

# ROLE ROVNOVÁŽNÉHO ÚSTROJÍ V REGULACI AUTONOMNÍCH FUNKCÍ

MUDr. Tomáš Nedělka<sup>1</sup>, Ing. Pavel Smrčka, Ph.D.<sup>2</sup>, doc. MUDr. Jaroslav Jeřábek, CSc.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Neurologická klinika dospělých 2. LF UK a FN Motol, Praha

<sup>2</sup>Společné pracoviště biomedicínského inženýrství FBMI a 1. LF UK, Praha

Práce pojednává o poruše autonomních regulačních mechanismů u závrativých stavů, vysvětluje problematiku vestibuloautonomních interakcí a nabízí souhrn diagnostických metod používaných při vyšetření funkce autonomního nervového systému.

**Klíčová slova:** autonomní nervový systém, závrať, variabilita srdeční frekvence, baroreflex, vestibulární syndrom.

Neurol. pro praxi, 2007; (8)6: 351–353

## Seznam zkratk

ANS – autonomní nervový systém

BPPV – benigní paroxysmální polohové vertigo

FPV – fobické posturální vertigo

HF – vysokofrekvenční

HRV – variabilita srdeční frekvence – heart rate variation

LF – nízkofrekvenční

MSNA – muscle sympathetic nerve activity

SSR – sympathetic skin response

ULF – ultra nízkofrekvenční

VLF – velmi nízkofrekvenční

TK – krevní tlak

## Úvod

O blízké spojitosti mezi činnostmi vestibulárního ústrojí a ANS se uvažovalo po mnoho desetiletí (9). Projevy autonomní dysregulace při chorobných stavech spojených s poruchou funkce periferní části rovnovážného ústrojí, vestibulárních jader, postižení mozečku i při banálních kinetózách byly v neurologické praxi věcí známou, postupně osvětlení problematiky složité interakce vestibulárního ústrojí a autonomních regulačních mechanismů je ale otázkou posledního desetiletí.

Experimentální výzkum, v posledních letech zaměřený na studie neuronálního transportu, vedl ke zlepšení anatomických znalostí vestibuloautonomních projekcí a v mnohém přispěl k lepší klinické orientaci i korektní interpretaci dat. V následujícím článku se budeme, kromě objasnění problematiky vestibuloautonomních interakcí, věnovat zejména metodice funkčního vyšetření ANS, včetně přínosu při screeningu a monitoraci léčby některých specifických poruch spojených s jeho dysfunkcí.

## Projevy dysfunkce rovnovážného ústrojí

S klinicky vyjádřenou poruchou vestibuloautonomních interakcí jsou spojena jak postižení labyrintu, tak i centrální části vestibulární dráhy. Mezi časté poruchy periferní části rovnovážného ústrojí patří

vestibulární neuritis – zánětlivé postižení rovnovážného nervu způsobené herpetickými viry. Důvodem hospitalizace pacientů s akutně vzniklou závratí jsou i vaskulární inzulty v povodí terminálních větví a. labyrintu, BPPV, Menièreova nemoc, perilymfatické píštěle, traumatické léze vnitřního ucha, méně časté jsou vestibulární Schwannomy, či vestibulární paroxysmie způsobené kompresí nervu cévou.

Pro symptomatologii periferního vestibulárního syndromu je typická rotační závrať ve směru postiženého labyrintu, porucha stability, tzv. „vegetativní doprovod“ zahrnuje nauzeu, zvracení, zvýšenou salivaci, někdy nacházíme i projevy kardiovaskulární – tachykardie, palpitace. V objektivním neurologickém nálezu nacházíme horizontálně rotační nystagmus, tonické úchyly ve směru postiženého labyrintu, patologii v pulzních testech.

Centrální vestibulární syndromy jsou dysharmonické, způsobeny nejčastěji ischemickým inzultem ve vertebrobasilárním povodí s postižením kmenových struktur či mozečku, doprovázejí také demyelinizační onemocnění či tumory. Neurologický nález vykazuje vyšší variabilitu než-li u periferních lézích, nacházíme různé typy nystagmu včetně vertikálních či disociovaných, časté jsou i makroskopicky patrné patologie ve sledovacích pohybech očních. Klinicky velmi důležitý je tzv. ocular tilt reaction, reakce náklonu prostoru. Tento syndrom doprovází ischemie v povodí arteria cerebellaris anterior inferior a je charakterizován triádou: náklon hlavy, vertikální divergence bulbů (tzv. skew deviation) a rotací očí ve směru náklonu.

