2002*).

Voice a spol. porovnali 45 min. pasivní HUTT dvou nejpoužívanějších úhlu 60° a 80° a dospěli k závěru, že 80° úhel měl o něco vyšší pozitivní výtěžnost (54 %) než 60° úhel (42 %), nicméně tyto rozdíly nebyly hodnoceny jako singnifikantní a tedy existuje jen minimální rozdíl ve výtěžnosti těchto dvou úhlů sklopení (*Voice RA, et al. 1998*).

Vhledem k celé řadě různých typů používaných protokolů je obtížné stanovit sensitivitu a specificitu HUTT, jakožto metody široce používané k diagnostice neurokardiogenní synkopy.

Na základě výsledků mnoha studií se sensitivita HUTT pohybuje v rozmezí 35–85 %, specificita pak v rozmezí 80–90 %. Reproducibilita pozitivní (synkopa) dopovědi je mezi 35–90 % a reproducibilita negativního HUTT je 80–100 % (*Fenton AM, et al. 2000*).

### 3.3. OBECNÁ DOPORUČENÍ PRO HUTT NEZÁVISLE NA TYPU PROTOKOLU

Test by měl být proveden v tiché, lehce zatemněné místnosti. Pacient by měl minimálně 2h před vyšetřením lačnit. Po kanylaci periferní žíly by měl pacient ležet v klidu 20–45 min. Protokoly, které nepoužívají kanylaci by měly dodržet 5min klidu v leže před tiltem. Mělo by být zajištěno kontinuální (stah od stahu) monitorování krevního tlaku a nejlépe neinvazivním monitorovacím systémem (*Imholz BPM, et al. 1998*). Invazivní monitorace krevního tlaku by mohla ovlivnit výsledek testu, a to zejména u starších nemocných a dětí (*McIntosh SJ, et al. 1994*) (*De Jong-de Vos van Steenwijk CCE, et al. 1995*). Testovací stůl musí být vybaven plošinkou pro postavení. Po celou dobu testu by měla být přítomná zkušená sestra. Vzhledem k nízkému riziku pro pacienta, není přítomnost lékaře nezbytně nutná po celou dobu testu, ale měl by být k okamžité dispoziční v případě potřeby (*Brignole M, et al. 2001*) (*Pedersen OD, et al. 2003*) (*Prystowsky EN, et al. 1998*).

Doposud nebyl ustanoven jednoznačný konsenzus pro moment ukončení pozitivního testu. A proto se v současné době test ukončuje buď v momentě ztráty vědomí a posturálního tonu v momentě synkopy nebo při výrazném symptomatickém poklesu krevního tlaku (*Esquivias G, et al. 2003*).

### 3.4. KLASIFIKACE POZITIVNÍ ODPOVĚDI BĚHEM HUTT

Na podkladě analýzy změn krevního tlaku a tepové frekvence během HUTT byly pozorovány dva základní typy reakcí předcházející vasovagální odpověď (Brignole M, et al. 2000).

**1. Klasická vasovagální reakce** – během iničiální fáze dochází k rychlé a úplné reflexní kompenzatorní reakci stabilizující srdeční frekvenci a krevní tlak (což vypovídá o normální funkci baroreflexních mechanismů). Po celou dobu této presynkopální fáze jsou systolický krevní tlak a tepová frekvence stabilní nebo lehce kolísají. Pacienti jsou asymptomaticí. Nástup vasovagální synkopy není předvídatelný na podkladě změn tepové frekvence, či krevního tlaku, rovněž doba nástupu může být různorodá. Jakmile je vasovagální reakce spuštěna, dochází k synkopě během několika minut.

Typ klasické vasovagální reakce je typický pro mladé, zdravé jedince s anamnézou opakovaných synkop s dlouhým časovým odstupem (např. 3 synkopy během 9 let). Přičemž první synkopa se obvykle objeví již v období dospívání (Brignole M, et al. 2000). Klasická synkopa je vysvětlována hyperreakcí autonomního systému na různé stimuly (Grubb BP, et al. :1996).

**2. Dysautonomní vasovagální reakce** – v tomto případně nedojde k reflexní adaptaci na vertikalizaci během HUTT a dosažení rovnovážného stavu, což naznačuje porušenou funkci baroreflexního mechanismu, nebo jeho cílových orgánů (srdce, cévy). Dochází zde k pomalému, ale progresivnímu poklesu krevního tlaku a tepové frekvence, přičemž v presynkopální fázi může dojít k lehkému nárůstu tepové frekvence. Udává se, že v průměru dojde k poklesu systolického krevního tlaku o 70–80 mmHg než nastane synkopa. Zdá se tedy, že protrahovaná ortostatická hypotenze může hrát roli ve spuštění vasovagální reakce. Tato skutečnost byla také popsána v práci Gaggioliho et al., který došel k závěru, že vasodilatační léky snižují systémový krevní tlak jak v klidu, tak při zátěži na HUTT a zvyšují tak pozitivitu testu u predisponovaných pacientů (Gaggioli G, et al. 1997).

Pacienti s dysautonomní vasovagální reakcí jsou převážně staršího věku s dalšími přidruženými chorobami, ale tato reakce se může objevit i u mladších nemocných. Anamnéza synkopy se objevuje většinou v pozdějším věku patrně v souvislosti s neurální dysfunkcí na pozadí. Častější je také výskyt hypersensitivního karotického sinu u těchto nemocných, což poukazuje na komplexnější autonomní dysfunkci. Všechny tyto skutečnosti naznačují, že dysautonomní synkopa je způsobena poruchou autonomních mechanismů vyskytujících

se převážně ve vyšším věku se sníženou schopností adaptace na zevní podněty (hyposensitivní autonomní dysfunkce) (Brignole M, et al. 2000).

Brignole et al. popsali ještě 3. typ reakce na HUTT, tzv. **ortostatickou intoleranci**. Ortostatická intolerance je rovněž charakterizována progresivním poklesem krevního tlaku, ke kterému dochází po vertikalizaci pacienta. Tento obraz je prakticky neodlišitelný od průběhu pozorovaného při dysautonomní vasovagální reakci. Během testu však nedochází k poklesu tepové frekvence, systolický krevní tlak poklesne k 80mmHg a následně se objeví symptomy (vertigo, setřené vidění, pocení, slabost). Tyto symptomy přetrvávají i po několik minut, ke ztrátě vědomí však nedojde a to dobu delší než 5 minut od začátku příznaků (Brignole M, et al. 2000).

Mezi velmi citovanou klasifikaci pozitivní odpovědi na HUTT patří tzv. VASIS klasifikace (Vasovagal Syncope International Study) (Sutton R, et al. 1992). vit Tab. 3

**Tab. 3:** Klasifikace pozitivní odpovědi během HUTT. (Brignole M, et al. 2001).

<p><b>Typ 1 Smíšený.</b> Tepová frekvence poklesne v momentě synkopy, ale ne na méně než 40 tepů/min, nebo poklesne pod 40 tepů/min, ale po dobu kratší než 10s, nebo nastane asystolie kratší než 3s. Krevní tlak klesá před poklesem tepové frekvence.</p>
<p><b>Typ 2A Kardiinhibiční bez asystolie.</b> Tepová frekvence poklesne pod 40 tepů/min po dobu delší než 10s bez asystolie delší než 3s. Krevní tlak klesá před poklesem tepové frekvence.</p>
<p><b>Typ 2B Kardiinhibiční s asystolií.</b> Asystolie nastane po dobu delší než 3s. Krevní tlak klesá před nebo spolu s poklesem tepové frekvence.</p>
<p><b>Typ 3 Vasodepresorický.</b> Srdeční frekvence v době synkopy nepoklesne o více jak 10 % oproti maximu.</p>
<p><b>Výjimka 1. Chronotropní inkompetence.</b> Během HUTT nedojde k nárůstu tepové frekvence (např. o méně než 10 % oproti klidu)</p>
<p><b>Výjimka 2. Excesivní tepová frekvence.</b> Nadměrná tepová frekvence při vertikalizaci a během celé doby HUTT do synkopy (např. nad 130 tepů /min)</p>

### 3.5. KOMPLIKACE HEAD-UP TILT TESTU

HUTT je bezpečný test s nízkou frekvencí komplikací. Byla dokumentována asystolie v délce 73 s (Bergfeldt L, et al. 1994), ani takováto odpověď však není považována za komplikaci, protože test je prováděn právě za účelem indukce podobných reakcí. Rychlý

návrat do horizontály je obvykle nejúčinnější prevencí možných komplikací z protražované ztráty vědomí. Resuscitace je nutná jen zřídka. Nicméně jsou známy kasuistiky život ohrožující komorové arytmie vyvolané během HUTT s isoprenalinem při ischemické chorobě srdeční nebo sick sinus syndromu (*Leman RB, et al. 1999*) (*Gatzoulis KA, et al. 1995*). Mezi další komplikace patří protražovaná hypotenze, vzácně cévní mozková příhoda, či tranzitorní ischemická ataka. Během či po HUTT testu může dojít k indukci fibrilace síní, která obvykle končí spontánně (*Leitch J, et al. 1991*).

### 3.6. VASODILATAČNÍ TERAPIE A HEAD UP TILT TEST

Angiotenzin konvertující enzym inhibitory (ACEI), nitráty s dlouhodobým účinkem, kalciové blokátory (Ca blokátory) a diuretika jsou široce užívanou medikací u hypertoniků a kardiologických pacientů. V klinické praxi se vasodilatační léky všeobecně považují za jednu z příčin ortostatické hypotenze a synkopy (*Aronow WS, et al. 1994*) (*Davidson E, et al. 1989*). Nicméně vzhledem k vysoké prevalenci ortostatické hypotenze u starších pacientů (a to i bez medikace) není zcela jednoduché posoudit přímý vztah mezi mechanismem ortostatické hypotenze, synkopou a medikací. Navíc epidemiologické studie neprokázaly korelaci mezi ortostatickou hypotenzí a antihypertenzní terapií. Léky vyvolaná ortostatická hypotenze se ale může manifestovat pouze za určitých podmínek, což naznačuje komplexní mechanismus, do něhož je zapojena také funkce autonomního nervového systému (*Gaggioli G, et al. 1997*).

Germano at al. se zabývali přímo vlivem chronické vasodilatační terapie na vznik vasovagální synkopy. Do studie byli zahrnuti nemocní s terapií ACEI, diuretiky, Ca blokátory a nitráty s dlouhodobým účinkem. Autoři došli k závěru, že chronická vasodilatační terapie zvyšuje náchylnost k vasovagální synkopě a to na podkladě nedostatečné reakce kompenzatorních mechanismů (*Gaggioli G, et al. 1997*).

### 3.7. ARTERIÁLNÍ HYPERTENZE, SYNKOPA A HEAD UP TILT TEST

Mnoho pacientů se synkopou má také další přidružené choroby jako například arteriální hypertenzi. V nedávno prezentované populační studii (*Soteriades ES, et al. 2002*), první svého druhu, mělo 59,8 % pacientů se synkopou arteriální hypertenzi a 53,9 % těchto pacientů mělo vasovagální typ synkopy. Z databáze Framinghamské studie vyplývá, že přítomnost arteriální hypertenze byla nezávislým prediktorem synkopy (odds ratio = 1,46; 95% interval spolehlivosti 1,14–1,88) (*Chen L, et al. 2000*). Baron – Esquivias et al. provedli studii sledující vliv arteriální hypertenze na průběh testu na nakloněné rovině

u pacientů se synkopou. Celkem 338 pacientů bylo rozděleno do skupiny s arteriální hypertenzí (pacienti se systolickým tlakem > 140 nebo diastolickým tlakem > 90, či pacienti užívající antihypertenzní medikaci) a do skupiny bez arteriální hypertenze. Průběh head up tilt testů byl srovnatelný v obou skupinách. Jediným rozdílem byl vyšší procentuální výskyt vasodepresorické synkopy u pacientů s arteriální hypertenzí (49 % vs 33 %) (*Baron-Esquivias G, et al. 2006*).

### 3.8. DIABETES MELLITUS, AUTONOMNÍ NEUROPATIE A HEAD UP TILT TEST

Diabetická autonomní neuropatie patří mezi nejméně rozpoznatelné a objasněné komplikace diabetu. Diabetická autonomní neuropatie se řadí do skupiny periferních polyneuropatií, avšak může postihnout celý autonomní nervový systém. Manifestace je buď klinická, nebo subklinická. Diabetická autonomní neuropatie se projevuje dysfunkcí jednoho nebo více orgánových systémů (kardiovaskulárního, gastrointestinálního, genitourinárního, sudomotorického nebo očního). Obvykle postihuje všechny části autonomního nervového systému a tedy jak sympatikus tak parasympatikus (*Vinik AI, et al. 2003*). Klinické projevy autonomní neuropatie se obvykle objeví až s delším časovým odstupem od vzniku diabetu, nicméně subklinická autonomní dysfunkce se může rozvinout do 1 roku od diagnózy diabetu mellitu II. typu a do 2 let u typu I. (*Pfeifer MA, et al. 1984*). Prevalence kardiovaskulární autonomní neuropatie se pohybuje v širokém rozmezí 7,7 %–90 % (*Ziegler D, et al. 192*) (*Kennedy WR, et al. 1995*).

Pacienti s diabetickou autonomní neuropatií mají abnormální reakci na ortostatickou zátěž. U zdravých jedinců dochází během pasivního HUTT k reflexní vasokonstrikci a zvýšení tepové frekvence, přičemž dochází jen k minimálním změnám krevního tlaku (systolický tlak poklesne o méně jak 10mmHg, diastolický krevní tlak lehce vzroste nebo nepoklesne o více jak 10mmHg), tepová frekvence nejprve vzroste, následně však dochází k relativní bradykardii (typická dopověď na stoj je ovlivňována tonem vagu) (*Vinik AI, et al. 2003*) (*Ewing DJ, et al. 1978*). U pacientů s diabetickou neuropatií dochází na základě poruchy baroreflexních kompenzatorních mechanismů k výraznému poklesu systolického i diastolického krevního tlaku a tepová frekvence postupně narůstá (*Vinik AI, et al. 2003*).

### 3.9. FIBRILACE SÍNÍ A HEAD – UP TILT TEST

Na podkladě neurokardiogenního mechanismu byla pospána souvislost mezi fibrilací síní a synkopou (*Lok NS, et al. 1998*), přičemž fibrilace síní může neurokardiogenní synkopu spouštět (*Brignole M, et al. 1993*).



Vertikalizace během HUTT u pacientů s permanentní fibrilací síní aktivuje sympatikus, snižuje tonus vagu, zvyšuje tepovou frekvenci a zkracuje refrakternost v síních. Tyto změny jsou při opětovném sklopení do horizontály reverzibilní. Neschopnost snížit tonus vagu během HUTT vede k vasodepresorické synkopě (*Lippman N, et al. 1995*).

Ingemansson et al., kteří vyšetřovali pacienty s permanentní fibrilací síní na HUTT, došli navíc k závěru, že zvýšená sympatická aktivita po indukci fibrilace síní vede k její persistenci. (*Ingemansson MP, et al. 1998*).

#### 4. FINOMETER

Finometer je neinvazivní hemodynamický monitor, poskytující téměř kompletní neinvazivní charakteristiky arteriálního oběhu a variability jeho tlaku a průtoku od stahu ke stahu a dalších parametrů odvozených od těchto nepřetržitých signálů (např. systolický, diastolický a střední tlak, interval impulzu, srdeční frekvence, ejekční čas levé komory, tepový objem, srdeční výdej, systémová periferní rezistence, index potřeby srdeční oxygenace, maximální strmost aktuální tepové vlny, impedance ascendentní aorty při aktuálním diastolickém tlaku nebo celková arteriální compliance při aktuálním diastolickém tlaku).

Finometer umožňuje kontinuální monitorování brachiálního krevního tlaku založeného na snímání tlaku z prstu a provádí rekonstrukci tlakové vlny brachiální arterie z této hodnoty pomocí generalizovaného inverzního modelování vlny–křivky.

Finometer, či jeho předchůdce Finapres je v současné době hojně využíván k monitorování průběhu ortostatické zátěže, kterou představuje test na nakloněné rovině. Jeho velkou výhodou je možnost neinvazivního kontinuálního monitorování krevního tlaku a pulzu během testu (*Lindqvist A. 1995*) (*Imholz BPM, et al. 1998*) (*Doi A, et al. 2000*) (*Hojgaard MV, et al. 2005*) (*Romano SM, et al. 2004*) (*Simek J, et al. 2005*) (*Jellema WT, et al. 1996*) (*Guelen I, et al. 2003*) (*Mehagnoul-Schipper DJ, et al. 2000*) (*Petersen ME, et al. 1995*).

## II. CÍLE PRÁCE

1. ZHODNOCENÍ VÝSKYTU NEUROKARDIOGENNÍ SYNKOPY U PACIENTŮ S PERMANENTNÍ FIBRILACÍ SÍNÍ POMOCÍ TESTU NA NAKLONĚNÉ ROVINĚ
  - 1.1. ZHODNOCENÍ TYPU NEUROKARDIOGENNÍ SYNKOPY BĚHEM TESTU NA NAKLONĚNÉ ROVINĚ
  - 1.2. VLIV MEDIKACE, PŘIDRUŽENÝCH ONEMOCNĚNÍ A VLIV ECHOKARDIOGRAFICKÝCH PARAMETRŮ NA VÝSKYT NEUROKARDIOGENNÍ SYNKOPY BĚHEM TESTU NA NAKLONĚNÉ ROVINĚ
  - 1.3. VLIV ANAMNÉZY SYNKOPY NA VÝSLEDEK TESTU NA NAKLONĚNÉ ROVINĚ

### **Další cíle:**

2. ANALÝZA PRŮBĚHU HODNOT SYSTOLICKÉHO A DIASTOLICKÉHO KREVŇÍHO TLAKU A TEPOVÉ FREKVENCE U PACIENTŮ S PERMANENTNÍ FIBRILACÍ SÍNÍ V PRŮBĚHU TESTU NA NAKLONĚNÉ ROVINĚ (PO VERTIKALIZACI)
3. ANALÝZA PRŮBĚHU A VÝSLEDKU ORTOSTATICKÉHO TESTU U PACIENTŮ S PERMANENTNÍ FIBRILACÍ SÍNÍ
4. POSOUZENÍ KONTROLY KOMOROVÉ ODPOVĚDI NA ZÁKLADĚ HOLTEROVA 24H MONITOROVÁNÍ EKG A VZTAH TEPOVÉ FREKVENCE K VÝSLEDKU TESTU NA NAKLONĚNÉ ROVINĚ U PACIENTŮ S PERMANENTNÍ FIBRILACÍ SÍNÍ

### III. SOUBOR A METODIKA

Do souboru bylo zařazeno 48 pacientů starších 18 let (19 žen, 29 mužů, průměrný věk  $68 \pm 9$  let) s permanentní FS, bez hemodynamicky významné chlopenní vady. Pacienti byli vybráni z nemocných hospitalizovaných na I. interní klinice FNHK nebo nemocných v ambulantním sledování I. interní kliniky FNHK. Vyloučeni byli pacienti s kardiostimulátorem, s obstrukcí výtokového traktu levé komory, se závažným koronárním postižením a pacienti s významnou cerebrovaskulární stenózou (stenóza karotidy  $>75\%$ ). Pacientům byla ponechána chronická medikace.

Všichni nemocní podepsali informovaný souhlas s vyšetřením. Byla odebrána anamnestická data stran synkopy, symptomatologie, přidružených chorob a medikace. Head up tilt test byl proveden po 2–3 hodinovém lačnění, před kterým nemocní vypili 1 litr tekutiny. Před vyšetřením bylo pacientům nasazeno ambulantní 24h Holterovo monitorování EKG. Následně byli položeni do horizontály, byla provedena kanylace periferní žíly, nasazeny manžety Finometeru a připevněny hrudní elektrody EKG monitoru. Pacienti pak setrvali v klidu vleže po 20min., přičemž na začátku a na konci této periody byl zaznamenán krevní tlak a pulz. Po 20 minutách klidu byla, po vyloučení šelestu nad karotidami, provedena masáž karotického sinu (nejprve vpravo a následně vlevo, vždy po dobu 5s). Za pozitivní odpověď byl hodnocen pokles systolického krevního tlaku o více než 50mmHg nebo asystolie delší než 3 sekundy.

Po úvodním klidu a masáži karotid byl pacient sklopen do vertikály  $80^\circ$  na speciálním stole s podstavcem pro dolní končetiny. Tepová frekvence a krevní tlak byly kontinuálně monitorovány po celou dobu pasivního HUTT (45min) nebo do momentu synkopy a zapisovány každé 2–3minuty. Test byl hodnocen jako pozitivní a ukončen při synkopě s hemodynamicky podloženou bradykardií či hypotenzí, nebo při vzniku výrazné symptomatické hypotenze či bradykardie. Tepová frekvence byla vyhodnocována EKG monitorem Marquette Eagle 4000 analýzou počtu komorových stahů (RR) v 10 sekundových intervalech. Systolický a diastolický krevní tlak byl zaznamenáván pomocí neinvazivního hemodynamického monitoru Finometer.

Po ukončení testu byli pacienti opět sklopeni do vodorovné polohy na dobu 5 min. Následně byl proveden ortostatický test.

Ortostatický test spočíval ve změření tepové frekvence a krevního tlaku v klidu v leže, pak ihned po postavení a 1., 2. a 3.minutu stoje. Jako pozitivní byl hodnocen pokles systolického krevního tlaku od více jak 20mmHg, a to bez ohledu na přítomnost symptomů.

Pacienti pak byli propuštěni domů s ambulantním monitorem EKG a následující den přišli na jeho sejmutí a vyhodnocení záznamu.

U pacientů bylo rovněž provedeno echokardiografické vyšetření.

Pro statistické zpracování byl použit program STATISTICA Cz [Softwarový systém na analýzu dat], verze 7.1. (2005). StatSoft, Inc. Praha a následující statistické metody: ANOVA, t – test, Fisherův test, post–hoc test (*Tukeyův test HSD*).

## IV. VÝSLEDKY

### 1. HEMODYNAMICKÉ ZMĚNY BĚHEM HEAD UP TILT TESTU 1.1. NEUROKARDIOGENNÍ SYNKOPA

Bylo vyšetřeno 48 pacientů s permanentní fibrilací síní. Tabulka 4 uvádí výskyt neurokardiogenní synkopy (NKS) u celého souboru a po jeho rozdělení podle pohlaví. Celkem u 13 nemocných byl head up tilt test (HUTT) zhodnocen jako pozitivní. U všech těchto pacientů došlo k vasodepresorickému typu odpovědi. Synkopa nastala v čase  $23 \pm 9,7$  minut po zahájení testu (průměr  $\pm$  SD), medián byl 25 minut.

Rozdíl výskytu NKS mezi skupinami žen a mužů nedosáhl statistické významnosti, Fisherův test ( $p > 0,05$ ).

**Tab. 4:** Vyvolatelnost neurokardiogenní synkopy

	N	Muži	Ženy
<b>Soubor</b>	48	29	19
<b>+ NKS</b>	13 (27 %)	6 (21 %)	7 (37 %)

*NKS – neurokardiogenní synkopa*

Převládajícími symptomy v průběhu HUTT byla závrať u 10 pacientů, všichni měli následně synkopy, dyspnoe u 5 pacientů, z nichž 3 měli při HUTT synkopy. Bolesti na hrudi a palpitace nebyly zaznamenány ani u jednoho pacienta.

### 1.2. ZMĚNY KREVNIHO TLAKU A PULZU BĚHEM HUTT

Průměrné klidové hodnoty systolického a diastolického krevního tlaku a pulzu se statisticky významně nelišily mezi skupinami pacientů s pozitivním a negativním HUTT viz Tab. 5. Graf 1, 2 a 3 znázorňuje četnosti hodnot tepových frekvencí, systolického a diastolického krevního tlaku u pacientů se synkopou a bez synkopy během HUTT.

