

اندازه گیری میزان آریتمی سینوسی تنفسی، نسبت والسالوا و نسبت برخاستن در داوطلبین جوان سالم ایرانی

سیمین نوری، سید عباس فروتن

دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، دانشکده پزشکی، گروه فیزیولوژی

چکیده

استفاده از نوسانات ضربان قلب بعنوان معیاری برای بررسی فعالیت سیستم عصبی خودکار بطور روز افزون در حال گسترش می باشد. این تغییرات بطور واضحی در طی تنفس، قابل حس و ثبت می باشد که به Respiratory Sinus Arrhythmia (RSA) موسوم است. عملکرد این سیستم می تواند علاوه بر آریتمی سینوسی تنفسی توسط آزمون های دیگر سیستم خودکار مانند مانور والسالوا و آزمون برخاستن نیز مورد بررسی قرار گیرد. به این منظور چهار آزمون تنفس عادی (تنفس با تعداد کنترل شده ۱۲ بار در دقیقه)، تنفس عمیق (تنفس با تعداد کنترل شده ۶ بار در دقیقه) مانور والسالوا (بازدم شدید و مداوم در برابر فشار ۴۰ میلیمتر جیوه) و آزمون برخاستن (تغییر وضعیت از حالت نشسته به ایستاده در عرض ۲-۳ ثانیه) توسط ۴۰ داوطلب جوان انجام گردید. نتایج نشان داد که RSA در تنفس عمیق بطور معنی داری بیشتر از تنفس عادی بود. بطوریکه مقادیر شاخص های تنفسی در تنفس عادی $2/08 \pm 35/26\%$ و $10/42 \pm 110/91$ هزارم ثانیه و در تنفس عمیق $2/43 \pm 50/72\%$ و $18/33 \pm 45/83$ هزارم ثانیه بدست آمد. نسبت والسالوا $1/88 \pm 0/06$ و نسبت برخاستن $1/23 \pm 1/02$ بدست آمد. کلیه این مقادیر در محدوده نرمال قرار داشته و با مطالعات سایر محققین هم خوانی داشتند، بنابراین با توجه به سهولت و عملی بودن آزمون های فوق خصوصاً دو آزمون تنفس و برخاستن، می توان در بیماران مبتلا به نوروپاتی سیستم خودمختار آنها را به منظور اندازه گیری میزان بیماری، پیشرفت و پاسخ به درمان در کلینیک مورد بهره برداری قرارداد.

واژه های کلیدی: آریتمی سینوسی تنفسی، مانور والسالوا، آزمون برخاستن

مقدمه

فرکانس تنفسی ایجاد می شود و به این دلیل آریتمی

سینوسی تنفسی Respiratory Sinus Arrhythmia (RSA) نام گرفته است [۷].

تنظیم نوسان های ضربان قلب
Heart Rate Variability (HRV) بیان کننده کنترل

ارتباط بین مراحل تنفسی و ضربان قلب بصورت افزایش تعداد ضربان قلب در طی دم و کاهش تعداد آن در طی بازدم توصیف شده است. این پدیده در اثر نوسان فرکانس دیپلاریزاسیون گره سینوسی بطور وابسته به

۲۲/۰۳±۳/۷ در این تحقیق شرکت کردند. آزمون تنفس به دو صورت تنفس عادی با فرکانس کنترل شده ۱۲ سیکل در دقیقه و آزمون تنفس عمیق با فرکانس کنترل شده ۶ سیکل در دقیقه انجام گرفت. مانور والسالوا بصورت بازدم شدید در یک فشار سنج جیوه ای به مدت ۱۵ ثانیه و در برابر فشار ۴۰ میلیمتر جیوه و آزمون برخاستن بصورت بلند شدن از حالت نشسته بر روی صندلی انجام شد. ECG گرفته شده از اشتقاق II و سیگنال تنفس وارد برد سخت افزاری شدند. این برد سخت افزاری قله موج R را بر اساس مقایسه دامنه و شیب آن نسبت به موج های دیگر الکتروکاردیوگرام ردیابی کرده و سپس فاصله بین هر موج R تا R بعدی (RR interval, RRI) را با دقت هزارم ثانیه اندازه گیری می کرد. این برد با استفاده از سیگنال تنفس مرحله دم و بازدم را نیز مشخص می ساخت. از اطلاعات بدست آمده دو شاخص تنفسی استخراج شد. شاخص تنفسی شماره ۱ عبارت است از درصد تفاوت بین بلندترین و کوتاه ترین RRI در طی یک دقیقه تنفس تقسیم بر میانگین کل RRI های موجود (اعم از بلندترین و کوتاه ترین) در هر سیکل تنفسی

$$\text{Respiratory index1} = (\text{RRI max} - \text{RRI min}) \times 100 / \text{mean RRI}$$

