

MULTI DISCIPLINAIRE OPDRACHT

TECHNISCHE GENEESKUNDE

UNIVERSITEIT VAN TWENTE

Analyse van QA-interval variabiliteit als maat voor myocardiale contractiliteit bij patiënten met reflex syncope

Auteurs:

Tom BERFELO (*s1114913*)

Eline BOKSEM (*s1311506*)

Wouter L.M. VAN 'T KLOOSTER (*s1232495*)

Merlijn LOBBES (*s1229605*)

Medisch begeleider:

Dr. Jeannette HOFMEIJER

Neuroloog, Rijnstate Ziekenhuis, Neurologie en Klinische Neurofysiologie

Universitair Docent, Universiteit van Twente

Technisch begeleider:

Fokke B. VAN MEULEN, MSC

Biomedische Signalen en Systemen, Universiteit van Twente

Procesbegeleider:

Hanneke KEIJZER, BSC

Masterstudent Technical Medicine, Universiteit van Twente

24 juni 2015

UNIVERSITEIT TWENTE.

Abstract

Introductie: Eerder onderzoek heeft aangetoond dat de myocardiale contractiliteit bij patiënten met een reflex syncope vergroot tijdens de houdingsverandering en de sta-fase gedurende de kanteltafeltest. Er is onderzocht of door analyse van de myocardiale contractiliteit en de variatie daarvan op non-invasieve wijze meer inzicht kan worden verkregen in de falende bloeddrukregulatie die ten grondslag ligt aan de reflex syncope.

Methode: Bij een groep van 164 patiënten die een kanteltafeltest hebben ondergaan in het Rijnstate Ziekenhuis te Arnhem, is het bloeddruksignaal (BMEYE Nexfin, Amsterdam, Nederland) en ECG-signaal (Neurofax EEG1200, Nihon Kohden, Nakano, TKY) continu en non-invasief gemeten. Op basis van het bloeddruk- en hartfrequentieverloop zijn patiënten geïncludeerd en geselecteerd in een reflex syncope groep (HUTT-reflex), orthostatische hypotensie groep (HUTT-ortho) of controlegroep (HUTT-negatief). De duur van de bepaalde QA-intervallen is uitgezet tegen de tijd, waarbij met bepaling van de intercepts en regressiecoëfficiënten van de beschrijvende regressielijn de myocardiale contractiliteit en variatie daarvan gedurende de rust- en de sta-fase zijn onderzocht.

Resultaten: De intercept en regressiecoëfficiënt voor en na kanteling verschillen beiden niet significant bij patiënten binnen de HUTT-reflex groep ($P = 0,396$ en $P = 0,758$), HUTT-ortho groep ($P = 0,441$ en $P = 0,594$) en HUTT-negatief groep ($P = 0,370$ en $P = 0,136$). Aan het begin van de sta-fase is bij patiënten uit de HUTT-reflex groep de intercept significant lager dan bij patiënten uit HUTT-negatief groep ($P = 0,044$), maar significant hoger dan bij patiënten uit de HUTT-ortho groep ($P = 0,035$).

Discussie en conclusie: De resultaten geven weer dat de myocardiale contractiliteit aan het begin van de sta-fase bij patiënten uit de HUTT-reflex groep significant groter is dan bij patiënten uit de HUTT-ortho groep, maar significant kleiner dan bij patiënten van de HUTT-negatief groep. De resultaten geven geen verschillen weer in de myocardiale contractiliteit aan het begin van de rust-fase en in de variatie van de myocardiale contractiliteit gedurende de rust- en de sta-fase. Verder onderzoek is noodzakelijk om de gevonden resultaten te onderschrijven, waarbij het van belang is dat eerst het verband tussen de myocardiale contractiliteit en de verandering van het QA-interval gevalideerd wordt aan de hand van een vast protocol.

Inhoudsopgave

1	Inleiding	1
1.1	Syncope	1
1.1.1	Werkingsmechanisme en onderscheid van syncope	1
1.2	Aanleiding	2
1.2.1	Myocardiale contractiliteit	3
1.2.2	QA-interval	3
1.3	Onderzoeksdoel	4
2	Methode	5
2.1	Studie opzet	5
2.2	Patiëntenselectie	5
2.2.1	HUTT-test	6
2.3	Data-analyse	6
2.3.1	ECG-signaal	6
2.3.2	Bloeddruksignaal	6
2.3.3	Synchronisatie en bepaling QA-interval	7
2.3.4	Fase selectie	7
2.3.5	Lineaire regressie	8
2.4	Statistische analyse	8
3	Resultaten	9
3.1	Intra-groepsvergelijking	9
3.2	Inter-groepsvergelijking	12
4	Discussie	15
4.1	Beperkingen	16
4.1.1	Studie opzet	16
4.1.2	Data-analyse	17