Tab. 5. Porovnání průměrných klidových hodnot tepové frekvence a krevního tlaku

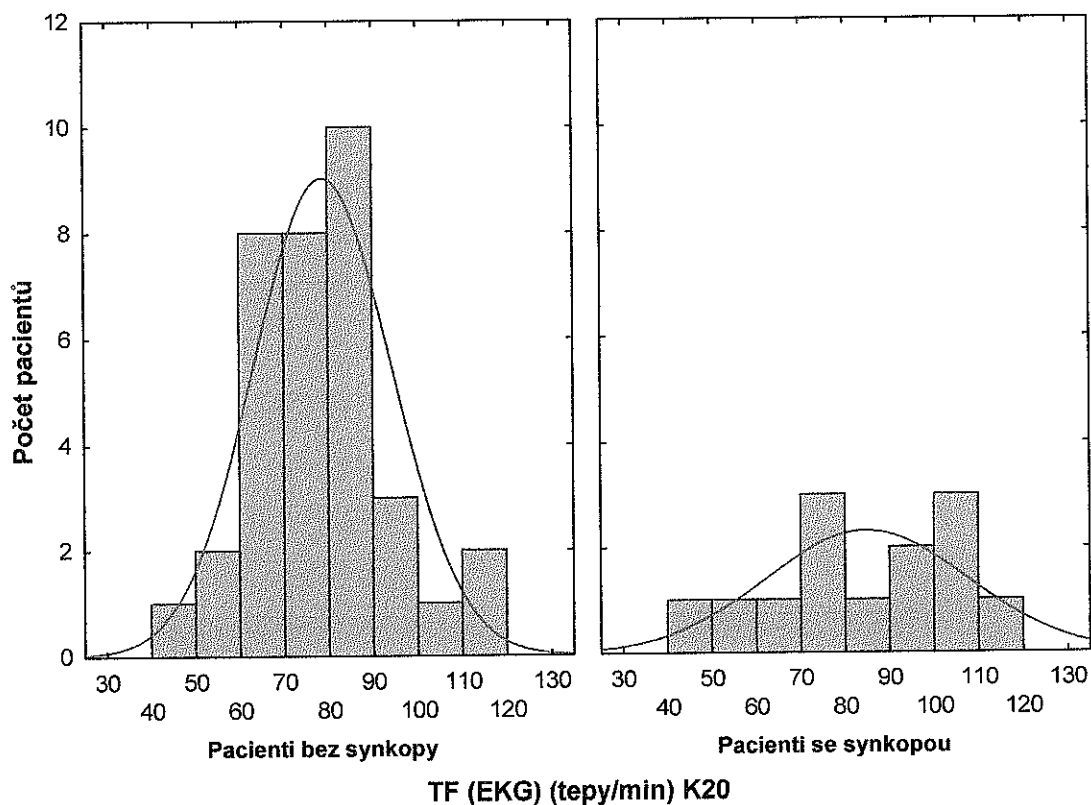
	Index	TF (EKG) K0	TF (EKG) K20	STK	DTK
<b>Pozitivní HUTT</b>	N	13	13	13	13
	průměr	88	86	131	81
	SD	21.43	22,48	18.16	9.78
<b>Negativní HUTT</b>	N	35	35	35	35
	průměr	82	79	133	80
	SD	22.65	15,47	18.82	12.89
<b>P-hodnota</b>		0.44	0,30	0.78	0.73

*TF K0 – tepová frekvence na začátku 20 minutového klidu, TF K20 – tepová frekvence ve 20. minutě klidu, STK – systolický krevní tlak, DTK – diastolický krevní tlak*

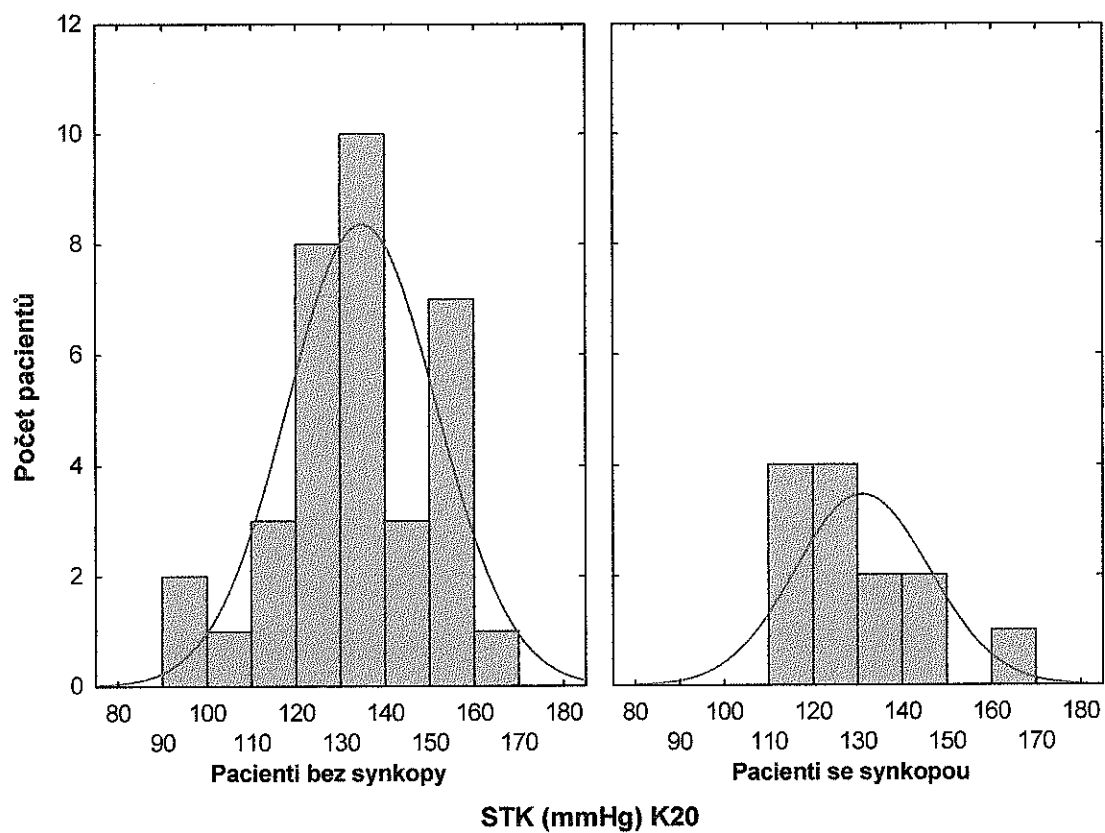
**Graf 1:** Histogram četností hodnot tepových frekvencí ve 20. minutě klidu v leže v horizontále u pacientů se synkopou a bez synkopy během HUTT.

Červené křivky znázorňují normální rozložení.

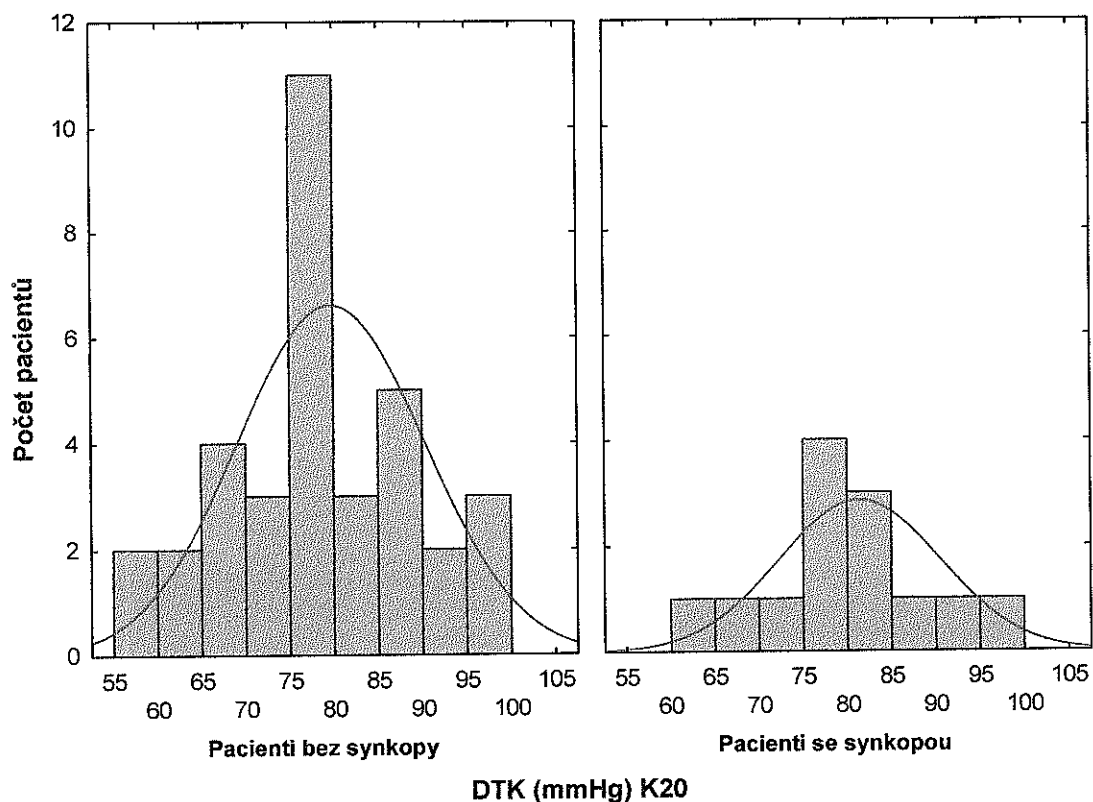
*TF (EKG) K20 – tepová frekvence monitorována elektrokardiograficky ve 20. minutě klidu. HUTT – head up tilt test.*



**Graf 2:** Histogram četností hodnot systolického krevního tlaku ve 20. minutě klidu v leže v horizontále u pacientů se synkopou a bez synkopy během HUTT. Červené křivky znázorňují normální rozložení. STK K20 – systolický krevní tlak ve 20. minutě klidu. HUTT – head up tilt test.



**Graf 3:** Histogram četností hodnot diastolického krevního tlaku ve 20. minutě klidu v leže v horizontále u pacientů se synkopou a bez synkopy během HUTT. Červené křivky znázorňují normální rozložení. HUTT – head up tilt test. DTK K20 – diastolický krevní tlak ve 20. minutě klidu.

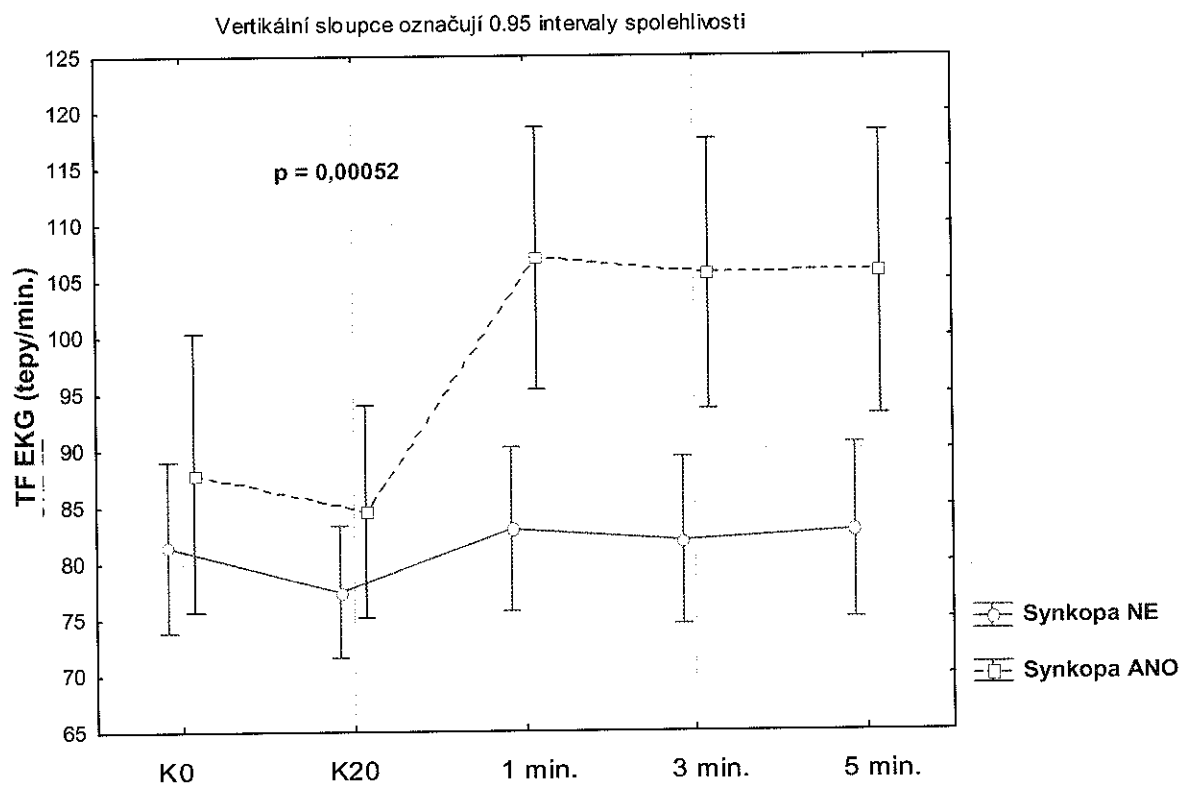


Zjistili jsme statisticky významný nárůst tepové frekvence po vertikalizaci (v první, třetí a páté minutě), oproti klidu v horizontále, u nemocných se synkopou během HUTT ( $p < 0,001$ ), ve srovnání s pacienty bez synkopy (Graf. 4). Tento trend nebyl zaznamenán u hodnot systolického a diastolického krevního tlaku, jak je zřejmé z grafů 5, 6. Pro statistické srovnání jsme použili analýzu rozptylu (ANOVA) pro opakovaná měření.



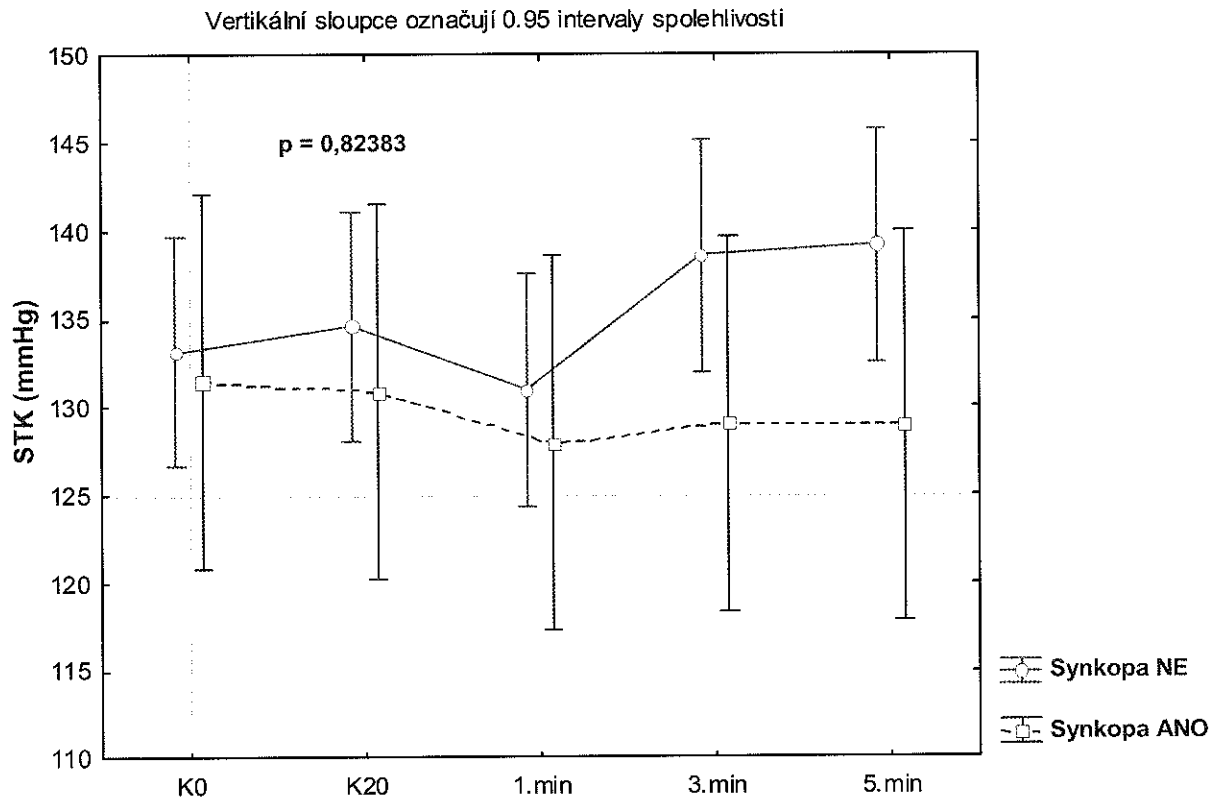
**Graf 4:** Analýza změn tepové frekvence při vertikalizaci z klidu u nemocných s pozitivním (červeně) a negativním (modře) HUTT. Graf znázorňuje statisticky významný nárůst tepové frekvence po vertikalizaci (v první, třetí a páté minutě), u nemocných se synkopou (červeně) během HUTT, ve srovnání s pacienty bez synkopy (modře).

*K0 – ulehnutí do horizontály, K20 – 20. minuta klidu v leže, 1., 3., 5. min – doba vertikalizace na HUTT, TF (EKG) – centrálně měřena tepová frekvence (tepy/minutu), HUTT – head up tilt test.*



**Graf 5:** Analýza změn systolického krevního tlaku při vertikalizaci z klidu u nemocných s pozitivním (červeně) a negativním (modře) HUTT. Nebyl nalezen statisticky významný rozdíl v hodnotách systolického krevního tlaku u pacientů se synkopou (červeně) oproti pacientům bez synkopy (modře), při porovnání klidových hodnot oproti vertikalizaci na HUTT.

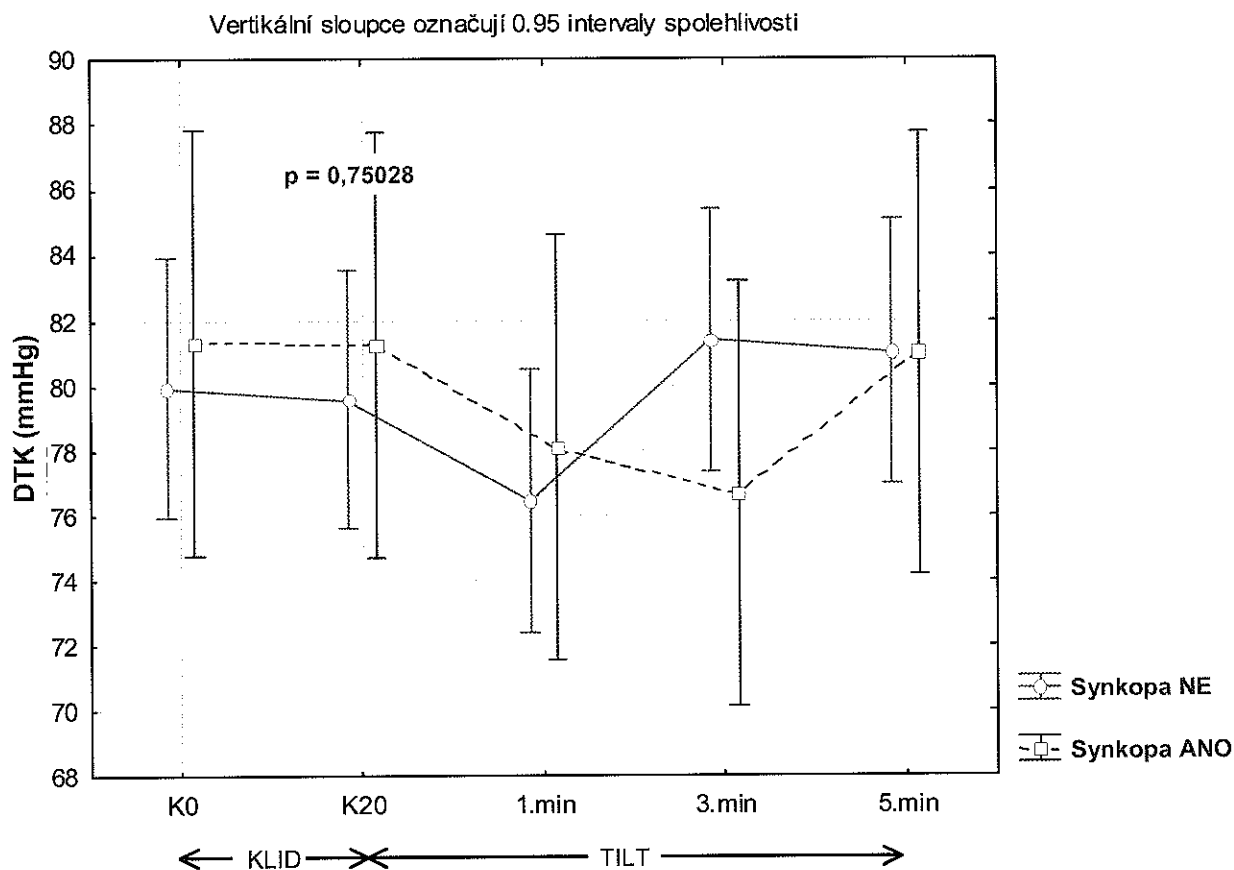
*HUTT – head up tilt test. K0 – ulehnutí do horizontály, K20 – 20. minuta klidu v leže, 1., 3., 5. min – doba vertikalizace na HUTT, STK – systolický krevní tlak (mmHg)*



**Graf 6:** Analýza změn diastolického krevního tlaku při vertikalizaci z klidu u nemocných s pozitivním (červeně) a negativním (modře) HUTT.

Nebyl nalezen statisticky významný rozdíl v hodnotách diastolického krevního tlaku u pacientů se synkopou (červeně) oproti pacientům bez synkopy (modře), při porovnání klidových hodnot oproti vertikalizaci na HUTT.

*HUTT – head up tilt test. K0 – ulehnutí do horizontály, K20 – 20. minuta klidu v leže, 1.,3.,5.min – doba vertikalizace na HUTT, DTK – diastolický krevní tlak (mmHg)*

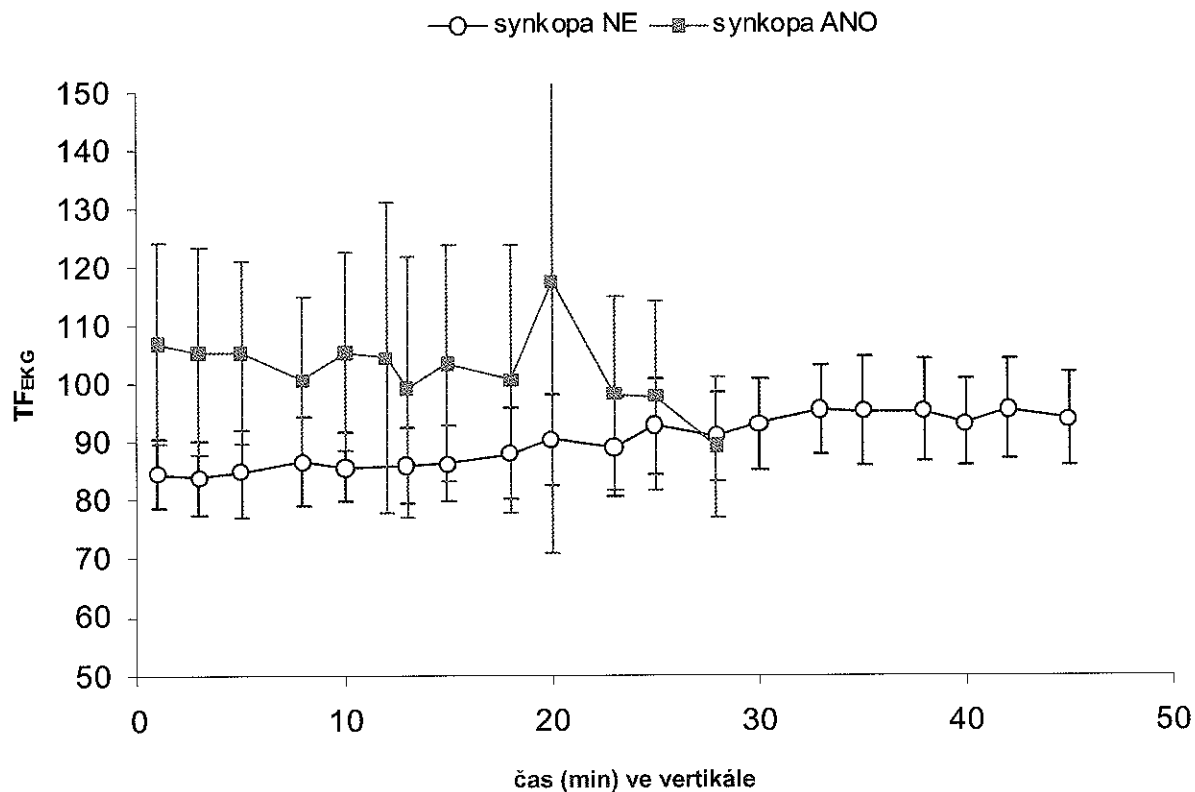


Během HUTT dochází k postupnému poklesu průměrných hodnot krevního tlaku u pacientů se synkopou, kdežto u pacientů bez synkopy k výraznějším změnám během HUTT nedochází (Grafy 8 a 9). Grafy zobrazují průměry a standardní chyby průměrů. Patrný je také trend k vyšší tepové frekvenci časně po vertikalizaci a pokles ve skupině se synkopou (Graf 7). Statistické srovnání mezi skupinami nebylo v pozdějších časech po zahájení HUTT provedeno, protože ve skupině s pozitivním výsledkem HUTT postupně klesají počty nemocných v čase po zahájení testu (na začátku 13 nemocných, v čase 28 minut 4 až 5 nemocných). Ze stejného důvodu byl vývoj průměrné hodnoty ve skupině se synkopou zobrazen vždy pouze do 28. minuty a v intervalu 1 až 28 minut mohou být trendy vývoje průměrné hodnoty sledovaných parametrů ve skupině se synkopou zkresleny.

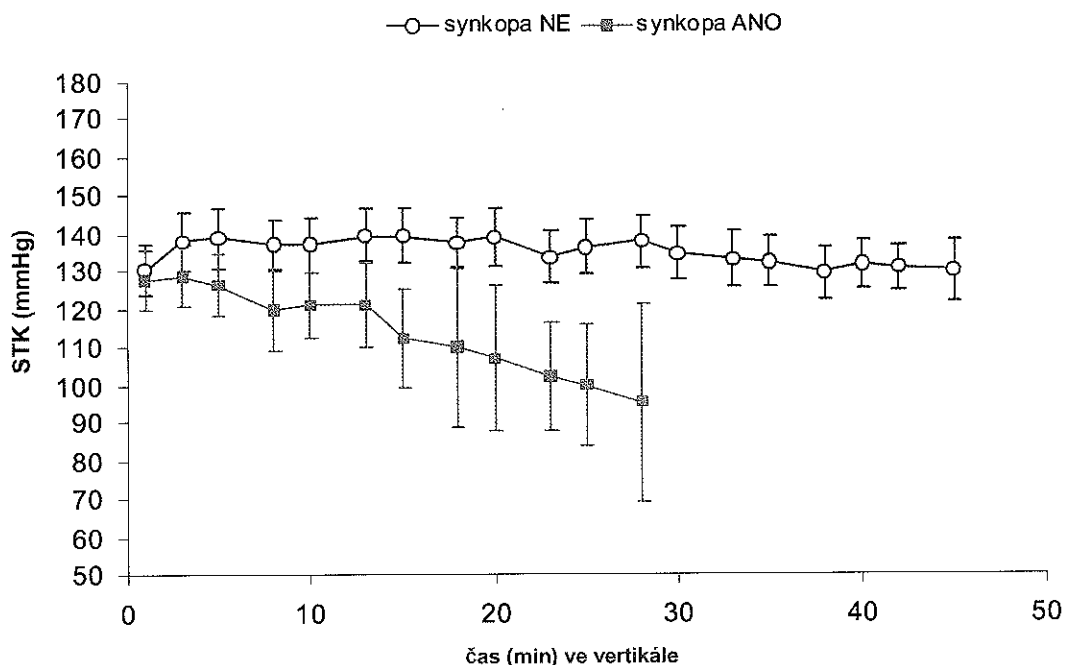
**Graf 7:** Porovnání změn průměrných hodnot tepové frekvence během HUTT u pacientů s pozitivní a negativním výsledkem HUTT (od 1. minuty po vertikalizaci).