شاخص تنفسی شماره ۲ عبارت است از میانگین حداکثر RRI در طی بازدم (E) منهای حداقل RRI در طی دم (I) در هر سیکل تنفسی

$$\text{Respiratory index2} = \text{E-I difference (ms)}$$

نسبت والسالوا (نسبت بلندترین RRI پس از مانور به کوتاهترین RRI در طی مانور) و نسبت برخاستن (نسبت بلندترین RRI در حدود ضربان سنی ام به کوتاهترین RRI در حدود ضربان پانزدهم بعد از بلند شدن) محاسبه گردیدند.

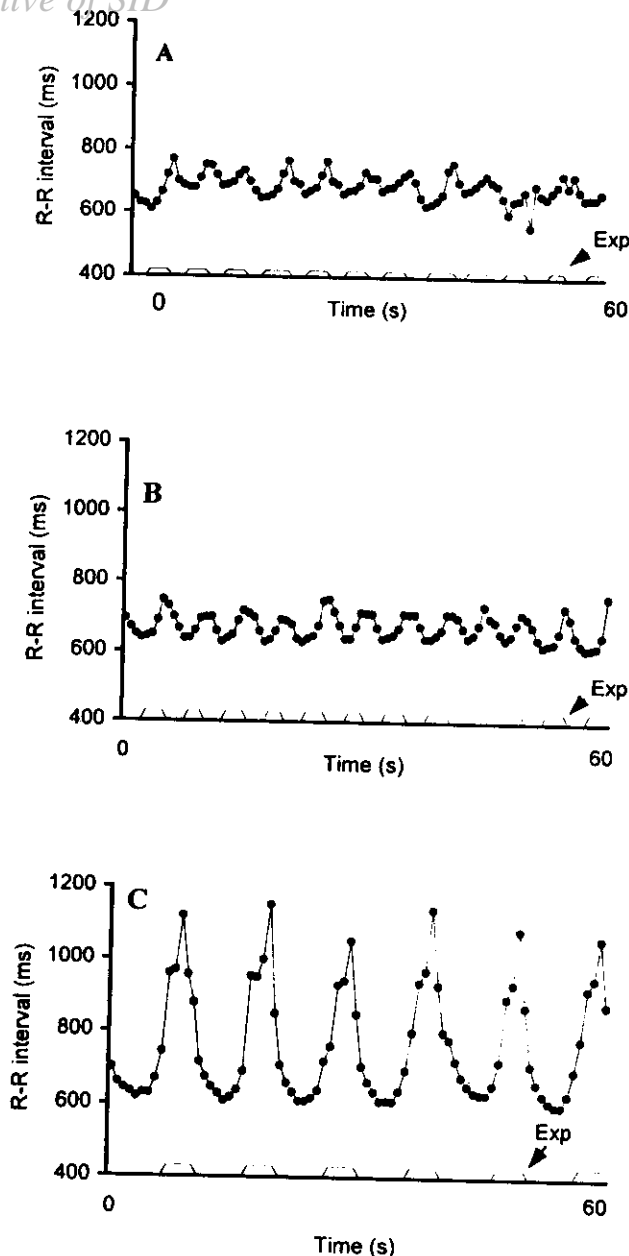
نتایج در همه موارد بصورت $\text{mean} \pm \text{SEM}$ بیان