4.2 Aanbevelingen	18
5 Conclusie	19
Bibliografie	20
Bijlage A BMEYE Nexfin (HD)	22

Hoofdstuk 1

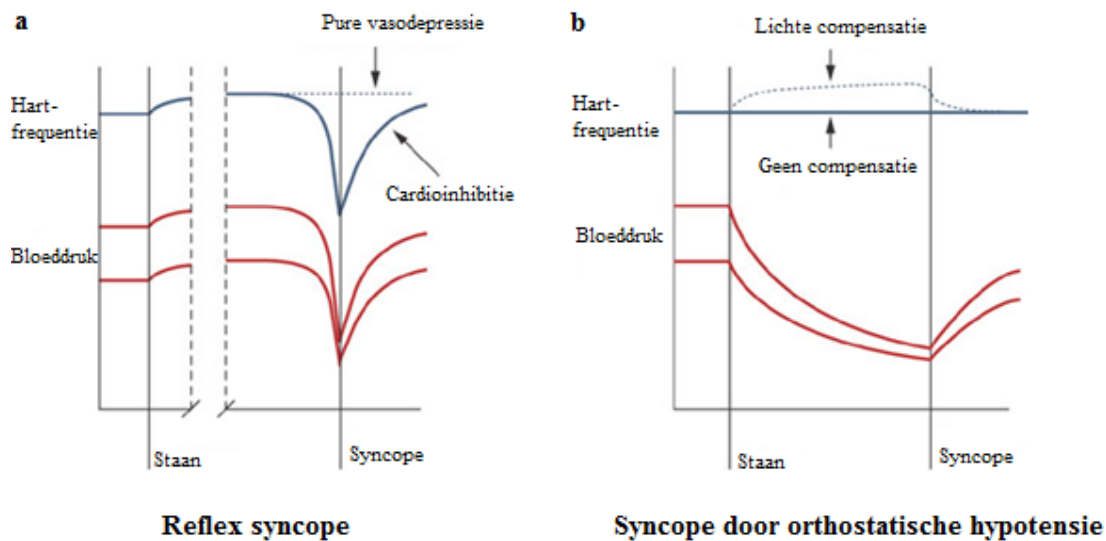
Inleiding

1.1 Syncope

Syncope wordt gedefinieerd als een plotseling, kortdurend bewustzijnsverlies veroorzaakt door tijdelijke cerebrale hypoperfusie. De syncope wordt gekarakteriseerd door een snel ontstaan, een korte duur en een spontaan en compleet herstel van de bloeddrukregulatie [1]. Binnen de algemene populatie heeft syncope een prevalentie van 9,3 per 1000 persoonsjaren en een incidentie van 1% (0,9-1,7%). Ongeveer de helft van de mensen heeft wel eens een syncope meegemaakt gedurende het leven. De meest voorkomende vorm van een syncope is de zogeheten reflex syncope; hoewel een syncope relatief onschuldig is, levert het bewustzijnsverlies vooral bij patiënten met recidiverende klachten veel hinder op in het dagelijks leven [1].

1.1.1 Werkingsmechanisme en onderscheid van syncope

De pathofysiologische classificatie van een syncope wordt gemaakt op basis van de oorzaak van de wegraking. Een syncope kan in sommige gevallen veroorzaakt worden door een cerebrale perfusiestoornis. Daarbij kunnen symptomen als duizeligheid, misselijkheid en zweten optreden in de zogenoemde presyncope fase. Cerebrale hypoperfusie is veelal het gevolg van een verval van de systemische bloeddruk. Hierbij spelen meerdere parameters een rol, zoals het hartminuutvolume (HMV) en de totale perifere weerstand. Het verval van de systemische bloeddruk kan onder andere neuraal (reflex) of orthostatisch hypotensief gemedieerd zijn [1]. De reflex syncope en de orthostatische syncope kennen een verschillend verloop van de hartfrequentie en de bloeddruk, zoals in Figuur 1.1 te zien is. Het onderscheid tussen verschillende types van syncope wordt gemaakt door middel van de diagnostische HUTT-test (Head Up Tilt Table-test), ook wel kanteltafeltest genoemd [2].