Příznaky sekundární autonomní dysfunkce při kmenových postiženích někdy dominují (profuzní zvracení, ortostatická hypotenze, poruchy srdečního rytmu), jindy nemusí být vůbec vyjádřeny.

## Patofyziologie vestibuloautonomních interakcí

Až koncem 60. a na počátku 70. let minulého století se v souvislosti s rozvojem neuroelektrofyzilogických metod v literatuře začínají objevovat práce

dokumentující ovlivnění činnosti autonomního nervového systému stimulací rovnovážného ústrojí.

Na zvířecím modelu bylo prokázáno, že oboustranná vestibulární deafferentace vede nejen k výraznému poklesu až vymizení HRV, ale rovněž k významnému poklesu periferní cévní resistance v oblasti femorálních arterií a projevům ortostatické hypotenze, jejíž příčinou je s největší pravděpodobností porušení baroreflexu, základního reflexního oblouku ANS, který se podílí na zpětnovazebné regulaci krevního tlaku (3). Při stimulaci vestibulárního ústrojí u člověka autoři většinou registrovali reflexní odpověď ANS pomocí mikroneurografické metody zvané MSNA. Během stimulace otolitového systému bylo prokázáno významné zvýšení MSNA, byly popsány i změny ve spektrální analýze HRV spojené se vzestupem LF komponenty spektra, odpovídající mohutné aktivaci sympatiku (8). Stimulace polokruhových kanálků je na rozdíl od otolitů spojena se zvýšením reaktivity parasympatiku (2). Při vyšetření HRV během kalorické vestibulární stimulace dle Hallpikea jsme prokázali aktivaci vestibulosympatického reflexu u zdravého jedince, u pacienta s akutní periferní vestibulární lézí ke změně reaktivity ANS nedošlo (6). Až v posledních několika letech se ovšem podařilo popsat přesnou organizaci vestibulárních vstupů do autonomních struktur mozku kmene. Imunohistochemické studie neuronálního transportu s využitím značených virových partikulí, aplikovaných do rovnovážných struktur vnitřního ucha pokusného zvířete, prokázaly migraci z vestibulárních jader jak do centrálních struktur přidružených k ANS (nucleus dorsalis nervi vagi, tractus solitarius), tak i do area postrema, hypotalamu a limbického systému (4).

## Klinický obraz dysautonomních projevů při postižení vestibulárních struktur

Takzvaný „vegetativní“ doprovod nacházíme u závrativých stavů velice často. Zejména při akutní dekompenzované labyrintopatii nacházíme u většiny pacientů příznaky poruchy regulačních mechanismů

