

Undersøkelser av hjertefrekvensvariabilitet og barorefleks sensitivitet

Hjertefrekvensvariabilitet og barorefleks sensitivitet brukes til å måle aktiviteten i det autonome nervesystemet. Hjertefrekvensvariabilitet er et mål på den toniske autonome kontrollen over hjertefrekvensen, mens barorefleks sensitivitet er uttrykk for den dynamiske autonome kontrollen av hjertefrekvensen.

I denne artikkelen går vi gjennom de mest brukte teknikkene til å måle hjertefrekvensvariabilitet og barorefleks sensitivitet, og presenterer resultater fra våre egne samt et utvalg andre studier.

Det er en mulig sammenheng mellom hjertefrekvensvariabilitet og barorefleks sensitivitet og risiko for maligne ventrikulære arytmier og plutselig død hos pasienter med hjertesykdom. De samme parametrene er forstyrret hos personer med hypertensjon. Man har også forsøkt å monitorere narkosedybde ved hjelp av hjertefrekvensvariabilitet.

Til tross for at disse metodene har vist seg å være nyttig i eksperimentelle studier, har resultatene fra kliniske undersøkelser vært usikre. Det er derfor nødvendig med flere studier før disse metodene eventuelt kan anvendes i klinisk virke.

I løpet av de siste tiårene er metoder for måling av hjertefrekvensvariabilitet og barorefleks sensitivitet blitt brukt til å undersøke sammenhengen mellom det autonome nervesystemet og kretsløpsorganene. Metodene har vist seg nyttige i basalmedisinske studier. De er også utprøvd i klinisk forskning innen kardiologi hvor det er funnet mulige sammenhenger mellom resultatene av slike målinger og kardiovaskulær sykdom og død. Innen anestesologi er hjertefrekvensvariabilitet foreslått brukt til å monitorere narkosedybde.

I denne artikkelen vil vi først beskrive fysiologiske mekanismer for hjertefrekvensvariabilitet og barorefleks sensitivitet. Deretter redegjør vi for de vanligst brukte måle metodene, og gjengir så funn fra kliniske studier. Til slutt diskuterer vi metoder og funn i lys av mulig nytte i eksperimentell forskning og i klinisk praksis.

Knut Sevre

knut.sevre@ioks.uio.no

Hjerte-Lunge-Senteret

Morten Rostrup

Indremedisinsk forskningslaboratorium

Ullevål universitetssykehus

0407 Oslo

Sevre K, Rostrup M.

Measurements of heart rate variability and baroreflex sensitivity.

Tidsskr Nor Lægeforen 2001; 121: 3059–64.

Background. Heart rate variability and baroreflex sensitivity are used to assess the activity in the autonomic nervous system. Heart rate variability is a measure of the tonic autonomic heart rate control, whereas baroreflex sensitivity measures the dynamic autonomic heart rate control.

Material and methods. On the basis of relevant literature and our own research, this article reviews the most commonly used techniques for measuring heart rate variability and baroreflex sensitivity, as well as results from selected studies.

Results. Reduced heart rate variability and reduced baroreflex sensitivity may be related to increased risk for malignant ventricular arrhythmias and sudden death in patients with coronary artery disease. These parameters are also distorted in patients with hypertension. Furthermore, heart rate variability has been suggested as a tool for monitoring anaesthesia depth.

Interpretation. Even though these methods are useful in pathophysiological studies of the autonomic nervous system, results from clinical studies have been diverging. Further investigation is required before these methods may be incorporated in clinical practice.

Fysiologiske prinsipper

Den delen av det autonome nervesystemet som styrer blodtrykk og hjertefrekvens, består av to komplementære deler (fig 1). Efferent sympatisk aktivitet fører til at noradrenalin og adrenalin skilles ut fra sympatiske nerveterminaler og binyremargen. Katekolaminene stimulerer adrenerge betareseptorer på hjertemuskelcellenes overflate. Dette får hjertet til å kontrahere kraftigere og hjertefrekvensen til å øke (1). Adrenalin og noradrenalin inaktiveres ved opptak i cellene for metabolisering, plassering i lagringsvesikler eller ved utskilling i urin (1). Efferent parasympatisk aktivitet gjør at acetylkolin frisettes fra de vagale intrakardiale gangliene. Denne nevrotransmitteren binder seg til

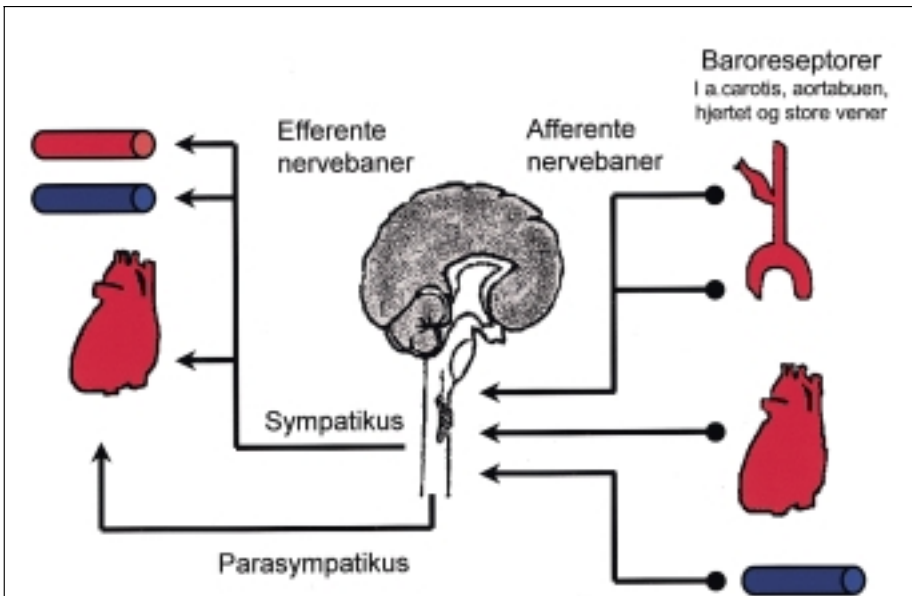
muskarinreseptorer i hjertet. Stimulering av disse reseptorene hemmer bl.a. depolariseringshastigheten i sinusknuten og bremser atrioventrikulær overledningstid slik at hjertefrekvensen reduseres (2). Acetylkolin inaktiveres av acetylkolinesterase få sekunder etter frisetting (1, 3).