Graf znázorňuje průměry a standardní chyby průměrů. Patrný je trend k vyšší tepové frekvenci časně po vertikalizaci a pokles ve skupině se synkopou.

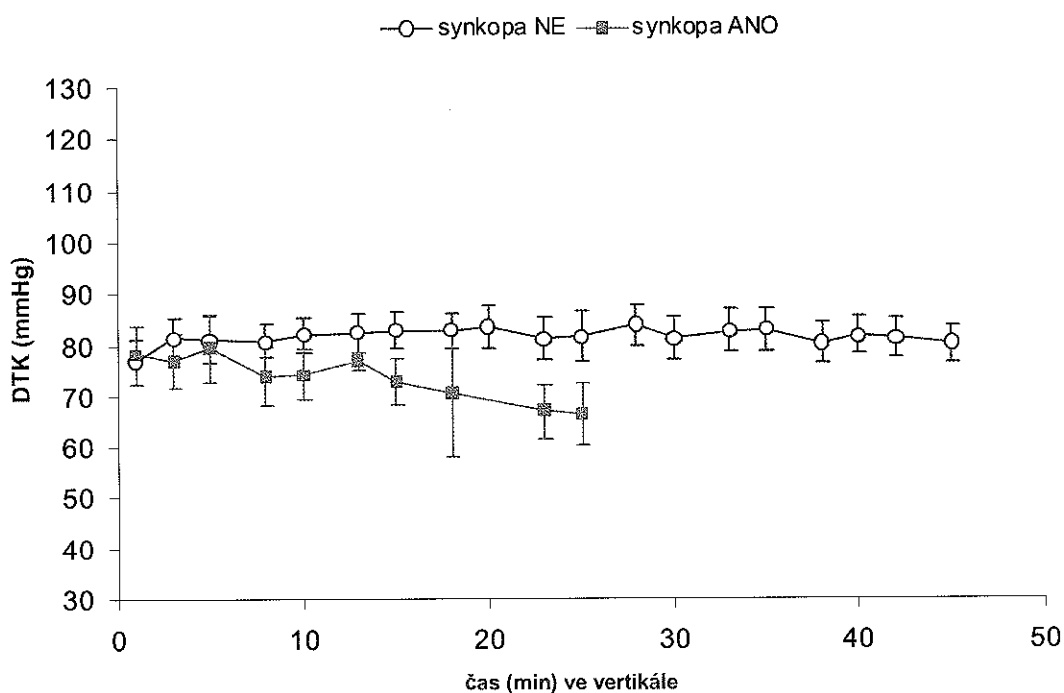
HUTT – head up tilt test.  $TF_{EKG}$  – centrálně měřena tepová frekvence (tepy/minutu).



**Graf 8:** Vývoj průměrných hodnot systolického krevního tlaku během HUTT (od 1. minuty po vertikalizaci). Graf znázorňuje průměry a standardní chyby průměrů. Během HUTT dochází k postupnému poklesu průměrných hodnot systolického krevního tlaku u pacientů se synkopou, kdežto u pacientů bez synkopy k výraznějším změnám během HUTT nedochází. *HUTT – head up tilt test. STK – systolický krevní tlak (mmHg).*

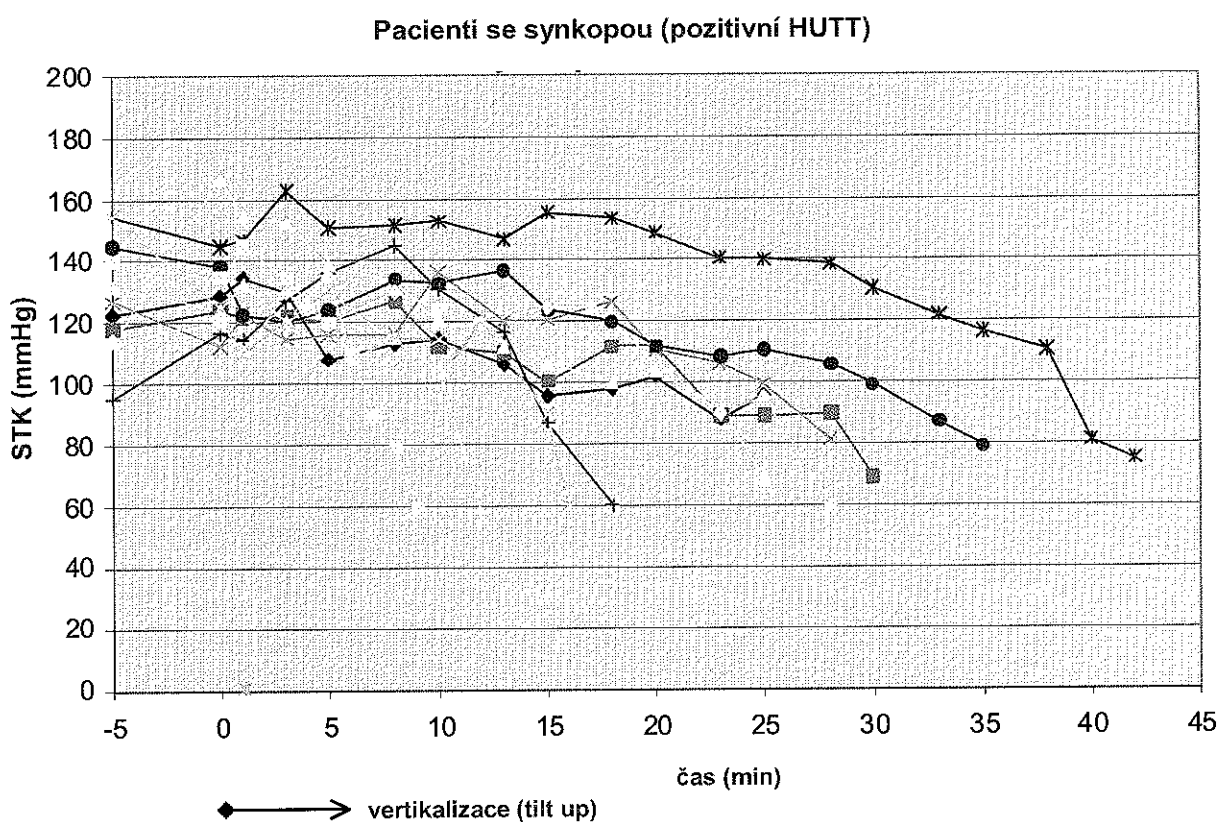


**Graf 9:** Vývoj průměrných hodnot diastolického krevního tlaku během HUTT (od 1. minuty po vertikalizaci). Graf znázorňuje průměry a standardní chyby průměrů. Během HUTT dochází k postupnému poklesu průměrných hodnot diastolického krevního tlaku u pacientů se synkopou, kdežto u pacientů bez synkopy k výraznějším změnám během HUTT nedochází. *HUTT – head up tilt test. DTK – diastolický krevní tlak (mmHg).*

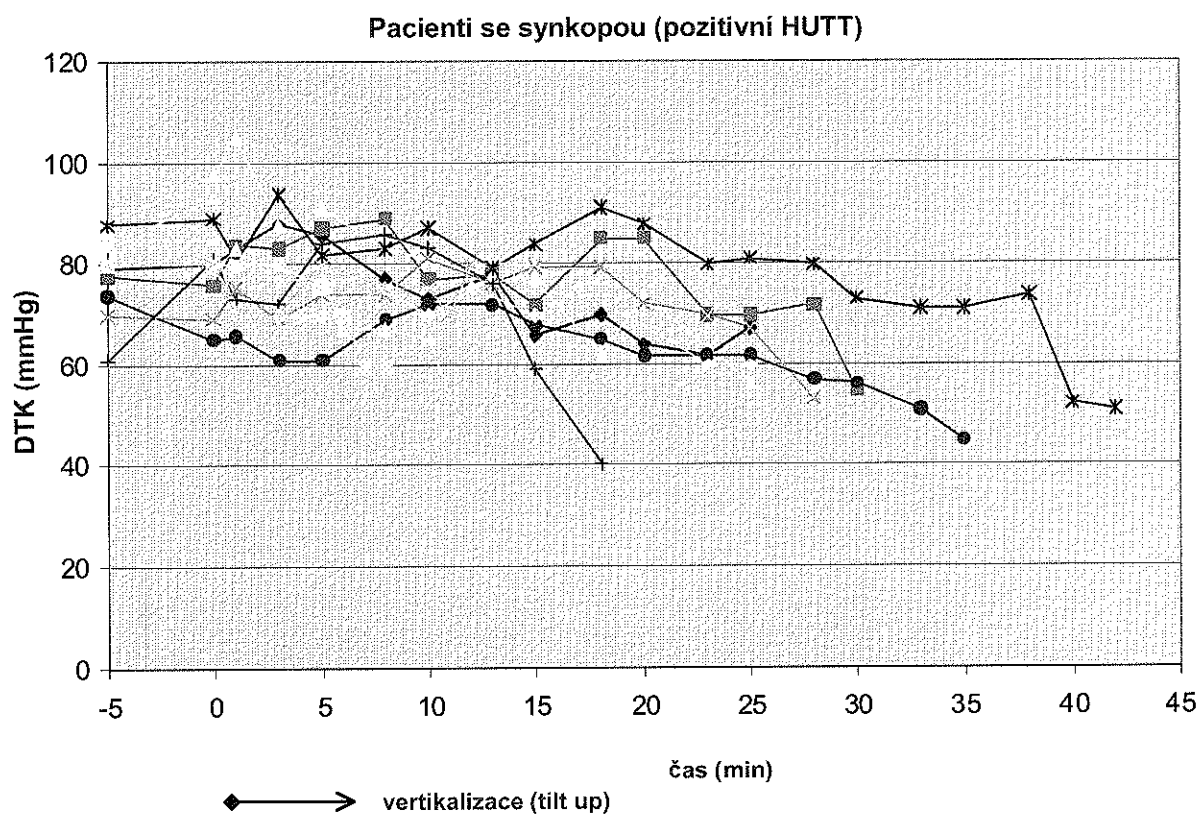


Pro přesnější posouzení změn uvádějí grafy 10 a 11 individuální průběhy krevního tlaku v průběhu testu pro celkem 13 nemocných s pozitivním HUTT do momentu synkopy. K postupné akceleraci poklesu krevního tlaku došlo vždy v intervalech -10 až -5 min a -5 min až 0 min před synkopou.

**Graf 10:** Znáznorněny jsou individuální hodnoty systolického krevního tlaku u 13 pacientů s pozitivním HUTT do momentu synkopy. K postupné akceleraci poklesu systolického krevního tlaku došlo vždy v intervalech -10 až -5 min a -5 min až 0 min před synkopou. HUTT – head up tilt test. STK – systolický krevní tlak (mmHg).



**Graf 11:** Individuální hodnoty diastolického krevního tlaku u 13 pacientů s pozitivním HUTT do momentu synkopy. K postupné akceleraci poklesu diastolického krevního tlaku došlo vždy v intervalech -10 až -5 min a -5 min až 0 min před synkopou. HUTT – head up tilt test. DTK – diastolický krevní tlak (mmHg).



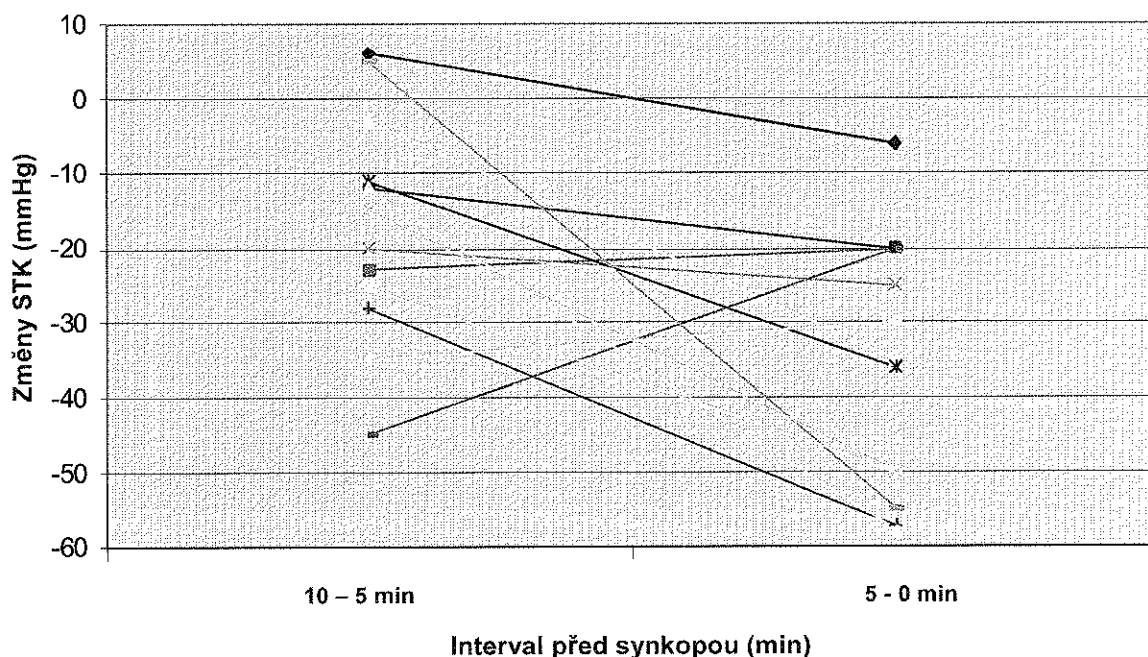
Analýzou rozdílů hodnot krevních tlaků v pětiminutových intervalech během testu u všech nemocných během HUTT jsme se snažili zjistit, do jaké míry se vývoj krevních tlaků bezprostředně před synkopou liší od výsledků získaných od nemocných bez synkopy kdykoli během testu. Ukázalo se, že pokles systolického krevního tlaku o 12 mmHg, do jisté míry predikuje synkopu (sensitivita 69 %, specificita 84 %). Pokles STK v intervalu 5 min o 12 mmHg kdykoli během HUTT u nemocných bez synkopy nastal 44-krát z 266 intervalů (16,5 % sledovaných intervalů) oproti 9 ze 13 intervalů 10 až 5 minut před synkopou (69 % sledovaných intervalů). Tedy pokles o 12 mmHg znamená již poměrně značné riziko synkopy během HUTT, senzitivita předpovídající synkopu je 69 % a specificita 83,5 %. Pokles o 12 mmHg zachytí 69 % synkop, 31% nemocných má synkopu, i když pokles je menší. Naopak falešný záchyt, tj. pokles o 12 bez synkopy je pouze u 16 % výsledků.

U pacientů se synkopou jsme zjistili, že k nejvýraznějšímu poklesu STK během HUTT došlo v intervalu -5 min až synkopa (pokles o 35 mmHg). V intervalu -10 až -5 min

před synkopou byl pokles také výrazně větší (-17 mmHg) než v kterémkoli pětiminutovém intervalu u nemocných bez synkopy ( $p < 0.001$ , jednofaktorová analýza rozptylu).

Hodnoty změn systolického krevního tlaku v intervalech 10–5 minut a 5–0 minut před synkopou znázorňuje graf 12. Je patrné, že pokles se u většiny nemocných akceleroval, u 3 nemocných byl v obou intervalech srovnatelný a pouze u 1 nemocného byl pokles výrazně větší v intervalu -10 min až -5 min než v intervalu bezprostředně před synkopou.

**Graf 12:** Individuální změny systolického krevního tlaku u 13 pacientů s pozitivním HUTT před synkopou. Znárodněny jsou změny STK v čase 10-5min před synkopou a 5min – synkopa. U 9 nemocných je zjevná akcelerace v poklesu STK, u 3 pacientů je pokles srovnatelný v obou intervalech a pouze u jednoho nemocného je pokles v intervalu 10-5min před synkopou větší než v intervalu bezprostředně před synkopou.  
*HUTT – head up tilt test. STK – systolický krevní tlak (mmHg)*



## 2. POZITIVNÍ ORTOSTATICKÝ TEST A JEHO VZTAH K PRŮBĚHU HUTT

Všech 48 pacientů podstoupilo ortostatický test. Celkem u 35 (73 %) pacientů byl test hodnocen jako pozitivní. Z těchto 35 nemocných mělo synkopu během HUTT 12 (34 %) pacientů. Tedy až na 1 pacienta měli všichni nemocní s pozitivním ortostatickým testem také pozitivní HUTT. Výsledky shrnuje tabulka 6. Rozdíl v četnosti výskytu synkopy u nemocných s pozitivním a negativním ortostatickým testem (34 % vs 7,7 %) nedosáhl statistické významnosti ( $P = 0,08$ ).



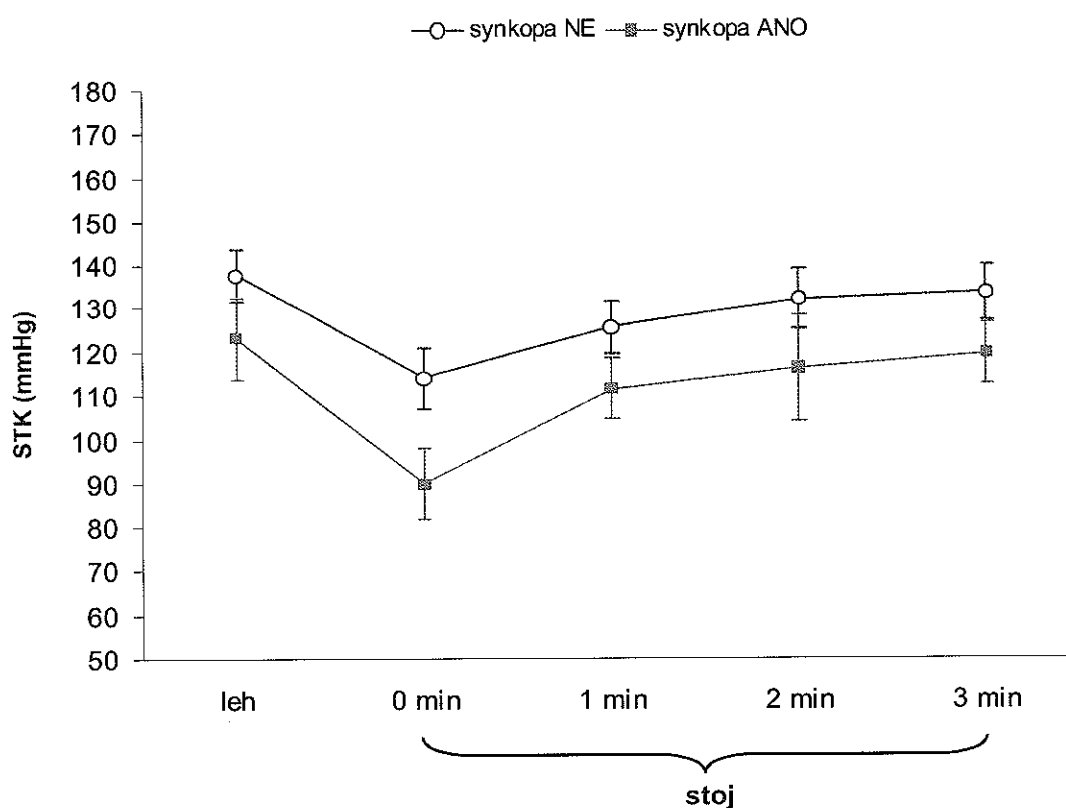
**Tab. 6:** Vztah ortostatického testu a HUTT

	N	synkopa při HUTT	bez synkopy při HUTT
+ OT	35 (73 %)	12 (34 %)	23 (66 %)
- OT	13 (27 %)	1 (7,7 %)	12 (92,3 %)

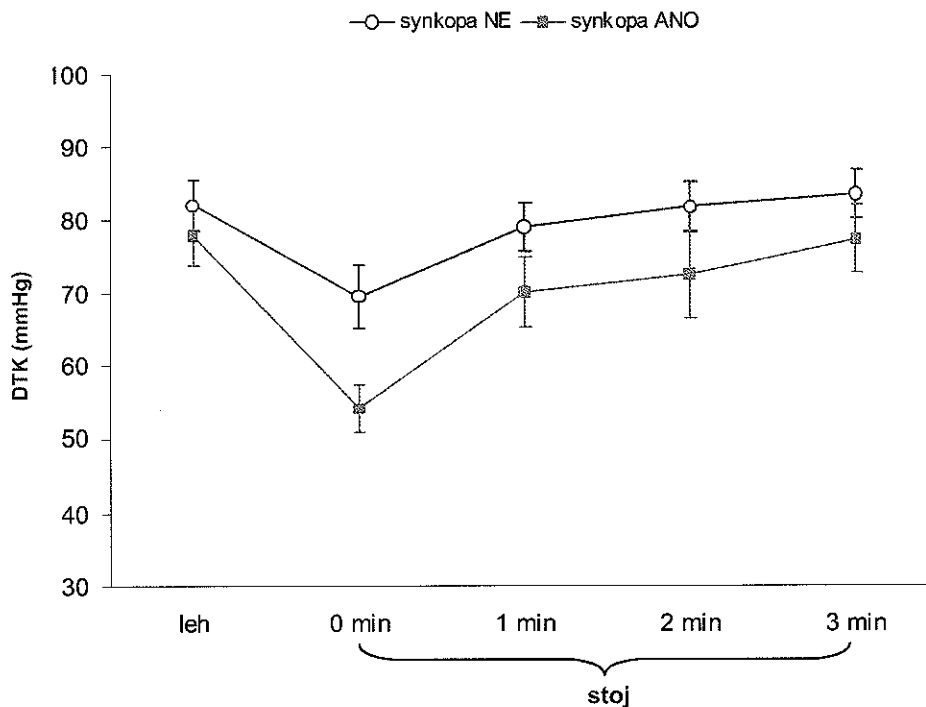
*OT – ortostatický test*

Průběh ortostatického testu u pacientů se synkopou během HUTT vykazuje signifikantní pokles systolického i diastolického krevního tlaku oproti pacientům bez synkopy, jak je zřejmé z grafu 13 a 14. Tepová frekvence se významně nelišila (graf 15).

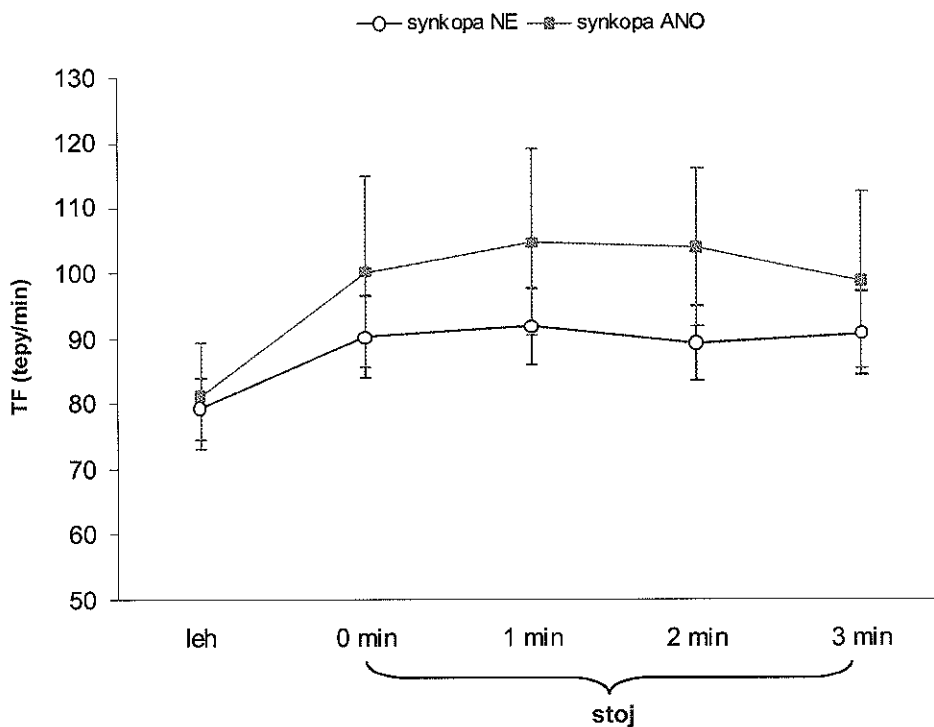
**Graf 13:** Vývoj systolického krevního tlaku během ortostatického testu u pacientů se synkopou a bez synkopy během HUTT. Z grafu je zřejmý pokles STK u pacientů se synkopou během HUTT (červeně), oproti pacientům bez synkopy během HUTT (modře), přičemž nejvýznamnější je pokles v momentě postavení z lehu (0 min.). (ANOVA  $P < 0,05$ ) (post-hoc test :  $P < 0,01$  pouze v minutě 0). HUTT – head up tilt test. STK – systolický krevní tlak (mmHg)



**Graf 14:** Vývoj diastolického krevního tlaku během ortostatického testu u pacientů se synkopou a bez synkopy během HUTT. Z grafu je zřejmý pokles DTK u pacientů se synkopou během HUTT (červeně), oproti pacientům bez synkopy během HUTT (modře), přičemž nejvýznamnější je pokles v momentě postavení z lehu (0 min.). (ANOVA  $P < 0,05$ ) (post-hoc test :  $P < 0,002$  pouze v minutě 0). HUTT – head up tilt test. DTK – diastolický krevní tlak (mmHg).