Figuur 1.1 Circulatoire patronen gedurende reflex syncope en syncope door orthostatische hypotensie. De hartfrequentie en bloeddruk zijn schematisch weergegeven voor (a) reflex syncope en (b) orthostatische syncope [3]. Bij orthostatische hypotensie vindt er geen toereikende vasoconstrictie plaats bij opstaan. De systolische bloeddruk daalt abnormaal en geleidelijk, terwijl de hartfrequentie gelijk blijft of deels compensatoir versnelt. Pathofysiologisch wordt de orthostatische hypotensie veroorzaakt door een verstoring in het autonome zenuwstelsel, door farmaca of door bloedvolumeverlies. De reflex syncope wordt gekarakteriseerd door ongewenste en onverklaarde plotselinge vasodilatatie en/of bradycardie [1, 3]. Aangepaste afbeelding van Van Dijk et al. 2009 [3].

1.2 Aanleiding

Er is nog weinig bekend over een eventuele primaire oorzaak die ten grondslag ligt aan de falende bloeddrukregulatie leidende tot een reflex syncope. Een mogelijke verklaring voor de plotselinge, inadequate bloeddrukregulatie is een verstoring in de regulatie van de activiteit van het sympathische en parasympathische zenuwstelsel. Een bijbehorende hypothese is dat een verhoging van de sympathische activiteit, die geïnduceerd zou worden door passieve orthostase, tot reflex syncope kan leiden door sterke verhoging van de ventriculaire contractiliteit [4]. De achterliggende theorie is voor het eerst aangekaart en omschreven door Sharpey-Schafer [5] et al. als de ventrikeltheorie [6]. De ventrikeltheorie is gebaseerd op het idee dat de preload vermindert door veneuze accumulatie van bloed gedurende orthostase. Er wordt gesteld dat hierdoor orthostatische hypotensie ontstaat, die zou leiden tot een verhoging van ventriculaire contractiliteit. De baroreceptoren en mechanoreceptoren nemen hypotensie waar, die het sympathische zenuwstelsel activeren. Naar men denkt geeft het

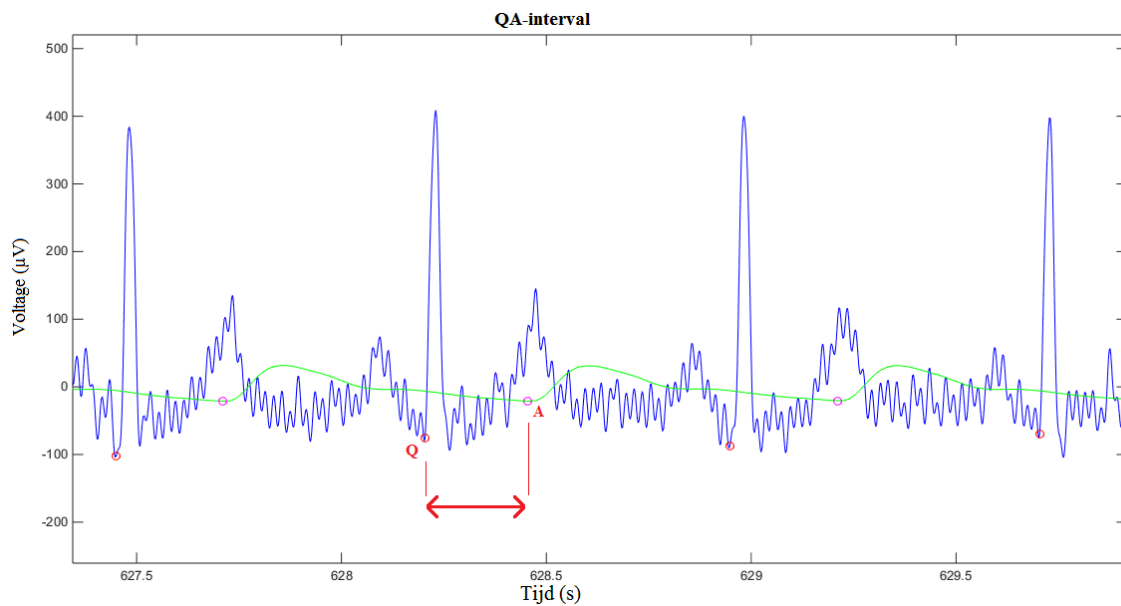
samentrekken van een hypovolemisch ventrikel vervolgens een inhiberend signaal af aan het sympathische zenuwstelsel [6]. Onderzoek van Deharo [7] heeft aangetoond dat de myocardiale contractiliteit in patiënten met reflex syncope verhoogt tijdens de sta-fase van de HUTT-test, wat de ventrikeltheorie steunt. Later onderzoek van Folino et al. [4] onderschrijft deze resultaten echter niet en er is niet aangetoond dat de myocardiale contractiliteit verhoogt gedurende de presyncope fase.