Kardiovaskulært senter i hjernens forlenkede marg er «sentralen» for både det parasympatiske og det sympatiske nervesystemet. Hit kommer det afferente sympatiske og parasympatiske nervebaner fra sensorer i blodsirkulasjonen, og efferente baner går ut til organer og sensorer.

De arterielle baroreseptorene er lokalisert ved delingsstedet av a. carotis, i aortabuen og koronararteriene. Disse reseptorene reagerer med økt firing i deres afferente nervebaner dersom blodårevæggen strekkes (4). Økt trykk i disse arteriene strekker blodårevæggen, og forårsaker en reduksjon i hjertefrekvensen i løpet av brøkdelen av et sekund (5). Den korte latenstiden er forenlig med at responsen er vagalt mediert (4). Volumreseptorer finnes i de store venene og i hjertets atrier. Disse reseptorene er følsomme for endring i blodvolum. Stimulering av dem avstedkommer en rekke responser. Disse responsene er tregerne enn responsene som skyldes aktivering av de arterielle baroreseptorene. Ved fall i blodvolum øker hjertefrekvensen, men denne responsen inntreffer tidligst 20–30 sekunder etter stimulering av volumreseptoren (4). Responser med så lang latenstiden kan være mediert av både sympatikus og parasympatikus.

Et hjerte uten innervasjon og påvirkning av adrenalin slår ca. 120 ganger i minuttet (4). Hos en frisk person bestemmes hjertefrekvensen av intensitet og balanse mellom parasympatisk og sympatisk aktivitet. I hvile er hjertefrekvensen normalt ca. 60 slag i minuttet, hvilket betyr at parasympatisk stimulering dominerer (4).

Respiratorisk fremkalt sinusarytmi er forårsaket av rytmisk variasjon i parasympatisk stimulering av hjertet. Ved inspirasjon lages et undertrykk i brysthulen, noe som øker venøs tilbakestrømning til hjertet. Blodfyllingen av hjertet øker, og via Frank-Starlingmekanismen stiger blodtrykket. Dette registreres av de arterielle baroreseptorene, som intensiverer afferent parasympatisk signalaktivitet. Kardiovaskulært senter reagerer på denne stimuleringen ved å øke efferent parasympatisk firing, noe som bremser hjertefrekvensen. Ved ekspirasjon skjer det mot-



Figur 1 Skjematisk oversikt over autonome nervebaner mellom kardiovaskulært senter og ulike baroreseptorer. Kardiovaskulært senter i hjernens forlengede marg er «sentralen» for både parasympatikus og sympatikus. Hit kommer det afferente sympatiske og parasympatiske nervebaner fra baroreseptorer lokalisert ved delingsstedet av *a. carotis*, i aortabuen, koronararteriene og i de store venene. Fra kardiovaskulært senter går det efferente baner til organer og sensorer. Sympatisk stimulering får hjertet til å kontrahere hardere, hjertefrekvensen til å øke og blodårer til å kontrahere seg. Parasympatisk aktivitet gjør at hjertefrekvensen reduseres

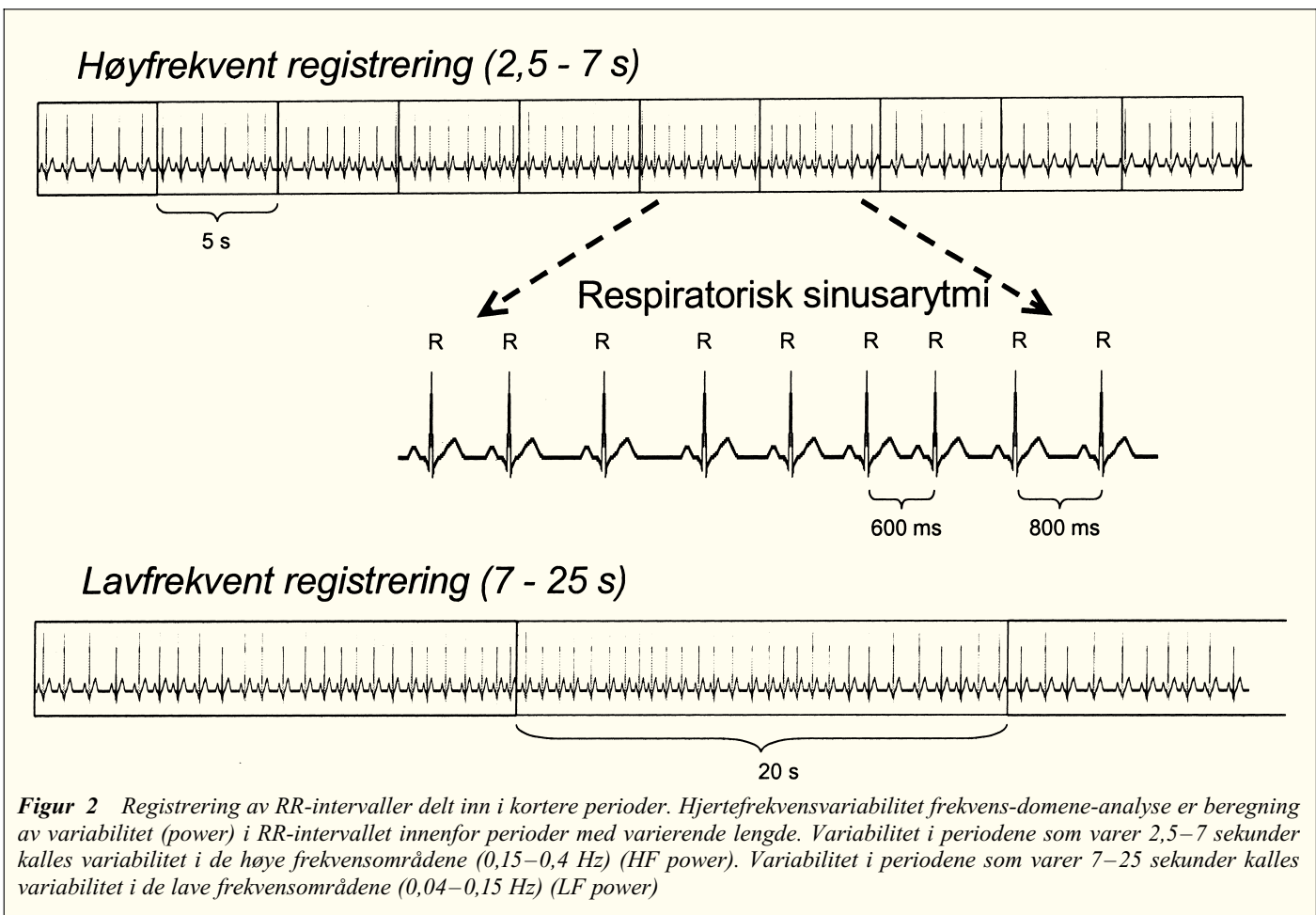
satte. Det er også funnet nervetråder som tar snarveien mellom kardiovaskulært senter og respirasjonssenteret, og sannsynligvis bidrar aktivitet i disse banene til sinusarytmi (6).