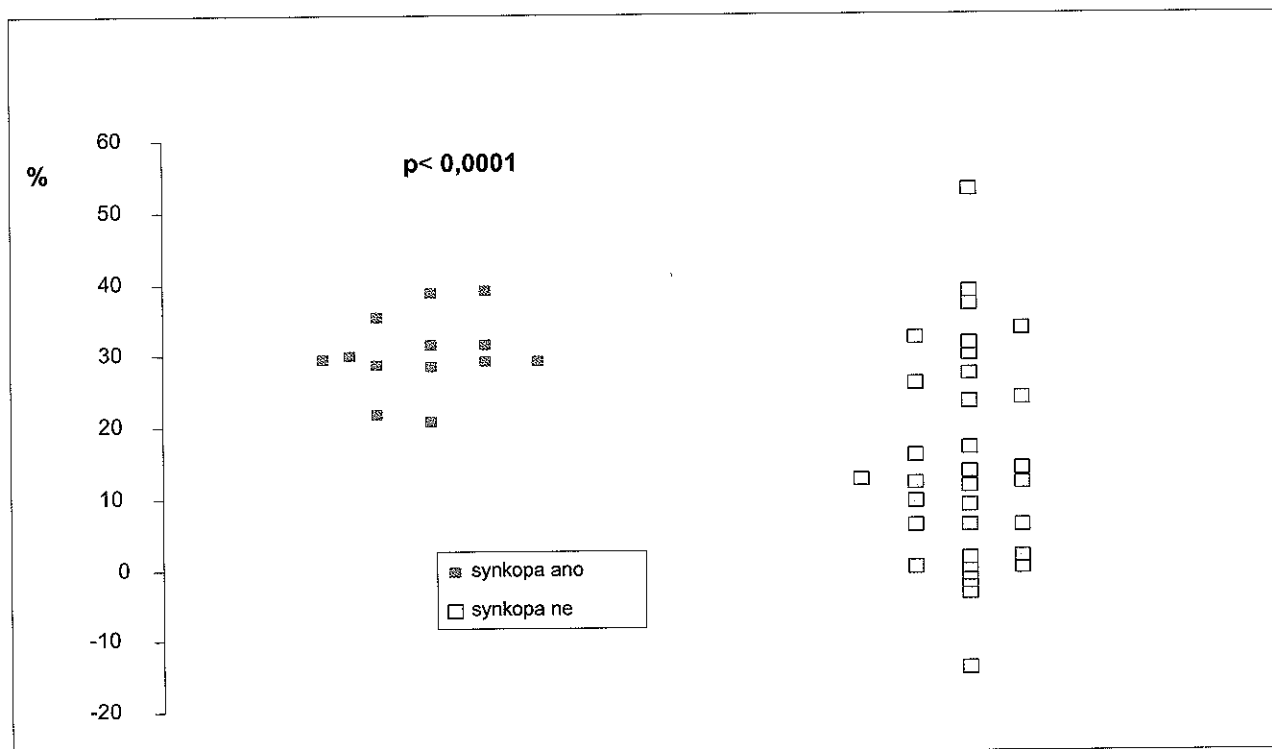
**Graf 15:** Vývoj tepové frekvence během ortostatického testu u pacientů se synkopou a bez synkopy během HUTT se významně neliší.



Statisticky byly srovnány změny krevních tlaků při změně polohy z lehu do stoje (nejhlubší poklesy). Průměrné hodnoty procentních změn diastolického krevního tlaku ( $P < 0,0001$ , t-test) a systolického krevního tlaku ( $P < 0,01$ , t-test) se mezi skupinami lišily (grafy 17, 18). Vývoj ortostatického testu do značné míry predikuje pozitivitu HUTT a schopnost predikce je vyšší u procentní změny diastolického krevního tlaku než u procentní změny systolického krevního tlaku. Graf 16 zobrazuje překryv mezi individuálními hodnotami procentní změny DTK mezi skupinami.

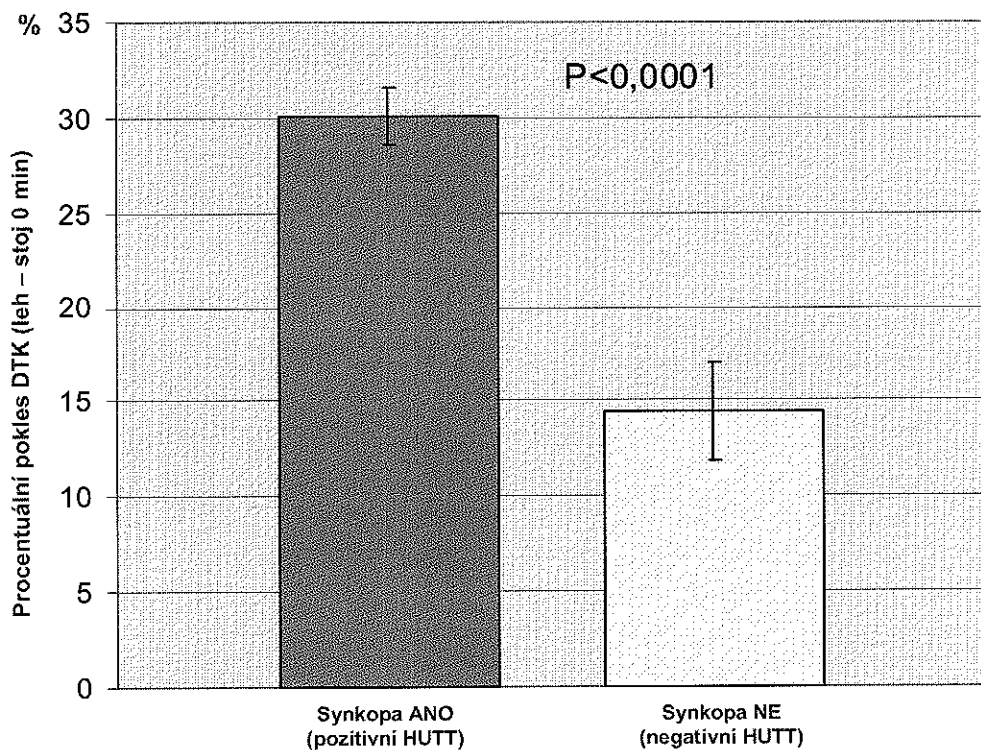
**Graf 16:** Procentuální pokles individuálních hodnot diastolického krevního tlaku během ortostatického testu u skupiny s pozitivním (červeně) a negativním (zeleně) HUTT. Procentuální pokles DTK při změně polohy z lehu do stoje je významně větší u skupiny pacientů se synkopou během HUTT (červeně).  
*HUTT – head up tilt test. DTK – diastolický krevní tlak (mmHg).*

Procentuální pokles DTK (leh – stoj 0 min)



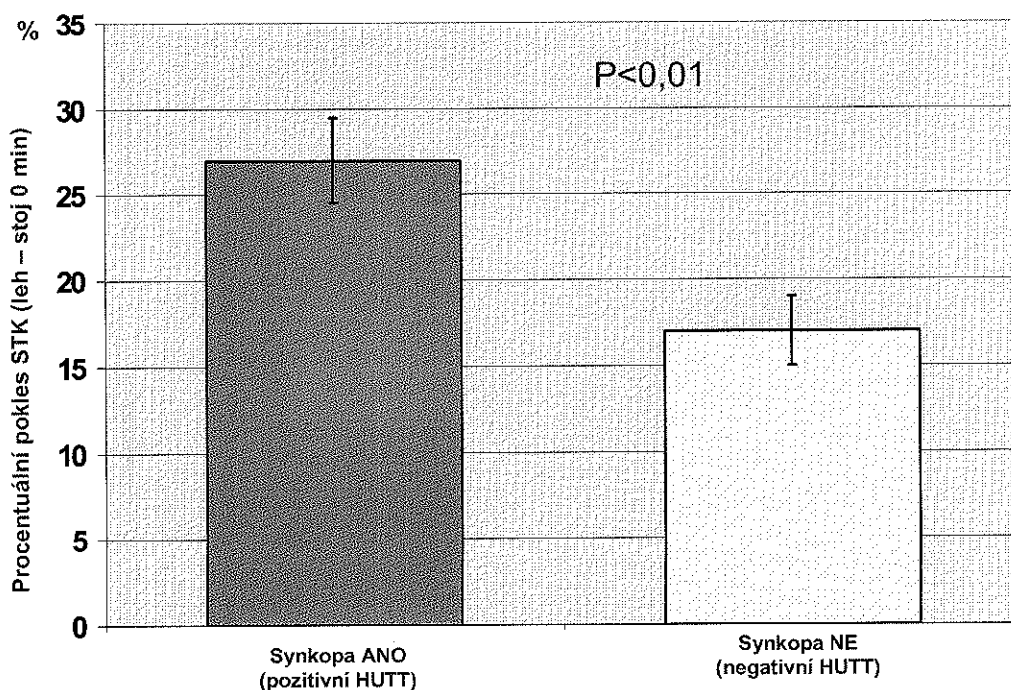
**Graf 17:** Průměrné hodnoty změny diastolického krevního tlaku a standardní chyba průměru při ortostatickém testu u pacientů s pozitivním (červeně) a negativním (zeleně) HUTT se významně liší.

HUTT – head up tilt test. DTK – diastolický krevní tlak (mmHg). P je pro srovnání průměrů.



**Graf 18:** Průměrné hodnoty změny systolického krevního tlaku a standardní chyba průměru při ortostatickém testu u pacientů s pozitivním (červeně) a negativním (zeleně) HUTT se liší.

HUTT – head up tilt test. STK – systolický krevní tlak (mmHg), P je pro srovnání průměrů.



### 3. PŘIDRUŽENÁ ONEMOCNĚNÍ VE VZTAHU K SYNKOPĚ BĚHEM HUTT

U pacientů s permanentní fibrilací síní se často vyskytují jiná přidružená onemocnění. Výskyt přidružených onemocnění v našem souboru pacientů je shrnut v tabulce 7.

Při použití Fisherova dvoustranného testu jsme neprokázali statisticky významný vliv přidruženého onemocnění na pozitivní výsledek HUTT. Rovněž zde nebyl vliv snížené ejekční frakce na výsledek HUTT. Rozdíl v četnosti mezi skupinami nebyl statisticky významný na hladině významnosti 5 % (alfa 0,05) viz Tab. 7.

**Tab. 7:** Přidružená onemocnění

N= 48	Pozitivní HUTT		Negativní HUTT		Σ	P
	n	%	n	%		
ICHS	3	23,1	13	37,1	16	0,49
AH	11	84,6	28	80,0	39	0,9
DM	4	30,8	10	28,6	14	0,9
CMP	2	15,4	1	2,9	3	0,17
HLP	6	46,2	13	37,1	19	0,74
EF≥50 %	10	76,9	21	60,0	31	0,33
EF<50%	3	23,1	13	37,1	16	0,50

*ICHS – ischemická choroba srdeční, AH – arteriální hypertenze, DM – diabetes mellitus, CMP – cévní mozková příhoda, HLP – hyperlipoproteinémie, EF – ejekční frakce levé komory, Σ – suma*

### 4. MEDIKACE VE VZTAHU K POZITIVNÍMU HUTT

Vzhledem k léčebné strategii kontroly komorového odpovědi u nemocných s permanentní fibrilací síní a event. Přidruženému onemocnění, užívají tito pacienti rozmanité spektrum léků.

Pacienti měli ponechánu chronickou medikaci v době vyšetření na HUTT.

Vybrané spektrum medikace znázorňuje tabulka 8. V našem souboru nebyl, až na amiodaron, statisticky významný rozdíl v pozitivním a negativním HUTT při dané medikaci. viz Tab 8. Statisticky zhodnoceno použitím Fisherova dvoustranného testu na hladině významnosti 5 %.

**Tab. 8:** Spektrum medikace vyšetřené souboru

N= 48	Pozitivní HUTT		Negativní HUTT		Σ	P
	n	%	n	%		
beta blokátor	7	53,8	22	62,9	29	0,74
amiodaron	0	0,0	7	20,0	7	0,0002
verapamil	4	30,8	6	17,1	10	0,425
diuretikum	9	69,2	23	65,7	32	1,000
Digoxin	4	30,8	9	25,7	13	0,723
ACEI	8	61,5	24	68,6	32	0,735

*ACEI – inhibitor angiotenzin konvertujícího enzymu, Σ– suma*

## 5. ECHOKARDIOGRAFICKÉ PARAMETRY

Celkem u 47 pacientů bylo provedeno echokardiografické vyšetření srdce. Sledované parametry jsou shrnuty v tabulce 9 a 10. Nebyla nalezena statisticky významná souvislost mezi průměrnými hodnotami těchto parametrů a výsledkem HUTT.

**Tab. 9:** Echokardiografické parametry a jejich vliv na výsledek HUTT

	Index	EF	LS	LKs	LKd	PK
<b>Pozitivní HUTT</b>	N	13	11	10	11	11
	průměr	56	52.55	38.70	55.00	30.27
	SD	14.16	11.07	12.15	9.83	4.65
<b>Negativní HUTT</b>	N	34	33	25	30	30
	průměr	49	50.94	41.08	54.87	29.20
	SD	15.91	7.66	12.03	9.09	3.36
<b>P–hodnota</b>		0.23	0.59	0.60	0.97	0.42

*EF – ejekční frakce levé komory (%), LS – rozměry levé síně (mm), LKs – rozměry levé komory v systole (mm), LKd – rozměry levé komory v diastole (mm), PK – rozměry pravé komory (mm), SD – směrodatná odchylka*

**Tab.10:** Echokardiografické parametry a jejich vliv na výsledek HUTT

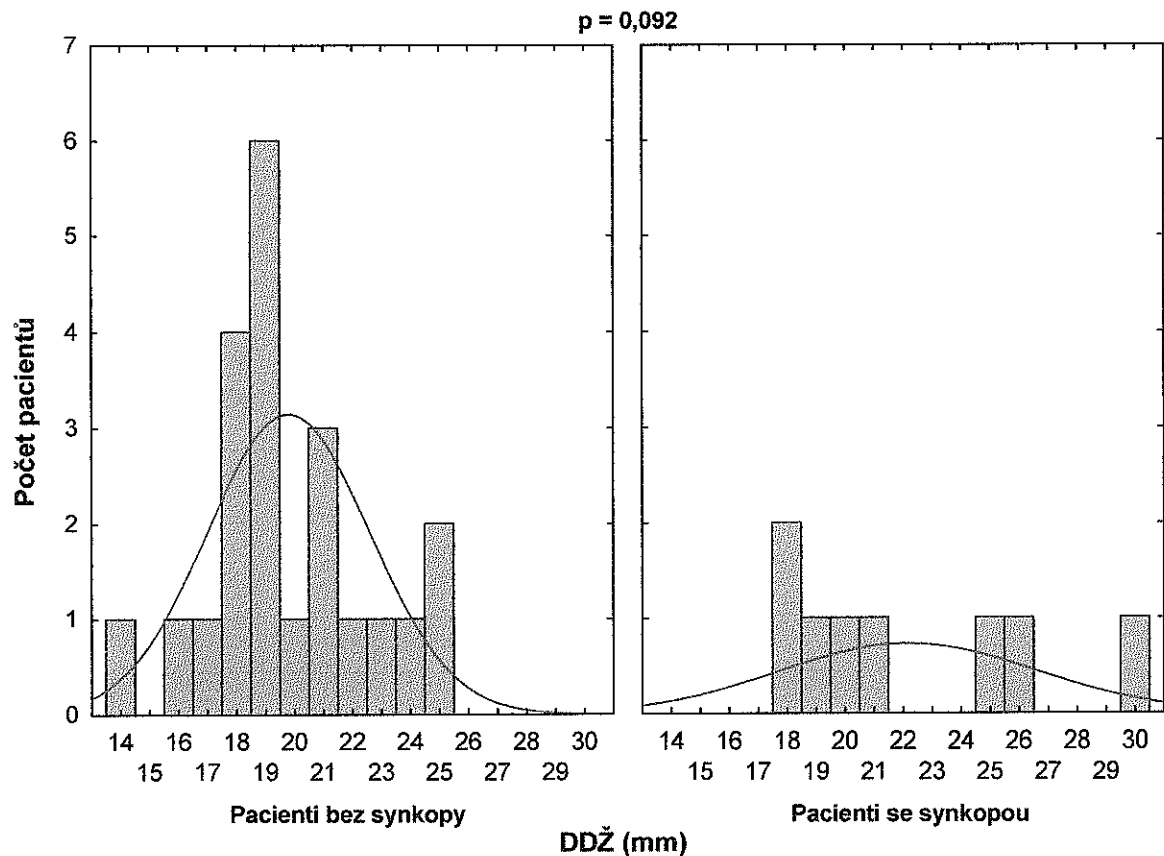
	Index	septum	zadní stěna	DDŽ
<b>Pozitivní HUTT</b>	N	11	11	8
	průměr	11.64	11.09	22.13
	SD	2.11	2.02	4.39
<b>Negativní HUTT</b>	N	30	31	22
	průměr	10.90	10.35	19.77
	SD	1.52	1.56	2.79
<b>P-hodnota</b>		0.22	0.22	0.092

DDŽ – rozměry dolní duté žíly, SD – směrodatná odchylka

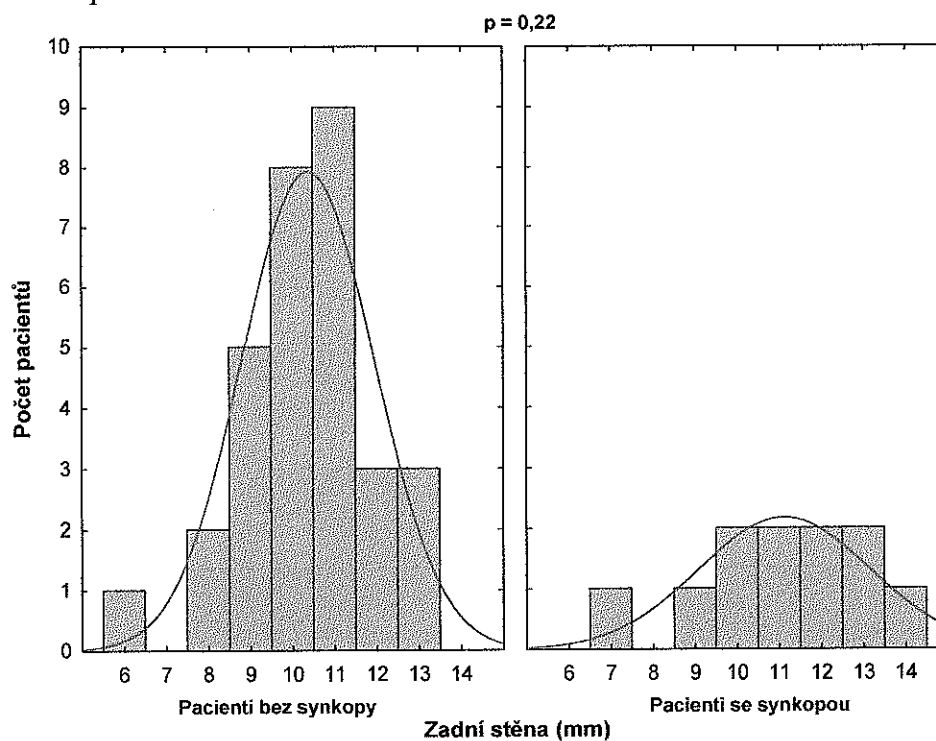
Grafy 19–26 znázorňují rozložení četností echokardiografických parametrů u pacientů s pozitivním a negativním výsledkem HUTT a jejich průměry.

**Graf 19:** Histogram četností rozměru dolní duté žíly u pacientů se synkopou a bez synkopy během HUTT. Červené křivky znázorňují normální rozložení. Průměrné hodnoty rozměrů DDŽ se významně neliší.

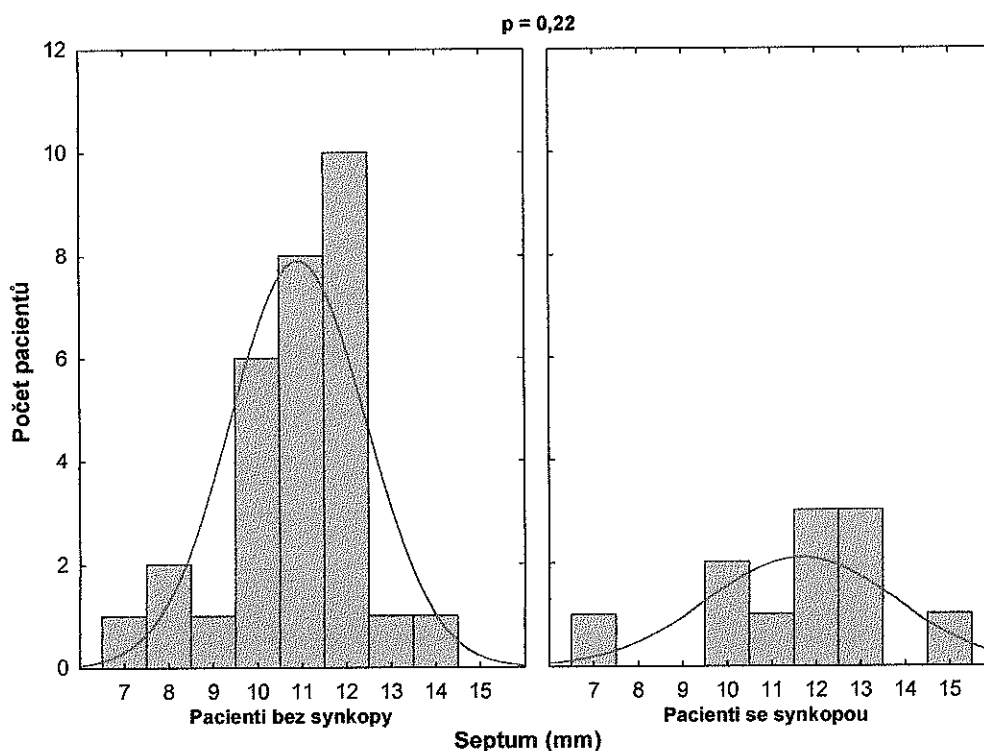
HUTT – head up tilt test, DDŽ – rozměry dolní duté žíly (mm).



**Graf 20:** Histogram četnosti rozměru zadní stěny levé komory u pacientů se synkopou a bez synkopy během HUTT. Červené křivky znázorňují normální rozložení. Průměrné hodnoty rozměrů zadní stěny levé komory v obou skupinách si jsou podobné. *HUTT – head up tilt test.*

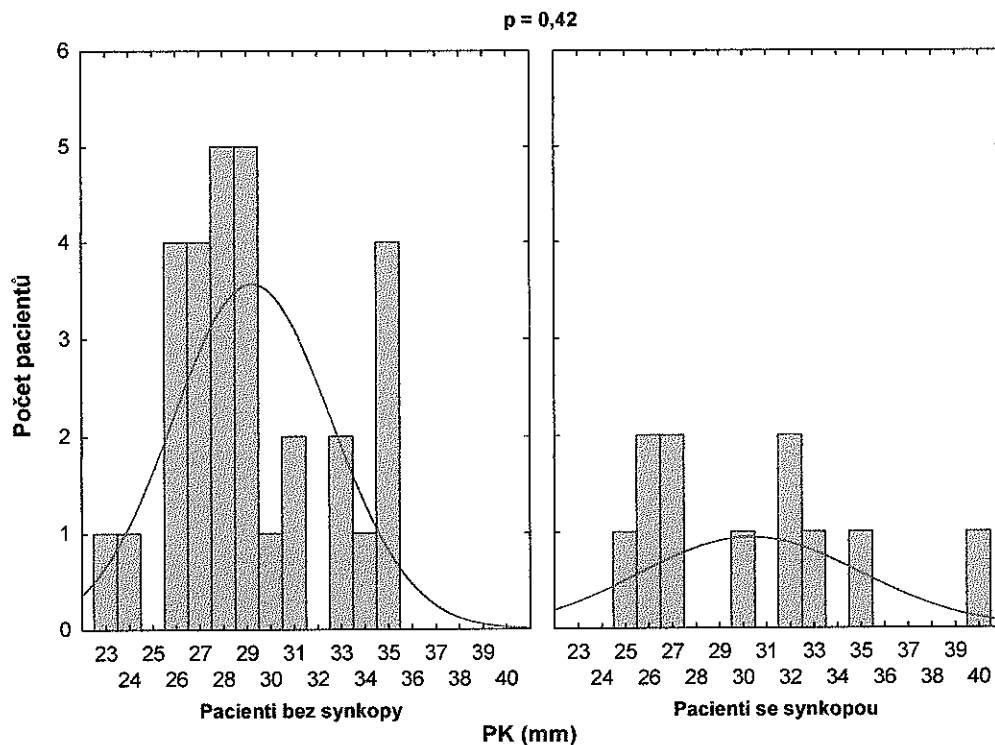


**Graf 21:** Histogram četnosti rozměru mezikomorového septa u pacientů se synkopou a bez synkopy během HUTT. Červené křivky znázorňují normální rozložení. Průměrné hodnoty rozměrů septa v obou skupinách se významně neliší. *HUTT – head up tilt test.*