سیستم تنظیم کننده قلب و عروق و تغییر سطح فعالیت سیستم عصبی خودمختار بر گره سینوسی دهلیزی در پاسخ به ورودیهای مختلف در هر ضربان می باشد. تغییرات ضربان قلب در طی تنفس تحت کنترل سیستم پاراسمپاتیک قلبی است و دامنه RSA نشان دهنده سطح فعالیت واگ قلبی می باشد. چون اندازه گیری فعالیت پاراسمپاتیک قلبی در انسان بطور مستقیم دشوار می باشد بنابراین اندازه گیری مقدار RSA می تواند روش غیر مستقیم و غیر تهاجمی مناسبی جهت بررسی فعالیت واگ در وضعیت سلامت و بیماری باشد [۲]. با استفاده از روش های اندازه گیری HRV مطالعات بالینی متعددی جهت تشخیص نوروپاتی سیستم خودمختار در بیماری دیابت انجام شده است [۵]. همچنین اندازه گیری HRV در زمینه های دیگر علوم مانند سایکوفیزیولوژی، استرس نیز مورد استفاده قرار گرفته است [۱۰]. در ارزیابی برخی داروها خصوصاً ترکیبات آنتی کولینرژیک نیز از اندازه گیری HRV استفاده شده است [۸]. علاوه بر اندازه گیری RSA دو آزمون دیگر اتونومیک شامل مانور والسالوا و آزمون برخاستن نیز از جمله آزمون های رایج برای بررسی سیستم اتونوم می باشند.

علی رغم اهمیت پدیده HRV، در حال حاضر در کشور توجهی به آن نشده و غالب تحقیقات پایه و بالینی، تأثیر داروها و حالات فیزیولوژیک و پاتولوژیک را تنها بر روی ضربان قلب بررسی کرده و گزارشی از تأثیر عوامل مختلف بر HRV در دسترس نیست. مطالعه حاضر به منظور اندازه گیری HRV در داوطلبین سالم انجام شد تا مقدمه ای برای استفاه بالینی از همین آزمایشات در بیماران دیابتی و قلبی و نیز ارزیابی تأثیر داروها باشد.

مواد و روش ها

۴۰ داوطلب زن و مرد سالم با میانگین سنی



شکل ۱- تغییرات RRI در یک فرد جوان سالم در طی تنفس عادی و بدون کنترل ارادی (A)، تنفس ۱۲ سیکل در دقیقه (B)، و تنفس ۶ سیکل در دقیقه (C) در طی یک دقیقه ثبت نشان داده شده است. EXP = بازدم

در این آزمایش $0.50/72 \pm 2/43$ و مقدار ایندکس تنفسی شماره ۲، $245/83 \pm 18/33$ هزارم ثانیه بدست آمد. **مانور والسالوا**: پاسخ مانور والسالوا دارای چهار مرحله کلاسیک می باشد. مرحله گذرا (فاز-۱) بلافاصله پس از شروع بازدم و مرحله II مرحله افزایش ضربان قلب در

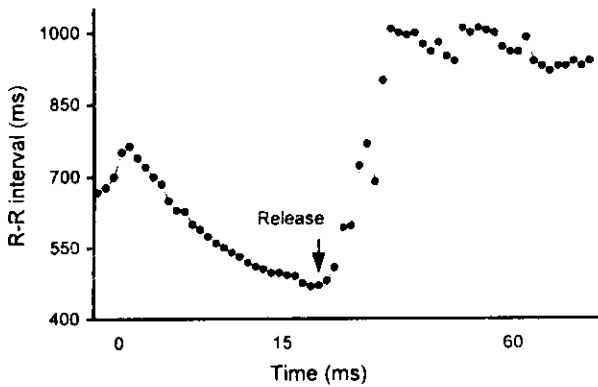
شده اند. مقایسه بین دم عادی و دم عمیق با Paired t-test انجام شد و P کمتر از ۰/۰۵ معنی دار تلقی گردید.

نتایج

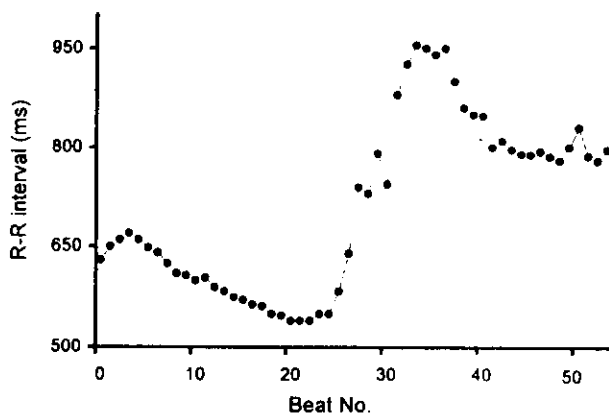
شکل ۱- A تغییرات RRI را در یک فرد ۲۴ ساله در طی تنفس، بدون کنترل ارادی نشان می دهد. همانطور که مشاهده می گردد فواصل دم و بازدم مرتب نبوده و تغییرات RRI در آن کاملاً منظم نمی باشد. این شکل نشان دهنده بازتابی از تنفس بر روی RRI در تنفس عادی می باشد.