Hjertefrekvensvariabilitet

Ved analyse av hjertefrekvensvariabilitet brukes vanligvis EKG, men alle typer registreringer av hjertefrekvens fra hjerteslag til hjerteslag kan brukes dersom de har god kvalitet. Opptakets lengde kan variere fra fem minutter til ett døgn eller lenger. Ved lengre registreringer brukes vanligvis Holter-EKG. Hjertefrekvensvariabilitet kan beregnes ved hjelp av kommersielt tilgjengelig programvare for datamaskin. Opptakene som brukes til hjertefrekvensvariabilitet må renses for ekstraslag og uregelmessigheter. Eventuelle «hull» må deretter fylles ved hjelp av interpolering av intervallene mellom etterfølgende hjerteslag (RR-intervall (fig 2)) før og etter «hullet».

Seriene som analyseres må også være stasjonære, dvs. at det ikke er noen trend i signalet. Hjertefrekvensen gjennom et helt døgn er hos de fleste mennesker stasjonær, ettersom den innimellom øker, men deretter returnerer til hvilepuls.

Fra EKG-registreringene beregnes det serier med tidsintervaller mellom etterfølgende hjerteslag. Disse måles i millisekunder



Figur 2 Registrering av RR-intervaller delt inn i kortere perioder. Hjertefrekvensvariabilitet frekvens-domene-analyse er beregning av variabilitet (power) i RR-intervallet innenfor perioder med varierende lengde. Variabilitet i periodene som varer 2,5–7 sekunder kalles variabilitet i de høye frekvensområdene (0,15–0,4 Hz) (HF power). Variabilitet i periodene som varer 7–25 sekunder kalles variabilitet i de lave frekvensområdene (0,04–0,15 Hz) (LF power)

Tabell 1 Forkortinger og definisjoner i alfabetisk rekkefølge

Norsk betegnelse	Engelsk betegnelse	Forkorting	Definisjon	Enhet
Barorefleks sensitivitet	Baroreflex sensitivity	BRS	Endring i tiden mellom etterfølgende hjerteslag som følge av endring i systolisk blodtrykk	ms/mm Hg
Hjertefrekvensvariabilitet	Heart rate variability	HRV	Se artikkelteksten	
Normaliserte enheter av variabilitet i de høye frekvensområdene	High frequency normalised units	HF nu	HF normaliserte enheter: $HF/(LF + HF) \times 100$	%
Normaliserte enheter av variabilitet i de lave frekvensområdene	Low frequency normalised units	LF nu	LF normaliserte enheter: $LF/(LF + HF) \times 100$	%
pNN ₅₀	pNN ₅₀	pNN ₅₀	Prosent av RR-intervallene som er mer enn 50 ms lengre eller kortere enn RR-intervallet før	%
rMSSD	rMSSD	rMSSD	Kvadratrot av gjennomsnittlig forskjell mellom etterfølgende RR-intervall opphøyd i andre potens	ms
RR-intervall	RR-interval	RR-intervall	Tiden mellom etterfølgende hjerteslag	ms
Standardavviket for RR-intervallene	SDNN	SDNN	Standarddeviasjonen for alle RR-intervallene i en registrering (bare normale hjerteslag)	ms
Total variabilitet	Total power	TP	Variabilitet av RR-intervallene i frekvensområdet 0,0033–0,40 Hz	ms ²
Variabilitet	Power	Power	Variabilitet i RR-intervallene innen ett frekvensområde	ms ²
Variabilitet i de høye frekvensområdene	High frequency power	HF	Variabilitet i RR-intervallene innen frekvensområdet 0,15–0,40 Hz	ms ²
Variabilitet i de lave dividert med variabilitet i de høye frekvensområdene	LF/HF ratio	LF/HF	LF dividert med HF	–
Variabilitet i de lave frekvensområdene	Low frequency power	LF	Variabilitet i RR-intervallene innen frekvensområdet 0,04–0,15 Hz	ms ²
Variabilitet i de ultralave frekvensområdene	Ultra low frequency power	ULF	Variabilitet av RR-intervallene i frekvensområdet $\leq 0,003$ Hz	ms ²
Variabilitet i de veldig lave frekvensområdene	Very low frequency power	VLF	Variabilitet av RR-intervallene i frekvensområdet 0,003–0,04 Hz	ms ²

(ms), og kalles RR- eller NN-intervaller (NN står for normalt til normalt slag).

Tids-domene (time domain)-hjertefrekvensvariabilitet er statistisk kartlegging av RR-intervallene i en registrering, f.eks. gjennomsnittlig RR-intervall, standardavviket for RR-intervallene (SDNN) og andelen som er 50 ms lengre enn det forutgående hjerteslaget (pNN₅₀) (tab 1).

Frekvens-domene (frequency domain)-hjertefrekvensvariabilitet er spektralanalyse av variasjonen i RR-intervallene i en registrering. Spektralanalyse gjøres vanligvis ved hjelp av likningene utviklet av Joseph Fourier. Registreringen av RR-intervaller deles inn i kortere perioder. Deretter beregnes variasjonen i RR-intervallet innenfor disse periodene. Denne variasjonen kalles variabilitet (power). Frekvens-domene-analyse er beregning av variabilitet innenfor perioder med varierende lengde (fig 2). Når man bruker de korteste periodene, (0,15 – 0,4 Hz) kalles dette for høyfrekvent (high frequency (HF)) registrering (sampling) (7).