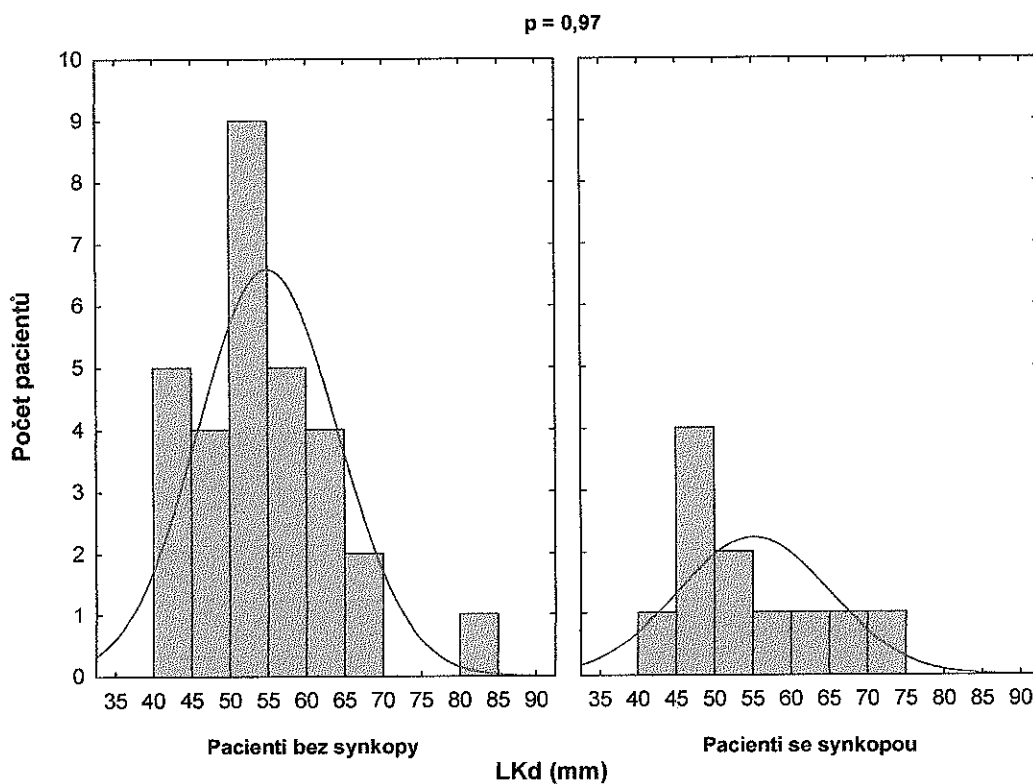




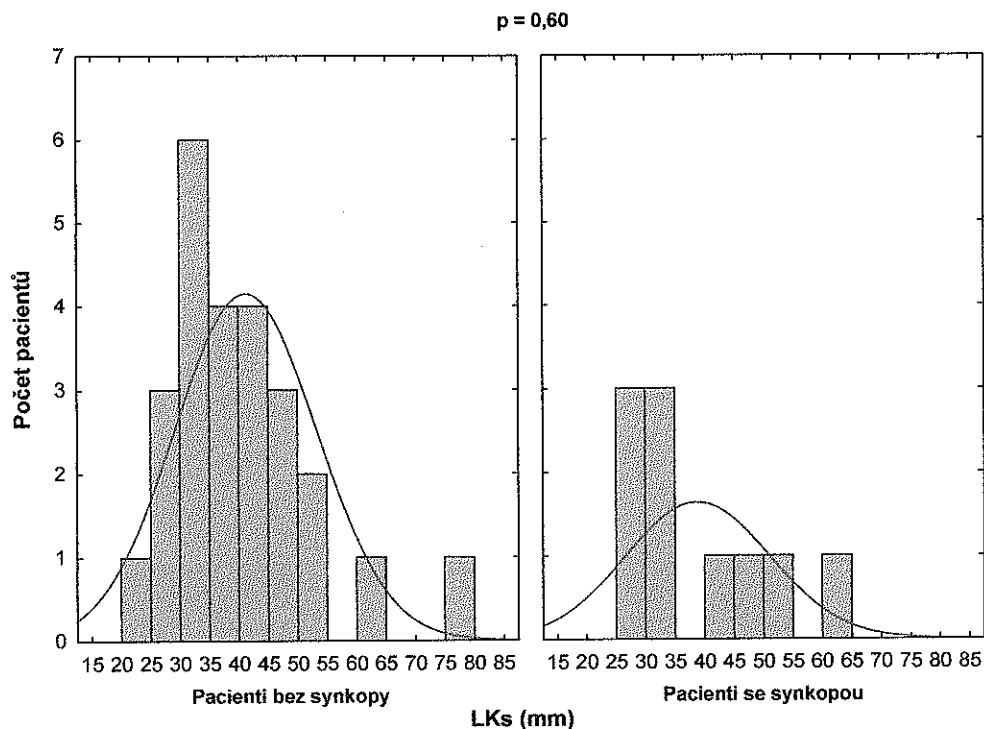
**Graf 22:** Histogram četnosti rozměrů pravé komory u pacientů se synkopou a bez synkopy během HUTT. Červené křivky znázorňují normální rozložení. Průměrné hodnoty rozměrů pravé komory v obou skupinách se významně neliší.  
*HUTT – head up tilt test, PK – pravá komora (mm).*



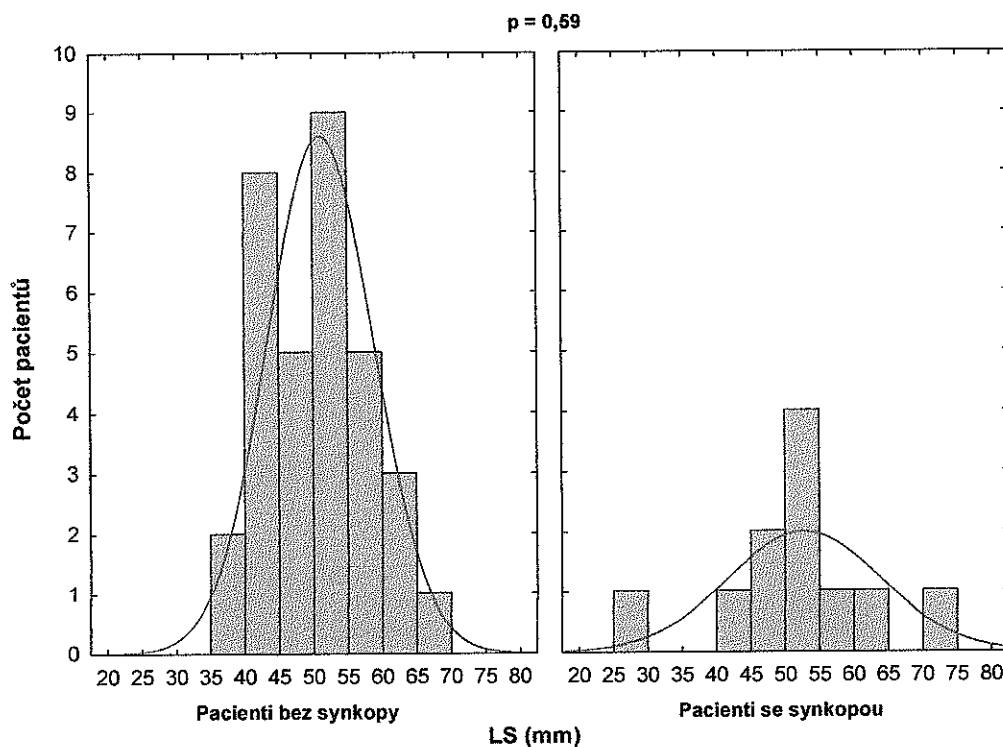
**Graf 23:** Histogram četností rozměrů diastolického rozměru levé komory srdeční u pacientů se synkopou a bez synkopy během HUTT. Červené křivky znázorňují normální rozložení. Průměrné hodnoty diastolického rozměru levé komory v obou skupinách se významně neliší.  
*HUTT – head up tilt test, LKd – rozměry levé komory v diastole (mm).*



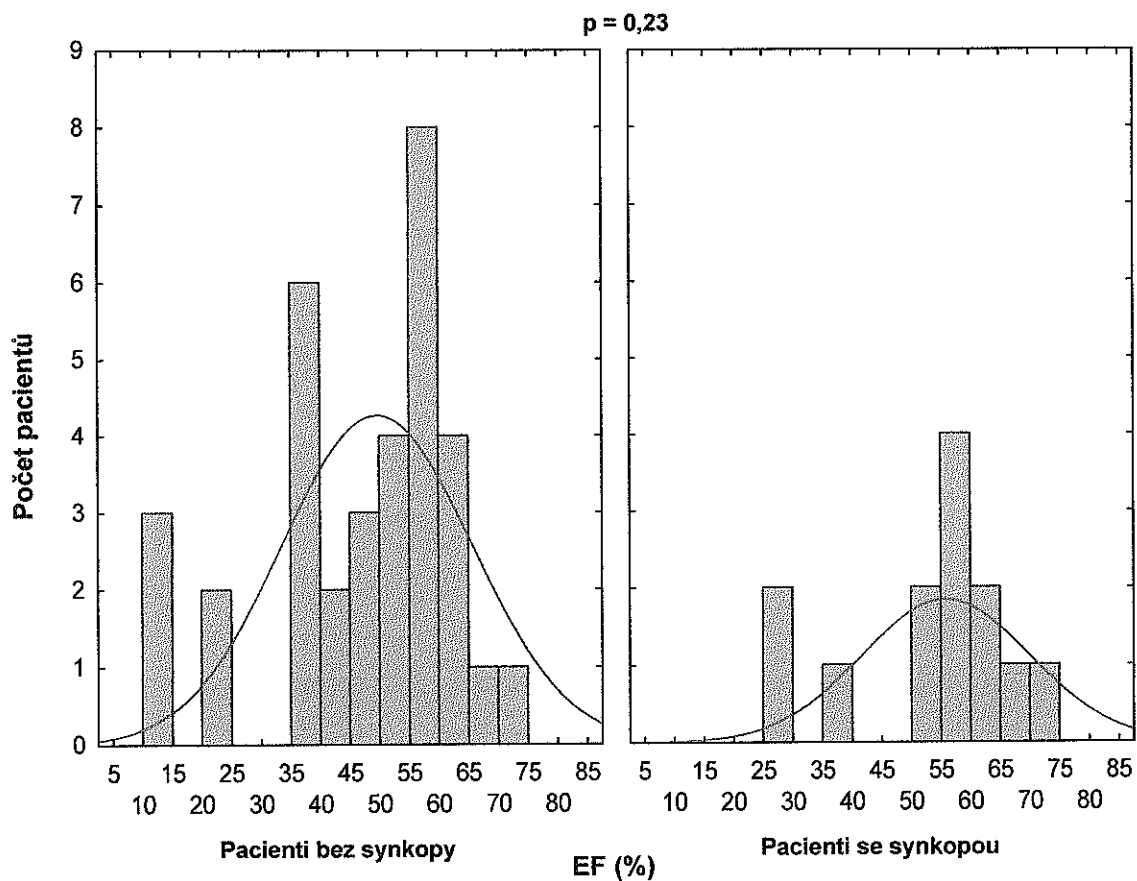
**Graf 24:** Histogram četností rozměrů levé komory srdeční v systole u pacientů se synkopou a bez synkopy během HUTT. Červené křivky znázorňují normální rozložení. Průměrné hodnoty diastolického rozměru levé komory v obou skupinách se významně neliší. *HUTT – head up tilt test, LKs – rozměry levé komory v systole (mm).*



**Graf 25:** Histogram četností rozměrů levé srdeční síně u pacientů se synkopou a bez synkopy během HUTT. Červené křivky znázorňují normální rozložení. Průměrné hodnoty diastolického rozměru levé komory v obou skupinách se významně neliší. *HUTT – head up tilt test, LS – rozměry levé síně srdeční (mm).*



**Graf 26:** Histogram četnosti ejekční frakce levé komory u pacientů se synkopou a bez synkopy během HUTT. Červené křivky znázorňují normální rozložení. Průměrné hodnoty ejekční frakce levé komory v obou skupinách se významně neliší.  
*HUTT – head up tilt test, EF – ejekční frakce levé komory (%)*.



## 6. AMBULANTNÍ MONITOROVÁNÍ EKG

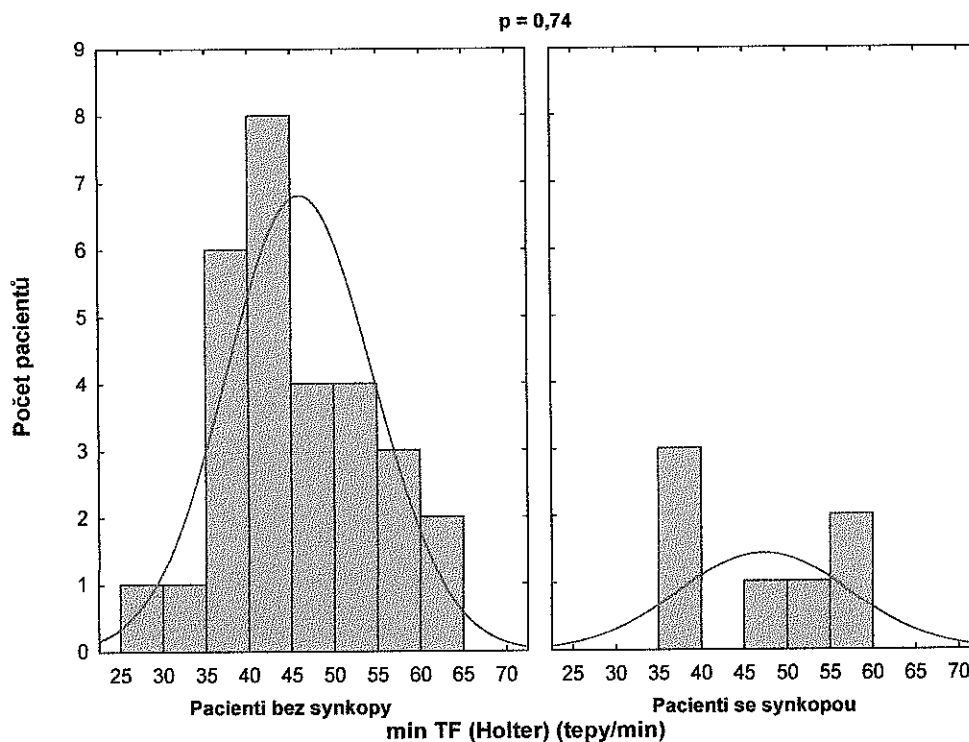
Celkem u 36 pacientů bylo vyhodnoceno Holterovo ambulantní monitorování EKG. Hodnotili jsme maximální, průměrnou a minimální hodnotu tepové frekvence a porovnali jejich vztah mezi skupinou s pozitivním a negativním HUTT. Nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl těchto parametrů mezi oběma skupinami Tab. 11. Histogramy v grafech 27 – 29 znázorňují rozložení četností výskytů tepových frekvencí u obou skupin pacientů.

**Tab. 11:** Holterovo 24 h ambulantní monitorování EKG

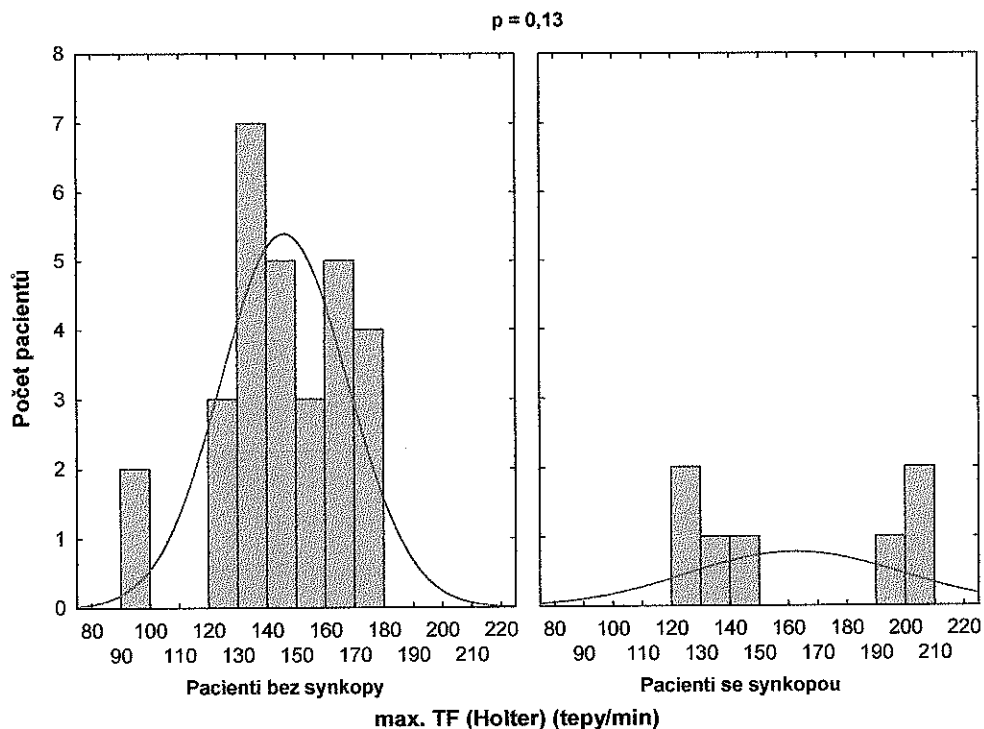
	Index	prům TF	max TF	min TF	TF max/min
<b>Pozitivní HUTT</b>	N	7	7	7	7
	průměr	83	162	47	3.45
	SD	20.39	35.96	9.82	0.42
<b>Negativní HUTT</b>	N	29	29	29	29
	průměr	81	146	46	3.27
	SD	11.41	21.45	8.50	0.68
<b>P-hodnota</b>		0.61	0.13	0.74	0.51

*TF – tepová frekvence (max. – maximální, min. – minimální, prům.– průměrná)*

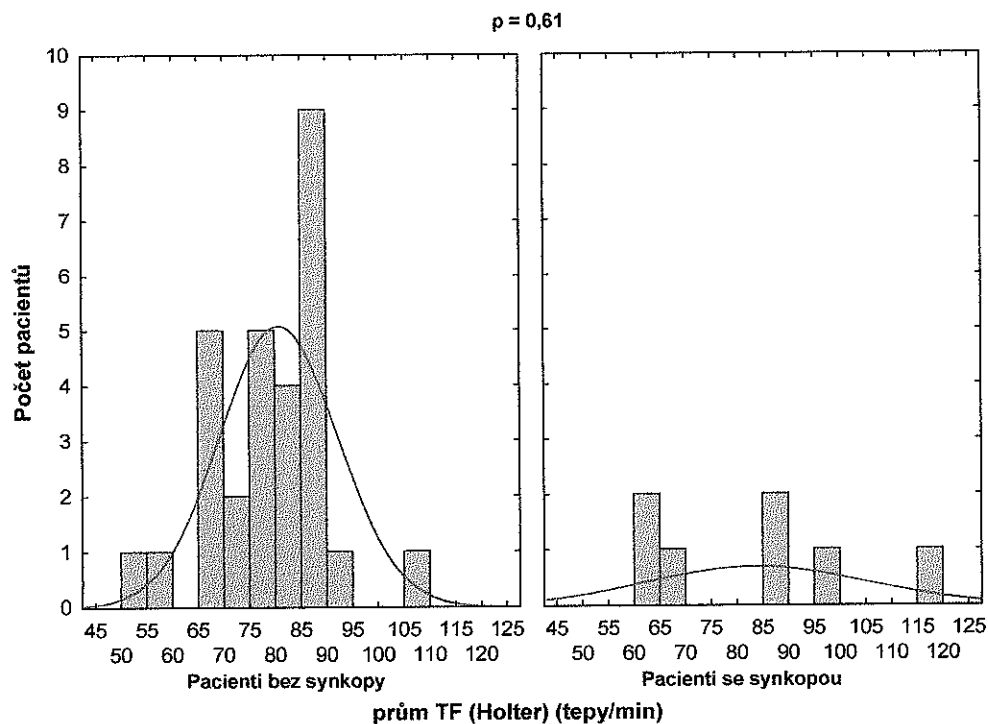
**Graf 27:** Histogram četnosti minimální TF na Holterově 24h EKG u pacientů s a bez synkopy během HUTT. Průměrné hodnoty v obou skupinách se významně neliší.  
*HUTT – head up tilt test, min TF(Holter) – minimální tepová frekvence během Holterova monitorování EKG (tepy/min).*



**Graf 28:** Histogram četnosti maximální TF na Holterově 24h EKG u pacientů s a bez synkopy během HUTT. Průměrné hodnoty v obou skupinách se významně neliší.  
*HUTT – head up tilt test, max TF(Holter) – maximální tepová frekvence během Holterova monitorování EKG (tepy/min).*



**Graf 29:** Histogram četnosti průměrné TF na Holterově 24h EKG u pacientů s a bez synkopy během HUTT. Průměrné hodnoty v obou skupinách se významně neliší.  
*HUTT – head up tilt test, prům TF(Holter) – průměrná tepová frekvence během Holterova monitorování EKG (tepy/min).*



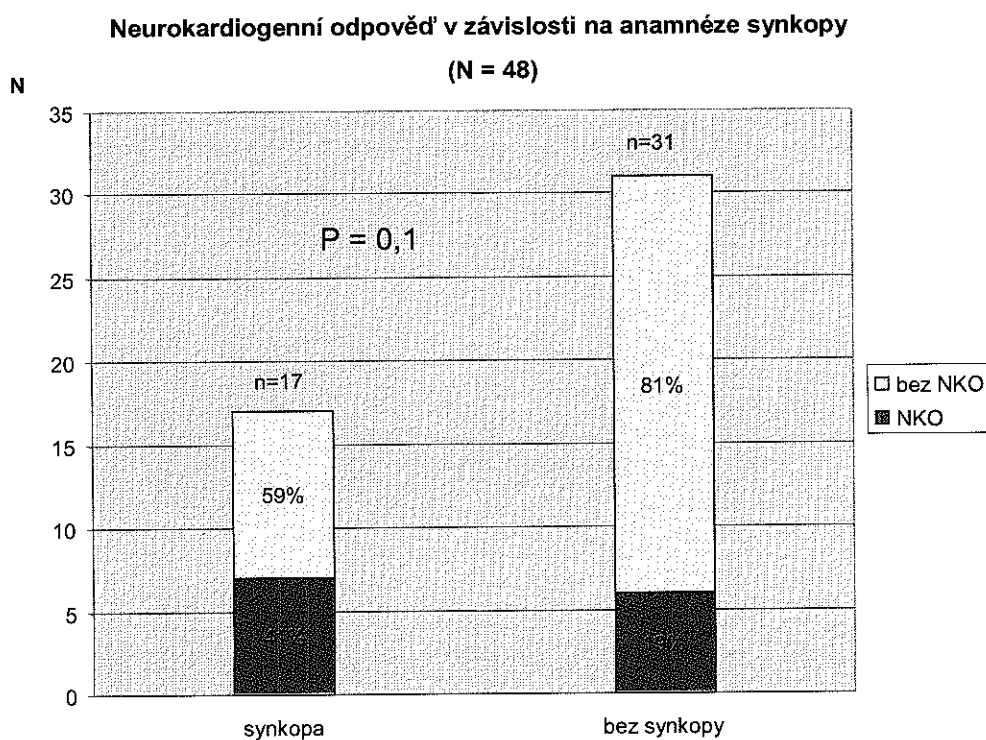
## 7. HYPERSENZITIVNÍ KAROTICKÝ SINUS

U všech pacientů byla v horizontále provedena masáž karotického sinu. V souboru měli celkem 4 pacienti pozitivní masáž karotického sinu (asystolie nad 3s). Ve všech případech šlo tedy o kardioinhibiční odpověď. Z nich 2 pacienti měli pozitivní a 2 negativní průběh HUTT.

## 8. SYNKOPA V ANAMNÉZE A POZITIVNÍ HUTT

Synkopu v anamnéze udávalo celkem 17 pacientů (35 %, 9 žen, 8 mužů). U 17 nemocných s anamnézou synkopy byl pozitivní výsledek HUTT v 7 případech (41 %). U 31 nemocných bez anamnézy synkopy byl pozitivní HUTT v 6 případech (19 %).

**Graf 30:** Výskyt pozitivní odpovědi během HUTT v závislosti na anamnéze synkopy. Nebyl zjištěn statistický vyšší výskyt pozitivního výsledku HUTT u pacientů s anamnézou synkopy, oproti pacientům bez synkopy v anamnéze. *NKO – neurokardiogenní odpověď.*



Pozorovali jsme trend k vyššímu výskytu pozitivního výsledku HUTT u pacientů s pozitivní anamnézou synkopy, oproti pacientům bez synkopy v anamnéze (graf 30). Rozdíl v četnosti pozitivního výsledku HUTT mezi oběma skupinami pacientů však nedosáhl statistické významnosti ( $P = 0,1$ ; Fisherův test).

Četnost dalších anamnesticky zjištěných symptomů u pacientů s permanentní fibrilací síní zařazených do vyšetřovaného souboru ukazuje tabulka 12. Nebyl zjištěn významný rozdíl mezi jednotlivými symptomy a výsledkem HUTT (Fisherův test).

**Tab. 12:** Výskyt symptomů v anamnéze

N = 48	Pozitivní HUTT (n)	Negativní HUTT (n)	$\Sigma$	P
<b>Presynkopy</b>	2	6	8 (17 %)	0,62
<b>Palpitace</b>	6	20	26 (54 %)	0,53
<b>Dušnost</b>	2	13	13 (27 %)	0,18
<b>Oprese</b>	1	9	10 (21 %)	0,24

## V. DISKUSE

### 1. HEMODYNAMICKÉ ZMĚNY BĚHEM HEAD UP TILT TESTU

#### 1.1. NEUROKARDIOGENNÍ (VASOVAGÁLNÍ) ODPOVĚĎ

Mezi symptomy u pacientů s fibrilací síní (FS) patří také synkopy. Kromě arytmiických a jiných synkop se u nemocných s FS mohou vyskytnout neurokardiogenní synkopy vyvolané reflexní odpovědí autonomního nervového systému (*Lok NS, et al. 1998*) (*Brignole M, et al. 1993*). FS ovlivňuje svými hemodynamickými důsledky činnost autonomního nervového systému, proto bychom u nemocných s FS očekávali sklon k vyššímu výskytu neurokardiogenních synkop.

Neurokardiogenní synkopa (NKS) je častým problémem klinické praxe. Řadíme ji mezi tzv. neurálně zprostředkované synkopy. Je to nejčastější typ synkopy a představuje 50–66 % neobjasněných synkop (*Scarabeli CCh, et al. 2004*) (*Kapoor W. 2000*). Obecně se udává, že v populaci se výskyt neurokardiogenní synkopy pohybuje v rozmezí 22–30 % (*Scarabeli CCh, et al. 2004*) (*Kapoor W. 2000*) (*Schnipper JL, et al. 2001*) (*Carey BJ, et al. 2001*). Předpokládá se, že na patofyziologii neurokardiogenní synkopy se podílí autonomní nervový systém (*Lu CC, et al. 2003*) (*Krediet P, et al. 2002*) (*Fenton AM, et al. 2000*)

Pozitivní neurokardiogenní odpověď jsem zjistili u 27 % pacientů (*Lanikova M, et al. 2007*), což odpovídá prevalenci udávané pro běžnou populaci (*Scarabeli CCh, et al. 2004*) (*Schnipper JL, et al. 2001*). Z našeho pohledu by tedy u nemocných s permanentní fibrilací síní nebyla frekvence výskytu neurokardiogenní synkopy vyšší než v běžné populaci. Rovněž *Kazemi et al.* nezjistil významně odlišný výskyt synkopy během HUT u pacientů s fibrilací síní a sinusovým rytmem (*Kazemi B, et al. 2006*).

U všech našich pacientů (průměrný věk  $67,5 \pm 8$  let) byla synkopa hodnocena jako vasodepresorická a nastala  $23 \pm 9,7$  minut po zahájení testu (průměr  $\pm$  SD), medián byl 25 minut. Výskyt vasodepresorické synkopy během HUTT je častěji popisována u starších pacientů, kdežto kardioinhibiční a smíšený spíše u mladších (*Kazemi B, et al. 2006*).