شکل ۱- B تغییرات RRI در طی تنفس کنترل شده ۱۲ سیکل در دقیقه را بصورت کوتاه شدن RRI در مرحله دم و بلند شدن RRI در مرحله بازدم نشان می دهد. در مقایسه با شکل ۱- A تغییرات RRI در طی این تنفس واضح تر و منظم تر می باشد. همانطور که مشاهده می گردد کوتاه شدن RRI در طی نیمه دوم مرحله دم و طولانی شدن RRI تقریباً در نیمه دوم بازدم به حداکثر خود می رسد. در این آزمایش شاخص تنفسی شماره ۱، $30/26 \pm 2/08$ و مقدار شاخص تنفسی شماره ۲، $110/91 \pm 10/42$ هزارم ثانیه بدست آمد.

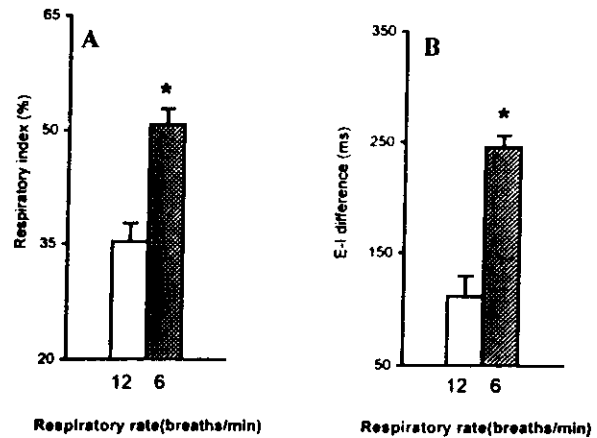
تنفس عمیق: شکل شماره C-1 تغییرات RRI را در تنفس ۶ سیکل در دقیقه نشان می دهد. الگوی تغییر RRI در طی این تنفس کاملاً شبیه تنفس عادی بوده اما نوسانات RRI در این مرحله نسبت به مرحله قبل شدیدتر می باشد. با کمی دقت مشخص می شود که شروع افزایش RRI اندکی قبل از شروع بازدم و شروع کاهش RRI اندکی قبل از شروع دم می باشد. در شکل شماره ۲ با مقایسه شاخص های تنفسی می توان نقش مؤثر کاهش تعداد تنفس در دقیقه و افزایش عمق را در افزایش RSA ($P < 0/01$) مشاهده نمود. مقدار ایندکس تنفسی شماره ۱



شکل ۳- تغییرات RRI در یک فرد جوان سالم در هنگام انجام مانور والسالوا نشان داده شده است. در این شکل تساکتی کاردی که پس از شروع مانور بتدریج شدیدتر شده و RRI تا حدود ۵۰۰ هزارم ثانیه کاهش می یابد و نیز فاز برادی کاردی شدید که پس از مرحله آزادسازی، RRI به حدود ۱ ثانیه افزایش می یابد بخوبی قابل مشاهده است. لحظه شروع (زمان صفر) و پایان مانور مشخص گردیده است.



شکل ۴- تغییرات RRI در یک فرد جوان سالم طی آزمون برخاستن نشان داده شده است. ضربان صفر لحظه بلند شدن شخص را نشان می دهد.



شکل ۲- اثر تنفس عمیق ۶ سیکل در دقیقه در مقایسه با ۱۲ سیکل در دقیقه بر آریتمی سینوسی تنفسی. محاسبه هر دو ایندکس تنفسی شماره ۱ (A) و ایندکس تنفسی شماره ۲ (B) نشان دهنده افزایش آریتمی سینوسی تنفسی در طی تنفس عمیق ($P < 0.001$) می باشد. نتایج بصورت $\text{mean} \pm \text{SEM}$ بیان شده اند.

طی بازدم می باشد. مرحله III یک مرحله گذرا در پایان بازدم و مرحله IV مرحله کاهش مشخص ضربان قلب پس از پایان بازدم است. RRI در یک فرد سالم ۲۲ ساله پس از شروع و اتمام مانور در شکل شماره ۳ نشان داده شده است. کاهش RRI در زمان بازدم (فاز دوم) و افزایش آن تا ۳۰ ثانیه پس از اتمام آن (فاز چهارم) مشاهده می گردد. با مشخص نمودن کمترین و بیشترین RRI در این دو فاز می توان نسبت والسالوا را محاسبه نمود. میانگین مقدار طبیعی نسبت والسالوا در جمعیت مورد مطالعه $1/88 \pm 0/06$ بدست آمد.