Periodene varer da 2,5–7 sekunder. Bare parasympatikus er i stand til å endre hjertefrekvensen innefor et så kort tidsrom. Periodene som varer litt lenger (0,04–0,15 Hz), kalles lavfrekvent (low frequency (LF)) registrering (7). Periodene varer da 7–25 sekunder. Både parasympatikus og sympatikus er i stand til å endre hjertefrekvensen innenfor disse periodene.

Av Joseph Fouriers likninger kan man danne seg et inntrykk av aktiviteten i de to grenene av det autonome nervesystemet ved å se på RR-intervallvariabilitet innenfor perioder med varierende lengde.

Total variabilitet (TP) (0,0033–0,4 Hz) er den totale variabiliteten innenfor alle periodelengdene som brukes. Variabilitet i de veldig lave frekvensområdene (very low frequency power (VLF)) og variabilitet i de ultralave frekvensområdene (ultra low frequency power (ULF)) (hhv. 0,003–0,04 Hz og $\leq 0,003$ Hz) utgjør 95 % av den totale variabilitet, men den fysiologiske bakgrunnen for disse parametrene er bare delvis kjent (7).

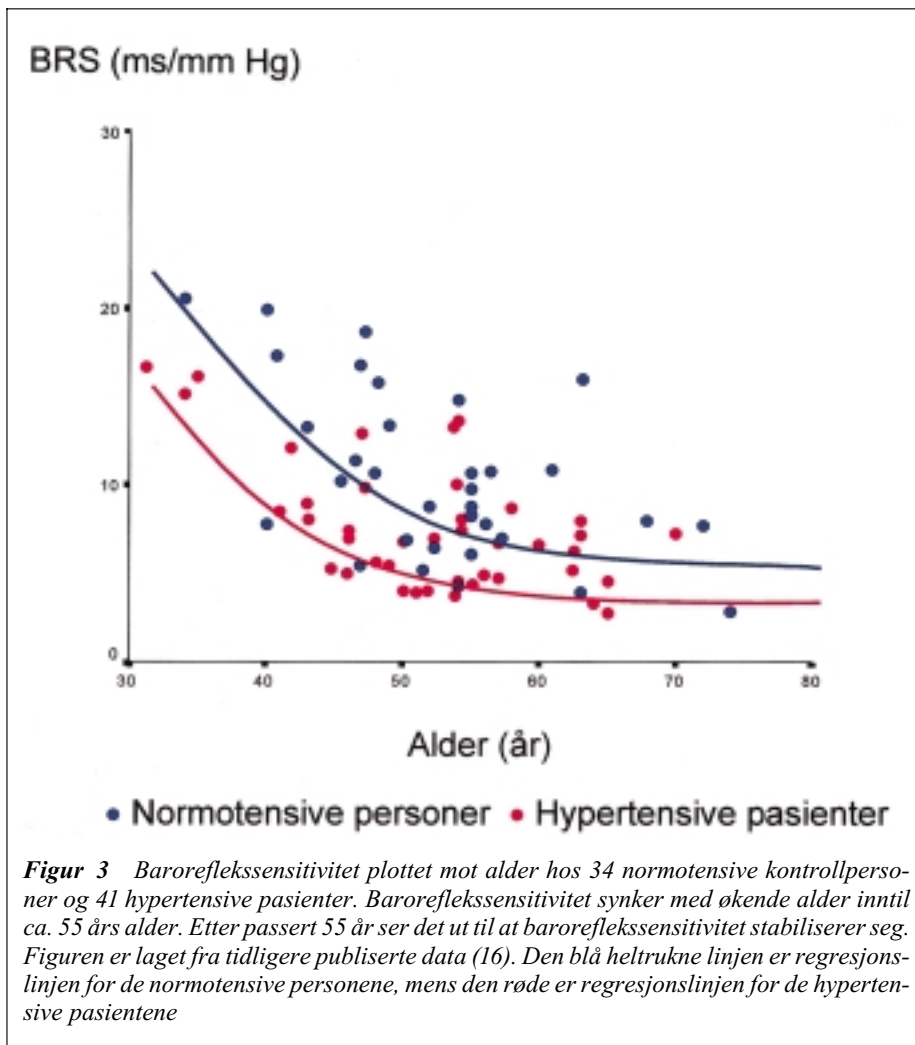
Hjertefrekvensvariabilitet er uttrykk for tonisk aktivitet i det autonome nervesystemet (8–10). Med økende alder reduseres total hjertefrekvensvariabilitet, parasympatikus- og sympatikusaktivitet, mens forholdet mellom parasympatikus- og sympatikusaktivitet består (11). Kvinner har lavere tonisk sympatisk aktivitet og total hjertefrekvensvariabilitet enn menn, mens tonisk parasympatisk aktivitet er høyere (12–16).

Barorefleks sensitivitet

Barorefleks sensitivitet er definert som endring i RR-intervallet som følge av endring i systolisk blodtrykk og måles i ms/mm Hg (17). Barorefleks sensitivitet på 10 ms/mm Hg forteller at dersom systolisk blodtrykk øker 1 mm Hg, forlenges RR-intervallet med 10 ms.

Barorefleks sensitivitet kan beregnes ved forskjellige metoder:

– Oxford-metoden (phenylephrine ramp-metoden) er mest brukt. Den rene α_1 -agonisten fenylefrin injiseres intravenøst. Injeksjo-



Figur 3 Barorefleks sensitivitet plottet mot alder hos 34 normotensive kontrollpersoner og 41 hypertensive pasienter. Barorefleks sensitivitet synker med økende alder inntil ca. 55 års alder. Etter passert 55 år ser det ut til at barorefleks sensitivitet stabiliserer seg. Figuren er laget fra tidligere publiserte data (16). Den blå heltrukne linjen er regresjonslinjen for de normotensive personene, mens den røde er regresjonslinjen for de hypertensive pasientene

nen gir en økning i blodtrykket som plottes mot den reflektoriske økningen i RR-intervallet. Barorefleks sensitivitet måles som stigningskoeffisienten til linjen mellom de systoliske blodtrykkene og RR-intervallene (17). Det er vanlig å gjenta prosedyren, ofte tre ganger, for så å regne ut gjennomsnittet. – Nakkekammermetoden brukes til å studere carotis' barorefleks sensitivitet. Den utføres ved å legge et trykkammer rundt halsen på forsøkspersonen slik at delingsstedet for a. carotis dekkes. Dette kammeret kobles til en pumpe som kan produsere over- eller undertrykk (18). På denne måten skapes det et strekk eller press på baroreseptorene ved delingsstedet av a. carotis. Vanligvis gis trykkendringen i pulser. Kardiovaskulært senter oppfatter dette som en endring i blodtrykk og endrer RR-intervallet i henhold til stimuleringen. Det appliserte trykket over a. carotis plottes så mot endring i RR-intervallet, og stigningskoeffisienten regnes ut på samme måte som ved Oxford-metoden (19). Metoden måler hovedsakelig carotisbaroreseptorenes bidrag til den totale barorefleks sensitivitet.

