Uniwersytet Jagielloński
Collegium Medicum
Wydział Lekarski

Joanna Jędrzejczyk-Spaho

„Wpływ utrat przytomności u pacjentów z zespołem omdleń wazowagalnych na centralny system nerwowy oraz funkcje neuropoznawcze”

Praca doktorska

Promotor: **prof. UJ dr hab. med. Jadwiga Nessler**

Promotor pomocniczy: **dr n. med. Artur Pietrucha**

Pracę wykonano w Klinice Choroby Wieńcowej i Niewydolności Serca Instytutu Kardiologii Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w Krakowie

Kierownik jednostki: **prof. UJ dr hab. med. Jadwiga Nessler**

Kraków, 2021

Dziękuję

Szanownej Pani Profesor Jadwidze Nessler
za ogromną życzliwość, opiekę merytoryczną
i wszechstronną pomoc w przygotowaniu tej pracy.

Śp. Panu Doktorowi Arturowi Pietrusze
za inspirację, opiekę merytoryczną oraz wsparcie
w przygotowaniu i realizacji tej pracy.

Pracę dedykuję Moim Najbliższym, w szczególności

Mężowi, Dzieciom i Rodzicom

SPIS TREŚCI

WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW ... *6*

ROZDZIAŁ I ... *8*

WSTĘP ... *8*

1.1 Definicja i klasyfikacja omdleń ... 8

1.2 Wpływ omdleń na ośrodkowy układ nerwowy – informacje ogólne ... 13

1.3 Wpływ omdleń na ośrodkowy układ nerwowy na poziomie molekularnym – markery biochemiczne uszkodzenia ... 15

1.4 Wpływ omdleń na OUN na poziomie funkcjonalnym – testy neuropsychologiczne . 17

ROZDZIAŁ II ... *22*

CEL PRACY ... *22*

ROZDZIAŁ III ... *23*

MATERIAŁ ... *23*

3.1 Grupa badana ... 23

3.1.1 Kryteria włączenia do grupy badanej ... 23

3.1.2 Kryteria wykluczenia z grupy badanej ... 24

3.2 Grupa kontrolna ... 24

3.2.1 Kryteria włączenia do grupy kontrolnej ... 24

3.2.2 Kryteria wykluczenia z grupy kontrolnej ... 25

ROZDZIAŁ IV ... *26*

METODYKA ... *26*

4.1 Protokół badania ... 26

4.2 Test pochyleniowy (HUTT: head-up tilt test) ... 27

4.3 Oznaczenia biochemiczne (NSE, białko S-100) ... 29

4.4 Bateria testów neuropsychologicznych ... 30

4.4.1 DAUF – test ciągłości uwagi ... 31

4.4.2 COG – Kognitron ... 32

4.4.3 CORSI – test rozpiętości pamięci ... 34

4.5 Metodologia statystyczna ... 35

ROZDZIAŁ V ... *36*

WYNIKI ... *36*

5.1 Charakterystyka grupy badanej ... 36

5.2 Charakterystyka grupy kontrolnej ... 37

5.3 Wyniki testów pochyleniowych ... 40

5.4 Wyniki badań laboratoryjnych 41
5.5 Analiza wyników badań laboratoryjnych 42
5.6 Wyniki testów neuropsychologicznych 55
5.7 Analiza wyników testów neuropsychologicznych 56
5.7.1 Wyniki testu CORSI w grupie badanej przed i po HUTT 56
5.7.2 Wyniki testów CORSI, DAUF,COG w grupie badanej i kontrolnej 59
5.8 Analiza wyników badań laboratoryjnych i wyników testów neuropsychologicznych 64
ROZDZIAŁ VI *74*
DYSKUSJA *74*
ROZDZIAŁ VII *82*
WNIOSKI *82*
PIŚMIENNICTWO 84
SPIS TABEL *88*
SPIS RYCIN *89*
STRESZCZENIE *91*
ABSTRACT 94

WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

ANF – niewydolność autonomiczna

BP – ciśnienie tętnicze

COG – Kognitron

CORSI – test rozpiętości pamięci

DAUF – test ciągłości uwagi

EEG – elektroencefalografia

EF – executive function, funkcje wykonawcze

fMRI – obrazowanie metodą funkcjonalnego rezonansu magnetycznego

HUTT – head-up tilt test, test pochyleniowy

ICD – kardiowerter-defibrylator

MAP – średnie ciśnienie tętnicze

NSE – specyficzna enolaza neuronalna

NSE1 – osoczowe stężenie specyficznej enolazy neuronalnej przed testem pochyleniowym

NSE2 – osoczowe stężenie specyficznej enolazy neuronalnej 2 godziny po teście pochyleniowym

NTG – nitrogliceryna

OH – hipotonia ortostatyczna

OUN – ośrodkowy układ nerwowy

PM – kardiostymulator

S-100-1 – osoczowe stężenie białka S-100 przed testem pochyleniowym

S-100-2 – osoczowe stężenie białka S-100 2 godziny po teście pochyleniowym

SBP – skurczowe ciśnienie tętnicze

VASIS – the Vasovagal Syncope International Study

ROZDZIAŁ I

WSTĘP

1.1 Definicja i klasyfikacja omdleń

Mózg człowieka stanowi zaledwie około 2% masy ciała, ale mimo to w stanie spoczynku zużywa aż 20% zapotrzebowania tlenowego organizmu. Krążenie mózgowe wykazuje małą rezerwę czynnościową ze względu na duże zapotrzebowanie metaboliczne tkanki mózgowej na tlen [1]. Już kilkusekundowe zatrzymanie perfuzji mózgowej (6–8 s) powoduje utratę przytomności, a śmierć mózgu następuje w ciągu 3–8 minut od ustania krążenia [1, 2]. Krążenie mózgowe funkcjonuje sprawnie w zakresie średniego ciśnienia tętniczego (MAP) od 80 mmHg do 160–180 mmHg [3]. Doświadczenia pochodzące z testów pochyleniowych dowodzą, że spadek skurczowego ciśnienia tętniczego (SBP) do wartości 60 mmHg lub niżej jest związany z wystąpieniem omdlenia [4].

Według wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego z 2018 roku „omdlenie" definiowane jest jako chwilowa utrata przytomności spowodowana przejściowym, uogólnionym zmniejszeniem perfuzji mózgu. Charakteryzuje się: szybkim początkiem, krótkim czasem trwania oraz samoistnym całkowitym ustąpieniem [5]. Mechanizmy prowadzące do spadku systemowego ciśnienia krwi to: obniżenie obwodowego oporu naczyniowego oraz zmniejszenie rzutu serca. Ze względu na patomechanizm prowadzący do utraty przytomności omdlenia możemy podzielić na trzy grupy:

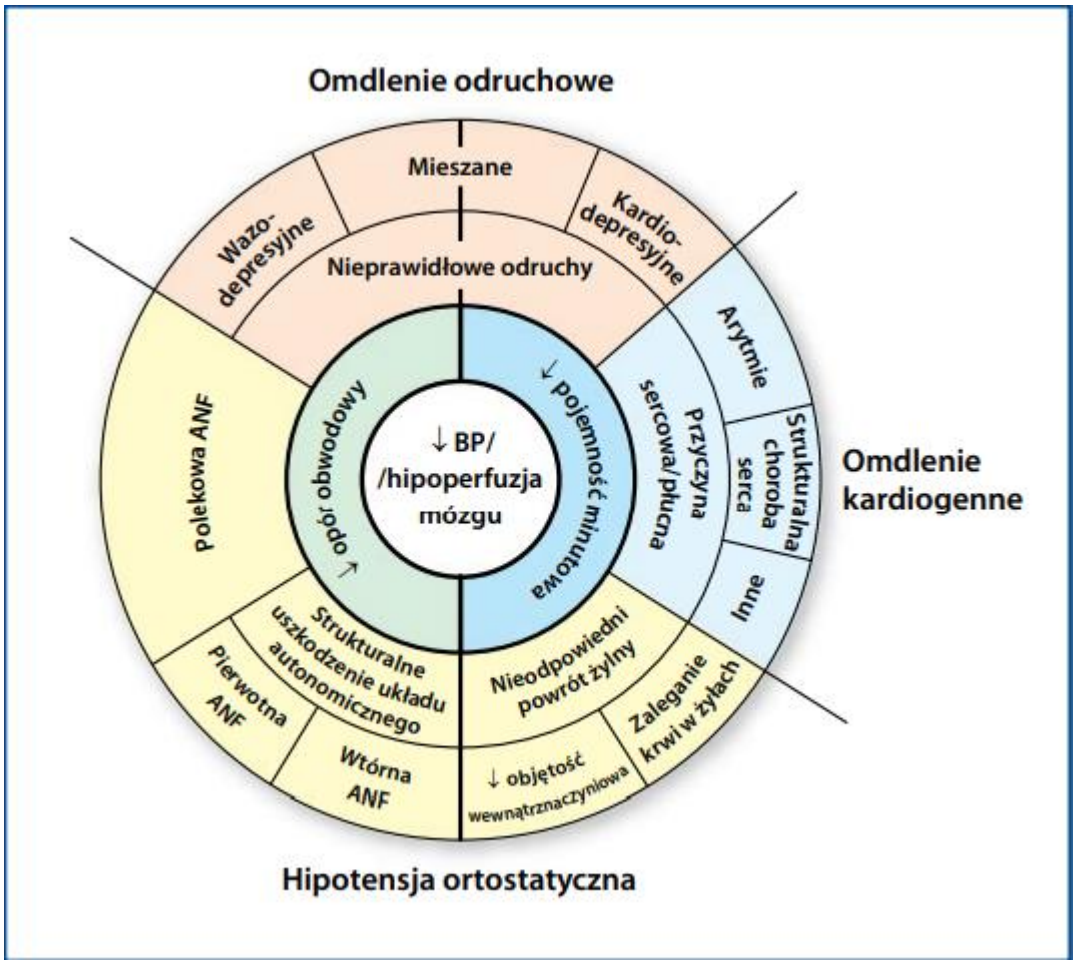
1. Omdlenia odruchowe (wazowagalne, sytuacyjne, związane z zespołem zatoki szyjnej).
2. Omdlenia wywołane hipotonią ortostatyczną.
3. Omdlenia kardiogenne [5].

Tabela 1. Klasyfikacja omdleń (opracowano na podstawie [5])

Omdlenia odruchowe (zależne od mechanizmów nerwowych)
Wazowagalne: • Ortostatyczne: w pozycji stojącej, rzadziej siedzącej • Emocjonalne: strach, ból, pobieranie krwi, fobia krwi Sytuacyjne: • Podczas oddawania moczu • Kaszel, kichanie • Po wysiłku fizycznym • Inne Zespół zatoki szyjnej Postacie nieklasyczne (bez objawów prodromalnych, czynników wyzwalających, nietypowy obraz kliniczny)
Omdlenia spowodowane hipotonią ortostatyczną
Polekowe (najczęstsza przyczyna): • np. leki rozszerzające naczynia, diuretyki, leki przeciwdepresyjne Zmniejszenie objętości wewnątrznaczyniowej: • krwawienie, biegunka, wymioty Pierwotna niewydolność układu autonomicznego: • np. choroba Parkinsona, otępienie z ciałami Lewy'ego Wtórna niewydolność układu autonomicznego: • np. cukrzyca, amyloidoza, uszkodzenie rdzenia kręgowego
Omdlenia kardiogenne
Zaburzenia rytmu serca jako pierwotna przyczyna: Bradyarytmia • Dysfunkcja węzła zatokowego • Zaburzenia przewodzenia przedsionkowo-komorowego Tachyarytmia • Nadkomorowa • Komorowa Strukturalne choroby serca: stenoza aortalna, ostry zespół wieńcowy, kardiomiopatia przerostowa, nieprawidłowe masy w sercu (np. śluzak), choroby osierdzia/tamponada, wrodzone anomalie tętnic wieńcowych, dysfunkcja protezy zastawkowej. Duże naczynia i krążenie płucne: zatorowość płucna, ostre rozwarstwienie aorty, nadciśnienie płucne.

Termin „omdlenie odruchowe" odnosi się do niejednorodnej grupy sytuacji klinicznych, w których odruchy sercowo-naczyniowe, zapewniające w normalnych warunkach prawidłowe funkcjonowanie układu krążenia, okresowo reagują na pewien bodziec w sposób nieadekwatny, co prowadzi do wazodylatacji i/lub bradykardii, a tym samym do spadku ciśnienia tętniczego oraz uogólnionej hipoperfuzji mózgu [6]. Duża złożoność mechanizmów kontrolujących funkcjonowanie układu sercowo-naczyniowego powoduje, że patomechanizm omdleń odruchowych nadal nie jest do końca wyjaśniony.

Dla prawidłowej kontroli ciśnienia tętniczego istotne są mechanizmy regulacyjne pośredniczone przez reakcje odruchowe z baroreceptorów. Baroreceptory znajdują się w obrębie zatok szyjnych i łuku aorty. Są to receptory o charakterze mechanoreceptorów, dla których bodźcem są zmiany ciśnienia transmuralnego. Fizjologicznie odbarczenie baroreceptorów na skutek spadku ciśnienia tętniczego powoduje zmniejszenie aktywności nerwu błędnego oraz zniesienie tonicznego hamowania włókien współczulnych, co prowadzi w takiej sytuacji do przyspieszenia częstości akcji serca, zwiększenia siły skurczu oraz zwiększenia objętości minutowej przy jednoczesnym wzroście napięcia ścian naczyń prowadzącym do wzrostu oporu obwodowego i docelowo wzrostu ciśnienia tętniczego (BP). W regulacji odruchowej ciśnienia tętniczego biorą udział także receptory zlokalizowane w innych rejonach układu sercowo-naczyniowego, np. w obrębie ściany lewej komory i przedsionków, które mają charakter mechano- lub chemoreceptorów [7]. Reakcja wazowagalna prowadząca do omdlenia może być uruchamiana dwiema ścieżkami nerwowymi. Pierwsza z nich bierze początek w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN), a czynnikiem wyzwalającym mogą być gwałtowne emocje, bodziec wzrokowy (np. widok krwi) lub silny ból. Druga ścieżka uruchamiająca reakcję wazowagalną rozpoczyna się obwodowo, czyli poza OUN, i wiąże się najczęściej z pionizacją. W wielu sytuacjach trudno jest jednoznacznie stwierdzić, który mechanizm był w określonym przypadku dominujący. W obu przypadkach dochodzi jednak do wystąpienia nieadekwatnej reakcji w układzie sercowo-naczyniowym i mechanizmy, które mają na celu zapobieganie nadmiernym wahaniom BP, paradoksalnie prowadzą do wazodylatacji i/lub bradykardii z następowym nadmiernym spadkiem BP i omdleniem [8, 9].



Rycina 1. Podstawy patofizjologiczne klasyfikacji omdleń (zapożyczono z „Guidelines for the diagnosis and management of syncope", 2009 [5]). ANF – niewydolność autonomiczna; BP – ciśnienie tętnicze

Omdlenia odruchowe są najczęstszą przyczyną utrat przytomności we wszystkich grupach wiekowych [10, 11].

Omdlenie może być potencjalnie objawem stanów zagrożenia życia – omdlenia kardiogenne (grupa wysokiego ryzyka), jednak młodzi pacjenci, u których wykluczono obecność organicznej lub elektrycznej choroby serca i którzy cierpią na omdlenia odruchowe, mają bardzo dobre rokowanie [12]. Dobre rokowanie oznacza w tych przypadkach niskie ryzyko wystąpienia nagłego zgonu sercowego oraz całkowitej śmiertelności.

Tabela 2. Cechy wysokiego i niskiego ryzyka u pacjentów poddawanych ocenie wstępnej po omdleniu (opracowano na podstawie [5])

Charakterystyka incydentu omdlenia
Niskie ryzyko
• Obecne objawy prodromalne typowe dla omdleń odruchowych • Pod wpływem nagłego, nieoczekiwanego, nieprzyjemnego widoku, zapachu, bólu • Po długotrwałym staniu lub podczas przebywania w zatłoczonym, gorącym miejscu • Podczas lub po posiłku • Wywołany przez kaszel, defekację lub mikcję • Podczas obracania głową lub ucisku na zatokę szyjną • Po wstaniu z pozycji leżącej lub siedzącej
Wysokie ryzyko
• Nowe wystąpienie dyskomfortu w klatce piersiowej, duszność, ból brzucha lub ból głowy • Omdlenie podczas wysiłku lub w pozycji leżącej • Kołatanie serca o nagłym początku, bezpośrednio poprzedzające omdlenie • Bez objawów prodromalnych lub jedynie krótkotrwałe • Nagły zgon sercowy w młodym wieku w wywiadach rodzinnych
Wywiad dotyczący przebytych chorób
Niskie ryzyko
• Długie wywiady (od lat) nawracających omdleń z cechami niskiego ryzyka o tej samej charakterystyce jak obecny epizod • Brak strukturalnej choroby serca
Wysokie ryzyko
• Nasilona strukturalna choroba serca
Badanie przedmiotowe
Niskie ryzyko
• Bez nieprawidłowości w badaniu przedmiotowym
Wysokie ryzyko
• Niewyjaśnione skurczowe ciśnienie tętnicze <90 mmHg • Podejrzenie krwawienia z przewodu pokarmowego w badaniu *per rectum* • Utrzymująca się bradykardia <40/min w stanie czuwania u osoby niewytrenowanej • Niewyjaśniony szmer skurczowy
EKG
Niskie ryzyko
• Prawidłowe EKG
Wysokie ryzyko
• Zmiany odpowiadające świeżemu niedokrwieniu • Blok przedsionkowo-komorowy II stopnia typu Mobitz II lub blok przedsionkowo-komorowy III stopnia • Migotanie przedsionków z wolną czynnością komór (<40/min) • Utrzymująca się bradykardia (<40/min) • Pauzy w obrębie rytmu zatokowego >3 s w stanie czuwania i u osoby niewytrenowanej • Blok odnogi pęczka Hisa, zaburzenia przewodzenia śródkomorowego • Cechy przerostu komory • Załamki Q odpowiadające chorobie niedokrwiennej serca lub kardiomiopatii • Utrwalony lub nieutrwalony VT • Dysfunkcja wszczepionego urządzenia do elektroterapii serca • Obraz zespołu Brugadów typu 1 • QTc >460 ms w powtarzalnych 12-odprowadzeniowych EKG

- Inne nieprawidłowości w zapisie EKG

1.2 Wpływ omdleń na ośrodkowy układ nerwowy – informacje ogólne

Do końca nie wiadomo, jaki potencjalny, przewlekły wpływ na ośrodkowy układ nerwowy mogą mieć nawracające zjawiska globalnej hipoperfuzji obserwowanej w przebiegu omdleń odruchowych. Dowiedziono, że pacjenci, u których omdlenia występują z dużą częstością, mają istotne poczucie choroby, porównywalne np. do osób cierpiących na zaawansowane choroby reumatoidalne [13]. Zaobserwowano również negatywny wpływ nawracających utrat przytomności na relacje psychospołeczne oraz wykonywanie codziennych czynności. W badaniu Linzer i wsp. stwierdzili, że osoby dotknięte problemem nawracających omdleń niejednokrotnie mają problemy w relacjach z rodziną i przyjaciółmi, a zwykłe czynności, jak np. jazda samochodem czy nawet niewielka aktywność fizyczna, mogą stanowić dla nich problem [14]. Liczne badania dowiodły również, że ta grupa chorych jest szczególnie narażona na występowanie schorzeń natury psychiatrycznej, w tym przede wszystkim: depresję, napady paniki, zaburzenia somatyzacyjne oraz przewlekłe stany lękowe [15, 16].

Podczas gdy wiadomo od dawna, że długotrwała hipoperfuzja mózgowa powoduje uszkodzenie mózgu, dotychczas brakowało dowodów na to, że krótkotrwała hipoperfuzja, np. taka, jaka ma miejsce w omdleniach odruchowych, jest związana z niekorzystnymi zmianami w mózgu. Jednym z nielicznych badań dokumentujących wpływ pojedynczego epizodu omdlenia na OUN jest praca Ryan i wsp., w której niemal 6% przypadków omdleń, które wystąpiły podczas testu pochyleniowego, było związanych z występowaniem przemijających, ogniskowych objawów neurologicznych – bez nawrotu w ciągu dalszej 24-miesięcznej obserwacji [17]. W innej pracy zaobserwowano występowanie zwiększonej liczby uszkodzeń dotyczących istoty białej

mózgu u pacjentów z omdleniami [18]. Regiony istoty białej, które są zaopatrywane przez dystalne odcinki naczyń, mają już w fizjologicznych warunkach najniższe ciśnienie perfuzyjne [19]. Perfuzja ta może stać się niewystarczająca albo w warunkach przewlekłego upośledzenia lokalnego przepływu krwi w mózgu (choroba dużych i/lub małych naczyń), albo w warunkach z jedynie okresowym zmniejszeniem pojemności minutowej serca lub ciśnienia krwi, jak to ma miejsce w omdleniach. Jest zatem możliwe, że powtarzająca się hipoperfuzja mózgowa w częstych omdleniach może przyczynić się do rozwoju uszkodzeń istoty białej mózgu.

W innej pracy van Dijk i wsp. opisali zmiany zapisu elektroencefalograficznego (EEG) podczas omdlenia w zależności od ciężkości hipoperfuzji OUN oraz związane z tym objawy towarzyszące omdleniu. Generalnie w zapisach EEG rejestrowanych podczas utraty przytomności obserwuje się dwa główne wzorce zapisu „wolny–płaski–wolny" oraz „wolny". Uważa się, że pierwszy z nich związany jest z większym nasileniem hipoperfuzji. W przytaczanej pracy zaobserwowano, że ten właśnie wzorzec zapisu związany był z niższym minimalnym ciśnieniem krwi, dłuższym maksymalnym odstępem RR, a także zawierał więcej przypadków z asystolią i miał dłuższy czas utraty przytomności [20]. Zapis EEG odzwierciedla zdarzenia na poziomie komórkowym i sieciowym w OUN. Niedokrwienie i niedotlenienie powodują uszkodzenie sieci neuronalnej na skutek zmniejszania się aktywności synaptycznej (fale wolne w EEG) aż do całkowitego jej ustania (fale płaskie w EEG) [18]. Najbardziej wrażliwa na niedotlenienie jest kora mózgu, ale nie oznacza to, że pozostałe obszary mózgu w trakcie omdlenia pozostają całkowicie funkcjonalne, np. odruch rogówkowy zanika podczas omdlenia, co jest dowodem lokalnego zakłócenia funkcji pnia mózgu [21].