آزمون برخاستن: پاسخ RRI یک فرد سالم ۲۳ ساله در طی آزمون برخاستن و ۶۰ ضربان پس از آن در شکل شماره ۴ نشان داده شده است، فلش لحظه بلند شدن شخص را مشخص می کند. در این فرد کاهش RRI پس از ایستادن در ضربان پانزدهم و به دنبال آن طولانی شدن RRI در ضربان سی ام به حداکثر مقدار خود می رسد.

مشاهده نمودیم.

مقدار دامنه RSA در تنفس ۱۲ سیکل در دقیقه $۳۵/۲۶ \pm ۲/۰۸$ ٪ و در تنفس ۶ سیکل در دقیقه $۵۰/۷۲ \pm ۲/۴۳$ ٪ بدست آمد که به مقادیر بدست آمده در مطالعات دیگران نزدیک است [۱۳]. یکی دیگر از رایج‌ترین شاخص‌های تنفسی، بدست آوردن اختلاف بین حداکثر و حداقل RRI در طی دم و بازدم می‌باشد [۱۵]. Bennett و همکاران (۱۹۷۸) مقدار شاخص تنفسی شماره ۲ را در تنفس ۱۲ سیکل در دقیقه $۲۲/۲ \pm ۱/۴$ ٪ ضربان در دقیقه گزارش نمودند [۱]. در مطالعه حاضر این رقم در همان فرکانس تنفسی $۱۱۰/۹۱ \pm ۱۰/۴۲$ ٪ بدست آمد که معادل $۱۵/۷ \pm ۱/۴$ ٪ ضربان در دقیقه می‌باشد.

Wheeler و Watkins (۱۹۷۳) در مطالعه خود بر روی ۲۵ مرد و زن سالم ۲۳ تا ۴۶ ساله مقدار RSA را با استفاده از این شاخص در تنفس ۶ سیکل در دقیقه، ۲۷ ضربان در دقیقه بدست آوردند [۱۵]. همینطور Reclin و همکاران (۱۹۹۵) در بررسی ۱۸ زن و مرد سالم ۶۸-۲۸ ساله مقدار $۳۹/۴۲$ ٪ ضربان در دقیقه را برای این تست گزارش کردند [۱۱]. مقدار این شاخص در مطالعه حاضر $۲۴۵/۸۳ \pm ۱۸/۳۳$ ٪ بدست آمد که معادل $۳۴/۳۱$ ٪ ضربان در دقیقه می‌باشد. با توجه به اینکه حداقل مقدار نرمال این آزمون ۱۰ ضربان در دقیقه پیشنهاد شده است [۱۶] مقدار بدست آمده در مطالعه ما، به مراتب بیشتر از حداقل طبیعی می‌باشد که با توجه به محدوده سنی مورد انتظار نیز بود.

نوسانات RRI در طی تنفس وابسته به عمق تنفس بوده و با افزایش حجم جاری افزایش می‌یابد [۲]. در مطالعه حاضر، افزایش تعداد تنفس اجباراً باعث افزایش حجم جاری شده و تغییرات ضربان به ضربان افزایش

میانگین مقدار طبیعی آزمون برخاستن $۱/۰۲ \pm ۱/۲۳$ ٪ بدست آمد.

بحث

مشاهده تغییرات RRI در طی تنفس عادی در مقایسه با تنفس کنترل شده ۱۲ سیکل در دقیقه (شکل ۱) نشان دهنده الگوی منظم تغییرات RRI در طی دم و بازدم در این فرکانس تنفسی می‌باشد. کنترل آگاهانه فرکانس تنفس طبیعی، RSA و عملکرد بارورسپتور را در مقایسه با تنفس عادی وبدون کنترل تغییر نمی‌دهد. بنابراین می‌توان تنفس کنترل شده را در مطالعات تغییرات ضربان به ضربان قلب بکار برد. این عمل به یکنواخت شدن حالت روانی افراد در هنگام انجام تست نیز کمک می‌کند [۶].