– Transfermetoden benytter spektralanalyse av ca. fem minutter lange serier med RR-in-

tervaller og spektralanalyse av de korresponderende systoliske blodtrykkene. Barorefleks sensitivitet beregnes så som endring (gain) i RR-intervallene som følge av endring i systolisk blodtrykk (20, 21) i midt frekvens (midfrequency)-båndet (0,07–0,15 Hz), ettersom dette båndet har den beste korrelasjon mellom de to seriene. Signalene må være stasjonære og inneholde mindre enn 10% ekstrastslag eller artefakter.

– Sekvensmetoden benytter også spontane fluktuasjoner i blodtrykk og hjertefrekvens. Den identifiserer serier med hjerteslag hvor både systolisk blodtrykk og RR-intervallet stiger eller synker. Vanligvis kreves det at serien består av minst tre etterfølgende hjerteslag som tilfredsstillende dette kravet. Deretter beregnes stigningskoeffisienten til regresjonslinjen mellom de systoliske blodtrykkene og RR-intervallene på samme måte som ved Oxford-metoden. Barorefleks sensitivitet regnes ut som gjennomsnittet av flere slike stigningskoeffisienter (19, 22).

– Alfa-LF og Alfa-HF måler barorefleks sensitivitet ved bruk av nesten samme teknikk som ved transfermetoden, men i stedet for å bruke midtfrekvensbåndet, brukes de lavfrekvente eller høyfrekvente båndene

(21). Alfaindeks er gjennomsnittet av Alfa-LF og Alfa-HF (22).

Barorefleks sensitivitet er et mål på dynamisk autonom kontroll av hjertefrekvensen (8–10). Hos unge friske individer er barorefleks sensitivitet 15–20 ms/mm Hg (17, 23), men avtar med økende alder (16, 24, 25) inntil 55 års alder (26) (fig 3). Kvinner har lavere barorefleks sensitivitet enn menn (13, 14, 25, 27), men dette gjelder kun dem som er under 60 år (25).

Funn fra utvalgte studier

Mortalitet og maligne arytmier hos pasienter med koronar hjertesykdom

På midten av 1980-tallet registrerte Kleiger og medarbeidere (28) 24-timers-EKG hos 808 pasienter ca. to uker etter at de hadde gjennomgått hjerteinfarkt. Først ble hjertefrekvensvariabilitet undersøkt ved at de regnet ut standarddeviasjonen til alle normale RR-intervall (SDNN). Relativ risiko for død var 5,3 ganger høyere i gruppen som hadde standardavvik mindre enn 50 ms enn i gruppen der standardavviket var høyere enn 100 ms. I begynnelsen av 1990-årene ble de samme båndene analysert med frekvens-dometeknikk av Bigger og medarbeidere (29). Oppfølgingstiden ble utvidet til fire år. De fant at variabiliteten i de veldig lave og ultra lave frekvensområdene (VLF og ULF) var sterke uavhengige prediktorer for død av kardiale årsaker selv om man korrigerer for kjente risikofaktorer som venstre ventrikkel-ejeksjonsfraksjon, New York Heart Association funksjonsklasse og alder. Lave verdier for disse parametrene gav en relativ risiko for død av kardiale årsaker, henholdsvis 4,8 og 4,2 ganger høyere enn hos dem som hadde høye verdier.

På midten av 1990-tallet undersøkte Hartikainen og medarbeidere (30) 575 pasienter innlagt i sykehus pga. akutt hjerteinfarkt. Etter to års oppfølgingstid var 47 pasienter døde av sin hjertesykdom. Dødsfall pga. hjertearytmier var assosiert med lav hjertefrekvensvariabilitet målt ved triangelindeks (en metode som ikke er beskrevet i denne artikkelen) og løp med ventrikeltakykardi på 24-timers Holter-EKG. Død av andre kardiale årsaker var assosiert med lav venstre ventrikkel-ejeksjonsfraksjon.

I en studie av La Rovere og medarbeidere publisert i 1998 (31) ble hjertefrekvensvariabilitet og barorefleks sensitivitet undersøkt hos 1284 pasienter innen 28 dager etter gjennomgått hjerteinfarkt. I løpet av ca. to års oppfølging døde 44 pasienter av hjertesykdom og ytterligere fem overlevde hjertesstans. Pasientene som hadde barorefleks sensitivitet < 3,0 ms/mm Hg, hadde relativ risiko på 3,2 for å få hjertestans og/eller dø av sin hjertesykdom. Standardavviket for RR-intervallene (SDNN) < 70 ms gav en relativ risiko på 2,8. Av de pasientene som både hadde lav barorefleks sensitivitet og lavt standardavvik for RR-intervallene, var 15%

døde ett år etter infarkt, mens kun 1 % av dem med standardavvik for RR-intervallene > 105 ms og baroreflekssensitivitet > 6,1 ms/mm Hg var døde. Hos pasientene med lav venstre ventrikkel-ejeksjonsfraksjon (< 35 %) økte toårsmortaliteten fra 8 % til 18 % dersom også baroreflekssensitivitet var < 3 ms/mm Hg.

Ca. 350 av pasientene inkludert i studien til La Rovere og medarbeidere gjennomgikk koronar angiografi. Hos dem med åpen infarktrelatert arterie ble det påvist signifikant høyere baroreflekssensitivitet enn hos dem der denne arterien fremdeles var okkludert (32). Pasientene med lav baroreflekssensitivitet hadde mer utbredt koronar sykdom enn de med høy baroreflekssensitivitet (32).