1.3 Wpływ omdleń na ośrodkowy układ nerwowy na poziomie molekularnym – markery biochemiczne uszkodzenia

W ostatnich latach do diagnostyki neurologicznej weszły oznaczenia enzymów wskaźnikowych uszkodzenia układu nerwowego. Najistotniejszą rolę odgrywają obecnie dwa enzymy pochodzące z komórek mózgu: białko S-100, którego głównym źródłem są astrocyty oraz specyficzna enolaza neuronalna (NSE), która obecna jest w cytoplazmie neuronów OUN. Wiadomo, że NSE jest specyficznym komórkowo izoenzymem glikolitycznego enzymu – enolazy, który katalizuje konwersję 2-fosfoglicerynianu do fosfoenolopirogronianu. W organizmach kręgowców obecne są trzy izoenzymy enolazy, kodowane przez różne geny: enolaza α występuje powszechnie, enolaza β jest specyficzna dla mięśni, a enolaza γ jest specyficzna dla neuronów [22]. NSE jest wysoce specyficznym markerem dla neuronów i obwodowych komórek neuroendokrynnych. Podwyższony poziom NSE w płynach ustrojowych może towarzyszyć proliferacji guzów neuroendokrynnych, a zatem może być przydatny w ich diagnostyce, określaniu stopnia zaawansowania i leczeniu [22]. Stężenie NSE w innych tkankach, z wyjątkiem erytrocytów, jest nieistotne. Uszkodzenie neuronów prowadzi do wzrostu stężenia tego enzymu w płynie mózgowo-rdzeniowym, a następnie, po przejściu przez barierę krew–mózg, powoduje jego wzrost w osoczu krwi. Ponieważ okres półtrwania NSE w płynach ustrojowych wynosi jedynie 24 godziny, oznaczanie stężenia NSE jest wykorzystywane w klinice jako wskaźnik uszkodzenia mózgu w schorzeniach, w których dochodzi do względnie szybkiego niszczenia neuronów [23]. Wykazano, że NSE pozwala na ilościową ocenę uszkodzenia mózgu, ułatwia diagnostykę oraz ocenę rokowania w przebiegu udaru niedokrwiennego, krwotoków śródmózgowych, po napadach drgawkowych, w śpiączce u pacjentów po resuscytacji krążeniowo-oddechowej oraz w urazowym uszkodzeniu mózgu [22].

Białko S-100 jest syntetyzowane przez komórki astrogleju we wszystkich częściach ośrodkowego układu nerwowego. Posiada dwa miejsca wiązania wapnia: zasadowe i kwaśne. Składa się z dwóch podjednostek α i β. Białko to, a w szczególności jego postać 100 β, występuje w wysokim stężeniu w astrocytach i komórkach Schwanna. Geny większości z rodziny białek S-100 są zlokalizowane na chromosomie 1 [24]. W prawidłowych warunkach nie stwierdza się obecności tego białka w surowicy krwi, natomiast w przypadku uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego jest ono wydzielane zarówno do krwi, jak i płynu mózgowo-rdzeniowego, a jego obecność świadczy nie tylko o uszkodzeniu komórek mózgu, lecz także o uszkodzeniu bariery krew–mózg. Podwyższone stężenie białka S-100 stwierdzono w różnych schorzeniach przebiegających z uszkodzeniem układu nerwowego, takich jak: udar mózgu, trisomia 21, choroba Alzheimera, choroba Creultzfeldta-Jakoba, stwardnienie rozsiane, urazy głowy [24].

Ocenę stężenia NSE oraz białka S-100 w osoczu krwi po zabiegu wykorzystywano w badaniach nad potencjalnie negatywnym wpływem zastosowania krążenia pozaustrojowego podczas zabiegów kardiochirurgicznych na OUN [23]. Markery te zostały również wykorzystane przez Dworschak i wsp. w pracy oceniającej wpływ krótkotrwałego niedotlenienia mózgu towarzyszącego epizodom migotania komór wyzwalanym celowo podczas procedury implantacji kardiowertera-defibrylatora na OUN. Stężenie NSE i białka S-100 w surowicy oznaczano przed zabiegiem oraz w godzinie: 0, 2, 6 i 24 po zabiegu [25]. Średnie wartości NSE wzrosły z przedoperacyjnych wartości 9,9 μg/l do 12,3 i 14,4 μg/l po odpowiednio 2 i 24 godzinach od zabiegu. Wzrost ten był związany z liczbą wstrząsów oraz łącznym czasem w zatrzymaniu krążenia. Najwyższe stężenia białka S-100 (0,075 μg /l) obserwowano w 2 godziny po zabiegu [25].

1.4 Wpływ omdleń na OUN na poziomie funkcjonalnym – testy neuropsychologiczne

Wiadomo od dawna, że globalna hipoperfuzja mózgu, która ma miejsce podczas zatrzymania krążenia, ma przede wszystkim wpływ na obszary o dużym zapotrzebowaniu na tlen, co zwykle wiąże się z zajęciem obszarów mózgowia biorących udział w procesach poznawczych [23]. Hipokamp jest jedną z najbardziej podatnych na globalne niedokrwienie struktur mózgu. Nawet jeśli neurony hipokampu nie ulegają natychmiastowej lub opóźnionej śmierci komórkowej, mogą wykazywać dysfunkcję synaptyczną i niezdolność do indukowania długotrwałego wzmocnienia, które jest niezbędne w procesie zapamiętywania [26, 27]. Uogólniona hipoperfuzja mózgu może mieć również podobny wpływ na okolice płatów czołowych i struktur, które za pomocą sieci neuronalnych są z nimi silnie związane funkcjonalnie. Z aktywnością neuronalną płatów czołowych związane są specyficzne zespoły funkcji psychicznych, które w najnowszej literaturze przedmiotu określa się jako funkcje wykonawcze (*executive function*, EF). Funkcje wykonawcze pełnią rolę nadrzędnego systemu przetwarzania poznawczego kontrolującego przebieg złożonych procesów poznawczych wymagających koncentracji i utrzymania uwagi. Funkcje wykonawcze dzieli się ogólnie na trzy główne grupy: hamowanie (w tym hamowanie behawioralne i selektywna uwaga), pamięć robocza oraz elastyczność poznawcza. Funkcje wykonawcze są zaangażowane w złożone czynności poznawcze, które obejmują takie procesy, jak: planowanie, inicjowanie oraz monitorowanie działania, jak również procesy uwagi [28].

W ostatnim dziesięcioleciu dynamicznie rozwijają się badania neuropsychologiczne oceniające wspomniane wyżej funkcje wykonawcze [29]. Diagnostyka neuropsychologiczna jest cennym narzędziem diagnostycznym dla oceny subtelnych zaburzeń czynności ośrodkowego układu nerwowego. Historycznie testy

neuropsychologiczne były wykorzystywane celem lokalizacji ogniska uszkodzenia centralnego systemu nerwowego poprzez wykazanie deficytów w zakresie funkcjonowania znajdujących się w nim ośrodków. Badanie neuropsychologiczne może służyć np. do określenia lateralizacji ośrodka mowy u pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym w zakresie płata skroniowego (procedura Wada). Wyniki nowoczesnych technik obrazowania, takich jak funkcjonalny rezonans magnetyczny (fMRI) czy pozytonowa tomografia emisyjna, najczęściej korelują z wynikami specjalistycznych testów neuropsychologicznych w odniesieniu do takiego zastosowania [30]. Testy neuropsychologiczne należą do powszechnych i najbardziej dostępnych klinicznie badań w diagnostyce dysfunkcji OUN, obok neuroobrazowania i specjalistycznych badań neurologicznych. Diagnoza ta przeprowadzana jest na osobach dorosłych i dzieciach w celu m.in. prześledzenia ewentualnego podłoża organicznego występujących objawów, dynamiki zmian funkcjonowania czy wykrywania wczesnych objawów neurozwyrodnieniowych, szczególnie gdy w badaniach struktury OUN nie obserwuje się zmian. W trakcie wykonywania testów neuropsychologicznych bada się szereg funkcji zależnych od sprawnego działania poszczególnych obszarów mózgu, takich jak: zdolność widzenia i rozpoznawania (przypominania) wzoru, rozumienie związków między elementami wzoru i zdolność odtworzenia tych związków, zdolności grafomotoryczne (koordynacja wzrokowo-ruchowa potrzebna do pisania) oraz integracja wszystkich wymienionych funkcji. Duża ilość błędów specyficznego rodzaju świadczy o zaburzeniu w funkcjonowaniu mózgu [30]. Procesy uwagi, kontroli i pamięci są najbardziej narażone na dysfunkcje, po wystąpieniu różnych czynników uszkadzających OUN. Komputerowe testy wiedeńskie są w stanie dokonać precyzyjnych pomiarów tych funkcji, stąd pomysł wykorzystania ich w niniejszej pracy. Zastosowane testy mierzą wybrane aspekty procesów uwagi i pamięci roboczej.

Weigl i wsp. zaprojektowali badanie, w którym porównywano funkcje neuropoznawcze pacjentów przed i po procedurze implantacji kardiostymulatora (PM) lub kardiowertera-defibrylatora (ICD). Porównując te dwie grupy pacjentów, wykazali, że powtarzane krótkotrwałe zatrzymania krążenia podczas procedury implantacji ICD były związane z pogorszeniem funkcji neuropoznawczych, czego nie obserwowano w grupie z implantowanym kardiostymulatorem. U pacjentów z ICD po zabiegu obserwowano pogorszenie wyników uzyskanych w teście badającym pamięć krótkotrwałą „Digit Span backward score" [31]. Jednocześnie wykonywano oznaczenia stężenia NSE przed i na końcu zabiegu, a także 2, 6 i 24 godziny po jego zakończeniu. Stężenie NSE w surowicy wzrastało w czasie w grupie z ICD, podczas gdy pozostało na poziomie wyjściowym u pacjentów z PM. Słabsze wyniki w teście „Digit Span backward score" korelowały ze wzrostem aktywności NSE w surowicy [31]. Podobne wyniki przedstawili w swojej pracy Hałas i wsp., którzy wykazali pogorszenie funkcji poznawczych u pacjentów z adekwatnymi wyładowaniami kardiowertera-defibrylatora w porównaniu z grupą pacjentów bez wyładowań ICD po średnim okresie obserwacji wynoszącym 26 miesięcy. Autorzy badania wysunęli hipotezę, że kilkusekundowy okres hipoperfuzji mózgu, który występuje pomiędzy wystąpieniem arytmii prowadzącej do zatrzymania krążenia a wyładowaniem ICD, może mieć istotny wpływ na zachowanie funkcji poznawczych. W badaniu zaobserwowano, że 7 pacjentów, u których wystąpiły adekwatne wyładowania, osiągnęło gorsze wyniki w 2 z 6 zastosowanych testów neuropsychologicznych [32].

Nie jest wykluczone, że podobne zmiany funkcjonalne OUN obserwuje się podczas krótkotrwałej, przejściowej hipoperfuzji mózgu występującej w trakcie omdlenia. W dużym, prospektywnym, szwedzkim badaniu przeprowadzonym na 1480 pacjentach wykazano związek pomiędzy występowaniem klinicznie jawnej hipotonii ortostatycznej

(OH) oraz subklinicznej hipotonii ortostatycznej (nietolerancji ortostatycznej) a zwiększeniem ryzyka wystąpienia w przyszłości łagodnych zaburzeń poznawczych oraz demencji [33]. W trakcie OH dochodzi do zmniejszenia globalnej perfuzji mózgu, podobnie jak ma to miejsce w przebiegu omdleń wazowagalnych. Pogorszenie funkcji poznawczych związane z OH najprawdopodobniej odzwierciedla wpływ zaburzonej perfuzji mózgowej w obszarach takich jak hipokamp, o którym wiadomo, że odgrywa kluczową rolę dla prawidłowego funkcjonowania zarówno pamięci krótko-, jak i długoterminowej. Spadek wielkości hipokampu jest uznany jako czynnik prognostyczny konwersji z łagodnych zaburzeń poznawczych w demencję [34].

Również w innej szwedzkiej pracy Holm i wsp. wykazali, że spadek rozkurczowego ciśnienia krwi po pionizacji u pacjentów w wieku średnim oraz niższe wartości ciśnienia tętniczego krwi w zaawansowanym wieku są niezależnymi czynnikami ryzyka rozwoju demencji [35]. Chociaż wiadomo, że omdlenia wazowagalne oraz związane z hipotonią ortostatyczną mają inną etiologię oraz rokowanie [5], to jednak, bazując na wynikach wspomnianych wyżej badań, można wysunąć podejrzenie występowania zaburzeń poznawczych również u pacjentów z omdleniami wazowagalnymi.

W badaniu własnym, przeprowadzonym wśród 24 pacjentów diagnozowanych w Klinice Choroby Wieńcowej i Niewydolności Serca z powodu nawracających utrat przytomności i zasłabnięć, zaobserwowaliśmy istotne statystycznie różnice w wynikach testu neuropsychologicznego CORSI pomiędzy pacjentami z wywiadem nawracających utrat przytomności a pacjentami z wywiadem jedynie stanów przedomdleniowych [36]. Test CORSI jest badaniem wizualno-przestrzennej pamięci świeżej oraz uczenia się wizualno-przestrzennego, a obserwowane różnice mogą wskazywać na niewielkiego stopnia pogorszenie w zakresie pamięci krótkoterminowej u pacjentów cierpiących na

nawracające utraty przytomności. Ze względu na małą liczebność grupy badanej i kontrolnej w tym badaniu jego wyniki nie mogły być uznane za definitywne, ale stały się powodem do kontynuacji badań nad wpływem omdleń na OUN i funkcje neuropoznawcze.

ROZDZIAŁ II

CEL PRACY

Celem pracy jest:

- ocena, czy przejściowa hipoperfuzja mózgu podczas jednorazowego epizodu omdlenia indukowanego testem pochyleniowym prowadzi do uszkodzenia OUN na poziomie molekularnym, wyrażonego wzrostem stężenia specyficznej enolazy neuronalnej oraz białka S-100 w surowicy krwi,

- analiza wpływu nawracających utrat przytomności u pacjentów z zespołem omdleń wazowagalnych, w porównaniu z grupą kontrolną bez omdleń i zasłabnięć w wywiadzie, na funkcje neuropoznawcze oceniane za pomocą testów neuropsychologicznych (CORSI, DAUF, COG),

- określenie wpływu przejściowej hipoperfuzji mózgu podczas jednorazowego epizodu omdlenia indukowanego testem pochyleniowym, w oparciu o test rozpiętości pamięci (CORSI), na pogorszenie funkcji neuropoznawczych w zakresie pamięci krótkotrwałej.

ROZDZIAŁ III

MATERIAŁ

Przeprowadzenie badania zostało poprzedzone uzyskaniem zgody Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie. Wszyscy pacjenci przed badaniem wyrazili dobrowolną, pisemną zgodę na przeprowadzenie badań zgodnie z protokołem i uzyskali wyczerpującą, pisemną informację dotyczącą przebiegu badania.

3.1 Grupa badana

Do badania zostały włączone łącznie 72 osoby, z czego do grupy badanej 42 osoby. Do grupy badanej kwalifikowane były osoby z nawracającymi epizodami omdleń i/lub zasłabnięć w wywiadzie, u których w toku wcześniejszej diagnostyki wykluczono omdlenia kardiogenne i które zostały zakwalifikowane do dalszej diagnostyki z wykorzystaniem testu pochyleniowego w Ośrodku Diagnostyki i Leczenia Omdleń Kliniki Choroby Wieńcowej i Niewydolności Serca KSS im. Jana Pawła II w latach 2015–2018.

3.1.1 Kryteria włączenia do grupy badanej

- Pacjenci z wywiadem nawracających omdleń i/lub zasłabnięć sugerujących etiologię odruchową, którzy zostali skierowani do Ośrodka Diagnostyki i Leczenia Omdleń w Oddziale Klinicznym Choroby Wieńcowej i Niewydolności Serca Krakowskiego Szpitala Specjalistycznego im. Jana Pawła II w Krakowie celem poszerzenia diagnostyki oraz ustalenia dalszego postępowania terapeutycznego.

3.1.2 Kryteria wykluczenia z grupy badanej

- Choroby ośrodkowego układu nerwowego: stan po przebytym udarze mózgu, TIA, choroba Alzheimera, choroba Parkinsona, padaczka, stan po urazie OUN, stan po operacjach na ośrodkowym układzie nerwowym, stan po przebytym krwawieniu do OUN, nowotwory OUN, guzy neuroendokrynne.
- Istotne hemodynamicznie zwężenia w tętnicach dogłowowych stwierdzone w badaniu ultrasonograficznym lub słyszalny szmer nad tętnicami szyjnymi.
- Towarzyszące choroby układu krążenia, jeśli nie wykluczono ich możliwego związku przyczynowego z występującymi objawami omdleń/zasłabnięć.
- Poziom intelektualny uniemożliwiający wykonanie badania neuropsychologicznego.
- Choroby psychiczne uniemożliwiające właściwą współpracę chorego podczas badania.
- Brak zgody pacjenta na udział w badaniu.
- Wiek <16 lat i >75 lat.

3.2 Grupa kontrolna

3.2.1 Kryteria włączenia do grupy kontrolnej

Do grupy kontrolnej zostało włączonych 30 osób, dobranych odpowiednio do grupy badanej pod względem płci, wieku (±5 lat) i wykształcenia, z ujemnym wywiadem klinicznym w kierunku omdleń i/lub zasłabnięć. W doborze grupy kontrolnej kierowano się powyższymi kryteriami, ponieważ są one uwzględnione jako czynniki zakłócające, mające istotny wpływ na wynik testów neuropsychologicznych Vienna Test System wykorzystywanych w badaniu. Wszystkie powyższe dane są uwzględniane

automatycznie przez program testowy, który odpowiednio waliduje normy w odniesieniu do wieku, płci i wykształcenia.

3.2.2 Kryteria wykluczenia z grupy kontrolnej

1. Dodatni wywiad w kierunku omdleń i/lub zasłabnięć.
2. Choroby ośrodkowego układu nerwowego: stan po przebytym udarze mózgu, TIA, choroba Alzheimera, choroba Parkinsona, padaczka, stan po urazie CSN, stan po operacjach na ośrodkowym układzie nerwowym, stan po przebytym krwawieniu do CSN, nowotwory CSN, guzy neuroendokrynne.
3. Poziom intelektualny uniemożliwiający wykonanie badania neuropsychologicznego.
4. Choroby psychiczne uniemożliwiające właściwą współpracę chorego podczas badania.
5. Brak zgody pacjenta na udział w badaniu.

ROZDZIAŁ IV

METODYKA

4.1 Protokół badania

U osób zakwalifikowanych do grupy badanej zaplanowano wykonanie następującej diagnostyki:

- badanie podmiotowe i przedmiotowe,
- test pochyleniowy: protokół włoski z prowokacją nitrogliceryną,
- pomiar stężenia osoczowego specyficznej enolazy neuronalnej oraz białka S-100 przed oraz 2 godziny po zakończeniu testu pochyleniowego,
- badanie neuropsychologiczne przed testem pochyleniowym (bateria testów: DAUF, COG, CORSI) oraz po zakończeniu testu pochyleniowego (test CORSI).

Wszystkie elementy diagnostyki były przeprowadzane w trakcie jednodniowej hospitalizacji pacjenta. U części osób z grupy badanej (28,6%) nie udało się przeprowadzić wszystkich etapów diagnostycznych zaplanowanych w protokole badania (tab. 9). Było to związane z ograniczeniami czasowymi oraz pozostałą (niezwiązaną z badaniem) diagnostyką prowadzoną u pacjentów w trakcie danej hospitalizacji.

Tabela 3. Realizacja protokołu badania w grupie badanej

	Pełny protokół badania	Wyłącznie oznaczenia biochemiczne	Wyłącznie pełna bateria testów neuropsychologicznych	Oznaczenia biochemiczne i niepełna bateria testów neuropsychologicznych	Niepełna bateria testów neuropsychologicznych bez oznaczeń biochemicznych
Liczba osób	30 (71,4%)	2 (4,8%)	6 (14,3%)	2 (4,8%)	2 (4,8%)

U osób w grupie kontrolnej wykonano:

- zebranie wywiadu dotyczącego kryteriów włączenia i wykluczenia z grupy kontrolnej,
- badanie neuropsychologiczne baterią testów: DAUF, COG, CORSI.

4.2 Test pochyleniowy (HUTT: head-up tilt test)

Test pochyleniowy był wykonywany zgodnie z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego w cichym, przyciemnionym pokoju, w stałej temperaturze (20–22°C). W czasie badania pacjenci byli izolowani od zaburzających czynników zewnętrznych (akustycznych, wizualnych i innych). Przed rozpoczęciem HUTT zakładano kaniulę dożylną i pobierano ok. 3 ml krwi celem oznaczenia stężenia NSE oraz białka S-100 w osoczu przed testem. Ze względu na potencjalny wpływ kaniulacji dożylnej na wynik HUTT, w protokole uwzględniono okres minimum 15 minut odpoczynku w pozycji leżącej po kaniulacji i przed rozpoczęciem HUTT.

U wszystkich pacjentów zastosowano *Włoski Protokół Badania*, który obejmował:

1. Fazę biernej pionizacji pod kątem 60 stopni trwającą 20 minut lub do wystąpienia omdlenia.
2. Fazę czynnej pionizacji pod kątem 60 stopni, po podaniu 0,4 mg nitrogliceryny (NTG) s.l., trwającą 15 minut lub do wystąpienia omdlenia.

Badanie uznawano za zakończone w momencie wystąpienia utraty przytomności lub po zakończeniu pełnego protokołu badania (35 minut). Za wynik dodatni każdego etapu badania było uznawane wystąpienie pełnej utraty przytomności, podobnej do występujących spontanicznie, niezależnie od jej mechanizmu. Za wynik ujemny było uznawane zakończenie protokołu badania bez wystąpienia omdlenia. Za wynik wątpliwy było uznawane wystąpienie objawów prodromalnych przypominających objawy występujące spontanicznie, ale bez następowej utraty przytomności. Jeśli w trakcie

HUTT doszło do wywołania omdlenia, pacjenta w ciągu maksymalnie 15 sekund przemieszczano na stole uchylnym do pozycji poziomej. Pozostawał on w pozycji leżącej przynajmniej przez 15 minut po powrocie świadomości, wykonywane były również ćwiczenia izometryczne zgodnie z instrukcjami przekazywanymi przez nadzorujący personel pielęgniarski.