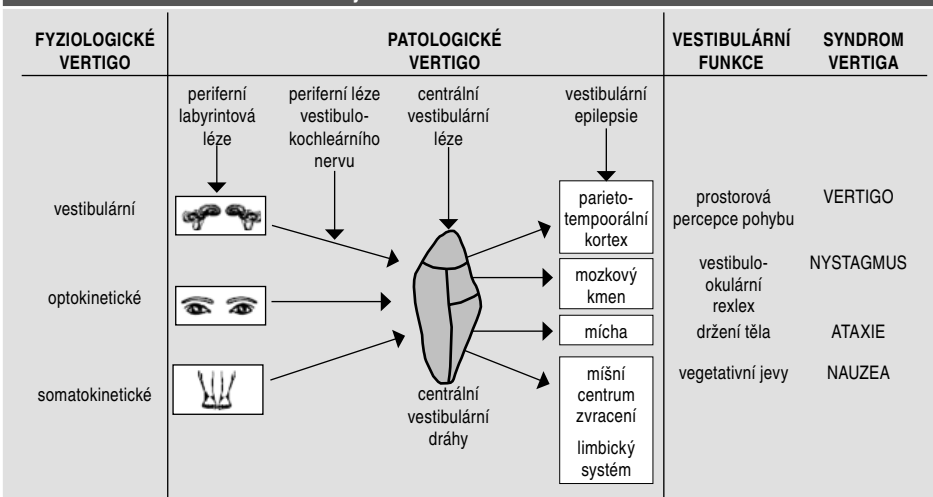
ANS. Typickými symptomy akutní závratí je nauzea, vomitus, ortostatická intolerance se sklony k hypotenzí, tachykardie, méně často pacienti uvádějí obtěžující změny pocení a poruchy salivace (povětšinou hyperhidrosa aker a hypersalivace). Symptomy u periferní závratí trvají krátce a ustupují s kompenzací vestibulární symptomatiky, většinou mezi 48 a 72 hodinami od začátku obtíží. Mnohem protražovanější průběh dysautonomních projevů vidíme u centrálních vestibulárních syndromů. Ischemické postižení kmenových vestibulárních, autonomních jader, či drah může mít za následek i několik měsíců trvající poruchu kardiovaskulárních regulačních mechanismů, při rozsáhlém infratentoriálním postižení není výjimkou ani trvalý deficit (5).

U chronické závratí nacházíme dysautonomní projevy méně často, povětšinou postihují pacienty trpících tzv. FPV. Jedná se o onemocnění na pomezí neurologie a psychiatrie, je charakterizováno epizodami instability a závrativosti – „vertigines“, bez přítomnosti jakékoli neurologické symptomatiky. FPV je obvykle spojeno s další psychiatrickou komorbiditou. I přes bizarnost a zjevně somatoformní charakter obtíží byly i u těchto pacientů při vyšetření kardiovaskulárních reflexů s využitím metody analýzy HRV nalezeny určité abnormality svědčící pro autonomní dysfunkci.

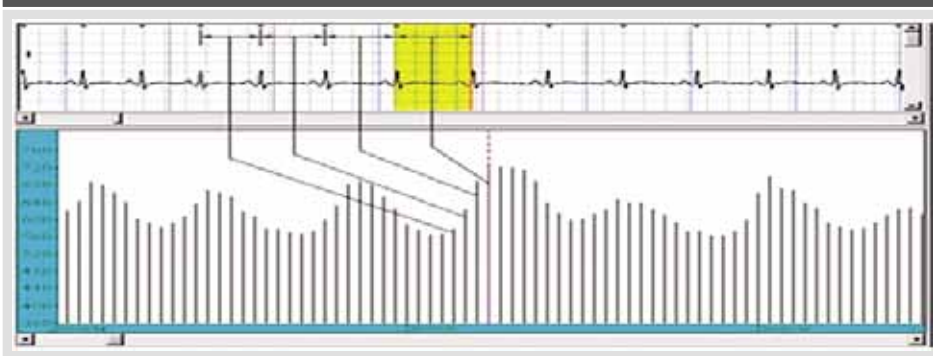
## Metodika vyšetření autonomního nervového systému

Vzhledem ke značné obsáhlosti problematiky funkčního vyšetření ANS se v následujícím textu budu věnovat pouze neurofyziologickým metodám, a to především vyšetření kardiovaskulárních reflexů pomocí analýzy variability srdeční frekvence. Úvodem je ovšem potřeba zmínit, že ve značné dynamice reflexních autonomních mechanismů se z velké části odrážejí interferující děje, které mohou výrazně znesnadnit, někdy i znemožnit interpretaci nálezů. Proto v klinické praxi využíváme tzv. autonomních funkčních testů, synonymicky provokačních manévrů (6). Těchto manévrů je celá řada, avšak významnou roli mezi nimi zaujímá baterie testů dle Ewinga. Ta sestává z Valsalvova manévru, ortostatického testu, zkoušky hlubokého dýchání (deep breathing test) a testu isometrické kontrakce ruky (hand grip test). Hodnocenými parametry jsou změny HRV a TK v průběhu testů. Zejména v kardiologii se stále nejvíce prostoru věnuje analýze variability srdeční frekvence v časové doméně. V diagnostickém screeningu i v monitorování chorobných stavů se stále častěji hodnotí změny HRV ve frekvenční doméně. K získání dat je zapotřebí 4 svodové EKG s potřebnou softwarovou aplikací, která je schopna analyzovat vzdálenost RR intervalů s přesností alespoň  $\pm 2$  milisekundy.