Rozdíl výskytu NKS mezi skupinami žen a mužů nedosáhl statistické významnosti. Také v literatuře jsou známa data, jež neshledala rozdílný výskyt neurokardiogenní synkopy mezi pohlavím (*Kazemi B, et al. 2006*) (*Soteriades ES, et al. 2002*)

Otázkou zůstává, zda fibrilace síní sama o sobě mohla ovlivnit průběh testu na nakloněné rovině. Je známo, že autonomní nervový systém hraje důležitou roli, jak při vzniku fibrilace síní, tak při neurokardiogenní synkopě (*Ingemansson MP, et al. 1998*)



(White CM, et al. 2000) (Zaqqa M, et al. 2000) (Lok NS, et al. 1998) (Brignole M, et al. 1993). Bylo také zjištěno, že k persistenci arytmiie může, kromě remodelačních změn v síni, přispět také zvýšená aktivita sympatiku nebo parasympatiku (Ingemansson MP, et al. 1998). Shirayama et al. vyslovili názor, že fibrilace síní může aferentně akcentovat vagově navozenou vasodepresorickou reakci (Shirayama T, et al. 2002). V našem souboru pacientů s permanentní fibrilací měli všichni vasodepresorickou odpověď, což by mohlo vést k závěru, že pacienti s permanentní fibrilací síní nemají vyšší riziko neurokardiogenní synkopy, ale častěji se u nich vyskytuje vasodepresorický typ odpovědi.

Příliš malý soubor pacientů s permanentní fibrilací síní je limitací, která do jisté míry brání jednoznačným závěrům stran incidence neurokardiogenní synkopy. Důležitým faktorem je jistě také věk, polymorbidita a medikace pacientů. Takže k jednoznačnému stanovení vlivu autonomního nervového systému na neurokardiogenní synkopu u nemocných s permanentní fibrilací síní by bylo za potřebí vyšetření vysoce selektivní skupiny jedinců bez dalších přidružených vlivů na možný mechanismus synkopy. Naším cílem však bylo zhodnocení výskytu neurokardiogenní synkopy u reálných pacientů s permanentní fibrilací síní, a proto byla také ponechána chronická mediace.

## 1.2. ZMĚNY KREVNÍHO TLAKU A PULZU PO VERTIKALIZACI

U pacientů s fibrilací síní dochází díky ztrátě síňového příspěvku ke snížení minutového srdečního výdeje, a to o 10–30 %, přičemž k výraznějšímu poklesu dojde u pacientů s již předem porušenou systolickou funkcí levé komory srdeční (Crawford H, et al. 2004) (Rawles JM. 1990). Zvýšená tepová frekvence dokáže částečně kompenzovat tyto hemodynamické změny. Zdá se tedy, že tachykardie u fibrilace síní má obvykle pozitivní efekt, zabraňuje výraznému poklesu srdečního výdeje. Nicméně příliš rychlá a navíc nepravidelná srdeční frekvence naopak způsobí snížení minutového srdečního výdeje (Rawles JM. 1990). Je zřejmé, že k udržení maximálního minutového srdečního výdeje u pacienta s fibrilací síní je potřeba optimální kontroly srdeční frekvence. Současná doporučení pro fibrilaci síní udávají jako optimální tepovou frekvenci v klidu mezi 60–80/min a 90–115/min při střední zátěži (Fuster V, et al. 2006). Rawles, ve své práci zabývající se optimální kontrolou komorové odpovědi u pacientů s fibrilací síní, došel k závěru, že hodnota klidové tepové frekvence kolem 90 tepů/min se pohybuje v oblasti, kdy dochází k nejmenšímu poklesu srdečního výdeje. Hodnota klidové frekvence 140 tepů/min a více pak byla z hlediska minutového srdečního výdeje považována ze jednoznačně

nevyhovující (*Rawles JM. 1990*). Při zátěži by se pak optimální komorová odpověď měla řídit hodnotou maximálního srdečního výdeje při dané frekvenci komor.

V našem souboru jsme porovnávali klidové tepové frekvence u nemocných se synkopou a bez synkopy během HUTT a sledovali, zda by vyšší tepové frekvence na začátku testu mohla mít vliv na výsledek HUTT. Nejistili jsme statisticky významnou odlišnost klidových tepových frekvencí v obou skupinách ( $p=0,30$ ). Průměrné hodnoty klidových tepových frekvencí byly u pacientů s pozitivním HUTT 86 tepů/min, u pacientů s negativním HUTT 76 tepů/min. Maximální klidová tepová frekvence nedosáhla 120/min ani v jedné skupině. Je možné, že u pacientů nebyl srdeční výdej alterován již na začátku testu příliš rychlou srdeční frekvencí a tak počáteční hodnota tepové frekvence neměla vliv na průběh testu.

Rovněž je známo, že dlouhodobě zvýšená tepové frekvence u nemocných s fibrilací síní (obvykle nad 130/min) vede během několika měsíců k dysfunkci levé komory charakterizované její globální hypokinesou a dilatací. Tento stav je nazýván tachykardickou kardiomyopatií, která je často plně reverzibilní při návratu k optimální komorové odpovědi (*Packer DL, et al. 1986*) (*Nerheim P, et al. 2004*) (*Khasnis A, et al. 2005*) (*Nakazato Y. 2002*).

U 36 pacientů bylo vyhodnoceno ambulantní 24h monitorování EKG. Průměrná tepová frekvence u pacientů se synkopou během HUTT byla 83 tepů/min, u pacientů synkopy během HUTT pak 81 tepů/min. Nebyl nalezen statisticky významný rozdíl mezi oběma skupinami ( $p=0,61$ ), přičemž statistická významnost mezi těmito skupinami nebyla rovněž zjištěna při porovnání maximální TF a minimální TF ( $P = 0,13$  resp.  $P = 0,74$ ).

Ani jeden z pacientů neměl během Holterova monitorování průměrnou TF  $\geq 130$  tepů/min. Pokud by tento trend odpovídal dlouhodobé kontrole komorové odpovědi nebyli by pacienti vystaveni riziku vzniku tachykardické kardiomyopatie a zhoršení srdečních hemodynamických funkcí.

Ve studii AFFIRM (The Atrial Fibrillation Follow – Up Investigation of Rhythm Management) byla za adekvátní komorovou odpověď stanovena hodnota průměrné tepové frekvence za 24h ambulantního Holterova monitorování  $\leq 100$  tepů/min (*Olshansky B, et al. 2004*). V našem souboru mělo (z 36 vyhodnocených 24h Holterových EKG monitorování) 34 (94 %) pacientů tepovou frekvenci  $\leq 100$  tepů/min, z nich 6 (18 %) pacientů mělo pozitivní HUTT. Převážná většina monitorovaných pacientů tedy měla poměrně dobře kontrolovanou komorovou odpověď.

Srovnali jsme rovněž klidové hodnoty systolického a diastolického krevního tlaku. Nebyl nalezen statisticky významný rozdíl mezi skupinou s pozitivním a negativním průběhem HUTT ( $P = 0,78$  resp.  $P = 0,73$ ).

## 2. ANALÝZA PRŮBĚHU ORTOSTATICKÉHO TESTU, HUTT A JEJICH VZÁJEMNÝ VZTAH

Ortostatická hypotenze je definována jako pokles systolického krevního tlaku o 20mmHg a více nebo pokles systolického krevního tlaku (TK) pod 90 mmHg nezávisle na přítomnosti symptomů a to během 3min. monitorace TK po postavení z 5 min, klidu v leže (*Brignole M, et al. 2004*). Dle American Autonomic Society je pak definice ortostatická hypotenze rozšířena ještě o možnost poklesu diastolického krevního tlaku o více jak 10 mmHg (*Grubb BP, et al. 1998*). Ortostatická hypotenze je způsobena nedostatečnou odpovědí autonomního nervového systému vedoucí k nedostatečnému vasokonstrikčnímu reflexu (*Sutton R, et al. 1995*). Nejčastěji je vyvolána změnou polohy ze sedu či z lehu do postavení s náhlým prudkým poklesem arteriálního krevního tlaku (*Brignole M, et al. 2004*). Ortostatická hypotenze se vyskytuje asi u 5 % populace, u 7–17 % pacientů v akutní péči a je častější u starších jedinců (*Frishman WH, et al. 2003*). Udává se, že ortostatická hypotenze může být u zdravé starší asymptomatické populace diagnostikována až ve 30 % (*Caird FI, et al. 1973*).

Protrahovaná ortostatická hypotenze může hrát roli ve spuštění vasovagální reakce. Tato skutečnost byla také popsána v práci Gaggioli et al (*Gaggioli G, et al. 1997*). V našem souboru mělo 35 (73 %) pacientů pozitivní ortostatický test. Z těchto 35 nemocných mělo synkopu během HUTT 12 (34 %) pacientů, přičemž celkově v souboru 48 pacientů mělo 13 pacientů pozitivní HUTT. Většina našich pacientů tedy měla pozitivní ortostatický test, rozdíl v četnosti výskytu synkopy během HUTT u nemocných s pozitivním a negativním ortostatickým testem (34 % vs 7,7 %) však nedosáhl statistické významnosti ( $P = 0,08$ ). Nicméně průběh ortostatického testu u pacientů se synkopou během HUTT vykazoval signifikantní pokles systolického i diastolického krevního tlaku oproti pacientům bez synkopy, jak je zřejmé z grafů 13 a 14. Vývoj ortostatického testu tedy do značné míry predikoval pozitivitu HUTT a schopnost predikce je vyšší u procentní změny diastolického krevního tlaku než u procentní změny systolického krevního tlaku ( $P < 0,0001$ , resp.  $P < 0,01$ , t-test).

Poměrně velké procento vyšetřovaných mělo pozitivní ortostatický test, k čemuž mohl přispět celkově vyšší věk vyšetřovaných pacientů. Rovněž je známo, že u starších nemocných může k ortostatické hypotenzi a následné synkopě přispět medikace a přidružená onemocnění, jako primární dysfunkce autonomního nervstva, sekundární autonomní dysfunkce (diabetes), Parkinsonova choroba, multisystémová atrofie (*Brignole M, et al. 2001*) (*Lewis A, et al. 1985*). Tyto faktory tedy mohly mít vliv i na vyšetřovaný soubor pacientů (ze 14 nemocných s diabetem mělo 10 pozitivní ortostatický test).

Brignole et al ve své práci rozlišuje 2 základní typy vasovagální odpovědi při HUTT. Klasickou vasovagální, charakterizovanou kompletní reflexní kompenzační adaptací na vertikalizaci a tedy zachovalou normální funkcí baroreflexních mechanismů. Nástup této vasovagální reakce není predikovatelný dle změn tepové frekvence ani krevního tlaku. Jakmile dojde ke spuštění vasovagální reakce (náhlý pokles krevního tlaku a pulzu, krátce může dojít k nárůstu tepové frekvence), synkopa se dostaví během několika minut (cca 5 min.) (*Brignole M, et al. 2000*). Tento typ je charakteristický pro mladé zdravé jedince a je presentován jako nadměrná reakce autonomního nervového systému na různé stimuly (*Scarabeli CCh, et al. 2004*) (*Brignole M, et al. 2000*).

Druhým typem byla tzv. dysautonomní reakce charakterizovaná nemožností dosáhnout vyváženého stavu reflexní adaptací krevního tlaku na vertikalizaci, a tedy porušenou funkci baroreflexního mechanismu, či jeho cílových orgánů (srdce, cévy). Dochází zde k pomalému, ale progresivnímu poklesu krevního tlaku a tepové frekvence, přičemž v presynkopální fázi může dojít k lehkému nárůstu tepové frekvence (méně než u klasického typu), krevní tlak klesá pozvolna (*Brignole M, et al. 2000*). Dysautonomní vasovagální reakce se vyskytuje převážně u starších pacientů s přidruženými chorobami a pro sníženou schopnost adaptace na zevní podněty je označována jako hyposensitivní autonomní dysfunkce (*Brignole M, et al. 2000*).

V našem souboru bylo všech 13 pozitivních odpovědí během HUTT hodnoceno jako vasodepresorická reakce (typ 3 dle VASIS viz úvod) (*Brignole M, et al. 2001*).

Na základě analýzy změn krevního tlaku během HUTT u pacientů se synkopou došlo k postupné akceleraci poklesu krevního tlaku vždy v intervalech -10 až -5 min a -5 min až 0 min před synkopou. Přičemž k nejvýraznějšímu poklesu došlo v převážné většině případů 5 min. před synkopou. To znamená, že presynkopální fáze trvala maximálně 10 min. V našem souboru došlo po vertikalizaci k relativní stabilizaci krevního tlaku u skupiny s pozitivním i negativním HUTT a průběh HUTT byl tedy podobný až do momentu 10 až 5 resp. 5 až 0 minut před synkopou, kdy byl zaznamenán signifikantní pokles systolického

krvního tlaku u pacientů se synkopou. Během vertikalizace jsme rovněž zaznamenali signifikantní nárůst tepové frekvence. Tyto výsledky naznačují, že pacienti v našem souboru měli poměrně zachovalou funkci baroreflexních mechanismů.

Zabývali jsme se ale také analýzou rozdílů hodnot krevních tlaků v 5 minutových intervalech u všech nemocných během HUTT a snažili jsme se zjistit, do jaké míry se vývoj krevních tlaků bezprostředně před synkopou liší od výsledků získaných od nemocných bez synkopy kdykoli během testu. Ukázalo se, že pokles systolického krevního tlaku o 12 mmHg do jisté míry predikuje synkopu (sensitivita 69 %, specificita 84 %). Tedy pokles o 12 mmHg během HUTT v jakémkoli intervalu 5min. představuje již poměrně značné riziko synkopy. Přičemž poměrně dobrá je v tomto případě specificita, kde k falešně pozitivnímu výsledku dojde pouze v 16 % případů. Tato skutečnost by ale mohla poukazovat na určitou labilitu kompenzatorních mechanismů

Ortostatická hypotenze stejně jako dysautonomní vasovagální reakce jsou způsobeny dysfunkcí baroreflexního mechanismu autonomního nervového systému (*Sutton R, et al. 1995*) (*Brignole M, et al. 2000*), jsou typické pro starší pacienty s přidruženými chorobami, užívající celou řadu léků (*Brignole M, et al. 2000*) (*Brignole M, et al. 2001*) (*Lewis A, et al. 1985*), navíc fibrilace síní prostřednictvím vagu prohlubuje abnormální vasodepresorickou reakci (*Shirayama T, et al. 2002*). Došli jsme k závěru, že na neurokardiogenní vasodepresorické odpovědi během HUTT u pacientů s permanentní fibrilací síní s ponechanou chronickou medikací se může podílet ortostatická hypotenze, přičemž výsledek ortostatického testu v našem souboru predikoval výsledek HUTT.

Určitou limitací je, že hodnoty krevního tlaku a pulzu byly vyhodnocovány ve 2 minutových intervalech nikoli kontinuálně stah od stahu, jako např. v práci Brignoleho. Proto změny krevního tlaku během HUTT se mohou částečně lišit, k čemuž jistě přispívá také přítomnost arytmií.

### 3. VLIV MEDIKACE NA PRŮBĚH HUTT

Permanentní fibrilace síní je arytmií především starších pacientů, kteří mají velice často další přidružená onemocnění. Pravidelná medikamentózní terapie je nezbytná pro správnou kompenzaci těchto onemocnění. Na druhou stranu některé léky mohou mít nežádoucí vedlejší účinky jako např. ortostatickou hypotenzi, synkopu. V klinické praxi se obecně mezi tyto léky řadí vasodilatancia (*Aronow WS, et al. 1994*) (*Davidson E, et al. 1989*). Mezi tyto léky jistě patří inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI),

nitráty s dlouhodobým účinkem, kalciové blokátory (Ca blokátory) a diuretika, jež jsou široce užívanou medikací u hypertoniků a kardiologických pacientů (*Aronow WS, et al. 1994*) (*Davidson E, et al. 1989*).

Nicméně je známo, že ortostatická hypotenze se, bez ohledu na medikaci, vyznačuje vyšší prevalencí u starší populace (*Caird FI, et al. 1973*), proto není zcela jednoduché posoudit přímý vztah mezi mechanismem ortostatické hypotenze, synkopou a medikací. Léky vyvolaná ortostatická hypotenze, se ale může manifestovat pouze za určitých podmínek, což naznačuje komplexní mechanismus, do něhož je zapojena také funkce autonomního nervového systému (*Gaggioli G, et al. 1997*).

Germano at al. se zabývali přímo vlivem chronické vasodilatační terapie na vznik vasovagální synkopy. Do studie byli zahrnuti nemocní s terapií ACEI, diuretiky, Ca blokátory a nitráty s dlouhodobým účinkem. Autoři došli k závěru, že chronická vasodilatační terapie zvyšuje náchylnost k vasovagální synkopě, a to na podkladě nedostatečné reakce kompenzatorních mechanismů (*Gaggioli G, et al. 1997*).

V našem souboru nemocných jsme se rovněž zaměřili na vliv chronické medikamentózní terapie na průběh HUTT. Do skupiny léků, kterou jsme hodnotili, byl zařazen ACEI, beta blokátor, diuretikum, Digoxin, amiodaron, verapamil. Až na amiodaron jsme ani v jednom případě nezjistili statisticky významnou diferenci mezi skupinou s pozitivním a negativním HUTT. V případě amiodaronu je interpretace jistě obtížná. Nejsou nám známa literární data zabývající se vztahem amiodaronu k výsledku HUTT. V našem případě se amiodaron ve skupině u pacientů s pozitivním HUTT se nevyskytl ani v jednom případě, u pacientů s negativním HUTT, pak v 7 případech. Do jisté míry tedy mohlo jít o náhodný výskyt, a to s ohledem na počet případů v souboru a jeho velikost.

Obecně z dat Framingham Heart Study vyplývá, že pacienti užívající kardiální medikaci mají vyšší riziko synkopy (*Chen L, et al. 2000*). Z pohledu našich výsledků, by medikace neměla zásadní vliv na výsledek HUTT.

Hlavní limitací je samozřejmě velikost souboru. Dále nutno podotknout, že někteří pacienti užívali kombinaci léků a analýza jednotlivých kombinací by vzhledem k velikosti souboru nebyla účelná.

#### 4. PŘIDRUŽENÁ ONEMOCNĚNÍ

Výskyt přidružených onemocnění, včetně dysfunkce levé komory, shrnuje tabulka 7. Neprokázali jsme statisticky významný vliv přidružené choroby na průběh HUTT. Arteriální hypertenze byla nejčastější komorbiditou u pacientů s permanentní fibrilací síní, vyskytla se v 81 % případů. Celkem 66 % pacientů, ze 47 nemocných, u kterých bylo provedeno echokardiografické vyšetření, mělo dobrou systolickou funkci levé komory. V ostatních případech (ischemická choroba srdeční, diabetes mellitus, hyperlipoproteinémie) byl výskyt u méně jak poloviny pacientů. Nejméně častou pak byla cévní mozková příhoda, u 3 (6,3 %) pacientů.

Obecně je cévní mozková příhoda nebo TIA považována za pozitivní prediktor synkopy. Bylo zjištěno, že pacienti s anamnézou cévní mozkové příhody mají více jak 2,5 – krát vyšší riziko synkopy (*Chen L, et al. 2000*) (*Brignole M, et al. 2001*).

Existuje několik studií, které se zabývaly vlivem vysokého krevního tlaku na synkopu.

V roce 2002 byla prezentována populační studie, ve které mělo 59,8 % pacientů se synkopou arteriální hypertenzi a 53,9 % těchto pacientů mělo vasovagální typ synkopy (*Soteriades ES, et al. 2002*). Z databáze Framinghamské studie byla přítomnost arteriální hypertenze nezávislým prediktorem synkopy (odds ratio =1,46;95% confidence interval, 1,14–1,88) (*Chen L, et al. 2000*). Baron –Esquivias et al provedli jako první studii sledující vliv arteriální hypertenze na průběh testu na nakloněné rovině u pacientů se synkopou (*Baron-Esquivias G, et al. 2006*). Celkem 338 pacientů bylo rozděleno do skupiny s arteriální hypertenzí (pacienti se systolickým tlakem > 140 mmHg nebo diastolickým tlakem > 90 mmHg, či pacienti užívající antihypertenzní medikaci) a do skupiny bez arteriální hypertenze. Nebyl zjištěn rozdíl v procentuálním výskytu pozitivního HUTT u pacientů s arteriální hypertenzí oproti nemocným bez arteriální hypertenze. Jediným rozdílem byl vyšší procentuální výskyt vasodepresorické synkopy u pacientů s arteriální hypertenzí a nižší výskyt čisté kardioinhibiční synkopy (*Baron-Esquivias G, et al. 2006*). V našem souboru pacientů s permanentní fibrilací síní jsme rovněž nezjistili signifikantní rozdíl v pozitivitě HUTT u nemocných s a bez arteriální hypertenze. Všichni nemocní s pozitivním HUTT měli vasodepresorickou odpověď. Zda častější výskyt vasodepresorické synkopy je skutečně příznačný pro pacienty s arteriální hypertenzí není možno v tuto chvíli jednoznačně říci a bude potřeba dalších studií s větším počtem pacientů.

U pacientů s kardiovaskulárním onemocněním nebylo nalezeno vyšší riziko synkopy dle Framingham heart study, také Kazemi et al. a Soteriades et al. nenašli vyšší riziko synkopy u těchto nemocných (*Chen L, et al. 2000*) (*Kazemi B, et al. 2006*) (*Soteriades ES, et al. 2002*). Je známo, že pacienti s kardiální synkopou mají vyšší mortalitu než nemocní bez kardiálního postižení či synkopou nejasné příčiny. Nicméně je rovněž známo, že tito nemocní nemají vyšší mortalitu než stejná skupina se stejným srdečním postižením (*Kapoor W, et al. 1996*). V našem souboru jsme rovněž nezjistili rozdíl ve výsledku HUTT u pacientů s a bez ischemické choroby srdeční.

Přítomnost diabetu mellitu u pacientů jsme považovali za možný rizikový faktor pro synkopální odpověď během HUTT a to vlivem časté přítomnosti autonomní neuropatie a ortostatické hypotenze u těchto nemocných (*Chen L, et al. 2000*) (*Vinik AI, et al. 2003*) (*Pfeifer MA, et al. 1984*) (*Ziegler D, et al. 192*) (*Kennedy WR, et al. 1995*). Nezjistili jsme však statisticky významný rozdíl mezi diabetiky s pozitivním a negativním průběhem HUTT. Tento výsledek může být jistě ovlivněn velikostí souboru, ale otázkou je rovněž u kolika z našich nemocných již byla autonomní neuropatie plně rozvinuta.

Obecně bylo zjištěno vyšší riziko synkopy u diabetických nemocných (*Chen L, et al. 2000*). Tato data se vztahují na obecný výskyt synkopy, a tedy zde mohou být zahrnuty případy synkop např. při hypoglykemiích, takže tato data nemůžeme přímo porovnat s naším zjištěním.

Na výsledek HUTT vyšetřených pacientů s fibrilací síní mohla mít vliv do jisté míry také chronická medikace, zejména pak kombinace léků u jednotlivých pacientů a v neposlední řadě velikost souboru, což považujeme za limitaci těchto výsledků.

## 5. ECHOKARIOGRAFICKÉ PARAMETRY

Fibrilace síní způsobuje strukturální remodelaci myokardu (*Fuster V, et al. 2006*) (*Nattel S, et al. 2005*) (*Unverferth DV, et al. 1984*). U pacientů s permanentní fibrilací síní může po určité době trvání arytmiie dojít k nárůstu rozměrů pravé i levé srdeční síně (*Fuster V, et al. 2006*). Rovněž příliš rychlá frekvence komor vede k dysfunkci levé komory a tedy poklesu její ejekční frakce (*Packer DL, et al. 1986*) (*Nerheim P, et al. 2004*).

Echokardiografické vyšetření se často používá jako skrínigová metoda u pacientů s epizodou synkopy. Přestože ultrazvukové vyšetření srdce má samo o sobě v případě synkopy nízkou diagnostickou výpovědní hodnotu, je důležitou metodou odhalující



strukturální srdeční onemocnění a může přispět ke stratifikaci rizika. Mezi srdeční onemocnění, se kterými může být synkopa spojena, patří kardiomyopatie s jasnými epizodami srdečního selhání, systolická dysfunkce (zejména ejekční frakce levé komory pod 40 %), ischemická kardiomyopatie v souvislosti s akutním infarktem myokardu, arytmogenní kardiomyopatie, hypertrofická kardiomyopatie, srdeční tumory, obstrukce výtokové traktu, plicní embolie, aortální disekce, vrozené srdeční vady (*Brignole M, et al. 2001*)

Vyhodnotili jsme echokardiografické parametry 47 nemocných v našem souboru a porovnali skupinu s pozitivním a negativním HUTT (viz Tab. 9,10). Nezjistili jsme statisticky významný rozdíl průměrných hodnot těchto parametrů mezi oběma skupinami.

Předpokládali jsme možný vliv rozměrů dolní duté žíly na synkopy, jakožto parametru vypovídajícího o náplni kapacitního řečiště. Příliš nízká náplň by znamenala volumovou depleci, která může přispět k synkopě (*Brignole M, et al. 2001*).

Rozměr dolní duté žíly vykazoval nejvyšší tendenci k rozdílu mezi skupinami. Pacienti se synkopou měli o něco vyšší průměrnou hodnotu rozměru dolní duté žíly (22,1 vs 19,8). Normální rozměr dolní duté žíly je kolem 21mm, pacienti s pozitivním HUTT měli průměrnou hodnotu 22,13mm. Vyšší hodnoty se mohou vyskytovat u srdečního selhání. Nicméně ani u pacientů s dysfunkcí levé komory jsme neshledali vyšší výskyt synkopy. Navíc u nemocných s pozitivním HUTT byla průměrná hodnota ejekční frakce levé komory vyšší než u pacientů bez synkopy během HUTT. Všichni pacienti měli v průměru dilatovanou levou síň, která ale rovněž neměla vliv na výsledek HUTT. Echokardiografické parametry neměly prediktivní hodnotu pro synkopy v našem souboru.