مقایسه تنفس ۱۲ سیکل در دقیقه با تنفس ۶ سیکل در دقیقه (شکل ۱-C) نشان دهنده افزایش RSA در اثر کاهش فرکانس تنفسی می‌باشد.

Pfeifer و همکاران (۱۹۸۲) در تحقیقی بر روی ۲۲ مرد سالم ۲۱ تا ۶۴ ساله نشان دادند که RSA پدیده‌ای وابسته به فرکانس تنفسی می‌باشد و با کاهش فرکانس تنفسی، RSA افزایش یافته و بیشترین میزان RSA در فرکانس ۵ و ۶ سیکل در دقیقه می‌باشد. علاوه بر این محققین فوق نشان دادند که تنفس ارادی در فرکانس‌های ۲۰-۵ سیکل در دقیقه اگر چه بر RSA اثر دارد اما بر ضربان قلب (یا متوسط RRI در یک دقیقه) بی‌تأثیر است [۹]. Wheeler و Watkins (۱۹۷۳) در مطالعه دیگری نشان دادند که استفاده از همین فرکانس تنفسی افزایشی در حدود ۲ برابر تنفس عادی را ایجاد می‌کند [۱۵] که ما نیز همین نتیجه را در مقایسه این فرکانس تنفسی با تنفس کنترل شده ۱۲ سیکل در دقیقه

غیر طبیعی در نظر گرفتند [5] در تمام مطالعات فوق، آزمون برخاستن از حالت خوابیده به ایستاده انجام شده است اما در تحقیق حاضر این آزمون بصورت تغییر وضعیت از نشسته به ایستاده صورت گرفت که در این حالت مقدار این نسبت $1/02 \pm 1/23$ بدست آمد که کمتر از مقادیری است که دیگران در اجرای همین آزمون از حالت خوابیده به ایستاده گزارش نموده اند. با توجه به اینکه اثر اصلی تغییر وضعیت، توزیع مجدد خون به اندام های انتهایی و تغییرات ثانویه در پر شدگی بطن و در نتیجه حجم ضربه ای می باشد، بنابراین دامنه شیفیت حجم خون عامل مهمی در میزان نسبت برخاستن خواهد بود. Ten harkel و همکاران (۱۹۹۰) در مطالعه خود بر روی اثر وضعیت بر آزمون ایستادن، نشان دادند که حداکثر ضربان پس از بلند شدن در تغییر وضعیت از حالت خوابیده به ایستاده بیشتر از حالت نشسته به ایستاده می باشد [۱۴].

نتیجه گیری

این مطالعه برای نخستین بار در کشور انجام گرفته و کلیه مقادیر بدست آمده از آزمون های ذکر شده در این مطالعه، با مطالعات سایر محققین هم خوانی داشته و کلیه مقادیر در محدوده نرمال قرار داشتند، بنابراین با توجه به سهولت و عملی بودن آزمون های فوق، خصوصاً تنفس کنترل شده ۱۲ بار در دقیقه و تست برخاستن، می توان آنها را در افراد بیمار جهت اندازه گیری میزان نوروپاتی سیستم خودمختار، پیشرفت آن و نیز پاسخ به درمان در کلینیک مورد بهره برداری قرار داد.

منابع

[1] Bennett, T., Farquhar, I.K., Hosking, G.D.J. and Hampton, J.R., Assessment of methods

می یابد. لازم به ذکر است که اگر تعداد تنفس را کاهش داده ولی حجم جاری را ثابت نگاهداریم همچنان با افزایش RSA مواجه خواهیم بود.

Linden و Diehel (۱۹۹۶) در بررسی ۵۰ فرد سالم ۲۳ تا ۷۰ ساله که مانور والسالوا را در حالت خوابیده و بصورت ۱۰ ثانیه بازدم در برابر فشار ۴۰ میلیمتر جیوه انجام داده بودند، نسبت والسالوا را $1/3 \pm 1/62$ بدست آوردند [۴] اما Ravits و همکاران (۱۹۹۶) در یک مطالعه دیگر این مقدار را $1/37 \pm 1/9$ گزارش نمودند [۱۲]. در مطالعه حاضر نسبت والسالوا $1/06 \pm 1/88$ بدست آمد که مقدار آن در محدوده طبیعی مقادیر ذکر شده می باشد.