Podczas testu pochyleniowego w sposób ciągły były monitorowane: zapis EKG oraz ciśnienie tętnicze w sposób nieinwazyjny metodą „beat to beat" za pomocą analizatora NEXFIN firmy BMEYE. Na podstawie zmian częstości rytmu serca i ciśnienia tętniczego spowodowanego stresem ortostatycznym podczas HUTT wyróżniano różne typy odpowiedzi na pionizacje, klasyfikowane zgodnie z podziałem VASIS (The Vasovagal Syncope International Study) [37].

Typy omdleń wazowagalnych wg VASIS:

Typ 1 – mieszany

Wystąpienie bradykardii i spadku ciśnienia tętniczego. Zwolnienie częstości serca <40/min, ale przez czas nie dłuższy niż 10 sekund lub pauza <3 sekund. Spadek ciśnienia tętniczego poprzedza wystąpienie bradykardii.

Typ 2 – kardiodepresyjny

Występowanie bradykardii <40/min trwającej ponad 10 sekund i/lub asystolia >3 s.

Wyróżniono 2 podtypy zespołu:

- typ 2a: z bradykardią <40/min trwającą dłużej niż 10 sekund, ale bez asystolii ≥3 s,
- typ 2b: wystąpienie asystolii ≥3 s.

Typ 3 – wazodepresyjny

Objawowy spadek ciśnienia tętniczego, ze zmniejszeniem częstości akcji serca <10% wartości maksymalnych obserwowanych podczas testu.

4.3 Oznaczenia biochemiczne (NSE, białko S-100)

U każdego pacjenta w grupie badanej przed rozpoczęciem HUTT założono dożylne wkłucie obwodowe do żyły odłokciowej, z którego przed testem pobrano ok. 3 ml krwi na skrzep celem wykonania wstępnych oznaczeń biochemicznych (NSE1, S-100-1). Następnie, 2 godziny po zakończeniu HUTT, pobrano kolejne 3 ml krwi na skrzep celem wykonania ponownych oznaczeń biochemicznych (NSE2, S-100-2). Próbki krwi następnie odwirowywano przez 15 min, a uzyskany w ten sposób ok. 1 ml płynu bezkomórkowego zamrażano i przechowywano w temp. -20^{o}C do czasu analizy.

Wszystkie badania biochemiczne wykonywane były w Pracowni Chemii Klinicznej, Hematologii i Analityki Uniwersyteckiego Szpitala Dziecięcego w Krakowie. Badania biochemiczne zostały opłacone ze środków pozyskanych w ramach Dotacji dla Młodych Naukowców (nr projektu K/DSC/003583) finansowanej przez Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego.

Poziom specyficznej enolazy neuronalnej w osoczu oceniano metodą elektrochemiluminescencji „ECLIA" z wykorzystaniem odczynnika Elecsys NSE. Czułość funkcjonalna testu wynosiła 0,25 ng/ml. Za prawidłowy, referencyjny poziom enolazy NSE w surowicy przyjęto wartości poniżej 16,3 ng/ml, zgodnie z zaleceniami na ulotce zestawu do oznaczania NSE w surowicy krwi. Powyższą wartość referencyjną ustalono na podstawie badań przeprowadzonych testem Elecsys NSE w 3 laboratoriach w Niemczech oraz w firmie Roche u 547 zdrowych osób. W piśmiennictwie można znaleźć również inne, niższe wartości referencyjne dla NSE [38]. Próbki z wyraźnymi cechami hemolizy nie były badane. Poziom białka S-100 w osoczu oceniano z zastosowaniem metody immunoenzymatycznej. Wartości białka S-100 w surowicy u zdrowych osób mieszczą się w zakresie od 0,02 do 0,15 ug/L. Chociaż wyniki dotychczas przeprowadzonych badań są kontrowersyjne, stężenie białka S-100 w płynach biologicznych może być zależne od wieku i płci [39]. Za prawidłowy poziom białka S-100 w surowicy przyjęto wartość poniżej 0,15 ug/L.

4.4 Bateria testów neuropsychologicznych

Pacjenci z grupy badanej przed przystąpieniem do kaniulacji żylnej oraz HUTT wykonywali baterię testów neuropsychologicznych obejmujących testy: DAUF – test ciągłości uwagi; COG – Kognitron oraz CORSI – test rozpiętości pamięci. Po zakończonym zgodnie z protokołem HUTT i spionizowaniu osoby badanej, połączonym z wykonywaniem odpowiednich ćwiczeń izometrycznych, pacjenci powtarzali test rozpiętości pamięci (CORSI). Wszystkie osoby z grupy kontrolnej wykonały pełną baterię testów neuropsychologicznych (DAUF, COG, CORSI).

Testy wykonywane były na komputerze z wykorzystaniem licencjonowanej baterii testów Vienna Test System firmy Schuhfried. Zakup licencji został sfinansowany ze środków pozyskanych w ramach Dotacji dla Młodych Naukowców (nr projektu K/DSC/003583).

Osoby badane przystępowały do wykonywania testów po przekazaniu pełnej instrukcji przez lekarza nadzorującego badanie. Przed każdym testem wyświetlała się również pisemna instrukcja jego wykonania. Każdy test poprzedzony był automatycznie zaprogramowanym okresem próbnym celem przećwiczenia przez pacjenta oraz wyjaśnienia ewentualnych niejasności technicznych dotyczących przebiegu badania. Testy wykonywane były w osobnym, cichym pomieszczeniu, co minimalizowało czynniki zakłócające przebieg badania.

4.4.1 DAUF – test ciągłości uwagi

Badanie zdolności do „długotrwałego skupienia uwagi i koncentracji na wykonywanym zadaniu". Test bada ciągłość i wybiórczość uwagi w określonych odcinkach czasu. Zgodnie z podstawową definicją uwaga jest procesem dokonywania wyboru części spośród wszystkich bodźców działających jednocześnie na organizm. Wybiórcza uwaga ogranicza zatem i dostosowuje zarówno nasze postrzeganie, jak i wyobraźnię, dokonując selekcji bodźców. Uwaga ciągła jest definiowana jako proces bezustannego aktualizowania w pamięci bodźców stale obecnych w polu obserwacji lub często powtarzających się [40].

Test polega na tym, że na ekranie pojawia się ruchomy, liniowy wzór, złożony z trójkątów. Czas ekspozycji jest ograniczony. Trójkąty we wzorze skierowane są wierzchołkami w dół lub w górę. Kiedy określona wcześniej liczba trójkątów skierowana będzie wierzchołkami w dół, osoba badana powinna nacisnąć przycisk reakcji. Miarami

poprawności wykonania testu są liczby poprawnych i niepoprawnych reakcji. Mała liczba poprawnych reakcji lub częste reakcje błędne wskazują na obniżenie zdolności koncentracji, niską motywację lub niezdolność do ogarnięcia całego prezentowanego wzoru [41–42].

Pomiar uwagi ciągłej uwzględnia przede wszystkim aspekt „zdolności do wykonywania względnie gotowość do wykonania", który jest w znacznej mierze niezależny od inteligencji [40].

Analizowane parametry:

- liczba reakcji poprawnych,
- liczba reakcji niepoprawnych,
- średni czas reakcji poprawnych,
- średni czas reakcji niepoprawnych.

4.4.2 COG – Kognitron

Test bada uwagę i koncentrację w określonych odcinkach czasu. Test Kognitron służy do pomiaru funkcjonowania wykonawczego, takiego jak podejmowanie decyzji lub zdolność oceny w oparciu o indywidualną wrażliwość osób na drobne zmiany. Osoby badane są proszone o wykonanie zadań, które nie są wymagające intelektualnie, z możliwie największą szybkością i dokładnością [43]. Osoby badane porównują figurę geometryczną z innymi figurami geometrycznymi. Program wyświetla cztery kwadratowe pola tworzące jeden szereg (pola wyświetlania) oraz jedno pole poniżej (pole zadania). Badani oceniają, czy porównywana figura w polu zadania jest identyczna z jedną z czterech pozostałych figur geometrycznych w polu wyświetlania. Badani mają krótkie okno czasowe, w którym mogą zareagować. Po upływie z góry określonego czasu program automatycznie przechodzi do prezentacji następnego zadania. Miarami

poprawności wykonania testu są: suma poprawnie zaakceptowanych, suma poprawnie odrzuconych, średni czas poprawnie zaakceptowanych i średni czas poprawnie odrzuconych (s). Wskaźnik sumy poprawnie zaakceptowanych i sumy poprawnie odrzuconych charakteryzują przebieg podstawowych procesów umożliwiających identyfikację figur. Złożoność procesów prowadzących do obu ocen jest różna, gdyż do oceny „nieidentyczne" wystarczy powierzchowna analiza figur, a ocena „identyczne" wymaga analizy bardziej szczegółowej. Dlatego można przyjąć, że miarą zdolności do subtelnej analizy jest zmienna „suma poprawnie zaakceptowanych", a zmienna „suma poprawnie odrzuconych" opisuje zdolność do analizy zgrubnej. Istotnie wyższy wskaźnik „sumy poprawnie odrzuconych" wskazuje na tendencję do powierzchownej analizy, natomiast przewaga odpowiedzi potwierdzających znalezienie pary wskazuje na brak uwagi, stereotypowość odpowiedzi, deficyt pamięci bądź niezrozumienie instrukcji. Zmienne „średni czas poprawnie zaakceptowanych" i „średni czas poprawnie odrzuconych" pozwalają określić własne tempo osoby badanej. Poprawne odrzucenie wymaga porównania prezentowanej figury z wszystkimi pozostałymi, natomiast poprawne zaakceptowanie wymaga średnio mniejszej liczby porównań. Dlatego „średni czas poprawnie zaakceptowanych" powinien być krótszy niż „średni czas poprawnie odrzuconych [41–42].

Analizowane parametry:

- suma niepoprawnych reakcji,
- suma niepoprawnego braku reakcji,
- średni czas reakcji poprawnych,
- średni czas reakcji niepoprawnych.

4.4.3 CORSI – test rozpiętości pamięci

Badanie wizualno-przestrzennej pamięci świeżej oraz uczenia się wizualno-przestrzennego. Na ekranie wyświetlonych zostaje 9 kostek rozmieszczonych w nieregularnych odstępach. Specjalny wskaźnik wskazuje kolejno pewną liczbę kostek w nieokreślonym porządku, powodując podświetlenie danej kostki na krótką chwilę. Liczba wskazanych kostek rośnie wraz z liczbą zaprezentowanych badanemu pozycji testu. Po sygnale akustycznym badany musi odtworzyć kolejność rozświetlania kostek. Po trzech kolejnych nieudanych próbach odtworzenia właściwej sekwencji test kończy się. Miarą oceny poprawności testu jest liczba prawidłowo odtworzonych sekwencji oraz najdłuższa sekwencja, która przynajmniej raz została prawidłowo odtworzona („bezpośrednia rozpiętość blokowa"). Zmienna „bezpośrednia rozpiętość blokowa" wyznacza rozpiętość pamięci wizualno-przestrzennej. Od testów badających rozpiętość pamięci wymaga się przede wszystkim oceny pamięci świeżej, której pojemność jest ograniczona [41–42].

Analizowane parametry:

- liczba prawidłowo odtworzonych sekwencji,
- liczba nieprawidłowo odtworzonych sekwencji,
- liczba błędów kolejności,
- bezpośrednia rozpiętość blokowa,

- czas wykonania.

Uzyskane wyniki przeprowadzonych testów neuropsychologicznych analizowane były we współpracy z psychologiem klinicznym.

4.5 Metodologia statystyczna

Rozkład zmiennych ciągłych został opisany poprzez średnią oraz odchylenie standardowe, a w wybranych sytuacjach przedstawiono wartość minimalną, maksymalną oraz medianę. Dla zmiennych jakościowych podano odsetki. Zmienne ciągłe porównano testem t-studenta, prezentując wyniki dla testu dwustronnego oraz – w uzasadnionych przypadkach – testów jednostronnych. Zmianę wartości ciągłych w czasie przeanalizowano sparowanym testem t, podając wartości zarówno dla testu dwustronnego, jak i testów jednostronnych. Zmienne porządkowe porównano, wykorzystując nieparametryczny test Wilcoxona lub Kruslala-Wallisa, w zależności od liczby porównywanych grup. Zmienne kategoryczne porównano, wykorzystując test chi-kwadrat Pearsona. W odniesieniu do wybranych parametrów opisano ich zależność za pomocą modelu korelacji liniowej. W celu identyfikacji niezależnych czynników ryzyka wzrostu poziomu NSE po teście wykorzystano model wieloczynnikowej regresji logistycznej (stepwise, forward, p-value treshold, prob to enter 0.25, prob to leave 0.1). Celem identyfikacji punktów odcięcia dyskryminujących populacje w zależności od wystąpienia lub braku wzrostu NSE po teście wykreślono krzywe ROC dla wybranych zmiennych. Obserwowane różnice uznawano za istotne statystycznie, jeśli wartość p wynosiła poniżej 0,05. Analizy wykonano, wykorzystując oprogramowanie JMP, wersja 15.0.0 (SAS Institute Inc.).

ROZDZIAŁ V

WYNIKI

5.1 Charakterystyka grupy badanej

Do grupy badanej zakwalifikowano łącznie 42 osoby. Średnia wieku (w latach) w grupie badanej wynosiła 40,8 (przedział wiekowy 17–74 lata). Wśród badanych 34 osoby (80,9%) stanowiły kobiety.

Tabela 4. Struktura wykształcenia w grupie badanej

	Wykształcenie zawodowe	Wykształcenie średnie bez matury	Wykształcenie średnie z maturą	Wykształcenie wyższe	Wykształcenie nieznane
Kobiety	2 (4,8%)	9 (21,4%)	12 (28,6%)	10 (23,8%)	1 (2,4%)
Mężczyźni	0	6 (14,3%)	2 (4,8%)	0	0
Łącznie	2 (4,8%)	15 (35,7%)	14 (33,4%)	10 (23,8%)	1 (2,4%)

Tabela 5. Choroby towarzyszące w grupie badanej

	Nadciśnienie tętnicze	Zaburzenia gospodarki lipidowej	Choroba wieńcowa	Migrena	Niedoczynność tarczycy	Cukrzyca	Brak chorób towarzyszących
Kobiety	6 (14,4%)	5 (12%)	1 (2,4%)	2 (4,8%)	2 (4,8%)	1 (2,4%)	21 (50,4%)
Mężczyźni	3 (7,2%)	3 (7,2%)	2 (4,8%)	1 (2,4%)	0	0	3 (7,2%)
Łącznie	9 (21,6%)	8 (19,2%)	3 (7,2%)	3 (7,2%)	2 (4,8%)	1 (2,4%)	24 (57,6%)

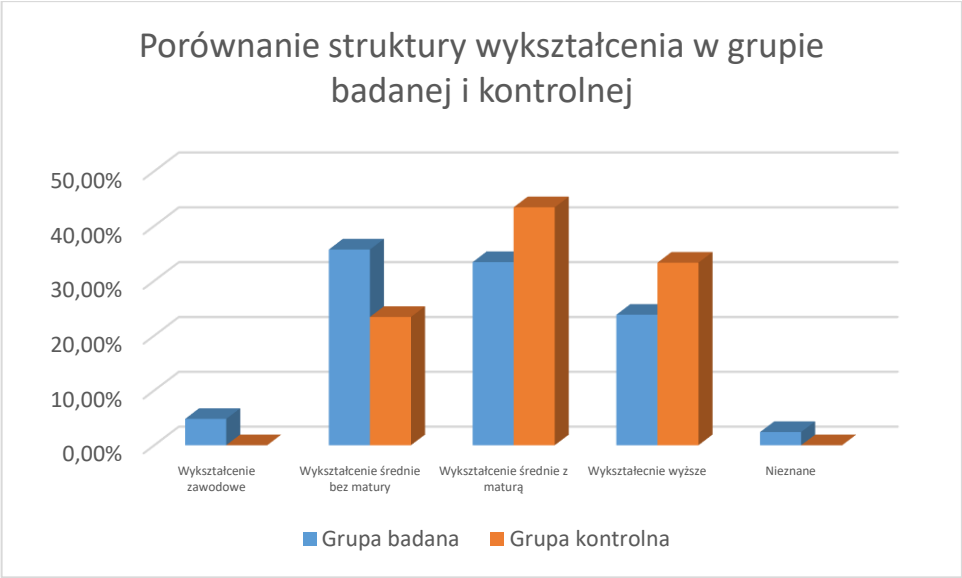
W grupie badanej średnia liczba epizodów omdleń na pacjenta wynosiła 11,4 (w przedziale 0–150), natomiast średnia liczba zasłabnięć wynosiła 81 (w przedziale 0–1000). Liczbę epizodów omdleń i zasłabnięć określali sami badani, wypełniając ankietę oceny wstępnej. U 10 osób (23,8%) epizody omdleń powikłane były przynajmniej jednym urazem ciała.

5.2 Charakterystyka grupy kontrolnej

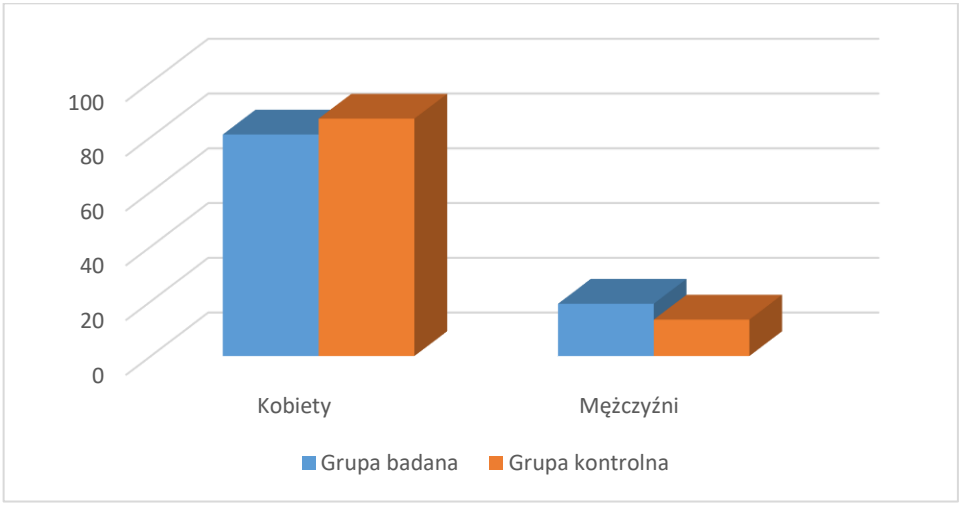
Do grupy kontrolnej zakwalifikowano 30 osób. Średnia wieku (w latach) w grupie kontrolnej wynosiła 41,7 (przedział wiekowy 15–71 lat). Wśród badanych 26 osób (86,7%) stanowiły kobiety. Dobierając osoby do grupy badanej pod kątem wieku, przyjęto kryterium doboru równe ±5 lat.

Tabela 6. Struktura wykształcenia w grupie kontrolnej

	Wykształcenie zawodowe	Wykształcenie średnie bez matury	Wykształcenie średnie z maturą	Wykształcenie wyższe	Wykształcenie nieznane
Kobiety	0	5 (16,6%)	11 (36,6%)	10 (33,3%)	0
Mężczyźni	0	2 (6,7%)	2 (6,7%)	0	0
Łącznie	0	7 (23,4%)	13 (43,4%)	10 (33,3%)	0



Rycina 2. Porównanie struktury wykształcenia w grupie badanej i kontrolnej



Rycina 3. Porównanie rozkładu procentowego kobiet i mężczyzn w grupie badanej i kontrolnej

Grupa badana i kontrolna były porównywalne pod względem struktury wieku, wykształcenia i płci.

Tabela 7. Porównanie grupy badanej i kontrolnej ze względu na wiek

Wiek		Grupa badana	Grupa kontrolna	p (test t-studenta)
	Średni	40,81	41,7	0,83
	Minimalny	18	15	
	Mediana	38,5	38	
	Maksymalny	74	71	

Tabela 8. Porównanie grupy badanej i kontrolnej ze względu na płeć

Płeć	Grupa badana	Grupa kontrolna	p (test chi^2)
Mężczyźni	8	4	0,52
Kobiety	34	26	

Tabela 9. Porównanie grupy badanej i kontrolnej ze względu na wykształcenie

Wykształcenie	Grupa badana	Grupa kontrolna	P (test chi ^{2})
wykształcenie zawodowe	2	0	0,34
wykształcenie średnie bez matury	15	7	
wykształcenie średnie z maturą	14	13	
wykształcenie wyższe	10	10	

5.3 Wyniki testów pochyleniowych

Test pochyleniowy (HUTT) wykonano u wszystkich 42 pacjentów w grupie badanej.

Tabela 10. Wyniki HUTT w grupie badanej

	Wynik dodatni – wystąpiło omdlenie	Wynik ujemny – brak omdlenia/objawów prodromalnych	Wynik wątpliwy – objawy prodromalne bez omdlenia
Liczba osób	34 (81%)	3 (7,1%)	5 (11,9%)

Wyniki dodatnie testu pochyleniowego (HUTT) klasyfikowane były według klasyfikacji VASIS.

Tabela 11. Klasyfikacja dodatnich wyników HUTT wg VASIS

	Typ kardiodepresyjny	Typ mieszany	Typ wazodepresyjny
Liczba osób	16 (47%)	18 (53%)	0 (0%)

Wśród pacjentów z kardiodepresyjną postacią omdlenia wazowagalnego u wszystkich 16 osób wystąpił typ kardiodepresyjny IIb (z asystolią >3 s). Czas trwania pauzy wyniósł od 3,3 s do 36,9 s (średnio 17 sekund). Ponadto oceniano czas trwania hipotonii (SBP <70 mmHg) w trakcie trwania HUTT w grupie badanej.

