

CO VÍME O AUTONOMNÍM NERVOVÉM SYSTÉMU NOVOROZENCE?

MUDr. Lumír Kantor

Novorozenecké oddělení Fakultní nemocnice Olomouc

Autonomní nervový systém lze studovat pomocí spektrální analýzy variability srdeční frekvence. Ve sdělení jsou uvedeny principy měření a přehled současných znalostí ve fetální medicíně a neonatologii.

Klíčová slova: autonomní nervový systém, novorozenec, variabilita srdeční frekvence.

WHAT DO WE KNOW ABOUT AUTONOMOUS NERVOUS SYSTEM?

Autonomous nervous system can be studied using the spectral analysis of the heart rate variability. The principles of measurement and review of contemporary knowledge in the field of fetal medicine and neonatology are discussed and summarised in this report.

Key words: autonomous nervous system, newborn, heart rate variability.

Autonomní nervový systém (ANS) je jedním z málo probádaných témat medicíny. Široký rejstřík orgánů a funkcí, na něž má vliv, může vytvářet z vegetativního nervového systému tajuplnou třináctou komnatu. Jedním z důvodů je i obtížné vyšetřování, většinou nemající jednoznačný výsledek. Při prostém fyzikálním vyšetření lze pouze subjektivně určit některé jevy související s vegetativními projevy. V této informaci schází objektivní zhodnocení stavu a podílu sympatického a parasympatického systému.

Autonomní nervový systém (ANS, vegetativní či útrobní nervový systém) zajišťuje dynamickou rovnováhu nejzákladnějších životních funkcí. ANS zajišťuje homeostázu vnitřního prostředí a nervové řízení činnosti hladkého svalstva, srdce a žláz. Funkčně je základem reflexní obloky, stejně jako u somatického nervstva.

ANS má část periferní a centrální. V periférii je eferentní systém dělen na sympatický (adrenergní), parasympatický (cholinergní, vagový) a střevní nervový systém. Účinek sympatické a parasympatické části může být souhlasný nebo protichůdný. Některé orgány (např. cévy) mohou být inervovány jen sympatikem a změny dosahuje ANS jen kvantitativní změnou. Postgangliová vlákna se větví na preterminální a terminální vlákna vytvářející pletě.

Mediátory ANS jsou acetylcholin a noradrenalin. Acetylcholin se uvolňuje na všech pregangliových zakončeních sympatiku i parasympatiku, na postgangliových zakončeních parasympatiku a některých vláken anatomického sympatiku (vazodilatační vlákna cév kosterních svalů a neurony potních žláz). Noradrenalin je mediátorem jen adrenergních neuronů. Uvolňuje se na postgangliových zakončeních neuronů sympatiku.

K centrálním částem ANS patří mícha, retikulární formace, hypothalamus a mozková kůra. Je možné připustit, že hypothalamus je rozhodujícím článkem homeostázy.

Zatím jednoznačně nejpřesnější metodou ke zjištění stavu ANS je rozbor variability srdeční frekvence (VSF). Již na běžném elektrokardiogramu lze sledovat různé dlouhé intervaly R-R. Tyto intervaly jsou tedy variabilní. Vzdálenost R-R intervalů je závislá na mnoha faktorech (respirační sinusová arytmie, změny tlaku krve, změny v aktivitě ANS, endokrinní vlivy, spánek nebo bdění, mentální aktivita). R-R intervaly jsou charakteristické oscilacemi různých

frekvencí a velikostí. Při jejich analýze tak můžeme získat informaci o autonomním řízení srdce. ANS se totiž podílí zásadním způsobem i na regulaci řízení srdeční činnosti. Sympatické a parasympatické řízení je organizováno recipročně tak, že nárůst sympatické aktivity je sledován poklesem aktivity parasympatiku. Aktivace parasympatiku ale může být nezávislá na aktivaci sympatiku. Oba systémy se mohou současně inhibovat nebo aktivovat.

Parasympatikus má na srdce negativní inotropní, dromotropní, chronotropní a batmotropní účinek, zvyšuje vodivost draslíku a snižuje aktivitu kontraktilních elementů. Zajišťuje elektrickou stabilitu komorového myokardu. Spolu se sympatikem má antiarytmický efekt. Bradykardie navozená parasympatikem prodlouží diastolický perfuzní čas a sníží metabolické požadavky srdečního svalu. Oslabení parasympatiku má pak přímou souvislost se srdečním selháním nebo náhlou srdeční smrtí.

Sympatikus má působení na srdce pozitivně inotropní, chronotropní, batmotropní a dromotropní. Práce pro srdce je energeticky náročnější. Sympatikus také zhoršuje perfuzi myokardu frekvencí, krevním tlakem, koronární vazokonstrikcí a zvýšením aktivity trombocytů. Na cévy působí vazokonstrikcí. Hyperreaktivita sympatiku má souvislost například s hypertenzí.