## 6. SYNDROM HYPERSENZITIVNÍHO KAROTICKÉHO SINU

Standardní součástí HUTT protokolu je také masáž karotického sinu, a to po vyloučení šelestů nad karotickými tepnami. Pozitivní hypersenzitivní karotický sinus je vzácný před 40 rokem života, prevalence se zvyšuje s věkem a přidruženými chorobami (kardiovaskulárními, cerebrovaskulárními, neurodegenerativními). U starších pacientů se synkopou, pády, závratěmi se udává jeho výskyt až ve 45 % (*O'Mahoney D. 1995*).

Syndrom hypersenzitivního karotického sinu je definován jako synkopa nebo presynkopa způsobená reflexní hypotenzí, bradykardií při podráždění karotického sinu (*Scarabelli CCh, et al. 2004*). Rozlišují se 3 typy odpovědi. Kardioinhibiční (asystolie delší jak 3 sekundy), vasodepresorická (pokles systolického krevního tlaku o více než 50 mmHg

a smíšený jako kombinace hypotenze a asystolie (*Scarabeli CCh, et al. 2004*) (*Brignole M, et al. 2001*).

V našem souboru byla masáž karotického sinu pozitivní ve 4 případech. U všech se jednalo o kardioinhibiční typ, který však neměl výraznější symptomy. Z těchto čtyřech nemocných 2 měli pozitivní HUTT, během něhož však došlo k vasodepresorické reakci, nikoli kardioinhibiční. Je zjevné, že na synkopy ve vyšším věku mohou mít komplexní charakter, na kterém se mohou podílet odlišné mechanismy spolu s různým stupněm dysfunkce autonomního nervového systému (*Zaidi A, et al. 2000*) (*Kapoor W, et al. 1986*) (*Brignole M, et al. 2001*).

## 7. ANAMNÉZA SYNKOPY JAKO PREDIKTOR POZITIVNÍHO HUTT

Head up tilt test je široce používán k diagnostice synkopy nejasné etiologie a je diagnostickou metodou k verifikaci neurokardiogenní synkopy (*Kazemi B, et al. 2006*). Zaměřili jsme se na otázku, zda anamnestický údaj synkopy má prediktivní hodnotu pozitivního HUTT.

V našem souboru synkopy v anamnéze udávalo celkem 17 pacientů (35 %, 9 žen, 8 mužů). U 17 nemocných s anamnézou synkopy byl pozitivní výsledek HUTT v 7 případech (41 %). U 31 nemocných bez anamnézy synkopy byl pozitivní HUTT v 6 případech (19 %).

Pozorovali jsme trend k vyššímu výskytu pozitivního výsledku HUTT u pacientů s pozitivní anamnézou synkopy, oproti pacientům bez synkopy v anamnéze. Rozdíl v četnosti pozitivního výsledku HUTT mezi oběma skupinami pacientů však nedosáhl statistické významnosti ( $P = 0,1$ ; Fisherův test).

Z dalších sledovaných anamnestických symptomů viz Tab. 12 se ve vyšetřeném souboru nejčastěji vyskytly palpitace a to v 54 % případů, nejméně časté byly presynkopy (17 %). Rovněž v těchto případech nebyla zjištěna prediktivní hodnota pro výsledek HUTT. K podobným závěrům dospěl *Kazemi et al.*, jež hodnotil 640 pacientů a nezjistil prediktivní hodnotu HUTT v pohlaví, symptomech v anamnéze (presynkopy, synkopy), základním srdečním rytmu, koronárním postižení ani v pohlaví (*Kazemi B, et al. 2006*).

Za limitaci považujeme fakt, že v našem souboru pacientů je celá řada nemocných s dalšími přidruženými chorobami, u nichž se některé symptomy mohou shodovat se symptomy u fibrilace síní. Přestože jsme se snažili anamnestická data ve vztahu k arytmií pečlivě odebrat, nemůžeme vyloučit, že zde vždy nebyla jednoznačná souvislost s arytmií.

## VI. ZÁVĚR

Synkopy patří do symptomatologie fibrilace síní a mohou mít v některých případech za následek vážná poranění. Zaměřili jsme se na výskyt neurokardiogenní synkopy během HUTT u pacientů s permanentní fibrilací síní. V našem souboru pacientů se synkopa během HUTT vyskytla u 27 %, což odpovídá prevalenci v běžné populaci. Rovněž jsme nezaznamenali rozdíl v pohlaví u pozitivního výsledku HUTT.

Všichni pacienti v našem souboru měli vasodepresorický typ synkopální odpovědi. Také na podkladě literárních údajů se zdá, že fibrilace síní může aferentně akcentovat vagově navozenou vasodepresorickou reakci.

Medikace, až na amiodaron, echokardiografické parametry a přidružená onemocnění neměla vliv na průběh testu na naklonění rovině. Nejčastější komorbiditou pacientů s permanentní fibrilací síní byla arteriální hypertenze, u které je rovněž v literatuře popsán častější výskyt vasodepresorické synkopy.

Průměrný věk našeho souboru byl  $67,5 \pm 8$  let, přičemž vasodepresorický typ neurokardiogenní synkopy je častější u starší populace.

Neurokardiogenní synkopa se nevyskytuje častěji u pacientů s permanentní fibrilací síní, ale u těchto nemocných je častější výskyt vasodepresorické synkopální odpovědi, jako sub typu neurokardiogenní synkopy, na které se může podílet arytmie, arteriální hypertenze a věk pacientů.

Nemocní s permanentní fibrilací síní a pozitivní anamnézou synkopy neměli statisticky prokázány vyšší výskyt pozitivního výsledku HUTT.

Pacienti s permanentní fibrilací síní měli relativně zachovalou funkci baroreflexních kompenzačních mechanismů, po vertikalizaci došlo významnému vzestupu tepové frekvence a stabilizaci krevního tlaku. Synkopa nastala  $23 \pm 9,7$  minut po zahájení testu (průměr  $\pm$  SD). Presynkopální fáze trvala maximálně 10 minut. Analýzou 5min. intervalů během HUTT jsme zjistili, že prediktorem synkopy během HUTT u pacientů s permanentní fibrilací síní byl pokles systolického krevního tlaku o 12 mmHg (sensitivita 69 %, specificita 84 %). Tato skutečnost současně poukazuje na určitou labilitu kompenzačních mechanismů u těchto nemocných.

Rozdíl v četnosti výskytu synkopy během HUTT u nemocných s pozitivním a negativním ortostatickým testem (34 % vs 7,7 %) nedosáhl statistické významnosti ( $P = 0,08$ ). Avšak průběh ortostatického testu ve smyslu změn systolického a diastolického krevního tlaku předikoval výsledek HUTT. Došli jsem k závěru, že na neurokardiogenní

vasodepresorické odpovědi během HUTT u pacientů s permanentní fibrilací síní s ponechanou chronickou medikací se může podílet ortostatická hypotenze, přičemž průběh ortostatického testu v našem souboru předikoval výsledek HUTT.

Klidová tepová frekvence a klidová hodnota krevního tlaku neměly vliv na průběh HUTT.

Na základě výsledků Holterova 24h monitorování EKG neměla maximální, minimální a průměrná TF u pacientů s permanentní fibrilací síní vliv na výsledek HUTT. 94 % monitorovaných pacientů mělo dobře kontrolovanou komorou odpověď.

## VII. SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

ACEI	angiotenzin konvertující enzym inhibitor
AFFIRM	The Atrial Fibrillation Follow Up Investigation of Rhythm Management Study
AH	arteriální hypertenze
ANS	autonomní nervový systém
APD	doba trvání akčního potenciálu
AV	atrioventrikulární
CMP	cévní mozková příhoda
DDŽ	dolní dutá žíla
DM	diabetes mellitus
DTK	diastolický krevní tlak
EF	ejekční frakce levé komory
EKG	elektrokardiogram
ERP	efektivní refrakterní perioda
FS	fibrilace síní
HPL	hyperlipoproteinémie
HUTT	test na nakloněné rovině
ICD	implantabilní kardioverter – defibrilátor
ICHs	ischemická choroba srdeční
LKd	levá komora srdeční v diastole
LKs	levá komora srdeční v systole
LS	levá srdeční síň
MSV	minutový srdeční výdej
N	počet

NKS	neurokardiogenní synkopa
NYHA	New York Heart Association Functional Classification
OT	ortostatický test
P	statistická významnost
PIAF	The Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation
PK	pravá komora srdeční
RACE	Rate Control versus Electrical Cardioversion for Persistent Atrial Fibrillation
SD	směrodatná odchylka
SEM	standardní chyba průměru
STK	systolický krevní tlak
TF	tepová frekvence
TIA	transitorní ischemická ataka
TK	krevní tlak
VASIS	Vasovagal Syncope International Study
$\Sigma$	suma

## VIII. LITERATURA

1. Abboud FM. Neurocardiogenic syncope. *N Engl J Med.* 1993; 328: 1171-20.
2. Alessi R, Nusynowitz M, Abildskov JA, et al. Non-uniform distribution of vagal effects on the atrial refractory period. *Am J Physiol.* 1958; 194: 406-410.
3. Allessie MA, Boyden PA, Camm AJ, et al. Pathophysiology and prevention of atrial fibrillation. *Circulation.* 2001; 103: 769-777.
4. Almquist A, Goldenberg IF, Milstein S, et al. Provocation of bradycardia and hypotension by isoproterenol and upright posture in patients with unexplained syncope. *N Engl J Med.* 1989; 320: 346-51.
5. Ammirati F, Colvicchi F, Santini M, et al. Permanent Cardiac Pacing versus medical treatment for the prevention of recurrent vasovagal syncope. A multicenter, randomized, controlled trial. *Circulation.* 2001; 104: 52-7.
6. Andrews M, Nelson BP. Atrial Fibrillation. *The Mount Sinai Journal of Medicine.* 2006; 73: 482-92.
7. Andrews TC, Reimold SC, Berlin JA, et al. Prevention of supraventricular arrhythmias after coronary artery bypass surgery. A meta-analysis of randomized control trials. *Circulation.* 1991; 84: III236-III244.
8. Aronow WS, Ahn C. Postprandial hypotension in 499 elderly persons in a long-term health care facility. *J Am Geriatr Soc.* 1994; 42: 930-932.
9. Atrial Fibrillation Investigators. Risk factors for stroke and efficacy of anti thrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials [published erratum appears in *Arch Intern Med* 1994;154:2254]. *Arch Intern Med.* 1994; 154: 1449-57.
10. Baron-Esquivias G, Gomez S, Cayuela A, et al. Analysis of head-up tilt test responses in patients suffering from syncope and high blood pressure. *Rev Esp Cardiol.* 2006; 59: 68-71.
11. Barraco RA, Janusz CJ, Polasek PM, et al. Cardiovascular effects of microinjection of adenosine into the nucleus tractus solitarius. *Brain Res Bull.* 1988; 20: 129-32.
12. Bartoletti A, Alboni P, Ammirati F, et al. "The Italian protocol": a simplified head-up tilt testing potentiated with oral nitroglycerin to assess patients with unexplained syncope. *Europace.* 2000; 2(4): 339-342.
13. Ben-Chetrit E, Flugeiman M, Eliakim M. Syncope: a retrospective study of 101 hospitalized patients. *Isr I Med Sci Med.* 1985; 21: 950-3.
14. Bergfeldt L, Edvardsson N, Rosenqvist M, et al. Atrioventricular block progression in patients with bifascicular block assessed by repeated electrocardiography and a

- bradycardia-detecting pacemaker. *Am J Cardiol.* 1994; 74: 1129-32.
15. Biffi M, Boriani G, Sabbatani P, et al. Malignant vasovagal syncope: a randomised trial of metoprolol and clonidine. *Heart.* 1997; 77: 268-72.
  16. Blom NA, Gittenberger-de Groot AC, DeRuiter MC, et al. Development of the cardiac conduction tissue in human embryos using HNK-1 antigen expression: possible understanding of abnormal atrial automaticity. *Circulation.* 1999; 99: 800-806.
  17. Brignole M, Alboni P, Benditt DG, et al. For the task force on syncope, European Society of Cardiology, Guidelines on management (diagnosis and treatment) of syncope. *Eur Heart J.* 2001; 22: 1256-1306.
  18. Brignole M, Alboni P, Benditt DG, et al. Guidelines on Management (Diagnosis and Treatment) of Syncope - Update 2004 Executive summary. *Eur Heart J.* 2004; 25: 2054-2072.
  19. Brignole M, Croci F, Menozzi C, et al. Isometric arm counter-pressure manoeuvres to abort impending vasovagal syncope. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 40: 2054-60.
  20. Brignole M, Gianfranchi L, Menozzi C, et al. Role of autonomic reflexes in syncope associated with paroxysmal atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 1993; 22: 1123-1129.
  21. Brignole M, Menozzi C, Del Rosso A, et al. New classification of haemodynamics of vasovagal syncope: beyond the VASIS classification. Analysis of the pre-syncope phase of the tilt test without and with nitroglycerin challenge. *Europace.* 2000; 2: 66-76.
  22. Brignole M, Menozzi C, Gianfranchi L, et al. A controlled trial of acute and long-term medical therapy in tilt-induced neurally mediated syncope. *Am J Cardiol.* 1992; 70: 339-42.
  23. Brignole M, Menozzi C, Lolli G, et al. Long-term outcome of paced and non paced patients with severe carotid sinus syndrome. *Am J Cardiol.* 1992; 69: 1039-43.
  24. Caird FI, Andrews GR, Kennedy RD. Effect of posture on blood pressure in the elderly. *Br Heart J.* 1973; 35: 527-30.
  25. Carey BJ, Potter JF. Cardiovascular causes of falls. *Age and Ageing.* 2001; 30-S4: 19-24.
  26. Cohen MB, Snow JS, Grasso V, et al. Efficacy of pindolol for treatment of vasovagal syncope. *Am Heart J.* 1995; 130: 786-90.
  27. Connolly SJ, Sheldon R, Roberts RS, et al. Vasovagal pacemaker study investigators. The North American vasovagal pacemaker study (VPS): A randomized trial of permanent cardiac pacing for the prevention of vasovagal syncope. *J Am Coll Cardiol.* 1999; 33: 16-20.
  28. Connolly SJ, Sheldon R, Thorpe KE, et al. for the VPS II investigators. Pacemaker therapy for prevention of syncope in patients with recurrent severe vasovagal



- syncope: Second Vasovagal Pacemaker Study (VPS II). *JAMA*. 2003; 289: 2224-9.
29. Cox JL, Canavan TE, Schuessler RB, et al. The surgical treatment of atrial fibrillation. II. Intraoperative electrophysiologic mapping and description of the electrophysiologic basis of atrial flutter and atrial fibrillation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1991; 101: 406-26.
  30. Crawford H, Marco P, Paulu J. *Cardiology* 2nd edition. Edinburgh: Mosby. 2004; 255.
  31. Crick SJ, Anderson RH, Ho SY, et al. Localisation and quantitation of autonomic innervation in the porcine heart. II: Endocardium, myocardium and epicardium. *J Anat*. 1999; 195: 359-373.
  32. Cumming SR, Nevitt MC, Browner WS, et al. The study of osteoporotic fractures research group. *N Engl J Med*. 1995; 332: 767-73.
  33. Čihák R, Heinc P. Doporučené postupy pro léčbu pacientů s fibrilací síní. *Cor et Vasa*. 2002; 46: K67-K77.
  34. Da Costa D, McIntosh S, Kenny RA. Benefits of fludrocortisone in the treatment of symptomatic vasodepressor carotid sinus syndrome. *Br Heart J*. 1993; 69: 308-10.
  35. Dalal P, Fujisic K, Hupart P, et al. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia: a review. *Cardiology*. 1994; 85: 361-9.
  36. Davidson E, Fuchs J, Rotemberg Z, et al. Drug-related syncope. *Clin Cardiol*. 1989; 12: 577-580.
  37. Day SC, Cook EF, Funkenstein H, et al. Evaluation and outcome of emergency room patients with transient loss of consciousness. *Am J Med*. 1982; 73: 15-23.
  38. De Jong-de Vos van Steenwijk CCE, Wieling W, Johannes JM, et al. Incidence of near-fainting in healthy 6-16 year old subjects. *J Am Cardiol*. 1995; 25: 1615-21.
  39. Di Gerolamo E, Di Iorio C, Sabatini P, et al. Effects of different treatments vs no treatment on neurocardiogenic syncope. *Cardiologia*. 1998; 43: 833-7.
  40. Di Girolamo E, Di Iorio C, Leonzio, et al. Usefulness of a tilt training program for the prevention of refractory neurocardiogenic syncope in adolescents. A controlled study. *Circulation*. 1999; 100: 1798-801.
  41. Doi A, Miyamoto K, Uno K, et al. Studies on hemodynamic instability in paroxysmal supraventricular tachycardia: non-invasive evaluations by head-up tilt testing and power spectrum analysis on electrocardiographic RR variation. *Pacing & Clin Electrophysiol*. 2000; 23: 1623-31.
  42. Donald M, Liozd J. *Epidemiology and Treatment of Atrial Fibrillation*. Medscape Cardiology. 2004; 8(2): [www.medscape.com/viewarticle/494006](http://www.medscape.com/viewarticle/494006).
  43. Eagle KA, Black HR. The impact of diagnostic tests in evaluating patients with syncope. *Yale J Biol Med*. 1983; 56: 1-8.

44. Ector H, Reybrouck T, Heidbuchel H, et al. Tilt training: a new treatment for recurrent neurocardiogenic syncope or severe orthostatic intolerance. *PACE*. 1998; 21: 193-6.
45. El-Sayed H, Hainsworth R. Salt supplement increases plasma volume and orthostatic tolerance in patients with unexplained syncope. *Heart*. 1996; 75: 114-15.
46. Esquivias G, Rubio A. Tilt table test: state of the art. *Indian Pacing Electrophysiol J*. 2003; 3(4): 239.
47. Euler D, Guo H, Olshansky B, et al. Sympathetic influences on electrical and mechanical alternans in the canine heart. *Cardiovasc Res*. 1996; 32: 854-860.
48. Euler DE, Olshansky B, Kim SY, et al. Reflex vagal control of atrial repolarization. *Am J Physiol*. 1996; 271: H870-H875.
49. Evans RG, Ludbrook J, Van Leeuwen AF. Role of central opiate receptor subtypes in the circulatory responses of awake rabbits to graded caval occlusions. *J Physiol (Lond)*. 1989; 419: 15-31.
50. Ewing D, Hume L, Campbell I, et al. Autonomic mechanisms in the initial heart rate response to standing. *J Appl Physiol*. 1980; 49: 808-814.
51. Ewing DJ, Campbell IW, Murray H, et al. Immediate heart-rate response to standing: simple test for autonomic neuropathy in diabetes. *BMJ*. 1978; 1: 145-147.
52. Fenton AM, Hammill SC, Rea RF, et al. Vasovagal syncope. *Ann Intern Med*. 2000; 133: 714-725.
53. Feruglio GA, Perraro F. Rilievi epidemiologici sulla sincope nella popolazione generale e come causa di ricovero. *G Ital Cardiol*. 1987; 17 (suppl I): 11-13.
54. Fiala M. Doporučené postupy pro diagnostiku a léčbu supraventrikulárních tachyarytmií. *Cor et Vasa*. 2005; 9: 18-39.
55. Fitchet A, Stirling M, Burnett G, et al. Holter monitoring vs tilt testing in the investigation of suspected vasovagal syncope. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2003; Jul;26(7 Pt 1): 1523-7.
56. Fitzpatrick AP, Ahmed R, Williams S, et al. A randomized trial of medical therapy in malignant vasovagal syndrome or neurally-mediated bradycardia/hypotension syndrome. *Eur J Cardiac Pacing Electrophysiol*. 1991; 1: 191-202.
57. Fitzpatrick AP, Banner N, Cheng A, et al. Vasovagal reaction may occur after orthotopic heart transplantation. *J Am Coll Cardiol*. 1993; 21: 1132-7.
58. Flevari P, Livanis EG, Thodorakis GN, et al. Vasovagal syncope: a prospective, randomized, crossover evaluation of the effect of propranolol, nadolol and placebo on syncope recurrency and patients' well being. *J A Coll Cardiol*. 2002; 40: 499-504.
59. Frishman WH, Azer V, Sica D. Drug treatment of orthostatic hypotension and vasovagal ayncope. *Heart Dis*. 2003; 5: 49-64.

60. Furberg CD, Psaty BM, Manolio TA, et al. Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (the Cardiovascular Health Study). *AM J Cardiol.* 1994; 74: 236-41.
61. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation –executive summary. *Eur Heart J.* 2006; 27: 1976-2030.
62. Gaggioli G, Bottoni N, Mureddu R, et al. Effects of chronic vasodilator therapy to enhance susceptibility to vasovagal syncope during upright tilt testing. *Am J Cardiol.* 1997; 80: 1092-4.
63. Gatzoulis KA, Mamarelis IE, Apostolopoulos T, et al. Polymorphic ventricular tachycardia induced during tilt table testing in a patient with syncope and probable dysfunction of the sinus node. *PACE.* 1995; 18: 1075-9.
64. Giada F, Raviele A, Menozzi C, et al. The vasovagal syncope and pacing trial (Synpace). A randomized placebo-controlled study of permanent pacing for treatment of recurrent vasovagal syncope. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2003; 26: 1016 (abstract).
65. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA.* 2001; 286: 2370-5.
66. Grubb BP, Gerard G, Roush K, et al. Cerebral vasoconstriction during head-upright, tilt-induced vasovagal syncope. A paradoxical and unexpected result. *Circulation.* 1991; 84: 1157-64.
67. Grubb BP, Kimmel S. Head-upright tilt table testing: a safe and easy way to assess neurocardiogenic syncope. *Postgrad Med.* 1998; 103: 133-8, 140.
68. Grubb BP, Samoil D. Neurocardiogenic syncope. In: Kenny RA, ed. *Syncope in the older patient.* London: Chapman & Hall. :1996; 91-106.
69. Grubb BP, Wolfe DA, Samoil D, et al. Usefulness of fluoxetine hydrochloride for prevention of resistant upright tilt induced syncope. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1993; 16: 458-64.
70. Grubb NR, Newby DE. *Churchill's pocket book of Cardiology.* London: Churchill Livingstone. 2000; 280.
71. Guelen I, Westerhof BE, Van Der Sar GL, et al. Finometer, finger pressure measurements with the possibility to reconstruct brachial pressure. *Blood Press Monit.* 2003; 8(1): 27-30.
72. Hainsworth R. Syncope and fainting: classification and pathophysical basis. In: Mathias CJ, Bannister R, eds. *Autonomic Failure. A textbook of clinical disorders of the autonomic nervous system,* 4th edn. Oxford: Oxford University Press. 1999; 428-36.
73. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med.* 1998; 339: 659-66.

74. Hermiller JB, Walker SS, Binkley PF, et al. The electrophysiologic effects of upright posture. *Am Heart J.* 1984; 108: 1250-1254.
75. Herweg B, Dalal P, Nagy B, et al. Power spectral analysis of heart period variability of preceding sinus rhythm before initiation of paroxysmal atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 1998; 82: 869-74.
76. Heuzeney JY, Paziadu O, Piot O, et al. Cost of distribution in atrial fibrillation patients: The COCCAF study. *Am Heart J.* 2004; 147: 121-126.
77. Hirose M, Carlson MD, Laurita KR, et al. Cellular mechanisms of vagally mediated atrial tachyarrhythmia in isolated arterially perfused canine right atria. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2002; 13: 918-926.
78. Ho SY, Sanchez-Quintana D, Cabrera JA, et al. Anatomy of the left atrium: implications for radiofrequency ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 1999; 10: 1523-33.
79. Hoefnagels WAJ, Padberg GW, Overweg J et al. Transient loss of consciousness: the value of the history for distinguishing seizure from syncope. *J Neurol.* 1991; 238: 39-43.
80. Hohnloser SH, Kuck KH, Lilienthal J. Rhythm or rate control in atrial fibrillation - pharmacological intervention in atrial fibrillation (PIAF): a randomised trial. *Lancet.* 2000; 356: 1789-91.
81. Hojgaard MV, Holstein-Rathlou NH, Agner E, et al. Reproducibility of heart rate variability, blood pressure variability and baroreceptor sensitivity during rest and head tilt. *Blood Press Monit.* 2005; 10(1): 19-24.
82. Hsu LF, Jais P, Keane D, et al. Atrial fibrillation originating from persistent left superior vena cava. *Circulation.* 2004; 109: 828-32.
83. Hussain RM, McIntosh SJ, Lawson J, et al. Fludrocortisone in the treatment of hypotensive disorders in the elderly. *Heart.* 1996; 76: 507-9.
84. Chen L, Chen MH, Larson MG, et al. Risk factors for syncope in a community-based sample (the Framingham heart study) . *Am J Cardiol.* 2000; 85: 1189-93.
85. Chen LY, Gersh BJ, Hodge DO, et al. Prevalence and clinical outcomes of patients with multiple potential causes of syncope. *Mayo Clin Proc.* 2003; 78(4): 414-20.
86. Imholz BPM, Wieling W, van Montfrans GA, et al. Fifteen-years experience with finger arterial pressure monitoring: Assessment of the technology. *Cardiovasc Res.* 1998; 38: 605-16.
87. Ingemansson MP, Holm M, Olsson SB. Autonomic modulation of the atrial cycle length by the head up tilt test: non invasive evaluation in patients with chronic atrial fibrillation. *Heart.* 1998; 80: 71-76.
88. Iqbal MB, Taneja AK, Lip GYH, et al. Recent developments in atrial fibrillation. *BMJ.* 2005; 330: 238-243.