Tabela 12. Czas trwania hipotonii w zależności od wyniku HUTT i typu omdlenia wazowagalnego wg VASIS

	HUTT dodatni	HUTT ujemny	HUTT wątpliwy	Typ kardiodepresyjny VVS	Typ mieszany VVS
Czas trwania hipotonii	103,8 s (SD 115,9 s)	-	123,0 s (SD 121,6 s)	59,7 s (SD 20,6 s)	141,3 s (SD 154,8 s)

5.4 Wyniki badań laboratoryjnych

Dla oznaczeń osoczowego stężenia specyficznej enolazy neuronalnej (NSE) przyjęto wartość referencyjną <16,3 ng/ml. Dla oznaczeń osoczowego stężenia białka S-100 (S-100) przyjęto wartość referencyjną <0,15 ug/L. W trakcie przeprowadzonych badań laboratoryjnych – wykonanych zgodnie z protokołem badania – uzyskano wyniki jak w poniższej tabeli.

Tabela 13. Wartości średnie oraz mediana wartości osoczowego stężenia specyficznej enolazy neuronalnej oznaczane w grupie badanej przed HUTT oraz 2 godziny po zakończeniu HUTT

	Średnia	Odchylenie standardowe	Minimalne stężenie	Mediana	Maksymalne stężenie
NSE1 [ng/ml]	8,11	3,75	1,69	7,6	16,99
NSE2 [ng/ml]	8,13	4,11	3,52	7,6	21,66

NSE1 – osoczowe stężenie NSE przed HUTT; NSE2 – osoczowe stężenie NSE 2 godziny po zakończonym HUTT

Wartość NSE przekroczyła przyjętą normę u jednej osoby przed testem (16,99 ng/ml) oraz u dwóch osób po teście pochyleniowym (20,39 ng/ml i 21,66 ng/ml).

Tabela 14. Wartości średnie oraz mediana wartości osoczowego stężenia białka S-100 oznaczane w grupie badanej przed HUTT oraz 2 godziny po zakończeniu HUTT

	Średnia	Odchylenie standardowe	Minimalne stężenie	Mediana	Maksymalne stężenie
S-100-1 [ug/L]	0,044	0,022	0,013	0,038	0,11
S-100-2 [ug/L]	0,035	0,013	0,014	0,032	0,07

S-100-1: osoczowe stężenie białka S-1000 przed HUTT; S-100-2: osoczowe stężenie białka S-100 2 godziny po zakończonym HUTT.

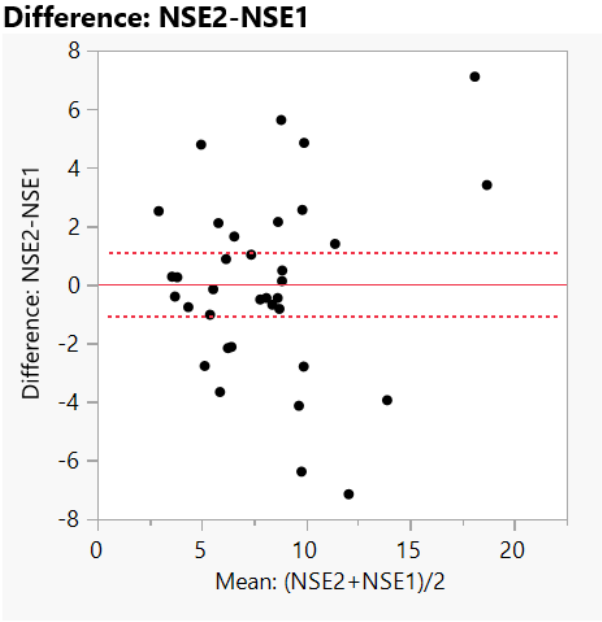
Wartości stężeń białka S-100 u wszystkich badanych – zarówno przed, jak i po teście pochyleniowym – pozostały w zakresie przyjętej normy.

5.5 Analiza wyników badań laboratoryjnych

Powyższe wyniki analizowano pod kątem istotnych zmian stężeń oznaczanych biomarkerów w związku z wykonywanym HUTT oraz w zależności od jego wyniku.

Uzyskano następujące wyniki:

a) Osoczowe stężenie specyficznej enolazy neuronalnej przed (NSE-1) i 2 godziny po HUTT (NSE-2) nie różniło się w sposób istotny statystycznie (p = 0,98) w tych dwóch punktach czasowych:

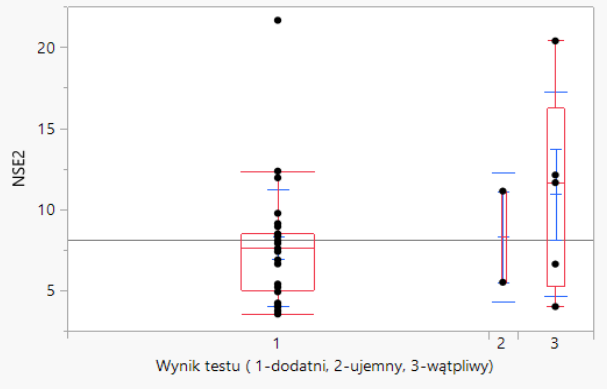


NSE2	8,13057	t-Ratio	0,030684
NSE1	8,11429	DF	34
Mean Difference	0,01629	Prob > |t|	0,9757
Std Error	0,53076	Prob > t	0,4879
Upper 95%	1,09492	Prob < t	0,5121
Lower 95%	-1,0623		
N	35		
Correlation	0,68507		

Rycina 4. Różnice osoczowego stężenia NSE przed HUTT i 2 godziny po HUTT. NSE1 – oznaczenie przed HUTT; NSE2 – oznaczenie 2 godziny po zakończonym HUTT

b) Nie stwierdzono również istotnych statystycznie różnic w stężeniu NSE po HUTT (NSE-2) w zależności od wyniku HUTT (dodatni, ujemny, wątpliwy) (p = 0,51):

Oneway Analysis of NSE2 By Wynik testu (1-dodatni, 2-ujemny, 3-wątpliwy)



Quantiles

Level	Minimum	10%	25%	Median	75%	90%	Maximum
1	3,52	3,756	4,9625	7,58	8,495	11,971	21,66
2	5,48	5,48	5,48	8,295	11,11	11,11	11,11
3	3,98	3,98	5,29	11,63	16,245	20,39	20,39

Means and Std Deviations

Level	Number	Mean	Std Dev	Std Err Mean	Lower 95%	Upper 95%
1	28	7,6171429	3,6224218	0,6845734	6,2125143	9,0217714
2	2	8,295	3,9810112	2,815	-27,47297	44,062966
3	5	10,94	6,2928809	2,8142619	3,1263563	18,753644

Wilcoxon / Kruskal-Wallis Tests (Rank Sums)

Level	Count	Score Sum	Expected Score	Score Mean	(Mean-Mean0)/Std0
1	28	477,000	504,000	17,0357	-1,093
2	2	40,000	36,000	20,0000	0,249
3	5	113,000	90,000	22,6000	1,061

1-Way Test, ChiSquare Approximation

ChiSquare	DF	Prob>ChiSq
1,3318	2	0,5138

Rycina 5. Zależność stężenia osoczowego NSE-2 w zależności od wyniku HUTT

c) Dalsza analiza wykazała, że o ile wzrost NSE po HUTT nie jest zależny od samego wyniku testu (dodatni, ujemny, wątpliwy), o tyle istnieje związek z obserwowanym wzrostem NSE po HUTT a typem wywołanego omdlenia wazowagalnego. Istotnie statystycznie częściej (p = 0,04) obserwowano wzrost NSE -2 w typie mieszanym niż w typie kardiodepresyjnym reakcji wazowagalnej.

Fit Group

Contingency Analysis of czy NSE wzrosło By Typ VVS (1-kardiodepresyjny, 2- mieszany, 3- wazodepresyjny, x - nie dotyczy)

Mosaic Plot

Contingency Table

Typ VVS (1-kardiodepresyjny, 2- mieszany, 3- wazodepresyjny, x - nie dotyczy) By czy NSE wzrosło

Count Total % Col % Row %	N	Y	Total
1	9 32,14 60,00 75,00	3 10,71 23,08 25,00	12 42,86
2	6 21,43 40,00 37,50	10 35,71 76,92 62,50	16 57,14
Total	15 53,57	13 46,43	28

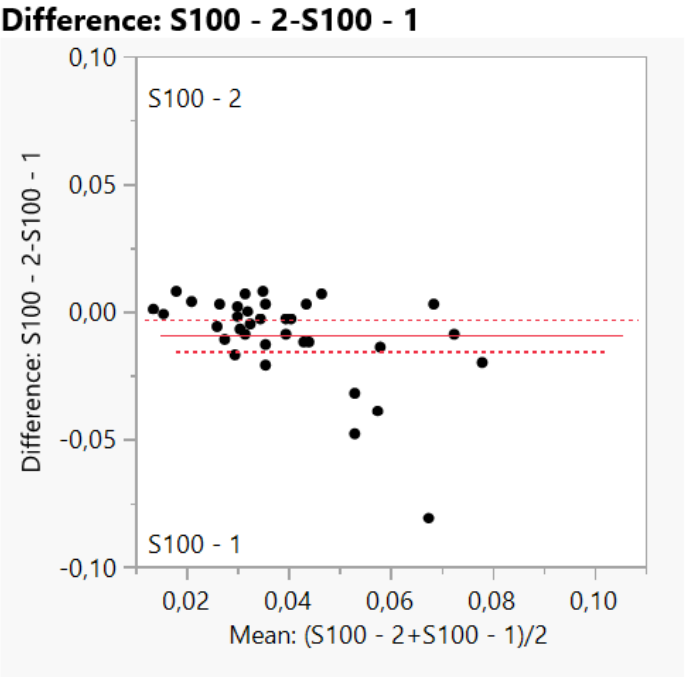
Tests

N	DF	-LogLike	RSquare (U)
28	1	2,0035981	0,1036

Test	ChiSquare	Prob>ChiSq
Likelihood Ratio	4,007	0,0453*
Pearson	3,877	0,0490*

Rycina 6. Wzrost NSE po HUTT w zależności od typu omdlenia wazowagalnego wg VASIS

d) Stwierdzono, że osoczowe stężenie białka S-100 maleje w sposób istotny statystycznie (p = 0,0039) 2 godziny po zakończonym HUTT (S-100-2):

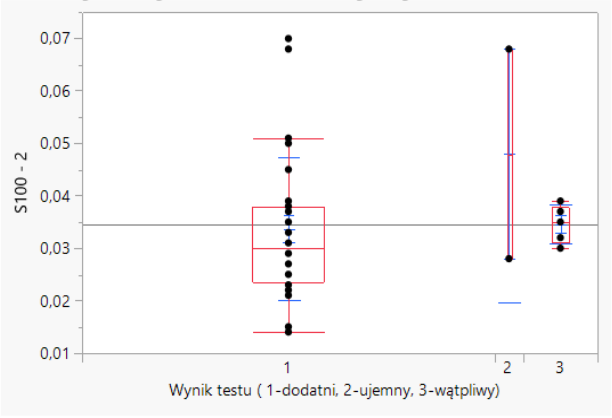


S100 - 2	0,03463	t-Ratio	-3,0953
S100 - 1	0,044	DF	34
Mean Difference	-0,0094	Prob > |t|	0,0039*
Std Error	0,00303	Prob > t	0,9980
Upper 95%	-0,0032	Prob < t	0,0020*
Lower 95%	-0,0155		
N	35		
Correlation	0,5787		

Rycina 7. Zmiana stężenia osoczowego białka S-100 po HUTT. S-100-1 – oznaczenie przed HUTT; S-100-2 – oznaczenie 2 godziny po HUTT

e) Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w stężeniu białka S-100 po teście pochyleniowym (S-100-2) (p = 0,56) pomiędzy grupami z różnym wynikiem HUTT (dodatni, ujemny, wątpliwy):

Oneway Analysis of S100 - 2 By Wynik testu (1-dodatni, 2-ujemny, 3-wątpliwy)



Quantiles

Level	Minimum	10%	25%	Median	75%	90%	Maximum
1	0,014	0,0204	0,0235	0,03	0,038	0,0527	0,07
2	0,028	0,028	0,028	0,048	0,068	0,068	0,068
3	0,03	0,03	0,031	0,035	0,038	0,039	0,039

Means and Std Deviations

Level	Number	Mean	Std Dev	Std Err Mean	Lower 95%	Upper 95%
1	28	0,0336786	0,0135812	0,0025666	0,0284123	0,0389448
2	2	0,048	0,0282843	0,02	-0,206124	0,3021241
3	5	0,0346	0,0036469	0,001631	0,0300718	0,0391282

Wilcoxon / Kruskal-Wallis Tests (Rank Sums)

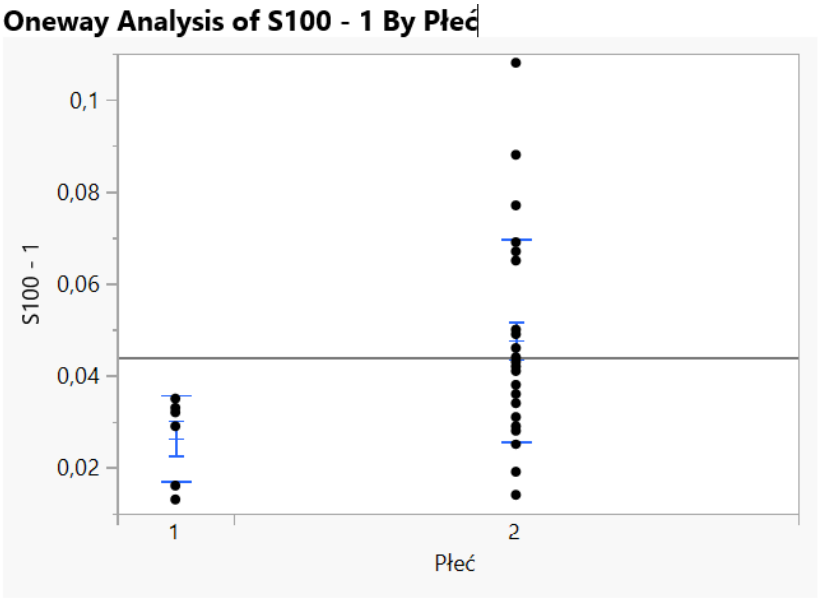
Level	Count	Score Sum	Expected Score	Score Mean	(Mean-Mean0)/Std0
1	28	478,500	504,000	17,0893	-1,033
2	2	45,500	36,000	22,7500	0,641
3	5	106,000	90,000	21,2000	0,732

1-Way Test, ChiSquare Approximation

ChiSquare	DF	Prob>ChiSq
1,1419	2	0,5650

Rycina 8. Stężenie osoczowego białka S-100 po HUTT (S-100-2) w zależności od wyniku HUTT

f) Stwierdzono, że osoczowe stężenie białka S-100 u kobiet jest istotnie statystycznie wyższe w obu punktach czasowych (S-100-1 i S-100-2) (p = 0,001; p = 0,003):



Means and Std Deviations

Level	Number	Mean	Std Dev	Std Err Mean	Lower 95%	Upper 95%
1	6	0,0263333	0,0094163	0,0038442	0,0164515	0,0362151
2	29	0,0476552	0,0220896	0,0041019	0,0392528	0,0560576

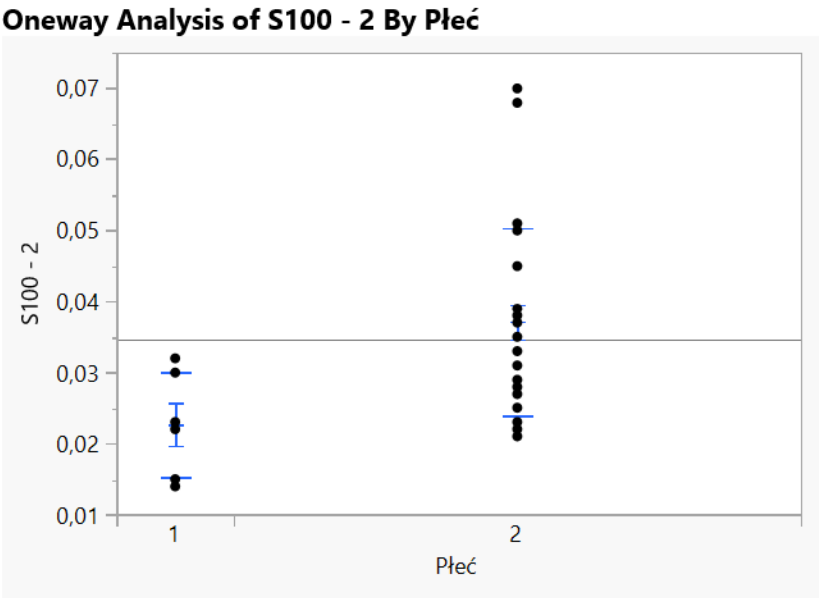
t Test

2-1

Assuming unequal variances

Difference	0,021322	t Ratio	3,79277
Std Err Dif	0,005622	DF	18,5691
Upper CL Dif	0,033107	Prob > |t|	0,0013*
Lower CL Dif	0,009537	Prob > t	0,0006*
Confidence	0,95	Prob < t	0,9994

Rycina 9. Stężenie osoczowe białka S-100 przed HUTT (S-100-1) u kobiet i mężczyzn. 1 – mężczyźni; 2 – kobiety



Means and Std Deviations

Level	Number	Mean	Std Dev	Std Err Mean	Lower 95%	Upper 95%
1	6	0,0226667	0,0074207	0,0030295	0,0148791	0,0304542
2	29	0,0371034	0,0132351	0,0024577	0,0320691	0,0421378

t Test

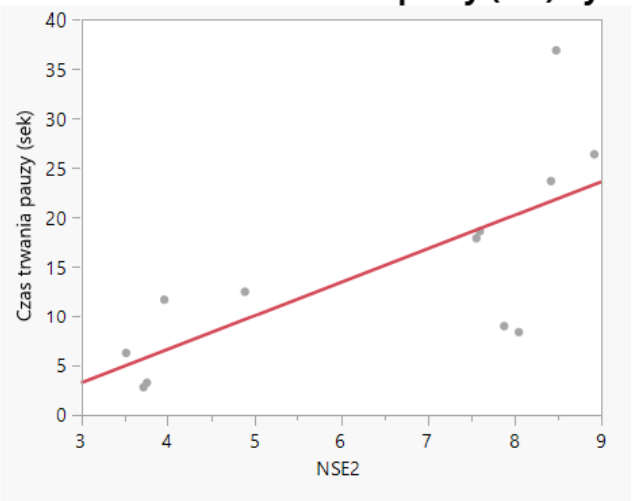
2-1
Assuming unequal variances

Difference	0,014437	t Ratio	3,700761
Std Err Dif	0,003901	DF	12,76016
Upper CL Dif	0,022881	Prob > |t|	0,0027*
Lower CL Dif	0,005993	Prob > t	0,0014*
Confidence	0,95	Prob < t	0,9986

Rycina 10. Stężenie osoczowe białka S-100 po HUTT (S-100-2) u kobiet i mężczyzn. 1 – mężczyźni; 2 – kobiety

g) W trakcie dalszej analizy wykazano obecność istotnej statystycznie korelacji pomiędzy wartością NSE-2 a czasem trwania pauzy u pacjentów z dodatnim wynikiem HUTT o typie reakcji kardiodepresyjnej IIb wg VASIS:

Bivariate Fit of Czas trwania pauzy (sek) By NSE2



Linear Fit

Linear Fit

Czas trwania pauzy (sek) = -6,888459 + 3,389806*NSE2

Summary of Fit

RSquare	0,524874
RSquare Adj	0,477361
Root Mean Square Error	7,434385
Mean of Response	14,795
Observations (or Sum Wgts)	12

Analysis of Variance

Source	DF	Sum of Squares	Mean Square	F Ratio
Model	1	610,5705	610,570	11,0470
Error	10	552,7008	55,270	**Prob > F**
C. Total	11	1163,2713		0,0077*

Parameter Estimates

Term	Estimate	Std Error	t Ratio	Prob>|t|
Intercept	-6,888459	6,867809	-1,00	0,3395
NSE2	3,389806	1,019887	3,32	0,0077*

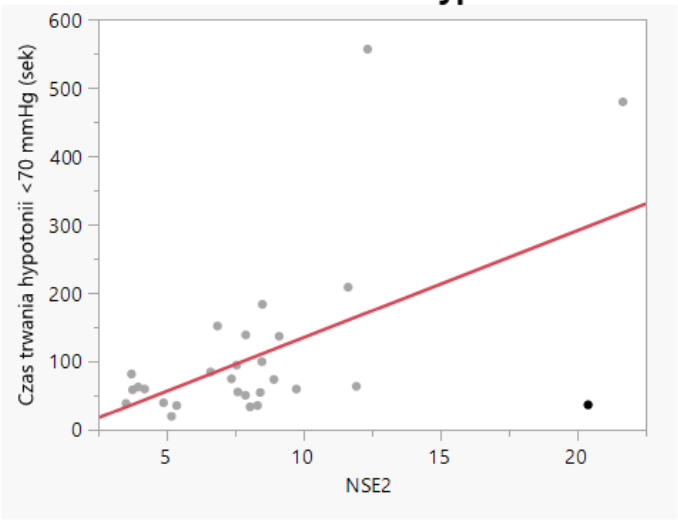
Rycina 11. Korelacja pomiędzy czasem trwania pauzy w trakcie omdlenia a stężeniem NSE po HUTT (NSE2)

Zaobserwowano istotne modele korelacji czasu trwania pauzy (s) dla NSE2 z r^2 (współczynnik korelacji liniowej Pearsona) 0,52 (r = 0,72; 0,6–0,8 – zależność liniowa

znacząca, korelacja wysoka) [44] oraz istotnym p dla modelu (p = 0,0077). Stwierdzono tym samym, że im dłuższy czas trwania pauzy podczas omdlenia w mechanizmie kardiodepresyjnym, tym wyższa wartość NSE2.

h) Stwierdzono obecność istotnej statystycznie korelacji pomiędzy wartością NSE-2 a czasem trwania hipotonii w trakcie HUTT definiowanej jako SBP <70 mmHg, bez względu na wynik HUTT:

Bivariate Fit of Czas trwania hypotonii <70 mmHg (sek) By NSE2



Linear Fit

Czas trwania hypotonii <70 mmHg (sek) = -21,5498 + 15,663188*NSE2

Summary of Fit

RSquare	0,294325
RSquare Adj	0,268188
Root Mean Square Error	105,0488
Mean of Response	108,7517
Observations (or Sum Wgts)	29

Analysis of Variance

Source	DF	Sum of Squares	Mean Square	F Ratio
Model	1	124270,43	124270	11,2612
Error	27	297952,02	11035	**Prob > F**
C. Total	28	422222,45		0,0024*

Parameter Estimates

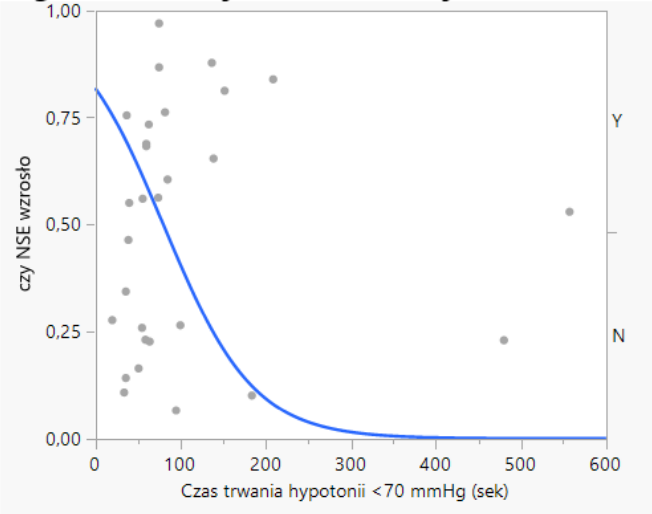
Term	Estimate	Std Error	t Ratio	Prob>|t|
Intercept	-21,5498	43,45368	-0,50	0,6240
NSE2	15,663188	4,667535	3,36	0,0024*

Rycina 12. Korelacja pomiędzy czasem trwania hipotonii w trakcie HUTT a stężeniem NSE po HUTT (NSE2)

Stwierdzono istotne modele korelacji czasu trwania hipotonii (s) dla NSE2 z r^2 (współczynnik korelacji liniowej Pearsona) 0,29 (r = 0,53; 0,4–0,6 – zależność liniowa istotna, korelacja umiarkowana) [44] oraz istotnym p dla modelu (p = 0,0024). Stwierdzono tym samym, że im dłuższy czas trwania hipotonii podczas HUTT, tym wyższa wartość NSE2.

i) Model wieloczynnikowej regresji logistycznej pozwolił na zdefiniowanie przedłużającej się hipotonii jako niezależnego czynnika ryzyka wzrostu NSE po HUTT (p = 0,0098). Analiza krzywej ROC dla diagnostycznej wartości przewidywania mikrouszkodzenia OUN (definiowanego jako wzrost NSE po teście) na podstawie czasu trwania hipotonii pokazała, że najlepszym punktem odcięcia jest czas trwania hipotonii wynoszący 60 sekund. U pacjenta, u którego czas trwania hipotonii towarzyszącej omdleniu wyniósł >60 s, można z czułością ponad 93% i swoistością ponad 71% przewidywać, że doszło do mikrouszkodzenia OUN wyrażonego wzrostem NSE po HUTT.