Důsledkem potlačení vlivu ANS je vysoká frekvence srdeční a supersenzitivita se zvýšenou citlivostí na cirkulující katecholaminy.

Harmonická rovnováha jak ve spolupráci mezi těmito systémy, tak i v každém z nich samostatně je podmínkou zdraví.

Působení sympatického a parasympatického nervstva lze tedy sledovat měřením autonomní reaktivity pomocí analýzy VSF. Tato analýza je u dospělých a starších dětí již zavedenou metodou a řadí se dnes k běžným doplňkovým diagnostickým postupům při odhalování autonomní neuropatie diabetiků, rizika náhlé srdeční smrti, detekci stresu, studiu spánku, kontroly léčby hypertenze, hledání optimálních tréninkových dávek, účinků léků atd.

Historie rozboru srdečního rytmu pro klinické využití je zajímavá. Ve starém Egyptě a Číně se užívalo pulzu ke stanovení diagnózy. Pak metoda upadla v zapomnění, aby se dožila renezance v druhé polovině minulého století. Klíčovou roli přitom v roce 1965 sehráli Hon a Lee, kte-

ří upozornili na změny ve vzdálenosti R-R intervalů ještě před změnami frekvence srdeční v případě ohrožení plodu hypoxií. Metoda se užívá v rámci kardiokografického vyšetření dodnes ve většině porodnic. V medicíně dospělých se pokračovalo ve studiu VSF, hledání optimální metody měření a klinických aplikací. Nejdříve se používala pouze časová analýza, která odpovídá na zjednodušenou otázku: „Jaká je variabilita srdeční frekvence?“. Pak se k této analýze přidala přesnější spektrální analýza, která odpovídá na otázku: „Jaké jsou rytmy VSF?“. Na základě analýzy vycházející z matematické metody Fourierovy transformace lze detekovat zastoupení adrenergní i cholinergní složky, jejich vzájemné i samostatné působení.

Ovšem metod měření bylo více, výsledky uvedené ve studiích i u pacientů z různých center zabývajících se VSF nebyly navzájem kompatibilní. Proto v roce 1996 vydala Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology soubor doporučení pod názvem: Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use (21). Svou intraindividuální stabilitou v čase, reprodukovatelností a odolností proti placebo se spektrální analýza postupně stala obecně přijatou vyšetřovací metodou medicíny dospělého věku. Přínosem k přijetí metody v České republice je mimo jiné i Opavského monografie, vydaná v roce 2002 (17).

Ačkoliv VSF byla poprvé popsána u plodů, další osud této metody byl spjat s medicínou dospělého věku. V neonatologii a fetální medicíně se dlouhá léta VSF nevěnovala velká pozornost. V posledních letech ale stoupl počet zpráv zabývajících se využitím analýzy VSF u dětí nejranějšího věku.

Existence aktivity ANS u plodů zvířat byla potvrzena ve více experimentálních studiích. Variabilitu frekvence fetálního lidského srdce jako projev aktivního řízení srdeční činnosti je možno detekovat u plodu už v 20. týdnu intrauterinního života (23).

U srdce plodu byly prokázány více autoregulačních mechanismů. Je prokázána existence heterometrického a homeometrického mechanismu. Křivka fetálního myokardu dosáhla mezní hranice při vyšších frekvencích ve srovnání s dospělým srdečním svaelem.

Dozrávání ANS vede u plodů ke zvyšování VSF s gestačním věkem (22). Fyziologická VSF plodu je pak odrazem normálně probíhajícího intrauterinního vývoje sledovaných struktur. Naopak redukovaná nebo žádná VSF u plodu je projevem ohrožení plodu např. hypoxií a před úmrtím (9).

Jak již bylo zmíněno, kardiokografie je v porodnictví rutinní metodou. Tokografická složka zpřesňuje výsledek měření VSF ve vztahu k záznamům děložních stahů. Patologický záznam může znamenat ohrožení plodu (8).

V neonatologii jsou teoretické i praktické aspekty VSF jako projevu ANS studovány od sedmdesátých let minulého století.

Pokud byla sledována VSF ve vztahu ke gestačnímu věku a porodní hmotnosti, bylo zjištěno, že čím je nižší po-

rovní hmotnost a gestační věk, tím je VSF nižší. To zřejmě souvisí se stupněm zralosti center ANS (1).

Zrání sympatiku a parasympatiku a tím i řízení srdeční činnosti není při narození dítěte dokončeno. Vliv parasympatiku na srdce novorozence je ještě malý. Výsledkem je nižší klidový vagový tonus (proto má novorozenec srdeční frekvenci vyšší) a menší ovlivňování srdeční činnosti. VSF během prvního měsíce života klesá a v následujících měsících opět stoupá (10).