Hypertensjon

Hos personer med høyt blodtrykk er hjertefrekvensvariabiliteten generelt redusert sammenliknet med variabiliteten hos friske personer (12, 16, 33–35). Økt tonisk sympatisk aktivitet er funnet økt i noen studier (33, 36), men ikke i andre (12, 16, 34, 35).

Baroreflekssensitivitet er redusert hos begge kjønn ved etablert høyt blodtrykk (16, 24, 26, 35, 37) og hos personer med grenseforhøyet (borderline) blodtrykk (38). Vi har nylig påvist at disse funnene er mer uttalt hos kvinner enn hos menn (16).

Medikamenter

Medikamenter kan påvirke hjertefrekvensvariabilitet og baroreflekssensitivitet. Mange har en oppfatning om at betablokkere får hjertet til å slå mer regelmessig. Flere studier har imidlertid vist det motsatte, betablokkere øker variabiliteten fra hjerteslag til hjerteslag etter hjerteinfarkt (39, 40), hos pasienter med hjertesvikt (40) og hos pasienter med hypertensjon (41). Betablokkere øker baroreflekssensitivitet hos personer med høyt blodtrykk (40). Baroreflekssensitivitet øker ved behandling med ACE-hemmere hos pasienter med postinfarkt hjertesvikt (40) og ved behandling med kalsiumblokkere hos pasienter med hypertensjon (42, 43).

Narkosedybde

Generell anestesi er ledsaget av en utbredt reduksjon i RR-intervallvariabilitet og spesielt respiratorisk sinusarytmi. Både frekvens-domene- og tids-domene-hjertefrekvensvariabilitet er derfor foreslått brukt til å monitorere anestesidybde (44, 45). Imidlertid har det vist seg vanskelig å utvikle gode metoder til bruk under anestesi der artefakter, ekstraslag og ikke-stasjonære registreringer lukes ut automatisk (44). En stor del av fallet i variabilitet skjer under innledningen av anestesen. I denne fasen er pasienten ofte underventilert (45), og fallet kan derfor muligens delvis forklares av redusert ventilering (45).

Diskusjon

I de omtalte undersøkelsene er det brukt forskjellige metoder til å beregne barorefleks-

sensitivitet. Oxford-metoden er den som er blitt brukt mest. Resultatene fra La Rovere og medarbeidere (31) viser at metoden kan være nyttig i risikovurdering for plutselig død og maligne arytmier hos pasienter med koronar hjertesykdom. Den kraftige økningen i arterietrykk som fremprovoseres ved injeksjon av fenylefrin, gjør at prosedyren gir informasjon om den totale kapasiteten for aktivering av parasympatikus (19). På den annen side kan fenylefrin i seg selv påvirke baroreflekssensitivitetmålingen (38), og den påførte blodtrykksstigningen overkjører mekanismene for fininnstilling av puls og blodtrykk (21). Videre kan den kraftige hevingen av arterielt blodtrykk være farlig for enkelte grupper alvorlig syke pasienter (38).

Nakkekammermetoden måler hovedsakelig carotisbaroreseptorenes bidrag til den totale baroreflekssensitivitet. Metoden kan medføre ubehag for forsøkspersonen, og dette kan i seg selv redusere baroreflekssensitivitet (46). Transfermetoden, sekvensmetoden, måling av alfa-LF, alfa-HF og alfa-indeks benytter alle spontane fluktuasjoner i blodtrykk og puls for å beregne baroreflekssensitivitet. Baroreflekssensitivitet måles derfor med alle kontrollmekanismer og -reflekser til stede (21). De er enkle å gjennomføre, ufarlige og uten ubehag for testpersonen. På den annen side gir de ikke opplysninger om den totale evnen til å mobilisere parasympatikus slik Oxford-metoden gjør. Dette er kanskje bakgrunnen for den dårlige korrelasjonen mellom baroreflekssensitivitet beregnet ved spektralanalyse og ved Oxford-metoden hos pasienter som har gjennomgått hjerteinfarkt (19, 21). Transfermetoden og sekvensmetoden korrelerer bra med Oxford-metoden hos friske (20) og hypertensive individer (38). Transfermetoden og sekvensmetoden synes nyttige i basalmedisinsk forskning, men vi er ikke kjent med kliniske studier der det er undersøkt sammenheng mellom resultater fra disse metodene og fremtidige kardiovaskulære hendelser. Med bakgrunn i dette bør den foretrukne metoden være basert på hvilken pasientgruppe man ønsker å undersøke og formålet med undersøkelsen.

Hjertefrekvensvariabilitet er påvirkelig av hjertefrekvensen (47). Dette er delvis bakgrunnen for å introdusere relative verdier. Variabilitet i de lave frekvensene dividert med variabilitet i de høye frekvensene (LF/HF-ratio) er en slik størrelse. Normaliserte enheter (nu) av variabilitet i de lave og høye frekvensområdene er andre relative hjertefrekvensvariabilitetsstørrelser – tabell 1 inneholder en formel for hvordan disse kan regnes ut. Dessverre defineres disse noe ulikt av forskjellige forfattere, men grovt forteller de hvor mye variabilitet i de lave og høye frekvensene hver for seg utgjør av den totale variabilitet etter at ultralav og veldig lav variabilitet er trukket fra den totale variabiliteten (47).

Mange forfattere legger stor vekt på de relative verdiene av hjertefrekvensvariabilitet, ikke minst som uttrykk for sympatovagal balanse (47). Andre eksperter fremhever at hjertefrekvensen i seg selv er relatert til aktiviteten i det autonome nervesystemet, og at informasjon går tapt ved eksklusiv bruk av relative verdier uten at det oppgis absolutte verdier for variabiliteten (48).

Respirasjonsdybde og -frekvens påvirker også hjertefrekvensvariabilitet, særlig de høyt frekvente (HF) båndene (49).

Det er ulike meninger om hvorvidt målinger av hjertefrekvensvariabilitet egner seg til å predikere kardiovaskulær morbiditet. Noe av grunnen kan være at vi mangler en fullstendig forklaring på sammenheng med kardiovaskulær morbiditet. Standardavviket av alle RR-intervaller (28, 31) og variabiliteten i de ultralave (29) og veldig lave frekvensbåndene (29) har vist seg som gode uavhengige prediktorer, mens resultatene med variabilitet i de høye og lave frekvensområdene har vært mer nedslående (29).