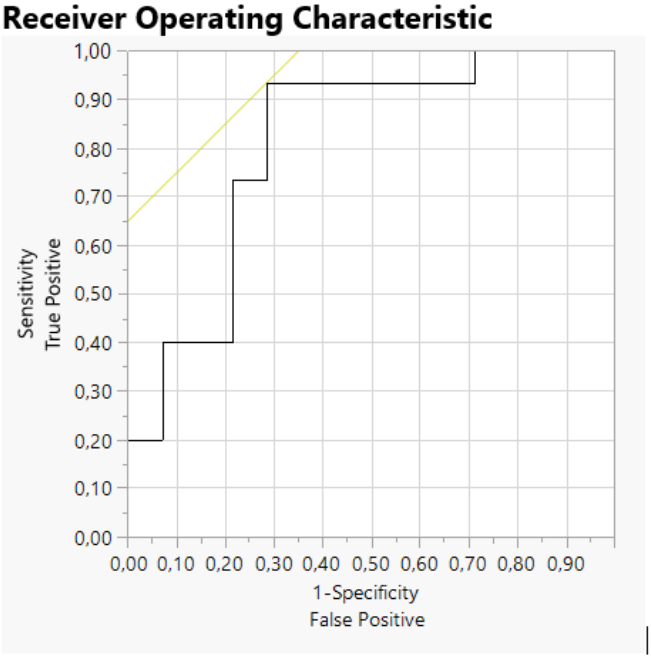
Logistic Fit of czy NSE wzrosło By Czas trwania hypotonii <70 mmHg (sek)



Whole Model Test

Model	-LogLikelihood	DF	ChiSquare	Prob>ChiSq
Difference	3,336494	1	6,672989	0,0098*
Full	16,747529			
Reduced	20,084023			

Rycina 13. Wzrost osoczowego stężenia NSE-2 w zależności od czasu trwania hipotonii



Using czy NSE wzrosło='Y' to be the positive level

AUC
0,80952

ROC Table

X	Prob	1-Specificity	Sensitivity	Sens-(1-Spec)	True Pos	True Neg	False Pos	False Neg
.	.	0,0000	0,0000	0,0000	0	14	0	15
557,0000	0,9999	0,0000	0,0667	0,0667	1	14	0	14
480,0000	0,9995	0,0000	0,1333	0,1333	2	14	0	13
209,0000	0,9194	0,0000	0,2000	0,2000	3	14	0	12
184,0000	0,8768	0,0714	0,2000	0,1286	3	13	1	12
152,0000	0,7956	0,0714	0,2667	0,1952	4	13	1	11
139,0000	0,7528	0,0714	0,3333	0,2619	5	13	1	10
137,0000	0,7457	0,0714	0,4000	0,3286	6	13	1	9
100,0000	0,5933	0,1429	0,4000	0,2571	6	12	2	9
95,0000	0,5703	0,2143	0,4000	0,1857	6	11	3	9
85,0000	0,5236	0,2143	0,4667	0,2524	7	11	3	8
82,0000	0,5094	0,2143	0,5333	0,3190	8	11	3	7
75,0000	0,4764	0,2143	0,6667	0,4524	10	11	3	5
74,0000	0,4717	0,2143	0,7333	0,5190	11	11	3	4
64,0000	0,4251	0,2857	0,7333	0,4476	11	10	4	4
63,0000	0,4205	0,2857	0,8000	0,5143	12	10	4	3
60,0000	0,4067	0,2857	0,9333	0,6476 *	14	10	4	1
59,0000	0,4022	0,3571	0,9333	0,5762	14	9	5	1
55,8000	0,3878	0,4286	0,9333	0,5048	14	8	6	1
55,0000	0,3842	0,5000	0,9333	0,4333	14	7	7	1
51,0000	0,3665	0,5714	0,9333	0,3619	14	6	8	1
40,0000	0,3198	0,6429	0,9333	0,2905	14	5	9	1
39,0000	0,3157	0,7143	0,9333	0,2190	14	4	10	1

Rycina 14. Krzywa ROC dla diagnostycznej wartości przewidywania mikrouszkodzenia OUN (definiowanego jako wzrost NSE po teście) na podstawie czasu trwania hipotonii

5.6 Wyniki testów neuropsychologicznych

W trakcie przeprowadzonych zgodnie z protokołem testów neuropsychologicznych uzyskano następujące wyniki:

Tabela 15. Wartości średnie parametrów badanych w teście CORSI wykonanym w grupie badanej przed i po HUTT

Badany parametr	**CORSI-1**	**CORSI-2**
Wartość surowa poprawne	7,6 (SD 3,4)	7,3 (SD 3,4)
Wartość surowa niepoprawne	4,4 (SD 1,7)	4,0 (SD 1,5)
Wartość surowa pominięte	0,21 (SD 0,52)	0,05 (SD 0,23)
Liczba błędów kolejności	2,2 (SD 1,3)	2,1 (SD 1,4)
Bezpośrednia rozpiętość blokowa	4,5 (SD 1,4)	4,4 (SD 1,5)
Czas wykonania testu (s)	256,2 (SD 130,2)	226,0 (SD 101,8)

Tabela 16. Średnie wartości wyników testu COG w grupie badanej i grupie kontrolnej

Badany parametr	**Grupa badana**	**Grupa kontrolna**
Suma niepoprawnych reakcji	20,55 (SD 11,9)	19,73 (SD 9,85)
Suma niepoprawnego braku reakcji	25,74 (SD 10,07)	26,97 (SD 13,21)
Średni czas reakcji poprawnych (s)	1,12 (SD 0,08)	1,11 (SD 0,07)
Średni czas reakcji niepoprawnych (s)	1,08 (SD 0,13)	1,03 (SD 0,15)

Tabela 17. Średnie wartości wyników testu CORSI w grupie badanej i grupie kontrolnej

Badany parametr	Grupa badana	Grupa kontrolna
Wartość surowa poprawne	7,6 (SD 3,4)	8,1 (SD 2,8)
Wartość surowa niepoprawne	4,4 (SD 1,7)	4,6 (SD 1,2)
Wartość surowa pominięte	0,21 (SD 0,52)	0,07 (SD 0,25)
Liczba błędów kolejności	2,2 (SD 1,3)	2,5 (SD 1,1)
Bezpośrednia rozpiętość blokowa	4,5 (SD 1,4)	4,97 (SD 1,03)
Czas wykonania testu (s)	256,2 (SD 130,2)	236,6 (SD 99,1)

Tabela 18. Średnie wartości wyników testu DAUF w grupie badanej i grupie kontrolnej

Badany parametr	Grupa badana	Grupa kontrolna
Suma reakcji poprawnych	106,6 (SD 19,5)	110,9 (SD 21,7)
Suma reakcji niepoprawnych	13,8 (SD 34,3)	12,6 (SD 38,9)
Średni czas reakcji poprawnych (s)	0,97 (SD 0,14)	0,89 (SD 0,15)
Średni czas reakcji niepoprawnych (s)	1,05 (SD 0,24)	1,05 (SD 0,32)

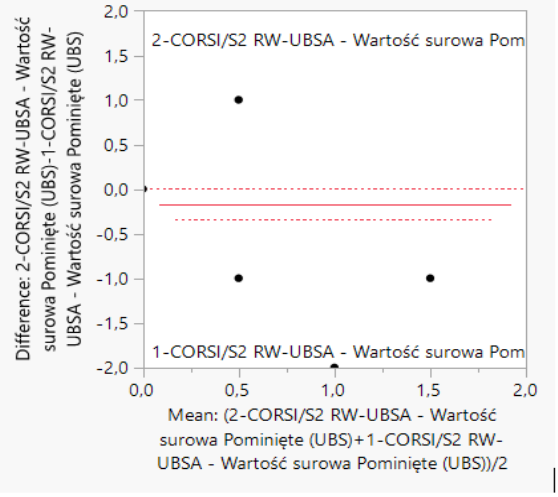
5.7 Analiza wyników testów neuropsychologicznych

5.7.1 Wyniki testu CORSI w grupie badanej przed i po HUTT

Analizując wyniki testu CORSI wykonanego w grupie badanej przed (CORSI-1) i po HUTT (CORSI-2), uzyskano następujące wyniki:

a) Występowała istotnie statystycznie mniejsza liczba elementów pominiętych („Wartość surowa pominięte”) w teście wykonanym po HUTT – CORSI-2 w porównaniu do testu CORSI-1wykonanego przed HUTT (p = 0,028):

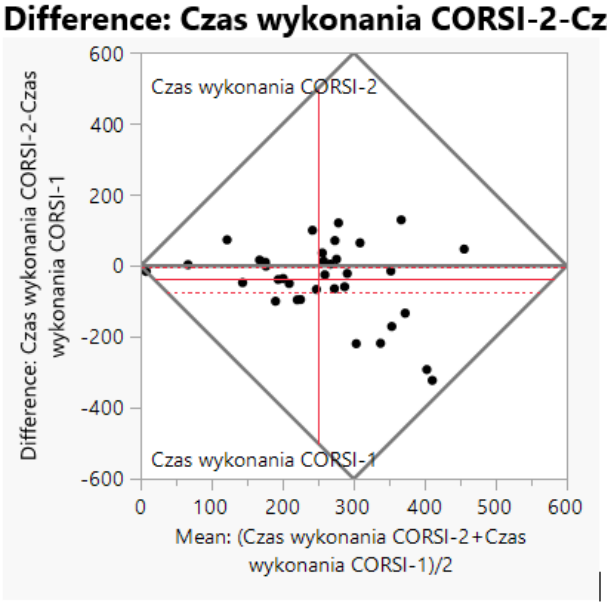
Difference: 2-CORSI/S2 RW-UBSA - Wartość surowa Pominięte (UBS)-1-CORSI/S2 RW-UBSA - Wartość surowa Pominięte (UBS)



2-CORSI/S2 RW-UBSA - Wartość surowa Pominięte (UBS)	0,05556	t-Ratio	-1,97203
1-CORSI/S2 RW-UBSA - Wartość surowa Pominięte (UBS)	0,22222	DF	35
Mean Difference	-0,1667	Prob > |t|	0,0566
Std Error	0,08452	Prob > t	0,9717
Upper 95%	0,00491	Prob < t	0,0283*
Lower 95%	-0,3382		
N	36		
Correlation	0,35401		

Rycina 15. Różnica wyników „Pominięte” w teście CORSI w grupie badanej przed i po HUTT. 1-CORSI/S2 – test CORSI wykonany przed HUTT; 2-CORSI/S2 – test CORSI wykonany 2 godziny po HUTT

b) Stwierdzono istotnie statystycznie krótszy czas potrzebny do wykonania testu CORSI po zakończonym HUTT (p = 0,037):



Czas wykonania CORSI-2	230,092	t-Ratio	-2,17288
Czas wykonania CORSI-1	268,275	DF	35
Mean Difference	-38,183	Prob > |t|	0,0366*
Std Error	17,5727	Prob > t	0,9817
Upper 95%	-2,5088	Prob < t	0,0183*
Lower 95%	-73,858		
N	36		
Correlation	0,60738		

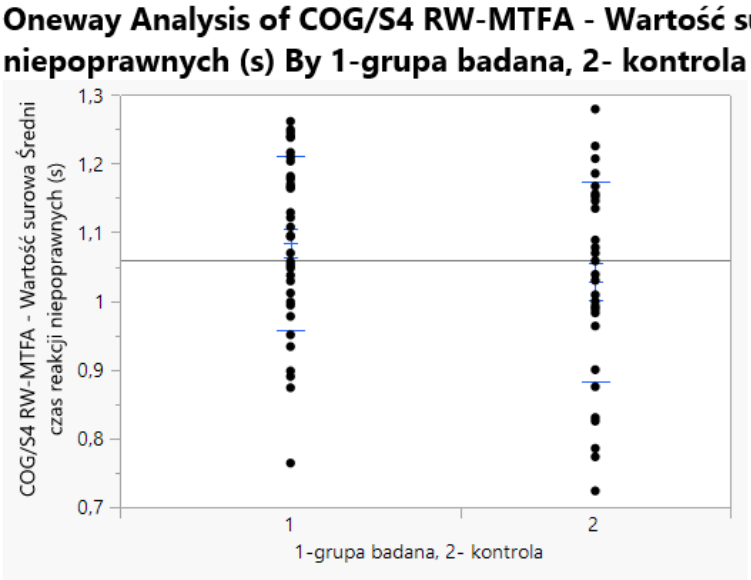
Rycina 16. Analiza czasu potrzebnego do wykonania testu CORSI przed i po HUTT. CORSI-2 – test CORSI wykonany 2 godziny po HUTT; CORSI-1 – test CORSI wykonany przed HUTT

c) Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic uzyskanych wyników testów CORSI-1 i CORSI-2 w zakresie pozostałych analizowanych parametrów ani w odniesieniu do wyniku HUTT, ani typu reakcji wazowagalnej wg VASIS.

5.7.2 Wyniki testów CORSI, DAUF, COG w grupie badanej i kontrolnej

Analizując wyniki wykonanej baterii testów neuropsychologicznych (CORSI, DAUF, COG) u pacjentów z dodatnim wywiadem dotyczącym omdleń i zasłabnięć (grupa badana) oraz u osób z ujemnym wywiadem dotyczącym omdleń i zasłabnięć (grupa kontrolna), uzyskano następujące wyniki:

a) Stwierdzono, że średni czas reakcji niepoprawnych („Wartość – Średni czas reakcji niepoprawnych") w teście COG był statystycznie istotnie dłuższy w grupie badanej niż w grupie kontrolnej (p = 0,049):



Means and Std Deviations

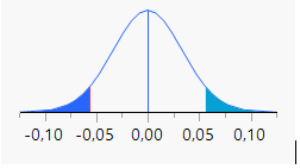
Level	Number	Mean	Std Dev	Std Err Mean	Lower 95%	Upper 95%
1	38	1,0841026	0,1269204	0,0205892	1,0423849	1,1258203
2	30	1,0276733	0,146064	0,0266675	0,9731321	1,0822145

t Test

2-1

Assuming unequal variances

Difference	-0,05643	t Ratio	-1,67492
Std Err Dif	0,03369	DF	57,78484
Upper CL Dif	0,01102	Prob > |t|	0,0994
Lower CL Dif	-0,12387	Prob > t	0,9503
Confidence	0,95	Prob < t	0,0497*



Wilcoxon / Kruskal-Wallis Tests (Rank Sums)

Level	Count	Score Sum	Expected Score	Score Mean	(Mean-Mean0)/Std0
1	38	1439,50	1311,00	37,8816	1,581
2	30	906,500	1035,00	30,2167	-1,581

2-Sample Test, Normal Approximation

S	Z	Prob>|Z|
906,5	-1,58102	0,1139

1-Way Test, ChiSquare Approximation

ChiSquare	DF	Prob>ChiSq
2,5192	1	0,1125

Rycina 17. Średni czas reakcji niepoprawnych w teście COG w grupie badanej i grupie kontrolnej

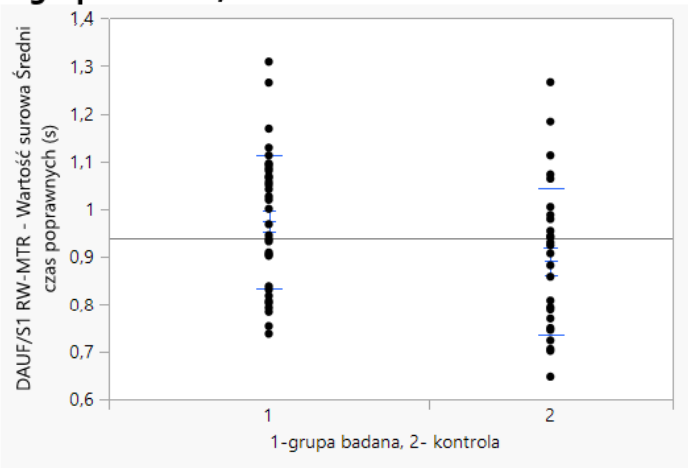
b) Nie stwierdzono innych istotnych statystycznie różnic uzyskanych wyników w teście COG pomiędzy grupą badaną i kontrolną.

c) W teście CORSI stwierdzono większą liczbę elementów pominiętych w grupie badanej niż w grupie kontrolnej („Pominięte”), ale różnica ta nie osiągnęła istotności statystycznej (p = 0,07).

d) Nie stwierdzono żadnych istotnych statystycznie różnic wyników uzyskanych w teście CORSI pomiędzy grupą badaną i kontrolną.

e) Stwierdzono istotnie statystycznie dłuższy średni czas reakcji dla poprawnych odpowiedzi w teście DAUF („Wartość surowa Średni czas poprawnych") w grupie badanej w porównaniu do grupy kontrolnej (p = 0,026).