Během spánku se u zralých dětí zvýrazní parasympatická složka, u nezralých dětí naopak toto zvýšení chybí. To pravděpodobně souvisí s nezralostí organizace fází spánku a parasympatiku u nezralých dětí (22). I u nezralých novorozenců byly prokázány změny VSF mezi fázemi spánku. Během fází spánku je různá aktivita ANS i v poloze na břiše nebo zádech (5).

Poměrně málo se v současné době ví o fyziologických hodnotách. Určením normálních hodnot zdravých dětí se zabývá několik studií (11, 13, 18).

Zajímavé je zjištění, že zralí novorozenci se nerodí s typickým diurnálním rytmem, ale mají rytmus ultradiurní v cyklech po třech hodinách. Diurnální rytmus se navodí do 15. až 30. dne života (2).

V oblasti patologických situací se studie zabývají spíše jednotlivými jevy, než komplexním pohledem. Metoda byla použita jako součást polysomnografie k vyhledání dětí ohrožených syndromem náhlého úmrtí (20). Je též známo, že VSF bývá snížena v hypoxii, při hyperkapnii a kómatu. U dětí s mozkovou smrtí je možné analýzu VSF použít jako pomocnou diagnostickou metodu. Nižší VSF je také u nezralých novorozenců s respiratory distress syndromem (RDS) (12). Děti s RDS minimálně reagovaly na externí vagové podněty (9).

I u velmi nezralých novorozenců s umělou plicní ventilací a s příliš velkými dechovými objemy byla popsána ventilátorem navozená sinusová arytmie (VASA – ventilator-associated sinus arrhythmia). Autoři usuzují, že nadměrné dechové objemy mohou urychlovat zrání parasympatiku u novorozenců. VASA se ale může objevit i u dětí ventilovaných normálními dechovými objemy (25).

Malý soubor byl věnován problematice stanovení optimální teploty termoneutrálního prostředí inkubátorů (3).

Odpověď na bolest byla u nezralých a zralých dětí podobná, ANS zareagoval především v oblasti sympatiku. Naopak u velmi nezralých dětí s intraparenchymovým postižením nebyla bolest doprovázena změnami VSF, a to u dětí tlumených i netlumených opiáty (16). To ovšem neznamená, že tyto děti bolest necítí.

Analýzu VSF lze použít u nezralých dětí k predikci poruch vývoje. VSF byla snížena u dětí postižených perinatální asfyxií (4). U nezralých novorozenců s periventrikulární leukomalacií anebo intraventrikulární hemoragií byly nalezeny různé změny VSF oproti skupině zdravých dětí. Změny VSF vysoce korelovaly s délkou pobytu v nemocnici a stupněm psychomotorického postižení v jednom roce věku (7).

U novorozenců se sepsí bylo pozorováno zvýšení VSF už 24 hodin před klinickými projevy infekce (6). U dětí

s posthemoragickým hydrocefalem byla prokázána absence aktivity VSF v 63 % (19).

Novorozenci s rozličnými vrozenými srdečními vadami měli změny aktivity ANS různého charakteru. Byla nalezena vyšší aktivita sympatiku u novorozenců s kongenitální srdeční vadou korelující s vyšší hladinou norepinefrinu (24).

Spiše mezi zajímavosti patří zprávy o zvýšené aktivitě sympatiku novorozence po intrauterinní expozici kokainu

a marihuany (14) nebo o tom, že nebyl nalezen rozdíl ve VSF mezi jednodenními dětmi narozenými v nadmořské výšce 50 a 4 330 metrů (15).

Uvedený přehled současných znalostí o autonomním nervovém systému novorozenců naznačuje, že metoda analýzy variability srdeční frekvence by mohla být použita k upřesnění a odhalení mnoha fyziologických a patologických jevů.