Obrázek 1. Schéma udržení rovnováhy



Obrázek 2. Variabilita srdečního rytmu – klidový záznam s fyziologickými projevy sinusové respirační arytmie. Na ose x je záznam EKG v čase, na ose y vidíme délku RR intervalu. Převzato z Iscim RAMENA Manual



## Vyšetření variability srdeční frekvence ve frekvenční doméně – spektrální analýza HRV

Celkové frekvenční spektrum VSF tak lze rozdělit na několik komponent, z nichž je každému z fyziologického hlediska připisován odlišný význam.

ULF a VLF komponenty jsou mnoha autory přisuzovány centrálním regulačním mechanismům, nejvíce termo- a baromodulačním změnám na kmenové a hypotalamické úrovni.

LF bývá považována za sympatikem nesenou odpověď baroreceptorů v rámci baroreflexu, uplatňují se zde ovšem i vlivy z centrálních struktur ANS. Jinými slovy, na výkonu LF složky spektra se podílejí oba subsystémy ANS – sympatikus a parasympatikus, avšak odlišnou měrou při různých polohách těla. Při poloze vleže je výrazněji zastoupena aktivita vagu, po vertikalizaci se mnohásobně zvyšuje zastoupení aktivity sympatiky (7).

HF reflexně odráží respiračně vázanou aktivitu vagu. Tato komponenta se významně podílí na fyziologické respirační sinusové arytmií. Zvyšování a snižování srdeční frekvence s dechem je důsledkem modulace vagové aktivity. U chorobných stavů spojených s dysfunkcí ANS (např. diabetická autonomní neuropatie) je pokles HF komponenty první

známkou subklinického postižení kardiovaskulárních reflexů.

## Vyšetření kožní odpovědi sympatiku – sympathetic skin response (SSR)

Jedná se o další metodu, která se široce používá v diagnostice onemocnění postihujících funkci ANS. Pomocí povrchových elektrod zde registrujeme tzv. elektrodermální aktivitu, která se výrazně mění při aktivaci sympatiku. Původcem změny elektrického potenciálu je sympatikem modulovaná tzv. sudomotorická odpověď, vznikající přímým působením vláken sympatiku na potní žlázy. Registrace probíhá na akrech HK, při vícekanálovém záznamu možno snímat potenciál i z DK. Řada autorů se v rámci interpretace výsledků SSR kloní ke kvalitativní analýze – tj. přítomnosti či nepřítomnosti SSR, spíše než-li k hodnocení latence a amplitudy odpovědi. Kritériem abnormality je při záznamu ze všech končetin nepřítomnost SSR na 2 a více končetinách.

## Mikroneurografické metody

Tyto laboratorně velice náročné metody představují unikátní možnost přímého vyšetření aktivity sympatických vláken. Autory prací zabývajících se interakcemi ANS a vestibulárního ústrojí je ponejvíce

využíváno mikroneurografické metody MSNA registrované v oblasti peroneálního nervu. Hodnocenými parametry MSNA je počet „salv“ (bursts) za jednotku času, event. jsou hodnoceny extrapolované parametry – např. total MSNA activity (8).