Oneway Analysis of DAUF/S1 RW-MTR - Wartość surowa Średni czas poprawnych (s) By 1-grupa badana, 2- kontrola



Means and Std Deviations

Level	Number	Mean	Std Dev	Std Err Mean	Lower 95%	Upper 95%
1	38	0,9727368	0,139001	0,0225489	0,9270483	1,0184253
2	29	0,8898276	0,1536829	0,0285382	0,8313697	0,9482854

t Test

2-1

Assuming unequal variances

Difference	-0,08291	t Ratio	-2,27951
Std Err Dif	0,03637	DF	57,04802
Upper CL Dif	-0,01008	Prob > |t|	0,0264*
Lower CL Dif	-0,15574	Prob > t	0,9868
Confidence	0,95	Prob < t	0,0132*

2-Sample Test, Normal Approximation

S	Z	Prob>|Z|
802,5	-2,31584	0,0206*

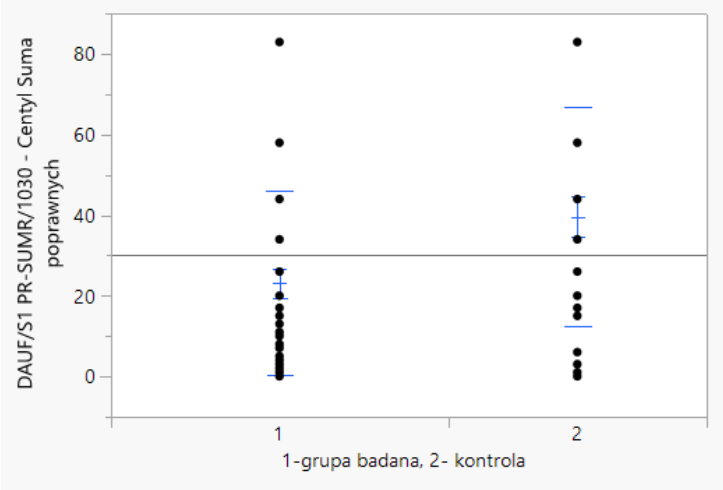
1-Way Test, ChiSquare Approximation

ChiSquare	DF	Prob>ChiSq
5,3925	1	0,0202*

Rycina 18. Średni czas reakcji poprawnych w teście DAUF w grupie badanej i grupie kontrolnej

f) Stwierdzono istotnie statystycznie większą sumę poprawnych odpowiedzi w teście DAUF („Centyl Suma poprawnych") w grupie kontrolnej (p = 0,01):

Oneway Analysis of DAUF/S1 PR-SUMR/1030 - Centyl Suma poprawnych By 1-grupa badana, 2- kontrola



Means and Std Deviations

Level	Number	Mean	Std Dev	Std Err Mean	Lower 95%	Upper 95%
1	38	23,105263	22,914399	3,7172064	15,573487	30,637039
2	29	39,655172	27,302899	5,070021	29,269705	50,04064

t Test

2-1
Assuming unequal variances

Difference	16,5499	t Ratio	2,632523
Std Err Dif	6,2867	DF	54,31601
Upper CL Dif	29,1523	Prob > |t|	0,0110*
Lower CL Dif	3,9475	Prob > t	0,0055*
Confidence	0,95	Prob < t	0,9945

Wilcoxon / Kruskal-Wallis Tests (Rank Sums)

Level	Count	Score Sum	Expected Score	Score Mean	(Mean-Mean0)/Std0
1	38	1085,50	1292,00	28,5658	-2,617
2	29	1192,50	986,000	41,1207	2,617

2-Sample Test, Normal Approximation

S	Z	Prob>|Z|
1192,5	2,61701	0,0089*

1-Way Test, ChiSquare Approximation

ChiSquare	DF	Prob>ChiSq
6,8820	1	0,0087*

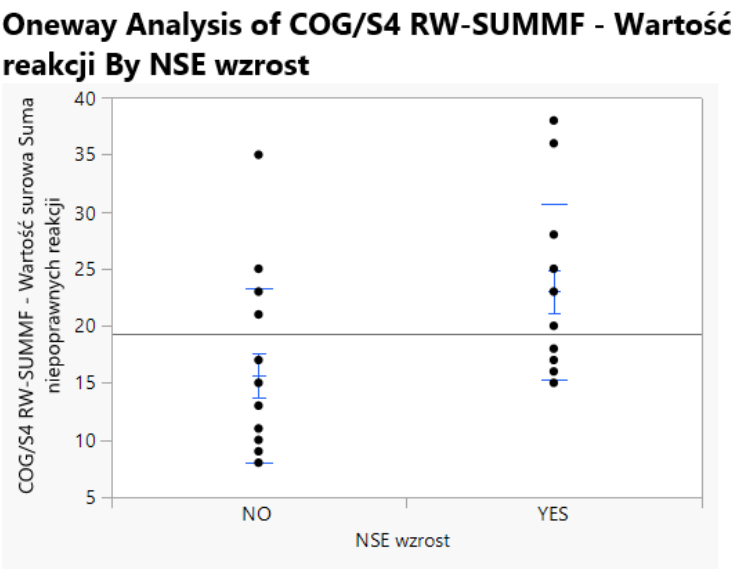
Rycina 19. Suma poprawnych odpowiedzi w teście DAUF w grupie badanej i grupie kontrolnej

g) Nie stwierdzono innych istotnych statystycznie różnic uzyskanych wyników w teście DAUF pomiędzy grupą badaną i kontrolną.

5.8 Analiza wyników badań laboratoryjnych i wyników testów neuropsychologicznych

Przeprowadzono również analizę wyników uzyskanych w testach neuropsychologicznych w odniesieniu do wzrostu lub braku wzrostu osoczowego stężenia NSE w trakcie HUTT, uzyskując następujące wyniki:

a) Stwierdzono istotnie statystycznie wyższą liczbę niepoprawnych reakcji w teście COG u pacjentów, u których nastąpił wzrost stężenia NSE po HUTT (p = 0,01):



Means and Std Deviations

Level	Number	Mean	Std Dev	Std Err Mean	Lower 95%	Upper 95%
NO	16	15,625	7,6496187	1,9124047	11,548806	19,701194
YES	16	23	7,7287343	1,9321836	18,881648	27,118352

t Test

YES-NO
Assuming unequal variances

Difference	7,3750	t Ratio	2,712823
Std Err Dif	2,7186	DF	29,99682
Upper CL Dif	12,9271	Prob > |t|	0,0109*
Lower CL Dif	1,8229	Prob > t	0,0055*
Confidence	0,95	Prob < t	0,9945

Wilcoxon / Kruskal-Wallis Tests (Rank Sums)

Level	Count	Score Sum	Expected Score	Score Mean	(Mean-Mean0)/Std0
NO	16	192,500	264,000	12,0313	-2,685
YES	16	335,500	264,000	20,9688	2,685

2-Sample Test, Normal Approximation

S	Z	Prob>|Z|
335,5	2,68503	0,0073*

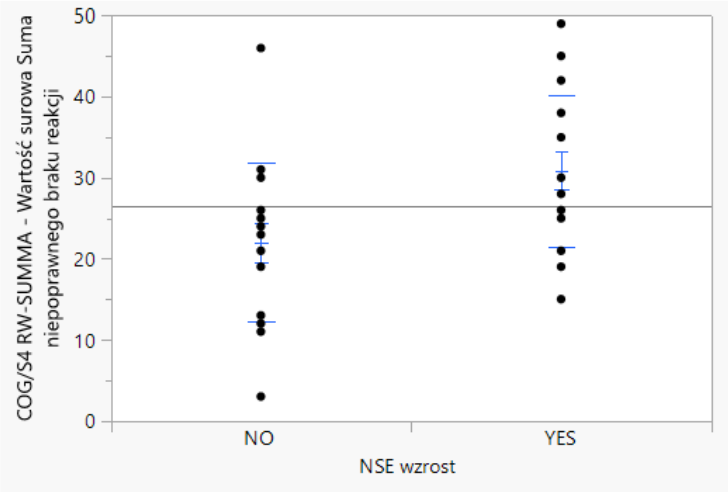
1-Way Test, ChiSquare Approximation

ChiSquare	DF	Prob>ChiSq
7,3113	1	0,0069*

Rycina 20. Liczba niepoprawnych reakcji w teście COG w zależności od obecności wzrostu NSE po HUTT

b) Stwierdzono istotnie statystycznie wyższą liczbę niepoprawnego braku reakcji w teście COG u pacjentów, u których nastąpił wzrost stężenia NSE po HUTT (p = 0,01):

Oneway Analysis of COG/S4 RW-SUMMA - Wartość surowa Suma niepoprawnego braku reakcji By NSE wzrost



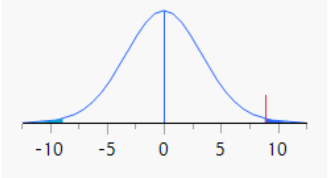
Means and Deviations

Level	Number	Mean	Std Dev	Std Err Mean	Lower 95%	Upper 95%
NO	16	22	9,763879	2,4409698	16,797196	27,202804
YES	16	30,875	9,3514705	2,3378676	25,891953	35,858047

t Test

YES-NO
Assuming unequal variances

Difference	8,8750	t Ratio	2,62579
Std Err Dif	3,3799	DF	29,9443
Upper CL Dif	15,7783	Prob > |t|	0,0135*
Lower CL Dif	1,9717	Prob > t	0,0067*
Confidence	0,95	Prob < t	0,9933



Wilcoxon / Kruskal-Wallis Tests (Rank Sums)

Level	Count	Score Sum	Expected Score	Score Mean	(Mean-Mean0)/Std0
NO	16	196,500	264,000	12,2813	-2,529
YES	16	331,500	264,000	20,7188	2,529

2-Sample Test, Normal Approximation

S	Z	Prob>|Z|
331,5	2,52933	0,0114*

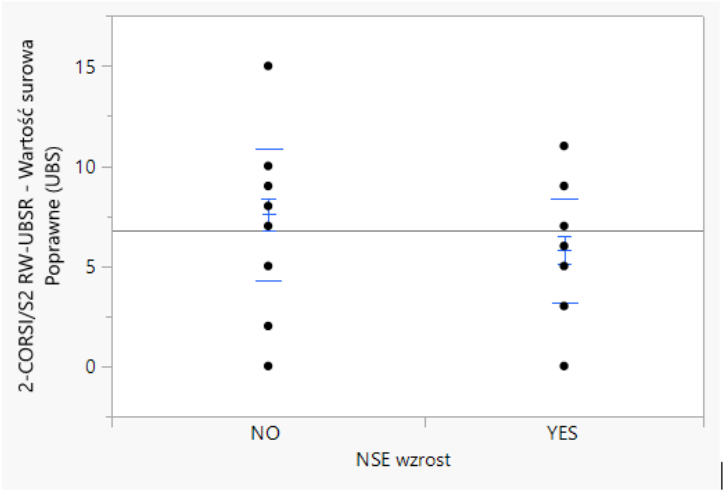
1-Way Test, ChiSquare Approximation

ChiSquare	DF	Prob>ChiSq
6,4934	1	0,0108*

Rycina 21. Liczba niepoprawnego braku reakcji w teście COG w zależności od obecności wzrostu NSE po HUTT

c) Stwierdzono, że liczba poprawnych odpowiedzi w teście CORSI („Wartość surowa Poprawne") była wyższa w grupie pacjentów bez obserwowanego wzrostu NSE po HUTT (p = 0,048):

Oneway Analysis of 2-CORSI/S2 RW-UBSR - Wartość surowa Poprawne (UBS) By NSE wzrost



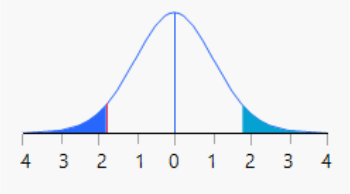
Means and Deviations

Level	Number	Mean	Std Dev	Std Err Mean	Lower 95%	Upper 95%
NO	17	7,5882353	3,2798404	0,7954781	5,901897	9,2745736
YES	15	5,8	2,5967012	0,6704654	4,3619948	7,2380052

t Test

YES-NO
Assuming unequal variances

Difference	-1,7882	t Ratio	-1,71889
Std Err Dif	1,0403	DF	29,68576
Upper CL Dif	0,3374	Prob > |t|	0,0960
Lower CL Dif	-3,9138	Prob > t	0,9520
Confidence	0,95	Prob < t	0,0480*



Wilcoxon / Kruskal-Wallis Tests (Rank Sums)

Level	Count	Score Sum	Expected Score	Score Mean	(Mean-Mean0)/Std0
NO	17	337,000	280,500	19,8235	2,146
YES	15	191,000	247,500	12,7333	-2,146

2-Sample Test, Normal Approximation

S	Z	Prob>|Z|
191	-2,14602	0,0319*

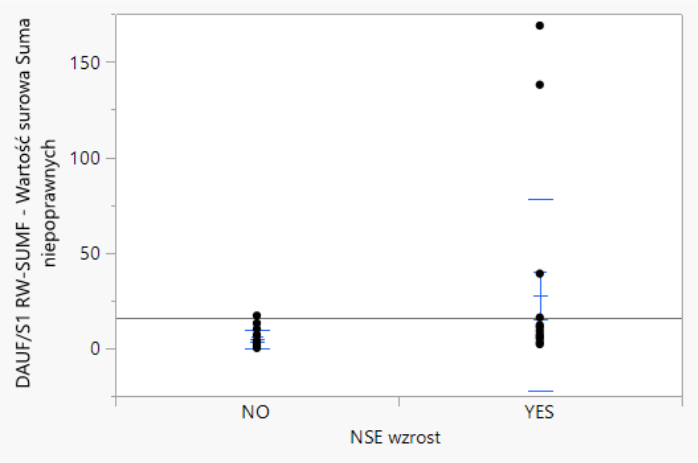
1-Way Test, ChiSquare Approximation

ChiSquare	DF	Prob>ChiSq
4,6880	1	0,0304*

Rycina 22. Liczba poprawnych odpowiedzi w teście CORSI w zależności od obecności wzrostu NSE po HUTT

d) Stwierdzono istotnie statystycznie większą liczbę niepoprawnych odpowiedzi w teście DAUF u pacjentów, u których stwierdzono wzrost NSE po HUTT (p = 0,043):

Oneway Analysis of DAUF/S1 RW-SUMF - Wartość surowa Suma niepoprawnych NSE wzrost



Means and Std Deviations

Level	Number	Mean	Std Dev	Std Err Mean	Lower 95%	Upper 95%
NO	16	4,5625	4,8300276	1,2075069	1,98876	7,13624
YES	16	27,625	50,224662	12,556165	0,8621668	54,387833

t Test

YES-NO
Assuming unequal variances

Difference	23,063	t Ratio	1,828312
Std Err Dif	12,614	DF	15,27743
Upper CL Dif	49,906	Prob > |t|	0,0871
Lower CL Dif	-3,781	Prob > t	0,0435*
Confidence	0,95	Prob < t	0,9565

Wilcoxon / Kruskal-Wallis Tests (Rank Sums)

Level	Count	Score Sum	Expected Score	Score Mean	(Mean-Mean0)/Std0
NO	16	194,500	264,000	12,1563	-2,610
YES	16	333,500	264,000	20,8438	2,610

2-Sample Test, Normal Approximation

S	Z	Prob>|Z|
333,5	2,61036	0,0090*

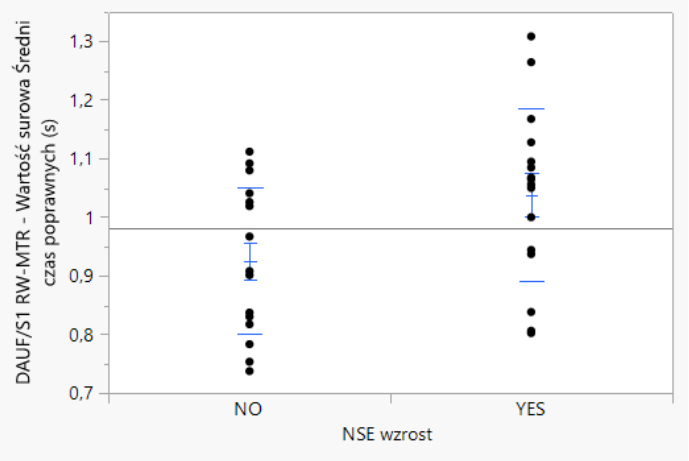
1-Way Test, ChiSquare Approximation

ChiSquare	DF	Prob>ChiSq
6,9131	1	0,0086*

Rycina 23. Liczba niepoprawnych odpowiedzi w teście DAUF w zależności od obecności wzrostu NSE po HUTT

e) Stwierdzono również istotnie statystycznie dłuższy czas dla poprawnych odpowiedzi w teście DAUF dla pacjentów ze wzrostem NSE po HUTT (p = 0,02):

Oneway Analysis of DAUF/S1 RW-MTR - Wartość surowa Średni czas poprawnych (s) By NSE wzrost



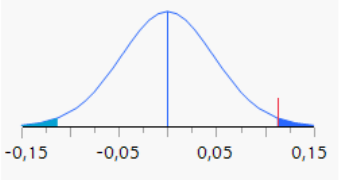
Means and Std Deviations

Level	Number	Mean	Std Dev	Std Err Mean	Lower 95%	Upper 95%
NO	16	0,9256875	0,1253825	0,0313456	0,8588759	0,9924991
YES	16	1,0385	0,147766	0,0369415	0,959761	1,117239

t Test

YES-NO
Assuming unequal variances

Difference	0,112813	t Ratio	2,328521
Std Err Dif	0,048448	DF	29,22542
Upper CL Dif	0,211867	Prob > |t|	0,0270*
Lower CL Dif	0,013758	Prob > t	0,0135*
Confidence	0,95	Prob < t	0,9865



Wilcoxon / Kruskal-Wallis Tests (Rank Sums)

Level	Count	Score Sum	Expected Score	Score Mean	(Mean-Mean0)/Std0
NO	16	207,000	264,000	12,9375	-2,130
YES	16	321,000	264,000	20,0625	2,130

2-Sample Test, Normal Approximation

S	Z	Prob>|Z|
321	2,12962	0,0332*

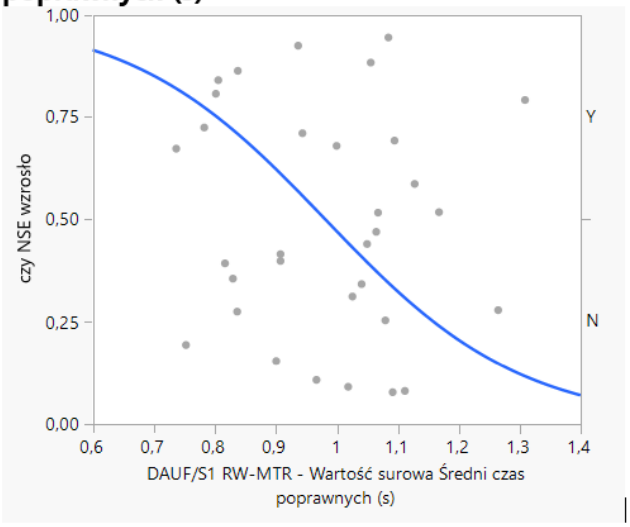
1-Way Test, ChiSquare Approximation

ChiSquare	DF	Prob>ChiSq
4,6159	1	0,0317*

Rycina 24. Średni czas do udzielenia poprawnej odpowiedzi w teście DAUF w zależności od obecności wzrostu NSE po HUTT

f) Model regresji logistycznej pozwolił na zdefiniowanie wartości punktu odcięcia dla średniego czasu poprawnych odpowiedzi w teście DAUF jako predyktora uszkodzenia OUN (definiowanego jako wzrost NSE po teście; p = 0,02). Analiza krzywej ROC dla diagnostycznej wartości przewidywania mikrouszkodzenia OUN (definiowanego jako wzrost NSE po teście) na podstawie średniego czasu poprawnych odpowiedzie w teście DAUF pokazała, że najlepszym punktem odcięcia jest średni czas poprawnych odpowiedzi wynoszący 1,05 s. U pacjenta, u którego średni czas poprawnych odpowiedzi wyniósł >1,05 s, można z czułością ponad 62% i swoistością ponad 81% przewidywać, że dojdzie do mikrouszkodzenia OUN wyrażonego wzrostem NSE po HUTT.

Logistic Fit of czy NSE wzrosło By DAUF/S1 RW-MTR - Wartość surowa Średni czas poprawnych (s)

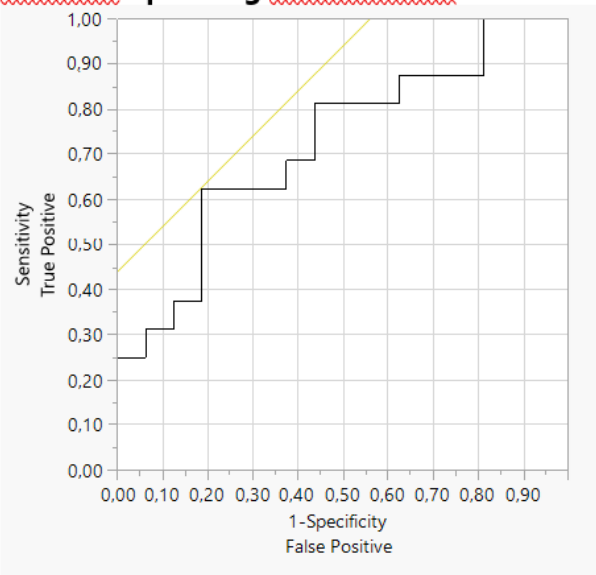


Whole Model Test

Model	-LogLikelihood	DF	ChiSquare	Prob>ChiSq
Difference	2,613718	1	5,227435	0,0222*
Full	19,566992			
Reduced	22,180710			

Rycina 25. Wzrost osoczowego stężenia NSE-2 w zależności od średniego czasu poprawnych odpowiedzi w teście DAUF

Receiver Operating Characteristic



Using czy NSE wzrosło='Y' to be the positive level

AUC
0,72266

ROC Table

X	Prob	1-Specificity	Sensitivity	Sens-(1-Spec)	True Pos	True Neg	False Pos	False Neg
.	.	0,0000	0,0000	0,0000	0	16	0	16
1,309000	0,8841	0,0000	0,0625	0,0625	1	16	0	15
1,265000	0,8530	0,0000	0,1250	0,1250	2	16	0	14
1,168000	0,7608	0,0000	0,1875	0,1875	3	16	0	13
1,128000	0,7128	0,0000	0,2500	0,2500	4	16	0	12
1,112000	0,6921	0,0625	0,2500	0,1875	4	15	1	12
1,095000	0,6692	0,0625	0,3125	0,2500	5	15	1	11
1,092000	0,6651	0,1250	0,3125	0,1875	5	14	2	11
1,085000	0,6553	0,1250	0,3750	0,2500	6	14	2	10
1,080000	0,6483	0,1875	0,3750	0,1875	6	13	3	10
1,068000	0,6312	0,1875	0,4375	0,2500	7	13	3	9
1,065000	0,6268	0,1875	0,5000	0,3125	8	13	3	8
1,056000	0,6137	0,1875	0,5625	0,3750	9	13	3	7
1,050000	0,6048	0,1875	0,6250	0,4375 *	10	13	3	6
1,041000	0,5914	0,2500	0,6250	0,3750	10	12	4	6
1,026000	0,5688	0,3125	0,6250	0,3125	10	11	5	6
1,019000	0,5581	0,3750	0,6250	0,2500	10	10	6	6
1,000000	0,5289	0,3750	0,6875	0,3125	11	10	6	5
0,967000	0,4778	0,4375	0,6875	0,2500	11	9	7	5
0,944000	0,4424	0,4375	0,7500	0,3125	12	9	7	4

Rycina 26. Krzywa ROC dla diagnostycznej wartości przewidywania mikrouszkodzenia OUN (definiowanego jako wzrost NSE po teście) na podstawie średniego czasu poprawnych odpowiedzi w teście DAUF

ROZDZIAŁ VI

DYSKUSJA

Omdlenie, zgodnie z definicją, związane jest z wystąpieniem krótkotrwałego, przemijającego epizodu globalnej hipoperfuzji mózgu. W omdleniach wazowagalnych dochodzi do niego wskutek odruchowego, znacznego zwolnienia lub krótkotrwałego zatrzymania akcji serca i/lub hipotonii. Powszechnie uważa się, że zagrożenie wynikające z występowania omdleń związane jest raczej z ryzykiem wynikającym z pierwotnej przyczyny, prowadzącej do krótkotrwałych zaburzeń perfuzji mózgowej, i np. zagrożeniem nagłym zgonem sercowym [5, 12]. W mniejszym stopniu zwracana jest uwaga na przewlekłe skutki omdleń dla ośrodkowego układu nerwowego, wynikające z przejściowej, ale często nawracającej hipoperfuzji OUN. W literaturze przedmiotu dostępne są publikacje dotyczące pogorszenia funkcji neuropoznawczych u osób z omdleniami w mechanizmie hipotonii ortostatycznej [34–36]. W powyższej pracy wykorzystano metody molekularne – ocenę osoczowego stężenia specyficznej enolazy neuronalnej i białka S-100 oraz metody funkcjonalne – testy neuropsychologiczne celem oceny potencjalnego szkodliwego wpływu omdleń wazowagalnych na OUN. Nie wykazano statystycznie istotnego wzrostu osoczowego stężenia NSE ani białka S-100 w 2 godziny po teście pochyleniowym, bez względu na wynik HUTT (dodatni, ujemny, wątpliwy). U części pacjentów (45,7%; 16 z 35 osób) doszło do wzrostu stężenia osoczowego NSE po HUTT, ale pomimo obserwowanej dynamiki wartości te w większości pozostały w granicach przyjętej normy laboratoryjnej (<16,3 ng/ml dla NSE). Tylko u dwóch badanych osób doszło do wzrostu NSE powyżej wartości referencyjnej. Obserwacje te są spójne z wynikami uzyskanymi przez Lee SY i wsp., którzy badali możliwości diagnostycznego wykorzystania oznaczeń NSE w surowicy dla

różnicowania klinicznego napadów drgawkowych i omdleń. W badaniu tym również nie stwierdzono istotnego wzrostu NSE po omdleniu w porównaniu z grupą kontrolną [45]. W jednym badaniu, oceniającym ewentualny uszkadzający wpływ omdlenia związanego z hipoksemiczną utratą przytomności u zawodowych nurków na wstrzymanym oddechu, stwierdzono wzrost osoczowego stężenia białka S-100 w surowicy po utracie przytomności, ale również w tym badaniu nie przekroczył on przyjętej (>1,05 ug/L) wartości referencyjnej. Tym niemniej autorzy Mats H Linér et al. wyciągneli wniosek o potencjalnym uszkadzającym wpływie tego typu utrat przytomności na OUN [46]. W powyższym badaniu nie tylko nie zaobserwowano wzrostu stężenia białka S-100 w osoczu, ale stwierdzono jego spadek po HUTT. Mechanizm tego zjawiska pozostaje niejasny i nie znajduje uzasadnienia w dostępnej literaturze przedmiotu. Możliwym wytłumaczeniem dla obserwowanej dynamiki zmian osoczowego stężenia białka S-100 jest czas pobrania próbki krwi do badania. Pierwszy wyrzut białka S-100 następuje co prawda natychmiast po uszkodzeniu OUN, ale jego dalsze uwalnianie i wzrost stężenia w osoczu następuje przez kolejne 48 godzin [47]. W badaniu tym zaobserwowano wyższe wartości osoczowego stężenia białka S-100 u kobiet niż u mężczyzn w obu badanych punktach czasowych, a wyniki te są zgodne z innymi doniesieniami piśmiennictwa [24].