Literatura

1. Aarimaa T, Oja R. Transcutaneous pCO₂, pCO₂ and heart rate patterns during normal postnatal adaptation and respiratory distress. *Early Hum. Develop.*, 1998; 16: 3–11.
2. Ardura J, Andrés J, Aldana J, Revilla MA, Aragón MP. Heart Rate Biorhythm Changes during the First Three Months of Life. *Biol. Neonate*, 1997; 72: 94–101.
3. Davidson S, Reina N, Shefi O, Hai-Tov, Askelrod S. Spectral analysis of heart rate fluctuations and optimum thermal management for low birth weight infants. *Med.Biol.Eng.Comput.*, 1997; 35: 619–625.
4. Doussard-Roosevelt J, Porges SW, Scanlon JW, Alemi B, Scanlon KB. Vagal Regulation of Heart Rate in the Prediction of Developmental Outcome for Very Low Birth Weight Preterm Infants. *Child. Development*, 1997; 68, 2: 173–186. Anninos P, Anastasiadis PG, Kotini A, Lecturer N, Koutlaki N, Garas A, Galazios G. Neonatal magnetocardiography and Fourier spectral analysis. *Clin.Exp.Obstet. Gynecol.*, 2001; 28, 4: 249–252.
5. Goto K, Sato K, Izumi T. Sleep stage transition and changes in autonomic function in newborn infants. *Psychiatry Clin. Neurosci.*, 54, 2000; 3: 303–304.
6. Griffin MP, Moorman JR. Toward the early diagnosis of neonatal sepsis and sepsis-like illness using novel heart rate analysis. *Pediatrics*, 107, 2001; 1: 97–104.
7. Hanna BD, Nelson MN, White-Traut RC, Silvestri JM, Vasan U, Rey PM, Patel MK, Comiskey E. Heart Rate Variability in Preterm Brain-Injured and Very-Low-Birth-Weight Infants. *Biol. Neonate*, 2000; 77: 147–155.
8. Hon EH, Lee ST. Electronic evaluations of the fetal heart rate patterns preceding fetal death: further observations. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1965; 87: 814–826.
9. Javorka K, Zavorská L. K otázce regulácie frekvencie srdca u detí s RDS. *Českoslov. Pediatr.*, 1978; 33: 536–539.
10. Javorka K. Posturálne zmeny dýchania a tlaku krvi u nedonosených novorodencov. *Bratisl. lék. listy*, 93, 1992; 7: 346–351.
11. Kantor L. Heart rate variability in healthy newborns. In: 30th Annual Meeting Fetal and Neonatal Physiological Society. Banff, 2003: 67 s.
12. Kero P. Heart rate variation in infants with the respiratory distress syndrome. *Acta Paediat. Scand.*, 1974; 250 (Suppl.): 1–70.
13. Mehta SK, Super DM, Connuck D, Salvator A, Singer L, Fradley LG, Harcav-Sevcik RA, Kirchner HL, Kaufman ES. Heart rate variability in healthy newborn infants. *Am. J. Cardiol.*, 90, 2002; (3): 50–53.
14. Mirochnick M, Meyer J, Deborah AF, Cabral H, Tronick EZ, Zuckermann B. Elevated Plasma Norepinephrine After In Utero Exposure to Cocaine and Marijuana. *Pediatrics*, 99, 1997; 4: 555–559.
15. Mortola JP, Leon-Verlande F, Aguero L, Freppell PB. Heart rate variability in 1-day-old infants born at 4330 altitude. *Clin. Sci. (Colch)*, 96, 1999; 2: 147–153.
16. Oberlander TF, Grunau RE, Fitzgerald C, Whitfield MF. Does parenchymal brain injury affect biobehavioral pain responses in very low birth weight infants at 32 weeks postconceptional age? *Pediatrics*, 110, 2002; 3: 570–576.
17. Opavský J. Autonomní nervový systém a diabetická autonomní neuropatie. *Klinické aspekty a diagnostika*. Praha: Galén, 2002.
18. Patzak A, Lipke K, Orlow W, Mrowka R, Stauss H, Windt E, Persson PB, Schubert E. Development of heart rate power spectra reveals neonatal peculiarities of cardiorespiratory control. *Am. J. Physiol.*, 271, 1996; (Regulatory Integrative Comp. Physiol., 40): R1025–1032.
19. Robles P, Poblano A, Hernandez G, Ibarra J, Guzman I, Sosa J. Cortical, brainstem and autonomic nervous system dysfunction in infants with post-hemorrhagic hydrocephalus. *Rev Invest Clin*, 54, 2002; 2: 133–138.
20. Schechtman VL, Raetz SL, Harper RK, Garfinkel A, Wilson AJ, Southall DP, Harper RM. Dynamic Analysis of Cardiac R-R Intervals in Normal Infants and in Infants Who Subsequently Succumbed to the Sudden Infant Death Syndrome. 31, *Pediatric Research*, 1992; 6: 606–612.
21. 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. *European Heart Journal*, 1996; 17: 354–381.
22. Van Ravenswaaij-Arts C, Hopman J, Kollée L, Stoeltinga G, van Geijn H. Spectral analysis of heart variability in spontaneously breathing very preterm infants. *Acta Paediat.*, 1994; 83: 437–480.
23. Vladimiroff J, Seelen J. Fetal heart action in early pregnancy. Development of fetal vagal function. *Europ. J. Obstet. Gynecol.* 1972; 2: 55.
24. Wnuk W. Heart rhythm variability of healthy newborns with congenital heart defects. *Ann. Acad. Med. Stetin*, 2000; 46: 151–163.
25. Zernikow B, Michel E. Ventilator-associated sinus arrhythmia in a preterm neonate—an indicator for a mature autonomic nervous system? 85, *Acta Paediatr.*, 1996; 4: 505–507.