89. Iskos D, Dutton J, Scheinmann MM, et al. Usefulness of pindolol in neurocardiogenic syncope. *Am J Cardiol.* 1998; 82: 1121-4.
90. Jais P, Haissaguerre M, Shah DC, et al. A focal source of atrial fibrillation treated by discrete radiofrequency ablation. *Circulation.* 1997; 95: 572-576.
91. Jellema WT, Imholz BP, van Goudoever J, et al. Finger arterial versus intrabrachial pressure and continuous cardiac output during head-up tilt testing in healthy subjects. *Clin Sci (Lond).* 1996; 91(2): 193-200.
92. Jhamb DK, Singh B, Sharda B, et al. Comparative study of the efficacy of metoprolol and verapamil in patients with syncope and positive head-up tilt test response. *Am Heart J.* 1996; 132: 608-11.
93. Kapoor W. Evaluation and outcome of patients with syncope. *Medicine.* 1990; 69: 169-75.
94. Kapoor W. Syncope. *N Engl J Med.* 2000; 343: 1856-62.
95. Kapoor W, Brant N. Evaluation of syncope by upright tilt testing with isoproterenol. A non-specific test. *Ann Intern Med.* 1992; 116: 358-363.
96. Kapoor W, Hanusa B. Is syncope a risk factor for poor outcomes? Comparison of patients with and without syncope. *Am J Med.* 1996; 100: 646-55.
97. Kapoor W, Petersen J, Wieand HS, et al. Diagnostic and prognostic implications of recurrences in patients with syncope. *Am J Med.* 1987; 83: 700-8.
98. Kapoor W, Snustad D, Petersen J, et al. Syncope in the elderly. *Am J Med.* 1986; 80: 419-28.
99. Kazemi B, Haghjoo M, Arya A, et al. Predictors of response to the head-up tilt test in patients with unexplained syncope or presyncope. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2006; 29(8): 846-51.
100. Kennedy WR, Navarro X, Sutherland DER. Neuropathy profile of diabetic patients in a pancreas transplantation program. *Neurology.* 1995; 45: 773-780.
101. Khairy P, Stanley N. New insight into the mechanisms and management of atrial fibrillation. *CMAJ.* 2002; 167: 1012-20.
102. Khasnis A, Jongnarangsin K, Abela G, et al. Tachycardia-induced cardiomyopathy: A review of literature. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2005; 28(7): 710-721.
103. Kneller J, Zou R, Vigmond EJ, et al. Cholinergic atrial fibrillation in a computer model of a two dimensional sheet of canine atrial cells with realistic ionic properties. *Circ Res.* 2002; 90: E73-E87.
104. Kopecky SL, Gersh BJ, McGoon MD, et al. The natural history of lone atrial fibrillation. A population based study over three decades. *N Eng J Med.* 1987; 317: 669-74.
105. Krahn AD, Manfreda J, Tate RB, et al. The natural history of atrial fibrillation:

- incidence, risk factors and prognosis in the Manitoba Follow-up Study. *Am J Med.* 1995; 98: 476-84.
106. Krediet P, van Dijk N, Linzer M, et al. Management of vasovagal syncope: controlling or aborting faints by leg crossing and muscle tensing. *Circulation.* 2002; 106: 1684-9.
  107. Lamb L, Green HC, Combs JJ, et al. Incidence of loss of subconsciousness in 1980 Air Force personnel. *Aerospace Med.* 1960; 12: 973-88.
  108. Laníková M, Přízek P, Hodač M. Neurokardiogenní odpověď během tilt up testu u nemocných s permanentní fibrilací síní. *Cor et Vasa.* 2007; 49: 92-4.
  109. Leitch J, Klein G, Yee R, et al. Neurally-mediated syncope and atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 1991; 18: 1075-9.
  110. Leman RB, Clarke E, Gillette P. Significant complications can occur with ischemic heart disease and tilt table testing. *PACE.* 1999; 22: 675-7.
  111. Lempert T, Bauer M, Schmidt D. Syncope: a videometric analysis of 56 episodes of transient cerebral hypoxia. *Ann Neurol.* 1994; 36: 233-7.
  112. Lenk M, Alehan, Ozme S, et al. The role of serotonin re-uptake inhibitors in preventing recurrent unexplained childhood syncope - a preliminary report. *Eur J Pediatr.* 1997; 156: 747-50.
  113. Levy S, Sbragia P. Remodelling in atrial fibrillation. *Arch Mal Coeur Vaiss.* 2005; 98(4): 308-12.
  114. Lewis A, Lipsitz J, Wei Y, et al. Syncope in an elderly, institutionalised population: prevalence, incidence and associated risk. *Quarterly Journal of Medicine, New Series* 55. 1985; 216: 45-54.
  115. Lewis DA, Dhala A. Syncope in pediatric patients. *Pediatr Clin North Am.* 1999; 46: 205-19.
  116. Lindqvist A. Beat-to-beat agreement of non-invasive finger artery and invasive radial artery blood pressure in hypertensive patients taking cardiovascular medication. *Clin Physiol.* 1995; 15: 219-29.
  117. Lip G, Godfredsen J. *Cardiac arrhythmias a clinical approach.* Edinburgh: Mosby. 2003; 4-133.
  118. Lippman N, Stein KM, Lerman BB. Failure to decrease parasympathetic tone during upright tilt predicts a positive tilt-table test. *Am J Cardiol.* 1995; 75: 591-595.
  119. Lipsitz LA, Pluchino FC, Wei JY, et al. Syncope in an elderly institutionalized population: prevalence, incidence and associated risk. *Q J Med.* 1985; 55: 45-54.
  120. Liu TF. Role of afterdepolarization in termination of early afterdepolarization in mouse atrial fibres. *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* 1991; 13: 675-679.
  121. Lok NS, Lau CP. Abnormal vasovagal reaction autonomic function and heart rate

- variability in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1998; 21: 386-395.
122. Lu CC, Diedrich A, Tung CS, et al. Water ingestion as prophylaxis against syncope. *Circulation.* 2003; 108: 2660-5.
  123. Lukl J. Farmakologická léčba fibrilace síní. *Remedia.* 2004; 2: 126-130.
  124. Mader SL, Josephson KR, Rubenstein LZ. Low prevalence of postural hypotension among community dwelling elderly. *JAMA.* 1987; 258: 1511-14.
  125. Madrid AH, Ortega J, Manzano JG, et al. Lack of efficacy of atenolol for prevention of neurally mediated syncope in a highly symptomatic population: a prospective, double blind, randomized and placebo-controlled study. *J Am Coll Cardiol.* 2001; 37: 554-9.
  126. Mahanonda N, Bhuripanyo K, Kangkagate C, et al. Randomized double-blind, placebo-controlled trial of oral atenolol in patients with unexplained syncope and positive upright tilt table test results. *Am Heart J.* 1995; 130: 1250-3.
  127. Maisel WH. Autonomic modulation preceding the onset of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 42: 1269-70.
  128. Martin GL, Adams SL, Martin HG, et al. Prospective evaluation of syncope. *Ann Emerg Med.* 1984; 13: 499-50.
  129. McIntosh SJ, da Costa D, Kenny RA. Outcome of an intergrated approach to the investigation of dizziness, falls and syncopes in elderly patients referred to a syncope clinic. *Age and Ageing.* 1999; 22: 53-8.
  130. McIntosh SJ, Lawson J, Kenny RA. Clinical characteristics pf vasodepressor, cardioinhibitory and mixed cartoid sinus syndrome in the elderly. *Am L Med.* 1993; 95: 203-8.
  131. McIntosh SJ, Lawson J, Kenny RA. Intravenous cannulation alters the specificity of head-up tilt testing for vasovagal syncope in elderly patients. *Age Ageing.* 1994; 63: 58-65.
  132. Mehagnoul-Schipper DJ, van Kraaij DJ, Jansen RW. Achieving haemodynamic baseline values with Finapres in elderly subjects during supine rest. *Clin Physiol.* 2000; 20(6): 466-73.
  133. Milstein S, Buetikofer J, Dunnigan A, et al. Usefulness of disopyramide for prevention of upright tilt-induced hypotension-bradycardia. *Am J Cardiol.* 1990; 65: 1339-44.
  134. Mizumaki K, Fujiki A, Tani M, et al. Left ventricular dimensions and autonomic balance during head-up tilt differ between patients with isoproterenol-dependent and isoproterenol-independent neurally mediated syncope. *J Am Coll Cardiol.* 1995; 26: 164-73.
  135. Moe GK, Abildskov JA. Atrial fibrillation as a self sustaining arrhythmia independent of focal discharge. *Am Heart J.* 1959; 58: 59-70.

136. Morgan DA, Thoren P, Wilczynski EA, et al. Serotonergic mechanisms mediate renal sympathoinhibition during severe hemorrhage in rats. *Am J Physiol.* 1998; 255(3 pt 2): H496-502.
137. Morgan-Hughes NJ, Kenny RA, Scott CD, et al. Vasodepressor reactions after orthotopic cardiac transplantation: relationship to reinnervation status. *Clin Auton Res.* 1994; 4: 125-9.
138. Morillo CA, Klein GJ, Zandri S, et al. Diagnostic accuracy of a low-dose isoproterenol head-up tilt protocol. *Am Heart J.* 1995; 129: 901-6.
139. Morillo CA, Leitch JW, Yee R, et al. A placebo-controlled trial of intravenous and oral disopyramide for prevention of neurally mediated syncope induced by head-up tilt. *J Am Coll Cardiol.* 1993; 22: 1843-8.
140. Morita H, Nishida Y, Motochigawa H, et al. Opiate receptor-mediate decrease in renal nerve activity during hypotensive hemorrhage in conscious rabbits. *Circ Res.* 1988; 63: 165-72.
141. Mtinangi BL, Hainsworth R. Early effects of oral salt on plasma volume, orthostatic tolerance and baroreceptor sensitivity in patients with syncope. *Clin Auton Res.* 1998; 8: 213-5.
142. Mtinangi BL, Hainsworth R. Increased orthostatic tolerance following moderate exercise training in patients with unexplained syncope. *Heart.* 1998; 80: 596-600.
143. Muller G, Deal B, Strasburger JF, et al. Usefulness of metoprolol for unexplained syncope and positive response to tilt testing in young persons. *Am J Cardiol.* 1993; 71: 592-5.
144. Munro N, McIntosh S, Lawson J, et al. The incidence of complications after carotid sinus massage in older patients with syncope. *J Am Geriatr Soc.* 1994; 42: 1248-51.
145. Murdoch BD. Loss of consciousness in healthy South African men: incidence, causes and relationships to EEG abnormality. *SA Med J.* 1980; 57: 771-4.
146. Nair N, Padder FA, Kantharia BK. Pathophysiology and management of neurocardiogenic syncope. *Am J Managed Care.* 2003; 9: 327-34.
147. Naito M, David D, Michelson EL, et al. The hemodynamic consequences of cardiac arrhythmias: evaluation of the relative roles of abnormal atrioventricular sequencing, irregularity of ventricular rhythm and atrial fibrillation in a canine model. *Am Heart J.* 1983; 106: 284-291.
148. Nakazato Y. Tachycardiomyopathy. *Ind Pac Electrophysiol.* 2002; 2(4): 104.
149. Natale A, Aktar M, Jazayeri M, et al. Provocation of hypotension during head-up tilt testing in subjects with no history of syncope or presyncope. *Circulation.* 1995; 92: 54-8.
150. Nathan H, Eliakim M. The junction between the left atrium and the pulmonary veins; an anatomic study of human hearts. *Circulation.* 1966; 34: 412-422.



151. Nattel S, Opie LH. Controversies in atrial fibrillation. *Lancet*. 2006; 367: 262-72.
152. Nattel S, Shoroshita-Takeshita A, Brundel BJJM, et al. Mechanisms of Atrial Fibrillation: Lessons From Animal Models. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 2005; 48(1): 9-28.
153. Nerheim P, Birger-Botkin S, Piracha L, et al. Heart failure and sudden death in patients with tachycardia-induced cardiomyopathy and recurrent tachycardia. *Circulation*. 2004; 110: 247-252.
154. O'Mahoney D. Pathophysiology of carotid sinus hypersensitivity in elderly patients. *Lancet*. 1995; 346: 950-2.
155. Oh JJ, Hanusa BH, Kapoor WN. Do symptoms predict cardiac arrhythmias and mortality in patients with syncope? *Arch Intern Med*. 1999; 159: 375-80.
156. Olshansky B. Management of atrial fibrillation after coronary artery bypass graft. *Am J Cardiol*. 1996; 78: 27-34.
157. Olshansky B. Interrelationships between the autonomic nervous system and atrial fibrillation. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 2005; 48: 57-78.
158. Olshansky B, Rosenfeld LE, Warner AL, et al. The Atrial fibrillation Follow up investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study. *Am Coll Cardiol*. 2004; 43: 1201-1208.
159. Packer DL, Bardy GH, Worley SJ, et al. Tachycardia-induced cardiomyopathy: a reversible form of left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol*. 1986; 57: 563-570.
160. Palmer KT. Studies into postural hypotension in elderly patients. *New Zealand Med J*. 1983; 96: 43-5.
161. Parry SW, Richardson DA, O'Shea D, et al. Diagnosis of carotid sinus hypersensitivity in older adults: carotid sinus massage in the upright position is essential. *Heart*. 2000; 83: 22-23.
162. Pedersen OD, Brendrop B. Prevalence, prognostic significance and treatment of atrial fibrillation in congestive heart failure with particular reference to the DIAMOND-CHF study. *CHF*. 2003; 9: 333-340.  
[www.medscape.com/viewarticle/465717](http://www.medscape.com/viewarticle/465717).
163. Perez-Paredes M, Baron-Esquivias G, Ruiz Ros JA, et al. Results of shortened head up tilt testing with sublingual nitroglycerin in a large cohort of patients with unexplained syncope. *Eur Heart J*. 2002; 23(abst suppl): 286.
164. Petersen ME, Williams TR, Sutton R. A comparison of non-invasive continuous finger blood pressure measurement (Finapres) with intra-arterial pressure during prolonged head-up tilt. *Eur Heart J*. 1995; 16(11): 1641-54.
165. Pfeifer MA, Weinberg CR, Cook DL, et al. Autonomic neural dysfunction in recently diagnosed diabetic subjects. *Diabetes Care*. 1984; 7: 447-453.
166. Prystowsky EN, Benson DW, Fuster V, et al. Management of patients with atrial

- fibrillation. *Circulation*. 1996; 93: 1262-1277.
167. Prystowsky EN, Katz AM. Atrial Fibrillation. In: *Textbook of Cardiovascular Medicine*. Philadelphia: Lippincott-Raven. 1998; 1661.
  168. Prystowsky EN, Page RL. Electrophysiology and autonomic influences of the human atrioventricular node. *Prog Clin Biol Res*. 1988; 275: 259-77.
  169. Psaty BM, Manolio TA, Kuller LH, et al. Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults. *Circulation*. 1997; 96: 2455-61.
  170. Raviele A, Brignole M, Sutton R, et al. Effect of etilefrine in preventing syncopal recurrence in patients with vasovagal syncope: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. The vasovagal syncope international study. *Circulation*. 1999; 99: 1452-7.
  171. Raviele A, Gasparini G, Di Pede F, et al. Nitroglycerin infusion during upright tilt: A new test for the diagnosis of vasovagal syncope. *Am Heart J*. 1994; 127: 103-111.
  172. Raviele A, Menozzi C, Brignole M, et al. Value of head-up tilt testing potentiated with sublingual nitroglycerin to assess the origin of unexplained syncope. *Am J Cardiol*. 1995; 76: 267-272.
  173. Rawles JM. What is meant by a "controlled" ventricular rate in atrial fibrillation? *Br Heart J*. 1990; 63: 157-61.
  174. Rea RF, Thames MD. Neural control mechanisms and vasovagal syncope. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1993; 4: 587-95.
  175. Rensma PL, Allessie MA, Lammers WJEP, et al. Length of excitation wave and susceptibility to reentrant atrial arrhythmias in normal conscious dogs. *Circ Res*. 1990; 62: 395-410.
  176. Romano SM, Lazzeri C, Chiostrì M, et al. Beat-to-beat analysis of pressure wave morphology for pre-symptomatic detection of orthostatic intolerance during head-up tilt. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 44: 1891-97.
  177. Ross J, Braunwald E. Aortic stenosis. *Circulation*. 1968; 38: 61-7.
  178. Rossen R, Kabat H, Anderson JP. Acute arrest of cerebral circulation in man. *Arch Neurol Psychiatr*. 1943; 50: 510-28.
  179. Rowell LB. *Human Cardiovascular Control*. New York: Oxford Univ Pr. 1993; 118-61.
  180. Sara J, Jazayeri M, Murthy V, et al. Sequential catecholamine changes during upright tilt: possible hormonal mechanisms responsible for pathogenesis of neurocardiogenic syncope. *J Am Coll Cardiol*. 1991; 17: 216.
  181. Savage DD, Corwin L, McGee DL, et al. Epidemiologic features of isolated syncope: The Framingham Study. *Stroke*. 1985; 16: 626-9.
  182. Scarabeli CCh, Scarabelli TM. Neurocardiogenic syncope. *BMJ*. 2004; 329: 336-341.

183. Scott WA, Pongiglione G, Bromberg, et al. Randomized comparison of anetol and fludrocortisone acetate in the treatment of pediatric neurally mediated syncope. *Am J Cardiol.* 1995; 33: 16-20.
184. Shalev Y, Gal R, Tchou PJ, et al. Echocardiographic demonstration of decreased left ventricular dimensions and vigorous myocardial contraction during syncope induced by head-up tilt. *J Am Cardiol.* 1991; 18: 746-51.
185. Sheldon R, Killam S. Methodology of isoproterenol-tilt table testing in patients with syncope. *J Am Coll Cardiol.* 1992; 19: 773-9.
186. Sheldon R, Rose S, Flanagan P, et al. Effects of beta blockers on the time to first syncope recurrence in patients after a positive isoproterenol tilt table test. *Am J Cardiol.* 1996; 78: 536-9.
187. Sheldon R, Rose S, Flanagan P, et al. Risk factors for syncope recurrence after a positive tilt-table test in patients with syncope. *Circ.* 1996; 93: 973-81.
188. Shirayama T, Inoue K, Sakamoto T, et al. Neurally mediated syncope manifesting during atrial fibrillation. *Circ J.* 2002; 66: 866-8.
189. Scheinberg P, Blackburn I, Rich M, et al. Effects of aging on cerebral circulation and metabolism. *Arch Neurol Psych.* 1953; 70: 77-85.
190. Schnipper JL, Kapoor WK. Diagnostic evaluation and management of patients with syncope. *Med Clin North Am.* 2001; 85: 423-456.
191. Schuessler RB, Grayson TM, Bromberg BI, et al. Cholinergically mediated tachyarrhythmias induced by a single extrastimulus in the isolated canine right atrium. *Circ Res.* 1992; 71: 1254-1267.
192. Schwartzman D, Bazaz R, Nosbich J. Common left pulmonary vein: a consistent source of arrhythmogenic atrial ectopy. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2004; 15: 560-6.
193. Simek J, Wichterle D, Melnovsky V, et al. Pulse wave analysis during supine rest may identify subjects with recurrent vasovagal syncope. *Clin Sci.* 2005; 109(2): 165-70.
194. Smit AAJ, Halliwill JR, Low PA, et al. Topical Review. Pathophysiological basis of orthostatic hypotension in autonomic failure. *J Physiol.* 1999; 519: 1-10.
195. Soteriades ES, Evans JC, Larson MG, et al. Incidence and prognosis of syncope. *N Engl J Med.* 2002; 347: 878-85.
196. Sra J, Anderson A, Sheikh S, et al. Unexplained syncope evaluated by electrophysiologic studies and head-up tilt testing. *Ann Intern Med.* 1991; 114: 1013-19.
197. Sra J, Jazayeris M, Murthy V, et al. Sequential catecholamine changes during upright tilt: possible hormonal mechanisms responsible for pathogenesis of neurocardiogenic syncope. *J Am Coll Cardiol.* 1991; 17: 216A.
198. Sra J, Maglio C, Biehl, et al. Efficacy of midodrine hydrochloride in

- neurocardiogenic syncope refractory to standard therapy. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 1997; 8: 42-6.
199. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, et al. A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation; 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study. *Am J Med.* 2002; 113: 359-64.
  200. Sud S, Massel D, Klein GJ. The expectation effect and cardiac pacing for refractory vasovagal syncope. *Am J Med.* 2007; 120(1): 54-62.
  201. Sutton R, Brignole M, Menozzi C, et al. Dual chamber pacing in treatment of neurally-mediated tilt-positive cardioinhibitory syncope. Pacemaker versus no therapy: a multicenter randomized study. *Circulation.* 2000; 102: 1684-9.
  202. Sutton R, Petersen M, Brignole M, et al. Proposed classification for tilt induced vasovagal syncope. *Eur J Cardiac Pacing Electrophysiol.* 1992; 2: 180-3.
  203. Sutton R, Petersen ME. The clinical spectrum of neurocardiogenic syncope. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 1995; 6: 569-76.
  204. Štejfá M. *Kardiologie 3., Přepřacované a doplněné vydání.* Praha: Grada Publishing a.s. 2007; 607-8.
  205. Thames MD, Klopstein HS, Abboud FM, et al. Preferential distribution of inhibitory cardiac receptors with vagal afferents to the inferoposterior wall of the left ventricular activated during coronary occlusion in the dog. *Circ Res.* 1978; 43: 512-9.
  206. Tonnesen G, Haft J, Fulton J, et al. The value of tilt testing with isoproterenol in determining therapy in adults with syncope and presyncope of unexplained origin. *Arch Intern Med.* 1994; 154: 1613-17.
  207. Unverferth DV, Fertel RH, Unverferth BJ, et al. Atrial fibrillation in mitral stenosis: histologic hemodynamic and metabolic factors. *Int J Cardiol.* 1984; 5(2): 143-154.
  208. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, et al. Rate control versus electrical cardioversion for persistent atrial fibrillation (RACE) study group. *N Engl J Med.* 2002; 347: 1834-40.
  209. van Lieshout JJ, Weiling W, Karemaker JM, et al. The vasovagal response. *Clin Sci (Colch).* 1991; 81: 575-86.
  210. Van Wagoner DR, Pond AL, McCarthy PM, et al. Outward K<sup>+</sup> current densities and Kv1.5 expression are reduced in chronic human atrial fibrillation. *Circ Res.* 1997; 80: 772-781.
  211. Vinik AI, Maser RE, Braxton DM, et al. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care.* 2003; 26(5): 1553-1574.
  212. Voice RA, Lurie KG, Sakaguchi, et al. Comparison of tilt angles and provocative agents (edrophonium and isoproterenol) to improve head-upright tilt-table testing. *Am J Cardiol.* 1998; 81: 346-50.
  213. Wallin BG, Sundlof G. Sympathetic outflow to muscles during vasovagal syncope. *J*

- Auton Nerv Syst. 1982; 6: 287-91.
214. Ward CR, Gray JC, Gilroy JJ, et al. Midodrine: a role in the management of neurocardiogenic syncope. *Heart*. 1998; 79: 45-9.
  215. Waxman MB, Cameron DA, Wald RW. Role of ventricular vagal afferents in the vasovagal reaction [Editorial]. *J Am Coll Cardiol*. 1993; 21: 1138-41.
  216. White CM, Tsikouris JP. A review of pathophysiology and therapy of patients with vasovagal syncope. *Pharmacotherapy*. 2000; 20: 158-6.
  217. Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, et al. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation*. 1995; 92: 1954-68.
  218. Wolf PA, Abott RD, Kannel WB, et al. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 1991; 22: 983-8.
  219. Wolf PA, Dawber TR, Thomas HE Jr, et al. Epidemiologic assessment of chronic atrial fibrillation and risk of stroke; the Framingham Study. *Neurology*. 1978; 28: 973-7.
  220. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, et al. The Atrial Fibrillation Follow-up investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigation. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2002; 347: 1825-33.
  221. Yano K, Hirata T, Hirata M, et al. Effects of sympathetic and parasympathetic stimulation on the induction of atrial flutter in dogs with aseptic pericarditis. *Jpn Heart J*. 1991; 32: 811-825.
  222. Yip GYH, Beevers DG, Singh SP et al. ABC of atrial fibrillation; Aetiology, pathophysiology and clinical features. *BMJ*. 1995; 311: 1425-1428.
  223. Younoszai AK, Franklin WH, Chan DP, et al. Oral fluid therapy. A promising treatment for vasodepressor syncope. *Arch of Pediatr and Adolescent Med*. 1998; 152: 165-8.
  224. Zaidi A, Benitez D, Gaydecki PA, et al. Haemodynamic effects of increasing angle of head up tilt. *Heart*. 2000; 83: 181-4.
  225. Zaqqa M, Massumi A. Neurally mediated syncope. *Tex Heart Institute J*. 2000; 27: 268-72.
  226. Ziegler D, Gries FA, Spuler M, et al. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy multicenter study group: The epidemiology of diabetic neuropathy. *J Diabetes Complications*. 1992; 6: 49-57.
  227. Zipes DP, Mihalick MJ, Robbins GT, et al. Effects of selective vagal and stellate ganglion stimulation of atrial refractoriness. *Cardiovasc Res*. 1974; 8: 647-655.

## IX. PODĚKOVÁNÍ

Velice ráda bych na tomto místě poděkovala všem, bez kterých by tato práce nikdy nevznikla.

Ze všeho nevíce bych chtěla poděkovat mému školiteli doc. MUDr. Radku Pudilovi, Ph.D. a školiteli specialistovi MUDr. Petru Pařízkovi, Ph.D. za odborné vedení v průběhu postgraduálního studia a cenné připomínky při zpracovávání disertační práce.

Mé velké poděkování patří také prim. MUDr. Martinu Hodačovi za cenné rady a pomoc v technice provádění testu na nakloněné rovině.

Děkuji také prof. MUDr. Janu Vojáčkovi, DrSc., prof. MUDr. Jaroslavu Malému, CSc., prof. MUDr. Zbyňkovi Hrnčířovi, DrSc. a doc. MUDr. Miloslavu Pleskotovi, CSc. za vytvoření kvalitních pracovních podmínek pro mou vědeckou činnost.

Jsem rovněž vděčná oborové radě v čele s prof. MUDr. Janem Burešem, CSc. za umožnění dokončit tuto práci.

Velice ráda bych rovněž poděkovala za laskavou spolupráci kolektivu lékařů a sester neinvazivní kardiologie I. interní kliniky.

Můj velký dík patří také Ing. Jaroslavu Chládkovi, Ph.D. z Ústavu farmakologie za velice kvalitní pomoc při zpracování statistických výsledků.

V neposlední řadě bych ráda poděkovala mé rodině a zejména pak příteli Adamovi za velkou psychickou podporu a pochopení pro volný čas strávený v zaměstnání i doma u počítače za účelem vytvoření této práce.

Děkuji všem nejmenovaným, kteří jakoukoli měrou přispěli ke vzniku této práce.

Miroslava Laníková