Obserwowany brak wzrostu osoczowego stężenia białka S-100 po HUTT jest spójny z wynikami pracy Szydłowski i wsp., którzy oceniali potencjalnie uszkadzający wpływ omdleń na OUN u osób młodocianych. W badaniu przebadano 32 osoby z omdleniami i 38 osób z grupy kontrolnej. W celu oznaczenia stężenia białka S-100 krew pobierana była tuż przed HUTT, po 6 oraz 24 godzinach od badania wyjściowego. Nie wykazali oni istotnej różnicy w stężeniu białka S-100 pomiędzy grupą badaną (wystąpiło omdlenie) oraz grupą kontrolną. Autorzy pracy zasugerowali jednak, że należy przeprowadzić

dalszą analizę pod kątem zależności pomiędzy stężeniem białka S-100 po omdleniu a typem omdlenia [48].

W prezentowanej pracy analiza zależności pomiędzy osoczowymi stężeniami badanych markerów uszkodzenia OUN a typem omdlenia wykazała dodatnią korelację pomiędzy czasem trwania pauzy w zapisie EKG w trakcie omdlenia o typie kardiodepresyjnym oraz czasem trwania hipotonii (SBP <70 mmHg) w trakcie omdlenia a wzrostem osoczowego stężenia NSE po HUTT, które jest wyrazem mikrouszkodzenia OUN. Kolejne analizy statystyczne pokazały, że niezależnym czynnikiem ryzyka wystąpienia wzrostu NSE w trakcie omdlenia jest przedłużająca się powyżej 60 s hipotonia, z ciśnieniem skurczowym poniżej 70 mmHg. Sama pauza w zapisie EKG, o ile nie towarzyszy jej przedłużona hipotonia, nie jest tutaj niezależnym czynnikiem ryzyka uszkodzenia OUN. Potwierdzeniem dla tego twierdzenia jest obserwowany w grupie badanej częstszy wzrost NSE po HUTT w omdleniach o typie mieszanym wg VASIS.

Potwierdzeniem głównego udziału mechanizmu hipotensyjnego w powikłaniach neurologicznych omdlenia jest badanie przeprowadzone przez Weihong Chu et al. dotyczące afazji występującej po HUTT. W badaniu tym przeprowadzono analizę dotyczącą występowania tego bardzo rzadkiego powikłania w dużej grupie pacjentów poddawanych HUTT. W badaniu tym stwierdzono, że afazja występuje istotnie statystycznie częściej u chorych, u których dochodzi do omdlenia z mechanizmem wazodepresyjnym [49]. Wyniki te wydają się być spójne również z doniesieniami o występowaniu pogorszenia funkcji wykonawczych (*executive functions*) oraz zwiększonym ryzyku demencji u starszych pacjentów z rozpoznaną hipotonią ortostatyczną i ewentualnymi omdleniami/zasłabnięciami w tym mechanizmie. W badaniu przeprowadzonym przez Bocti Ch et al. stwierdzono osiąganie gorszych wyników w zakresie wzrokowej pamięci roboczej, szybkości przetwarzania,

elastyczności Stroopa oraz w teście tworzenia punktów orientacyjnych w grupie pacjentów z rozpoznaną hipotonią ortostatyczną [50]. W przypadku omdleń wazowagalnych problem wpływu towarzyszącej im hipotonii nie był dotychczas analizowany w kontekście pogorszenia funkcji neuropoznawczych.

Wzrost osoczowego stężenia NSE, jak wykazano w licznych badaniach, jest markerem dokonującego się w OUN uszkodzenia [22–23, 25]. Biorąc pod uwagę fakt, że bezwzględne wartości osoczowego stężenia NSE oceniane po omdleniu nie były w tym badaniu wysokie (średnia 8,13 ng/ml) i w większości nie przekroczyły wartości przyjętych za normę, można wnioskować, że ewentualne uszkodzenie OUN podczas pojedynczego epizodu omdlenia ma mikrocharakter. U jednej z osób, u których zaobserwowano przekroczenie wartości referencyjnych NSE, wynik testu był wątpliwy, a u drugiej wystąpił typ mieszany omdlenia wazowagalnego.

Wyniki testu CORSI oceniającego funkcjonowanie pamięci świeżej, wykonanego u pacjentów w grupie badanej przed i po HUTT, potwierdzają, że ewentualne uszkodzenie OUN w przebiegu pojedynczego epizodu omdlenia jest na tyle małe, że raczej nie będzie odczuwalne na poziomie funkcjonalnym. W powyższym badaniu nie zaobserwowano pogorszenia w wynikach testu CORSI wykonywanego po HUTT, a nawet stwierdzono pewną poprawę w zakresie osiągniętych wyników, co było prawdopodobnie efektem zjawiska krzywej uczenia się.

Pojedynczy epizod omdlenia raczej nie będzie prowadzić do nagłych, ewidentnych deficytów neurologicznych, jednak sumowanie się tych mikrouszkodzeń w odległej perspektywie może prowadzić do powstania deficytów neurologicznych, np. w zakresie funkcji neuropoznawczych. W tym badaniu u pacjentów obciążonych dodatnim wywiadem w kierunku omdleń i/lub zasłabnięć (grupa badana) zaobserwowano

pogorszenie funkcji neuropoznawczych w odniesieniu do zdolności długotrwałego skupienia uwagi i koncentracji na wykonywanym zadaniu. Było to wyrażone gorszymi wynikami testu DAUF w grupie badanej w odniesieniu do takich parametrów, jak statystycznie istotnie dłuższy średni czas reakcji dla poprawnych odpowiedzi oraz mniejsza liczba poprawnych odpowiedzi.

Pogorszenie w zakresie funkcji neuropoznawczych u osób z omdleniami zaobserowano również we wcześniejszym badaniu pilotażowym, które przeprowadzono w Ośrodku Diagnostyki i Leczenia Omdleń przy Klinice Choroby Wieńcowej i Niewydolności Serca Krakowskiego Szpitala Specjalistycznego i które wykazało, że pacjenci bez omdleń w wywiadzie mieli większą liczbę prawidłowo odtworzonych sekwencji oraz wyższą wartość wyniku RRS (Reliable Spatial Span) w teście CORSI w stosunku do chorych z co najmniej dwoma omdleniami w wywiadzie. Wyniki te wskazywały, że nawracające utraty przytomności mogą być przyczyną pogorszenia pojemności pamięci krótkotrwałej u pacjentów z zespołem omdleń wazowagalnych [51].

Obecność związku pomiędzy występowaniem omdleń a pogorszeniem w zakresie funkcji neuropoznawczych zaobserwowali również Frewen i wsp. w badaniu analizującym dane z badania TILDA (The Irish Longitudinal Study on Ageing). W badaniu tym porównywano osoby, u których w ostatnich 12 miesiącach wystąpiło omdlenie lub niewyjaśniony upadek z grupą kontrolną bez omdlenia/upadku w ostatnim roku. Wykazano, że osoby z dodatnim wywiadem w kierunku omdlenia osiągnęły gorsze wyniki w zastosowanych testach (Montreal cognitive assessment). Grupa badana w przytaczanej pracy obejmowała zdrowe osoby powyżej 50. roku życia, a etiologia omdleń nie była analizowana na potrzeby tego badania [52]. Pogorszenie funkcji neuropoznawczych u osób starszych (>65 r.ż.) z wywiadem omdleń i niewyjaśnionych upadków wykazano również w badaniu przeprowadznym przez de Ruiter i wsp. W tej

pracy do oceny funkcji neuropoznawczych zastosowano Mini-Mental State Examination (MMSE) oraz – podobnie jak w pracy Frewen i wsp. – Montreal cognitive assessment. W przytaczanym badaniu pogorszenie funkcji neuropoznawczych występowało powszechnie, bo aż u 58% pacjentów z wywiadem omdleń/niewyjaśnionych upadków [53].

Dotychczas prowadzone badania nad wpływem omdleń na funkcje neuropoznawcze skupiały się głównie na pacjentach w średnim lub starszym wieku, u których ewentualne deficyty w zakresie funkcji poznawczych są łatwiej zauważalne. Innowacyjność tej pracy wynika między innymi z charakterystyki badanej populacji, która jest dużo młodsza niż w innych dotychczas prowadzonych badaniach. Średnia wieku (w latach) w grupie badanej w powyższej pracy wynosiła zaledwie 40,2. Wyniki tej pracy zwracają uwagę na fakt, że początek problemów związanych z zaburzeniami funkcji wykonawczych i poznawczych u osób z omdleniami wazowagalnymi może mieć miejsce już w młodym wieku i następnie ulega dalszemu pogorszeniu w miarę starzenia się. Jest to niezwykle istotne, biorąc pod uwagę fakt, że nawet niewielkie pogorszenie funkcji neuropoznawczych u młodych osób może być szczególnie uciążliwe oraz obniżające jakość życia.

W powyższym badaniu nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w zakresie pozostałych badanych funkcji neuropoznawczych pomiędzy grupą badaną i kontrolną – wyniki testów COG i CORSI były porównywalne.

Zaobserwowano natomiast istotne pogorszenie w zakresie niektórych ocenianych parametrów wszystkich przeprowadzonych testów neuropsychologicznych (COG, CORSI,DAUF) u pacjentów, u których dochodziło do wzrostu osoczowego stężenia NSE po HUTT. Pacjenci ze wzrostem NSE po HUTT mieli wyższą liczbę niepoprawnych

reakcji w teście COG, wyższą liczbę niepoprawnego braku reakcji w teście COG, niższą liczbę poprawnych odpowiedzi w teście CORSI, większą liczbę niepoprawnych odpowiedzi w teście DAUF, dłuższy czas dla poprawnych odpowiedzi w teście DAUF.

Jak wynika z przeprowadzonych analiz statystycznych, czas trwania hipotonii jest istotnym statystycznie czynnikiem ryzyka dla wzrostu osoczowego stężenia NSE po HUTT. Na tej podstawie można wnioskować, że u pacjentów, u których w trakcie trwania omdlenia ma miejsce długotrwała hipotonia (>60 s), może dochodzić do pogorszenia funkcji neuropoznawczych w zakresie uwagi, koncentracji oraz pamięci świeżej. Jeśli omdlenia będą nawracały, to na skutek kumulacji mikrouszkodzeń może dochodzić do występowania trudności w nauce i pogorszenia jakości życia, a u osób starszych dodatkowo potencjalnie do przyspieszenia progresji w kierunku demencji.

Nie ma pewności, że za każdym razem mechanizm omdleń spontanicznych i czas trwania hipotonii im towarzyszącej będą porównywalne do tego występującego podczas omdlenia wywołanego HUTT. Niemniej jednak uzyskane w badaniu wyniki wskazują potencjalną grupę ryzyka (z czasem hipotonii >60 s w trakcie omdlenia), która powinna zostać objęta szczególną opieką, z naciskiem na wszelkie skuteczne metody redukujące liczbę omdleń. U takich pacjentów może być konieczna dokładniejsza, powtarzana edukacja w zakresie metod i manewrów przeciwomdleniowych oraz treningi pionizacyjne w warunkach domowych lub szpitalnych [54]. Powyższe obserwacje są szczególnie istotne, ponieważ mogą zmieniać długoterminowe rokowanie u pacjentów z rozpoznanym zespołem omdleń wazowagalnych.

Wyniki powyższej pracy mogą być również punktem wyjścia do dyskusji nad bezpieczeństwem wykonywania testu pochyleniowego w sytuacji występowania przedłużającej się w trakcie badania hipotonii. Wyniki prezentowanej pracy pokazują, że

wzrost osoczowego stężenia NSE po HUTT, odpowiadający mikrouszkodzeniu OUN, może być z dużym prawdopodobieństwem przewidziany na podstawie wartości średniego czasu dla poprawnych odpowiedzi w teście DAUF, jak również na podstawie czasu trwania epizodu hipotonii. Być może w przyszłości diagnostyka omdleń i identyfikacja pacjentów, u których w trakcie omdleń dochodzi do mikrouszkodzeń OUN, będą mogły opierać się na wykonywaniu dedykowanych testów psychologicznych bądź na dokładnym, ciągłym monitorowaniu ciśnienia tętniczego.

ROZDZIAŁ VII

WNIOSKI

- Wystąpienie mikrouszkodzenia OUN w przebiegu omdlenia, wyrażone wzrostem osoczowego stężenia NSE po HUTT, nie jest zależne od samego faktu wystąpienia omdlenia, ale od czasu trwania bezpośredniego narażenia OUN na niedotlenienie związane z przedłużającą się hipotonią. Ryzyko mikrouszkodzenia OUN jest szczególnie duże, gdy czas hipotonii towarzyszącej omdleniu przekracza 60 s, i jest większe w typie mieszanym omdlenia wazowagalnego.

- Jednorazowy epizod omdlenia w trakcie HUTT nie prowadzi do pogorszenia funkcji neuropoznawczych w zakresie pamięci świeżej (test CORSI), ale u pacjentów obciążonych dodatnim wywiadem w kierunku omdleń i/lub zasłabnięć w przeszłości występuje istotne statystycznie pogorszenie funkcji neuropoznawczych w odniesieniu do zdolności długotrwałego skupienia uwagi i koncentracji na wykonywanym zadaniu (test DAUF).

- Nawracające epizody omdleń i zasłabnięć związane z wielokrotnym narażeniem OUN na istotną hipotonię mogą prowadzić do kumulowania się mikrouszkodzeń OUN i w efekcie powodować pogorszenie funkcji neuropoznawczych. Wzrost NSE w trakcie omdlenia wywołanego HUTT może identyfikować pacjentów, u których dochodzi do wzrostu NSE również w trakcie omdleń spontanicznych, na co wskazują gorsze wyniki w testach neuropsychologicznych (COG, CORSI, DAUF) w tej grupie.

- Wzrost osoczowego stężenia NSE po HUTT może być przewidziany z dużym prawdopodobieństwem jeszcze przed testem na podstawie średniego czasu poprawnych odpowiedzi w teście DAUF >1,05 s. U takich pacjentów wskazania do wykonania HUTT powinny być dokładnie przeanalizowane w kontekście ewentualnego szkodliwego wpływu na OUN indukowanej testem utraty przytomności, chociaż prawdopodobnie wpływ pojedynczego omdlenia na OUN jest znikomy.

PIŚMIENNICTWO

1. Małek G (red). Ultrasonografia dopplerowska – Zastosowanie kliniczne; tom I; Warszawa 2003.
2. Moya A, Sutton R, Ammirati F, Blanc JJ, Brignole M, et all.Task Force for the Diagnosis and Management of Syncope; European Society of Cardiology (ESC); European Heart Rhythm Association (EHRA); Heart Failure Association (HFA); Heart Rhythm Society(HRS), Guidelines forthe diagnosis and management of syncope (version 2009). Eur Heart J. 2009 Nov;30(21):2631-71. doi:10.1093/eurheartj/ehp298. Epub 2009 Aug 27.
3. Traczyk W, Trzebski A (red.). Fizjologia człowieka z elementami fizjologii stosowanej. PZWL, Warszawa 2001, s. 599–605.
4. Stephenson J. Fits and Faints. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1990, 41–57.
5. Brignole M, Moya A, de Lange FJ, Deharo JC, Elliott PM, Fanciulli A, Fedorowski A, Furlan R, Kenny RA, Martín A, Probst V, Reed MJ, Rice CP, Sutton R, Ungar A, van Dijk JG. Wytyczne ESC dotyczące rozpoznawaniai leczenia omdleń (2018), Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC)ds. rozpoznawania i leczenia omdleń. Kardiologia Polska 2018; 76, 8: 1119–1198; DOI: 10.5603/KP.2018.0161
6. van Dijk JG, Sheldon R. Is there any point to vasovagal syncope? Clin Auton Res 2008; 18: 167–169.
7. Ponikowski P., Banasiak W., Patofizjologiczne mechanizmy omdleń odruchowych. Folia Cardiologica 1999; 6 (1): 4–9.
8. Van Lieshout JJ, Wieling W, Karemaker JM, Eckberg DL. The vasovagal response. Clin. Sci. 1991; 81: 575.586.
9. Van Lieshout JJ, Wieling W, Karemaker JM. Neural circulatory control in vasovagal response. PACE 1997; 20: 753.763.
10. Olde Nordkamp LAR, van Dijk N, Ganzeboom KS, Reitsma JB, Luitse JSK, Dekker LRC, Shen WK, Wieling W. Syncope prevalence in the ED compared to that in the general practice and population: a strong selection process. *Am J Emerg Med* 2009; 27: 271–279.
11. Del Rosso A, Alboni P, Brignole M, Menozzi C, Raviele A. Relation of clinical presentation of syncope to the age of patients. *Am J Cardiol* 2005; 96: 1431–1435.
12. Soteriades ES, Evans JC, Larson MG, Chen MH, Chen L, Benjamin EJ, Levy D. Incidence and prognosis of syncope. *N Engl J Med* 2002; 347: 878–885.
13. Gracie J, Baker C, Freeston MH, Newton JL. The role of psychological factors in the aetiology and treatment of vasovagal syncope. Indian Pacing Electrophysiol J. 2004 Apr 1;4(2):79-84.
14. Linzer M, Gold DT, Pontinen M, Divine GW, Felder A, Brooks WB. Recurrent syncope as a chronic disease: preliminary validation of a disease-specific measure of functional impairment. J Gen Intern Med. 1994 Apr;9(4):181-6.
15. Shaffer C, Jackson L, Jarecki S., Characteristics, perceived stressors, and coping strategies of patients who experience neurally mediated syncope. Heart Lung. 2001 Jul-Aug;30(4):244-9.
16. Ventura R, Maas R, Rüppel R, Stuhr U, Schuchert A, Meinertz T, Nienaber CA. Psychiatric conditions in patients with recurrent unexplained syncope. Europace. 2001 Oct;3(4):311-6.