En felles begrensning ved studier der man ønsker å studere sammenheng mellom hjertefrekvensvariabilitet og baroreflekssensitivitet og kardiovaskulær mortalitet ligger i å fastslå om et dødsfall skyldes hjertearytmi eller ikke (50). Død som inntreffer maksimalt en time etter debut av symptomer, regnes vanligvis som arytmidød i de fleste studier, men kan skyldes en rekke andre tilstander (50).

Hjertefrekvensvariabilitet er foreslått brukt til å monitorere narkosedybde. En forutsetning for å kunne bruke denne metoden, uansett formål, er at opptakene renses for artefakter og ekstrasjerteslag (44). Selv med dagens datamaskiner er dette komplisert å automatisere, og man vil vanligvis være avhengig av manuell redigering av opptakene.

Metoder for måling av hjertefrekvensvariabilitet og baroreflekssensitivitet har vist seg nyttige i basalmedisinske studier. Resultater fra kliniske studier med hjertefrekvensvariabilitet er mer usikre. Måling av hjertefrekvensvariabilitet anvendt til monitorering av narkosedybde er foreløpig en usikker metode ettersom det er uklart hva man måler (45), og fordi det knytter seg metodologiske vanskeligheter til gjennomføringen (44). Baroreflekssensitivitet beregnet med Oxford-metoden kan i fremtiden vise seg å bli et nyttig verktøy til å vurdere risiko for maligne arytmier og død hos hjertepasienter. Det trengs mer forskning før noen av metodene kan anvendes i klinisk praksis. For tiden pågår det studier (51) som forhåpentligvis kan klargjøre usikkerhetsmomenter knyttet til bruk av disse metodene.

Vi takker Bjørn Bendz for gjennomlesning av manuskriptet og for konstruktiv kritikk.