### Nález při funkčním vyšetření ANS u pacientů se závratí

Při vyšetření spektrální analýzy HRV během kalorické stimulace rovnovážného ústrojí nacházíme u zdravých osob známky aktivace vestibulosympatického reflexu se zvýšením aktivity LF spektrální komponenty. U pacientů s akutní unilaterální lézí labyrintu nebyla prokázána změna aktivity při kalorizaci postiženého ucha, odpověď na zdravé straně byla naopak u všech pacientů přítomna (6). Při vyšetření pacientů v akutním stadiu labyrintopatie je častým nálezem pokles variability srdeční frekvence ve všech frekvenčních pásmech, TK ovšem zůstává i během ortostatického testu většinou beze změn, známky ortostatické hypotenze s poklesem systolického i diastolického TK o více než 30 mmHg jsme zaznamenali jen u 2 pacientů. Hrubé poruchy autonomních reflexů byly zaznamenány u všech 4 vyšetřených pacientů s rozsáhlými lézemi kmene a mozečku. U 3 z nich jsme navíc prokázali známky ortostatické hypotenze s paradoxní hypertenzí vleže, patrně na podkladě postižení centrální komponenty baroreflexu. U pacientů trpících fobickým posturálním vertigem nacházíme obvykle výraznou hyperaktivitu LF komponenty vleže a výraznou hodnotu stress indexu (poměr mezi LF

a HF komponentou). Nález je zcela identický s výsledky prací, které se zabývaly vyšetřením ANS u anxiózních stavů a u posttraumatické stresové poruchy.

Funkčního testování kardiovaskulárních reflexů je možnou použití i při monitoraci efektu terapie (1). Zatímco efekt novějších antivertiginos neměl výraznější vliv na subjektivní obtíže ani na hodnocené kardiovaskulární parametry u pacientů s vestibulární závratí, terapie blokátory Ca<sup>++</sup> kanálů (cinarizin v dávce 25 mg ve 2 denních dávkách) v kombinaci s dimenhydrinátem a suplementací magnesia vedla u řady pacientů k výraznému zlepšení stavu. Kontrolní vyšetření ANS v odstupu 3 měsíců od nasazení medikace navíc prokázalo zlepšení sledovaných parametrů až u 50 % pacientů.

### Literatura

1. Cirek Z, Schwarz M, Baumann W, Novotny M. Efficacy and tolerability of a fixed combination of cinnarizine and dimenhydrinate versus betahistine in the treatment of otogenic vertigo: a double blind, randomised clinical study. *Clin Drug Investig*. 2005 Jun; 25(6): 377–389.
2. Cooke WH. Head rotation during upright tilt increases cardiovagal baroreflex sensitivity. *Aviat Space Environ Med*, 2007 May; 78(5): 463–469.
3. Doba N, Reis DJ. Role of the cerebellum and the vestibular apparatus in regulation of orthostatic reflexes in the cat. *Circ Res* 1974 Jan; 40(4): 9–18.
4. Metts BA, Kaufman GD, Perachio AA. Polysynaptic inputs to vestibular efferent neurons as revealed by viral transneuronal tracing. *Exp Brain Res* 2006 Jun; 172(2): 261–274.
5. Mori RL, Cotter LA, Arendt HE, Olsheski CJ, Yates BJ. Effects of bilateral vestibular nucleus lesions on cardiovascular regulation in conscious cats. *J Appl Physiol* 2005 Feb; 98(2): 526–533. Epub 2004 Oct 8.
6. Nedělka T, Černý R, Jeřábek J. Reaction of autonomic nervous system to vestibular stimulation: *Journal of Neurology* 2006 May; 253 Supplement II: 68.
7. Opavský J. Autonomní nervový systém a diabetická autonomní neuropatie. Praha: Galén 2002.
8. Ray CA. Interaction of the vestibular system and baroreflexes on sympathetic nerve activity in humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000 Nov; 279(5): H2399–H2404.
9. Rubin A, Winston J. The role of the vestibular apparatus in the production of nausea and vomiting following the administration of morphine to man; clinical and experimental data including the effects of dramamine and benzedrine. *J Clin Invest* 1950 Oct; 29(10): 1261–1266.

### Závěr

Vyšetření autonomních reflexů patří na našem pracovišti ke standardním diagnostickým postupům u pacientů trpících závratí. Přínos výše zmíněných vyšetřovacích metod jak v diagnostice subklinických postižení, tak u klinicky manifestních poruch, je nepochybný. Jedná se o vyšetření neinvazivní, časově nenáročná a jejich provedení by mělo být zváženo u všech chorobných stavů spojených s dysfunkcí ANS.

### MUDr. Tomáš Nedělka

Neurologická klinika 2. LF UK a FN Motol  
V Úvalu 84, 150 00 Praha 5  
e-mail: tnedelka@post.cz