17. Ryan DJ, Harbison JA, Meaney JF, Rice CP, King-Kallimanis B, Kenny RA. Syncope causes transient focal neurological symptoms. QJM. 2015 Sep;108(9):711-718. doi: 10.1093/qjmed/hcv005. Epub 2015 Jan 27.
18. Kruit MC, Thijs RD, Ferrari MD, et al. Syncope and orthostatic intolerance increase risk of brain lesions in migraineurs and controls. Neurology 2013; DOI10.1212/WNL.0b013e318293e1c7.
19. Pantoni L, Garcia JH. Pathogenesis of leukoaraiosis: a review. Stroke 1997; 28:652–659
20. van Dijk JG, Thijs RD, van Zwet E, Tannemaat MR, van Niekerk J, Benditt DG, Wieling W. The semiology of tilt-induced reflex syncope in relation to electroencephalographic changes. Brain. 2014 Feb;137(Pt 2):576-85. doi: 10.1093/brain/awt332. Epub 2013 Dec 16.
21. van Dijk JG, Wieling W. Pathophysiological Basis of Syncope and Neurological Conditions that Mimic Syncope. Prog Cardiovasc Dis. 2013 Jan-Feb;55(4):345-56. doi: 10.1016/j.pcad.2012.10.016.
22. Isgrò MA, Bottoni P, Scatena R. Neuron-Specific Enolase as a Biomarker: Biochemical and Clinical Aspects. Adv Exp Med Biol. 2015;867:125-43. doi: 10.1007/978-94-017-7215-0_9.
23. Ishida K, Gohara T, Kawata R, Ohtake K, Morimoto Y, Sakabe T. Are serum S100beta proteins and neuron-specific enolase predictors of cerebral damage in cardiovascular surgery? J Cardiothorac Vasc Anesth. 2003 Feb;17(1):4-9.
24. Kokocińska D, Gruenpeter P, Jałowiecki P, Partyka R, Wieczorek P, Michalecki Ł, Chanek I, Jarząb J, Cierpka L. The usefulness of assessing the serum levels of S-100 protein in patients with ischemic stroke. Acta Angiol. Vol. 11, No. 2, pp. 105–113.
25. Dworschak M, Franz M, Czerny M, Gorlitzer M, Blaschek M, Grubhofer G, Haider W. Release of neuron-specific enolase and S100 after implantation of cardioverters/defibrillators. Crit Care Med. 2003 Aug;31(8):2085-9.
26. Dave KR, Raval AP, Prado R, et al. Mild cardiopulmonary arrest promotes synaptic dysfunction in rat hippocampus. Brain Res 2004;1024:89–96.
27. Bliss TV, Collingridge GL. A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus. Nature 1993;361:31–9.
28. Diamond A. Executive Functions. Annu Rev Psychol. 2013;64:135-68. doi: 10.1146/annurev-psych-113011-143750.
29. Jodzio K. Polski Przegląd Neurologiczny, 2012 - journals.viamedica.pl
30. Hart J, Rao SM, Nuwer M. Clinical functional magnetic resonance imaging. Cogn Behav Neurol. 2007 Sep;20(3):141-4. doi: 10.1097/WNN.0b013e31812570e2.
31. Weigl M, Moritz A, Steinlechner B, Schmatzer I, Mora B, Fakin R, Zimpfer D, Ankersmit HJ, Khazen C, Dworschak M. Neuronal injury after repeated brief cardiac arrests during internal cardioverter defibrillator implantation is associated with deterioration of cognitive function. Anesth Analg. 2006 Aug;103(2):403-9, table of contents.
32. Hałas K, Krzyżanowski K, Krzyżanowska E, Smurzyński P, Ryczek R, Michałkiewicz D, Orski Z, Makowski K, Wierzbowski R, Gielerak G. Cognitive impairment after appropriate implantable cardioverter-defibrillator therapy for ventricular fibrillation. Kardiol Pol. 2014;72(2):134-9. doi: 10.5603/KP.a2013.0215. Epub 2013 Aug 30.

33. Lassonde M, Sauerwein HC, Gallagher A, Thériault M, Lepore F. Neuropsychology: traditional and new methods of investigation. Epilepsia. 2006;47 Suppl 2:9-13.
34. Elmståhl S, Widerström E. Orthostatic intolerance predicts mild cognitive impairment: incidence of mild cognitive impairment and dementia from the Swedish general population cohort Good Aging in Skåne. Clin Interv Aging. 2014 Nov 20;9:1993-2002. doi: 10.2147/CIA.S72316. eCollection 2014.
35. Eckerström C, Olsson E, Borga M, et al. Small baseline volume of left hippocampus is associated with subsequent conversion of MCI into dementia: the Göteborg MCI study. J Neurol Sci. 2008;272(1–2):48–59.
36. Holm H, Nägga K, Nilsson ED, Melander O, Minthon L, Bachus E, Fedorowski A, Magnusson M. Longitudinal and postural changes of blood pressure predict dementia: the Malmö Preventive Project. Eur J Epidemiol. 2017 Apr;32(4):327-336. doi: 10.1007/s10654-017-0228-0. Epub 2017 Feb 11.
37. Jędrzejczyk-Spaho J, Pietrucha AZ, Borowiec A, Bzukała I, Wnuk M, Konduracka E, Nessler J. Influence of the recurrent syncope episodes on neurocognitive functions in patients with vasovagal syncope. Pol Merkur Lekarski. 2017 Mar 21;42(249):106-109.
38. Sutton R, Brignole M, Menozzi C, et al. Dual-chamber pacing in the treatment of neurally mediated tilt-positive cardioinhibitory syncope: pacemaker versus no therapy: a multicenter randomized study. The Vasovagal Syncope International Study (VASIS) Investigators. Circulation 2000;102:294-9.
39. González-Quevedo A, González-García S, Hernández-Díaz Z, Fernández Concepción O, Quevedo Sotolongo L, Peña-Sánchez M, Márquez Rosales B, Santiesteban Freixas R, Fernández-Almirall I, Menéndez-Sainz MC, Fernández-Carriera R. Serum neuron specific enolase could predict subclinical brain damage and the subsequent occurrence of brain related vascular events during follow up in essential hypertension. J Neurol Sci. 2016 Apr 15;363:158-63. doi: 10.1016/j.jns.2016.02.052. Epub 2016 Feb 23.
40. Abdesselam BO, Vally J, Adem C, Foglietti MJ, Beaudeux JL. Reference values for serum S-100B protein depend on the race of individuals. Clin Chem. 2003 May;49(5):836-7.
41. Łuczak A, Sobolewski A. „Charakterystyka psychometryczna testów psychologicznych: ALS test wydajności pracy, DAUF test ciągłości uwagi". Warszawa: Centralny Instytut Ochrony Pracy, 2007
42. https://www.schuhfried.com/test/COG
43. Antona M, Stephanidis C. Universal Access in Human-Computer Interaction. Theory, Methods and Tools 13th International Conference, UAHCI 2019, Held as Part of the 21st HCI International Conference, HCII 2019, Orlando, FL, USA, July 26–31, 2019, Proceedings, Part I.
44. http://zsi.tech.us.edu.pl/~nowak/odzw/korelacje.pdf
45. Seung-Yeob L,Young-Chul Ch, Jeong-Ho K, Won-Joo K.Serum neuron-specific enolase level as a biomarker in differential diagnosis of seizure and syncope J Neurol. 2010 Oct;257(10):1708-12. doi: 10.1007/s00415-010-5608-2. Epub 2010 Jun 8.
46. Mats H Linér , Johan P A Andersson. Hypoxic syncope in a competitive breath-hold diver with elevation of the brain damage marker S100B**.** Aviat Space Environ Med. 2009 Dec;80(12):1066-8. doi: 10.3357/asem.2554.2009.

47. Willoughby K, Kleindienst A, Müller Ch, Chen T, Muir JK, Ellis EF. S100B protein is released by in vitro trauma and reduces delayed neuronal injury. Neurochem. 2004 Dec;91(6):1284-91.doi: 10.1111/j.1471-4159.2004.02812.x.
48. Szydłowski L, Matuszek I, Nowakowska E, Morka A, Jędrzejowska-Szypułka H. Stężenie białka S100B w surowicy krwi u młodzieży z omdleniami. Pediatria i Medycyna Rodzinna 2016 Grudz; 69–76.
49. Weihong Ch, Cheng W, Ping L, Fang L, Lijia W, Zhenwu X**.** Transient aphasia: a rare complication of head-up tilt test**.** Neurol Sci. 2014 Jul;35(7):1127-32. doi: 10.1007/s10072-014-1664-1. Epub 2014 Feb 11.
50. Bocti Ch, Pépin F, Tétreault M, Cossette P, Langlois F, Imbeault H, Duval N, Lacombe G, Fulop TJ. Orthostatic hypotension associated with executive dysfunction in mild cognitive impairment. Neurol Sci. 2017 Nov 15;382:79-83. doi: 10.1016/j.jns.2017.09.028. Epub 2017 Sep 27.
51. Jędrzejczyk-Spaho J, Pietrucha AZ, Borowiec A, Bzukała I, Wnuk M, Konduracka E, Nessler J. Pol Merkur Lekarski. 2017 Mar 21;42(249):106-109. Influence of the recurrent syncope episodes on neurocognitive functions in patients with vasovagal syncope.
52. Frewen J, King-Kallimanis B, Boyle G, Kenny RA. Recent syncope and unexplained falls are associated with poor cognitive performance. Age Ageing. 2015 Mar;44(2):282-6. doi: 10.1093/ageing/afu191. Epub 2014 Dec 17.
53. de Ruiter SC, de Jonghe JFM, Germans T, Ruiter JH, Jansen RWMM Cognitive Impairment Is Very Common in Elderly Patients With Syncope and Unexplained Falls..J Am Med Dir Assoc. 2017 May 1;18(5):409-413. doi: 10.1016/j.jamda.2016.11.012. Epub 2017 Jan 17.
54. Jędrzejczyk-Spaho J, Pietrucha A, Pietrucha B, Konduracka E, Bzukała I, Nessler J. Ocena skuteczności zastosowania treningów pionizacyjnych oraz edukacji pacjenta w prewencji omdleń odruchowych u chorych z zespołem wazowagalnym, hospitalizowanych w Klinice Choroby Wieńcowej i Niewydolności Serca w latach 2010–2015. *Folia Cardiologica 2017;12(1):13-18.* DOI: 10.5603/FC.2017.0003

SPIS TABEL

Tabela 1. Klasyfikacja omdleń (opracowano na podstawie [5]) 9

Tabela 2. Cechy wysokiego i niskiego ryzyka u pacjentów poddawanych ocenie wstępnej po omdleniu (opracowano na podstawie [5]) 12

Tabela 3. Realizacja protokołu badania w grupie badanej 26

Tabela 4. Struktura wykształcenia w grupie badanej 36

Tabela 5. Choroby towarzyszące w grupie badanej 36

Tabela 6. Struktura wykształcenia w grupie kontrolnej 37

Tabela 7. Porównanie grupy badanej i kontrolnej ze względu na wiek 39

Tabela 8. Porównanie grupy badanej i kontrolnej ze względu na płeć 39

Tabela 9. Porównanie grupy badanej i kontrolnej ze względu na wykształcenie 39

Tabela 10. Wyniki HUTT w grupie badanej 40

Tabela 11. Klasyfikacja dodatnich wyników HUTT wg VASIS 40

Tabela 12. Czas trwania hipotonii w zależności od wyniku HUTT i typu omdlenia wazowagalnego wg VASIS 41

Tabela 13. Wartości średnie oraz mediana wartości osoczowego stężenia specyficznej enolazy neuronalnej oznaczane w grupie badanej przed HUTT oraz 2 godziny po zakończeniu HUTT 41

Tabela 14. Wartości średnie oraz mediana wartości osoczowego stężenia białka S-100 oznaczane w grupie badanej przed HUTT oraz 2 godziny po zakończeniu HUTT 42

Tabela 15. Wartości średnie parametrów badanych w teście CORSI wykonanym w grupie badanej przed i po HUTT 55

Tabela 16. Średnie wartości wyników testu COG w grupie badanej i grupie kontrolnej 55

Tabela 17. Średnie wartości wyników testu CORSI w grupie badanej i grupie kontrolnej 56

Tabela 18. Średnie wartości wyników testu DAUF w grupie badanej i grupie kontrolnej 56

SPIS RYCIN

Rycina 1. Podstawy patofizjologiczne klasyfikacji omdleń (zapożyczono z Guidelines for the diagnosis and management of syncope. 2009 [5]). ANF – niewydolność autonomiczna; BP – ciśnienie tętnicze 11

Rycina 2. Porównanie struktury wykształcenia w grupie badanej i kontrolnej 38

Rycina 3. Porównanie rozkładu procentowego kobiet i mężczyzn w grupie badanej i kontrolnej 38

Rycina 4. Różnice osoczowego stężenia NSE przed HUTT i 2 godziny po HUTT. NSE1 – oznaczenie przed HUTT; NSE2 – oznaczenie 2 godziny po zakończonym HUTT 43

Rycina 5. Zależność stężenia osoczowego NSE-2 w zależności od wyniku HUTT 44

Rycina 6. Wzrost NSE po HUTT w zależności od typu omdlenia wazowagalnego wg VASIS 45

Rycina 7. Zmiana stężenia osoczowego białka S-100 po HUTT. S-100-1 – oznaczenie przed HUTT; S-100-2 – oznaczenie 2 godziny po HUTT 46

Rycina 8. Stężenie osoczowego białka S-100 po HUTT (S-100-2) w zależności od wyniku HUTT 47

Rycina 9. Stężenie osoczowe białka S-100 przed HUTT (S-100-1) u kobiet i mężczyzn. 1 – mężczyźni; 2 – kobiety 48

Rycina 10. Stężenie osoczowe białka S-100 po HUTT (S-100-2) u kobiet i mężczyzn. 1 – mężczyźni; 2– kobiety 49

Rycina 11. Korelacja pomiędzy czasem trwania pauzy w trakcie omdlenia a stężeniem NSE po HUTT (NSE2) 50

Rycina 12. Korelacja pomiędzy czasem trwania hipotonii w trakcie HUTT a stężeniem NSE po HUTT (NSE2) 52

Rycina 13. Wzrost osoczowego stężenia NSE-2 w zależności od czasu trwania hipotonii 53

Rycina 14. Krzywa ROC dla diagnostycznej wartości przewidywania mikrouszkodzenia OUN (definiowanego jako wzrost NSE po teście) na podstawie czasu trwania hipotonii 54

Rycina 15. Różnica wyników „Pominięte" w teście CORSI w grupie badanej przed i po HUTT 1-CORSI/S2 – test CORSI wykonany przed HUTT; 2-CORSI/S2 – test CORSI wykonany 2 godziny po HUTT 57

Rycina 16. Analiza czasu potrzebnego do wykonania testu CORSI przed i po HUTT. CORSI-2 – test CORSI wykonany 2 godziny po HUTT; CORSI-1 – test CORSI wykonany przed HUTT 58

Rycina 17. Średni czas reakcji niepoprawnych w teście COG w grupie badanej i grupie kontrolnej 60

Rycina 18. Średni czas reakcji poprawnych w teście DAUF w grupie badanej i grupie kontrolnej 62

Rycina 19. Suma poprawnych odpowiedzi w teście DAUF w grupie badanej i grupie kontrolnej 63

Rycina 20. Liczba niepoprawnych reakcji w teście COG w zależności od obecności wzrostu NSE po HUTT 65

Rycina 21. Liczba niepoprawnego braku reakcji w teście COG w zależności od obecności wzrostu NSE po HUTT 67

Rycina 22. Liczba poprawnych odpowiedzi w teście CORSI w zależności od obecności wzrostu NSE po HUTT 68

Rycina 23. Liczba niepoprawnych odpowiedzi w teście DAUF w zależności od obecności wzrostu NSE po HUTT 69

Rycina 24. Średni czas do udzielenia poprawnej odpowiedzi w teście DAUF w zależności od obecności wzrostu NSE po HUTT 71

Rycina 25. Wzrost osoczowego stężenia NSE-2 w zależności od średniego czasu poprawnych odpowiedzi w teście DAUF 72

Rycina 26. Krzywa ROC dla diagnostycznej wartości przewidywania mikrouszkodzenia OUN (definiowanego jako wzrost NSE po teście) na podstawie średniego czasu poprawnych odpowiedzi w teście DAUF 73

STRESZCZENIE

Wstęp: Według wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego z 2018 roku „omdlenie" definiowane jest jako chwilowa utrata przytomności spowodowana przejściowym, uogólnionym zmniejszeniem perfuzji mózgu. Omdlenia odruchowe są najczęstszą przyczyną utrat przytomności we wszystkich grupach wiekowych. Do końca nie wiadomo, jaki potencjalny, przewlekły wpływ na ośrodkowy układ nerwowy (OUN) mogą mieć nawracające zjawiska globalnej hipoperfuzji obserwowanej w przebiegu omdleń odruchowych.

Cel: Ocena wpływu utrat przytomności u pacjentów z zespołem omdleń wazowagalnych na centralny system nerwowy oraz funkcje neuropoznawcze.

Materiał i metodyka: Do badania zostały włączone łącznie 72 osoby, z czego do grupy badanej 42 osoby. Do grupy badanej kwalifikowane były osoby z nawracającymi epizodami omdleń i/lub zasłabnięć w wywiadzie, u których w toku wcześniejszej diagnostyki wykluczono omdlenia kardiogenne i które zostały zakwalifikowane do dalszej diagnostyki z wykorzystaniem testu pochyleniowego w Ośrodku Diagnostyki i Leczenia Omdleń Kliniki Choroby Wieńcowej i Niewydolności Serca KSS im. Jana Pawła II w latach 2015–2018. Do grupy kontrolnej zostało włączonych 30 osób, dobranych odpowiednio do grupy badanej pod względem płci, wieku (±5 lat) i wykształcenia, z ujemnym wywiadem klinicznym w kierunku omdleń i/lub zasłabnięć.

W grupie badanej przed testem pochyleniowym (HUTT) i 2 godziny po zakończeniu testu wykonywano oznaczenie stężenia specyficznej enolazy neuronalnej (NSE) i białka S-100 w osoczu krwi żylnej. Ponadto pacjenci w grupie badanej wykonywali baterię testów neuropsychologicznych: COG, CORSI, DAUF (z wykorzystaniem licencjonowanej

baterii testów Vienna Test System firmy Schuhfried) przed testem pochyleniowym oraz ponownie test CORSI po HUTT. Osoby w grupie kontrolnej również wykonywały pełną baterię testów neuropsychologicznych.

Wyniki: Nie wykazano istotnego statystycznie wzrostu osoczowego stężenia NSE ani białka S-100 w 2 godziny po teście pochyleniowym, bez względu na wynik HUTT (dodatni, ujemny, wątpliwy). Istnieje natomiast dodatnia korelacja pomiędzy czasem trwania pauzy w zapisie EKG w trakcie omdlenia o typie kardiodepresyjnym oraz czasem trwania hipotonii (SBP <70 mmHg) w trakcie omdlenia a wzrostem osoczowego stężenia NSE po HUTT. Kolejne analizy statystyczne pokazały, że niezależnym czynnikiem ryzyka dla wystąpienia wzrostu NSE w trakcie omdlenia jest przedłużająca się powyżej 60 s hipotonia z ciśnieniem skurczowym poniżej 70 mmHg.

W grupie badanej zaobserwowano pogorszenie funkcji neuropoznawczych w odniesieniu do zdolności długotrwałego skupienia uwagi i koncentracji na wykonywanym zadaniu, co było wyrażone gorszymi wynikami testu DAUF w porównaniu z grupą kontrolną.

Pacjenci ze wzrostem NSE po HUTT mieli wyższą liczbę niepoprawnych reakcji w teście COG, wyższą liczbę niepoprawnego braku reakcji w teście COG, niższą liczbę poprawnych odpowiedzi w teście CORSI, większą liczbę niepoprawnych odpowiedzi w teście DAUF, dłuższy czas dla poprawnych odpowiedzi w teście DAUF.

Wzrost osoczowego stężenia NSE po HUTT mógł być przewidziany z dużym prawdopodobieństwem jeszcze przed testem na podstawie średniego czasu poprawnych odpowiedzi w teście DAUF >1,05 s.

Wnioski: Ryzyko mikrouszkodzenia OUN jest szczególnie duże, gdy czas hipotonii towarzyszącej omdleniu przekracza 60 s, i jest większe w typie mieszanym omdlenia wazowagalnego. Wzrost NSE w trakcie omdlenia wywołanego HUTT może

identyfikować pacjentów, u których dochodzi do wzrostu NSE również w trakcie omdleń spontanicznych. Nawracające epizody omdleń i zasłabnięć związane z wielokrotnym narażeniem OUN na istotną hipotonię mogą prowadzić do kumulowania się mikrouszkodzeń OUN i w efekcie powodować pogorszenie funkcji neuropoznawczych.

ABSTRACT

Introduction: According to the 2018 guidelines of the European Society of Cardiology, "Syncope" is defined as a temporary loss of consciousness caused by a transient, generalized reduction in brain perfusion. Reflex syncope is the most common cause of syncope in all age groups. It is not fully known what potential chronic effects on the central nervous system (CNS) may be caused by the recurrent phenomena of global hypoperfusion observed in the course of reflex syncope.

Aim: To assess the impact of syncope in patients with vaso-vagal syndrome on the central nervous system and neurocognitive functions.

Materials and methods: A total of 72 people were enrolled in the study, including 42 people in the study group. The study group included patients with a history of recurring episodes of syncope and / or presyncope, in whom cardiogenic syncope was excluded and who were qualified for further diagnosis with the head-up tilt test (HUTT) at the Center for Syncope Diagnostics and Treatment of the Department of Coronary Heart Disease and Heart Failure of John Paul II Hospital in Krakow, in 2015-2018. The control group consisted of 30 people, matched to the study group in terms of gender, age (±5 years) and education, with a negative clinical history for syncope and presyncope.

In the study group the plasma concentration of specific neuronal enolase (NSE) and protein S-100 have been examined before and 2 hours after the end of HUTT. Patients both in the study and control group performed a battery of neuropsychological tests: COG, CORSI, DAUF using the licensed Vienna Test System by Schuhfried. Patients from the study group performed the CORSI test once again after HUTT.

Results: There was no statistically significant increase in the plasma concentration of NSE or the S-100 protein in 2 hours after the HUTT, regardless of its result (positive, negative, questionable). It was observed a positive correlation between the duration of the pause in the ECG for cardiodepressive syncope and the duration of hypotension (systolic blood pressure <70 mmHg) during syncope, and the increase in plasma concentration of NSE after HUTT. Subsequent statistical analyzes showed that the prolonged over 60 seconds hypotension with systolic blood pressure below 70 mmHg is an independent risk factor for the increase of the NSE plasma concentratuon after HUTT.

In the study group, deterioration of neurocognitive functions was observed. The ability to maintain a long-term concentration on the performed task was deteriorated, which was expressed by the worse results of the DAUF test in the study group in comparison to the control group.

Patients with an observed increase in NSE plasma concentration after HUTT had a higher number of incorrect responses in the COG test, higher number of the lack of response in the COG test, lower number of the correct responses in the CORSI test, higher number of the incorrect responses in the DAUF test, and longer time for the correct response in the DAUF test.

The increase in plasma NSE concentration after HUTT could be predicted with high probability, even before the HUTT, based on the mean time of correct responses in the DAUF test > 1.05 sec.

Conclusions: The risk of CNS microdamage is especially high when the time of hypotension accompanying syncope exceeds 60 seconds and is greater in the mixed type of vasovagal syncope. An increase in NSE plasma concentration during HUTT-induced

syncope may identify patients who also experience an increase of NSE plasma concentration during spontaneous syncope. Recurrent episodes of syncope and presyncope associated with repeated CNS exposure to significant hypotension may lead to the accumulation of CNS microdamages and, as a result, deteriorate neurocognitive functions.