تغییرات RRI در آزمون برخاستن دارای الگوی خاصی شامل کاهش و افزایش RRI در یک دوره کوتاه زمانی بلافاصله پس از برخاستن می باشد. بر اساس کار Ewing و همکاران (۱۹۷۸) محاسبه نسبت بیشترین به کمترین RRI در این دوره زمانی، بیان کننده مقدار پاسخ است. حداقل مقدار نرمال نسبت برخاستن در مطالعه آنها $1/03$ در نظر گرفته شده و مقادیر کمتر از آن به عنوان نشانه ای از نوروپاتی اتونومیک تفسیر شده است [۳]. Linden و Diehel (۱۹۹۶) نیز در تحقیق خود بر روی آزمون برخاستن مقدار نسبت این آزمون را $1/29 \pm 1/39$ گزارش نمودند [۴]. Mackay و همکاران (۱۹۸۰) در یک نمونه ۵۴ نفری ۲۰ تا ۴۹ ساله این نسبت را $1/16 \pm 1/37$ بدست آوردند. آنها حداقل مقدار طبیعی را در کار خود $1/04$ گزارش نمودند و مقادیر $1/11$ تا $1/04$ را به عنوان مرز بین مقدار طبیعی و

for estimating autonomic nervous control of the heart in patients with diabetes melitus,

- Diabetes.*, 27 (1978) 1167-1174.
- [2] Eckberg, D.L., Human sinus arrhythmia as an index of vagal cardiac outflow, *J. Appl Physiol.*, 54 (1983) 961-966.
- [3] Ewing, D.J., Campbell, I.W., Murray, A., Neilson, J.M.M. and Clarke, B.F., Immediate heart rate response to standing: simple test for autonomic neuropathy in diabetes, *Br. Med J.*, 1 (1978) 145-147
- [4] Linden, D. and Diehl, R.R., Comparison of standard autonomic and power spectral analysis in normal adults, *Muscle & Nerve.*, 19 (1996) 556-562.
- [5] Mackay, J.D., Page, M.N., Cambridge, J. and Watkins, P.J., Diabetic autonomic neuropathy the diagnostic value of heart rate monitoring. *Diabetologia*, 18 (1980) 471-478.
- [6] Madden, K. and Savard, G.K., Effects of mental state on heart rate and blood pressure variability in men and women, *Clin Physiol.*, 15 (1995) 557-569.
- [7] Melcher, A., Respiratory sinus arrhythmia in men, a study in heart rate regulating mechanisms, *Acta Physiol Scand.*, 435 (1976) 1-31.
- [8] Parlow, J.L., Vlymen, J.M., and Odell, M. J., The duration of impairment of autonomic control after anticholinergic drug administration in humans, *Anesth-Analg.*, 84 (1997) 155-159.
- [9] Pfeifer, M.A., Cook, D., Brodsky, J., Tice, D. and Porte, D., Quantitative evaluation of cardiac parasympathetic activity in normal and diabetic man, *Diabetes.*, 31 (1982) 339-344.
- [10] Proges, S.W., Cardiac vagal tone: a physiological index of stress, *Neurosci Biobehav Rev.*, 19 (1995) 225-233.
- [11] Rechlin, T., Weise, M. and Kaschka, W.P., Is diurnal variation mood associated with parasympathetic activity? *J Affect disord.*, 19 (1995) 249-255.
- [12] Ravits, J., Hallett, M., Nilsson, J., Polinsky, R. and Dambrosia, J., Electrophysiological tests of autonomic function in patients with idiopathic autonomic failure syndroms, *Muscle & Nerve.*, 19 (1966) 758-763.
- [13] Stalberg, E.V., and Nogues, M.A., Autonomic analysis of heart rate variation method and reference values in healthy controls, *Muscle and Nerve.*, 12 (1989) 993-1000.
- [14] Ten harkel, A.D.J., Van Lieshout, J.J., Van Lieshout, E.J., and Wieling, W., Assessment of cardiovascular reflexes; influence of posture and period of preceding rest, *J. Appl Physiol.*, 8 (1990) 147-153.
- [15] Wheeler, T. and Watkins. P.J., Cardiac denervation in diabetes, *Br. Med. J.*, 4 (1973) 584-586.
- [16] Zonszein, J. and Sonnenblick, E.H., Endocrine diseases and the cardiovascular system. In: RW. Alexander(Eds.), *Heart's The heart arteries and veins.* New York, McGraw-Hill, (1998) 2121-2122.