Litteratur →

Litteratur

- Goldstein DS. Peripheral catecholaminergic systems. I: Goldstein DS, red. Stress, catecholamines, and cardiovascular disease. New York: Oxford University Press, 1995: 103–63.
- Roeske WR, Yamamura HI. Biochemistry and pharmacology of the cardiac muscarinic receptors. I: Levy NL, Schwartz PJ, red. Vagal control of the heart. Armonk: Futura Publishing, 1994: 91–118.
- Löffelholz K, Lindmar R. Acetylcholine synthesis and release in the heart. I: Levy NL, Schwartz PJ, red. Vagal control of the heart. Armonk: Futura Publishing, 1994: 147–59.
- Hainsworth R. Physiology of the cardiac autonomic system. I: Malik M, red. Clinical guide to cardiac autonomic tests. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 1998: 3–28.
- Eckberg DL. Temporal response patterns of the human sinus node to brief carotid baroreceptor stimuli. *J Physiol (Lond)* 1976; 258: 769–82.
- Anrep GV, Pascual W, Rossler R. Respiratory variations of the heart rate II – The central mechanism of the respiratory arrhythmia and the interrelations between the central and the reflex mechanisms. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 1936; 119: 218–30.
- Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Eur Heart J* 1996; 17: 354–81.
- La Rovere MT. Autonomic markers of prognosis after myocardial infarction. *Clin Sci (Colch)* 1996; 91 (suppl): 133–5.
- Hohnloser SH, Klingenhöben T, van de Loo A, Hablawetz E, Just H, Schwartz PJ. Reflex versus tonic vagal activity as a prognostic parameter in patients with sustained ventricular tachycardia or ventricular fibrillation. *Circulation* 1994; 89: 1068–73.
- Schwartz PJ, La Rovere MT, Vanoli E. Autonomic nervous system and sudden cardiac death. *Circulation* 1992; 85: I-77–I-99.
- Schwartz JB, Gibb WJ, Tran T. Aging effects on heart rate variation. *J Gerontol* 1991; 46: M99–106.
- Singh JP, Larson MG, Tsuji H, Evans JC, O'Donnell CJ, Levy D. Reduced heart rate variability and new-onset hypertension: insights into pathogenesis of hypertension: the Framingham Heart Study. *Hypertension* 1998; 32: 293–7.
- Convertino VA. Gender differences in autonomic functions associated with blood pressure regulation. *Am J Physiol* 1998; 275: R1909–R1920.
- Huikuri HV, Pikkujamsa SM, Airaksinen KE, Ikaheimo MJ, Rantala AO, Kauma H et al. Sex-related differences in autonomic modulation of heart rate in middle-aged subjects. *Circulation* 1996; 94: 122–5.
- Ryan SM, Goldberger AL, Pincus SM, Mietus J, Lipsitz LA. Gender- and age-related differences in heart rate dynamics: Are women more complex than men? *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 1700–7.
- Sevre K, Lefrandt JD, Nordby G, Os I, Mulder M, Gans RB et al. Autonomic function in hypertensive and normotensive subjects, the importance of gender. *Hypertension* 2001; 37: 1351–6.
- Sleight P. The importance of the autonomic nervous system in health and disease. *Aust NZ J Med* 1997; 27: 467–73.
- Bernardi L, Passino C, Spadacini G, Calciati A, Robergs R, Greene R et al. Cardiovascular autonomic modulation and activity of carotid baroreceptors at altitude. *Clin Sci (Colch)* 1998; 95: 565–73.
- La Rovere MT, Pinna GD, Mortara A. Assessment of baroreflex sensitivity. I: Malik M, red. Clinical guide to cardiac autonomic tests. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 1998: 257–81.
- Robbe HW, Mulder LJ, Ruddle H, Langewitz WA, Veldman JB, Mulder G. Assessment of baroreceptor reflex sensitivity by means of spectral analysis. *Hypertension* 1987; 10: 538–43.
- Maestri R, Pinna GD, Mortara A, La Rovere MT, Tavazzi L. Assessing baroreflex sensitivity in post-myocardial infarction patients: comparison of spectral and phenylephrine techniques. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 344–51.
- Sleight P, Casadei R. Relationships between heart rate respiration and blood pressure variabilities. I: Malik M, Camm AJ, red. Heart rate variability. Armonk: Futura Publishing, 1995: 311–27.
- Sevre K, Bendz B, Nakstad AR, Hanks E, Hauge A, Kasin JI et al. Reduced autonomic activity during stepwise exposure to high altitude. *Acta Physiol Scand* 2001; akseptert for publisering.
- Korner PI, West MJ, Shaw J, Uther JB. «Steady-state» properties of the baroreceptor-heart rate reflex in essential hypertension in man. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1974; 1: 65–76.
- Laitinen T, Hartikainen J, Vanninen E, Niskanen L, Geelen G, Lansimies E. Age and gender dependency of baroreflex sensitivity in healthy subjects. *J Appl Physiol* 1998; 84: 576–83.
- James MA, Robinson TG, Panerai RB, Potter JF. Arterial baroreceptor-cardiac reflex sensitivity in the elderly. *Hypertension* 1996; 28: 953–60.
- Abdel-Rahman AR, Merrill RH, Woolees WR. Gender-related differences in the baroreceptor reflex control of heart rate in normotensive humans. *J Appl Physiol* 1994; 77: 606–13.
- Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT jr., Moss AJ. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987; 59: 256–62.
- Bigger JT jr., Fleiss JL, Steinmann RC, Rolnitzky LM, Kleiger RE, Rottman JN. Frequency domain measures of heart period variability and mortality after myocardial infarction. *Circulation* 1992; 85: 164–71.
- Hartikainen JE, Malik M, Staunton A, Poloniecki J, Camm AJ. Distinction between arrhythmic and nonarrhythmic death after acute myocardial infarction based on heart rate variability, signal-averaged electrocardiogram, ventricular arrhythmias and left ventricular ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 296–304.
- La Rovere MT, Bigger JT jr., Marcus FI, Mortara A, Schwartz PJ. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. *Lancet* 1998; 351: 478–84.
- Mortara A, Specchia G, La Rovere MT, Bigger JT jr., Marcus FI, Camm AJ et al. Patency of infarct-related artery, effect of restoration of antegrade flow on vagal reflexes. *Circulation* 1996; 93: 1114–22.
- Chakko S, Mulingtapang RF, Huikuri HV, Kessler KM, Materson BJ, Myerburg RJ. Alterations in heart rate variability and its circadian rhythm in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy free of coronary artery disease. *Am Heart J* 1993; 126: 1364–72.
- Huikuri HV, Ylitalo A, Pikkujamsa SM, Ikaheimo MJ, Airaksinen KE, Rantala AO et al. Heart rate variability in systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1996; 77: 1073–7.
- Pikkujamsa SM, Huikuri HV, Airaksinen KE, Rantala AO, Kauma H, Lilja M et al. Heart rate variability and baroreflex sensitivity in hypertensive subjects with and without metabolic features of insulin resistance syndrome. *Am J Hypertens* 1998; 11: 523–31.
- Guzzetti S, Piccaluga E, Casati R, Cerutti S, Lombardi F, Pagani M et al. Sympathetic predominance in essential hypertension: a study employing spectral analysis of heart rate variability. *J Hypertens* 1988; 6: 711–7.
- Grassi G, Cattaneo BM, Seravalle G, Lanfranchi A, Mancia G. Baroreflex control of sympathetic nerve activity in essential and secondary hypertension. *Hypertension* 1998; 31: 68–72.
- Watkins LL, Grossman P, Sherwood A. Non-invasive assessment of baroreflex control in borderline hypertension. Comparison with the phenylephrine method. *Hypertension* 1996; 28: 238–43.
- Tuininga YS, Crijns HJ, Brouwer J, van den Berg MP, Man in't Veld AJ, Mulder G et al. Evaluation of importance of central effects of atenolol and metoprolol measured by heart rate variability during mental performance tasks, physical exercise, and daily life in stable postinfarct patients. *Circulation* 1995; 92: 3415–23.
- Copie X, Guize L, Le Heuzey JY. Concomitant therapy and autonomic tests. I: Malik M, red. Clinical guide to cardiac autonomic tests. Dordrecht: Kluwer Academic, 1998: 301–30.
- Fei L. Effects of pharmacological interventions on heart rate variability: animal experiments and clinical observations. I: Malik M, Camm AJ, red. Heart rate variability. Armonk: Futura Publishing, 1995: 275–91.
- Lefrandt JD, Heitmann J, Sevre K, Castellano M, Hausberg M, Fallon M et al. Different effects of dihydropyridine and phenylalkylamine calcium antagonists on heart rate variability and baroreflex sensitivity in hypertension – The VAMPHYRE study. *Am J Hypertens* 2001; akseptert for publisering.
- Sevre K, Lefrandt JD, Eide I, Smit AJ, Rosstrup M. Less adrenergic response to mental task during verapamil compared to amlodipine treatment in hypertensive subjects. *Blood Press* 2001; 10: 111–5.
- Pomfret CJ. Heart rate variability, BIS and «depth of anaesthesia». *Br J Anaesth* 1999; 82: 659–62.
- Sleigh JW, Donovan J. Comparison of bispectral index, 95% spectral edge frequency and approximate entropy of the EEG, with changes in heart rate variability during induction of general anaesthesia. *Br J Anaesth* 1999; 82: 666–71.
- La Rovere MT, Pinna GD, Mortara A. Assessment of baroreceptor reflex sensitivity. I: Malik M, red. Clinical guide to cardiac autonomic tests. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 1998: 257–81.
- Eckberg DL. Sympathovagal balance: a critical appraisal. *Circulation* 1997; 96: 3224–32.
- Malik M, Camm AJ. Components of heart rate variability—what they really mean and what we really measure. *Am J Cardiol* 1993; 72: 821–2.
- Pitzalis MV, Mastropasqua F, Massari F, Passantino A, Colombo R, Mannarini A et al. Effect of respiratory rate on the relationships between RR interval and systolic blood pressure fluctuations: a frequency-dependent phenomenon. *Cardiovasc Res* 1998; 38: 332–9.
- Lombardi F, Makikallio TH, Myerburg RJ, Huikuri HV. Sudden cardiac death: role of heart rate variability to identify patients at risk. *Cardiovasc Res* 2001; 50: 210–7.
- Naccarella F, Lepera G, Rolli A. Arrhythmic risk stratification of post-myocardial infarction patients. *Curr Opin Cardiol* 2000; 15: 1–6.