1.2.1 Myocardiale contractiliteit

De contractiliteit van het myocard kan gedefinieerd worden als de snelheid waarmee de myocardiale vezels verkorten, oftewel de snelheid waarmee de hartventrikels gedurende contractie van omvang veranderen. Deze parameter is non-invasief lastig te bepalen, desalniettemin worden er meerdere indirecte meetmethodes gebruikt ter bepaling van de myocardiale contractiliteit. Parameters die uit de druk-volume lus bepaald zijn, worden aangewezen als de meest ideale indices voor myocardiale contractiliteit door hun lage afhankelijkheid van preload, afterload en hartfrequentie. Andere indices, zoals het QA-interval, worden ook frequent gebruikt ter bepaling van de contractiliteit [8].

1.2.2 QA-interval

Het QA-interval wordt gedefinieerd als het tijdsinterval tussen de Q-golf in het ECG-sigitaal en de A-golf in het bloeddruksigitaal [9, 10]. Een voorbeeld van een QA-interval is te zien in Figuur 1.2. Het verband tussen de contractiliteit en het QA-interval is omgekeerd evenredig, wat betekent dat er bij een grotere myocardiale contractiliteit een korter QA-interval wordt weergegeven en andersom [11]. Op deze manier zou de variabiliteit van het QA-interval, oftewel de variatie in duur, informatie kunnen geven over veranderingen van de myocardiale contractiliteit. Dit wordt gesteund door empirische data: de verandering van de contractiesnelheid van het linkerventrikel als maat voor de verandering van contractiliteit kwam in een verschillende onderzoeken overeen met de verandering in het QA-interval [9, 11, 12].



Figuur 1.2 Het QA-interval in het ECG- en bloeddruksignaal. De Q-golf maakt onderdeel uit van het QRS-complex in het ECG-signaal (blauwe lijn) en geeft de depolarisatie van het interventriculaire septum weer. De A-golf in het bloeddruksignaal (groene lijn) geeft het begin van de druktoename in de aorta weer.

1.3 Onderzoeksdoel

Het doel van het onderzoek is door analyse van het QA-interval meer inzicht te verkrijgen in de oorzaak van de bloeddrukregulatiestoornissen die bijdragen aan het ontstaan van de reflex syncope tijdens presyncope fase [1]. Hierbij is de volgende onderzoeksvraag opgesteld: In welke mate is er, door analyse van de QA-interval variabiliteit, een verband aan te tonen tussen de verandering van myocardiale contractiliteit en de bloeddrukregulatiestoornis tijdens de presyncope fase bij patiënten met reflex syncope? Een deelvraag hierbij is of de QA-interval variabiliteit van patiënten met een reflex syncope verschilt van die van patiënten met een orthostatische syncope.

Hoofdstuk 2

Methode

2.1 Studie opzet

Dit patiënt-controle onderzoek is gebaseerd op de retrospectieve analyse van de bloeddruk- en ECG-metingen gedurende HUTT-testen die zijn uitgevoerd in het Rijnstate Ziekenhuis in Arnhem. De onderzoeksgegevens van 164 volwassenen die in de periode van november 2013 tot en met mei 2015 een HUTT-test hebben ondergaan, waren hiervoor beschikbaar. Patiënten zijn geselecteerd en verdeeld over drie groepen, de reflex syncope groep (HUTT-reflex), de orthostatische hypotensie groep (HUTT-ortho) en de controlegroep (HUTT-negatief).

2.2 Patiëntenselectie

Patiëntenselectie vond plaats op basis van het bloeddruk- en hartfrequentieverloop gedurende de HUTT-test. Patiënten met een positieve HUTT-test, die na kanteling van de tafel een drastische, plotseling ontstane hypotensie en bradycardie lieten zien, zijn ingedeeld in de HUTT-reflex groep. De HUTT-ortho groep is opgebouwd uit patiënten met een positieve HUTT-test, die na kanteling van de tafel een geleidelijk ontstane hypotensie laten zien, gedefinieerd als een minimale daling van 20 mmHg in de systolische druk of 10 mmHg in de diastolische druk, met gelijke tot licht verhoogde hartfrequentie gedurende de HUTT-test [13, 14]. De controlegroep bestaat uit patiënten die gedurende de HUTT-test geen syncope hebben gehad en geen significante hypotensie, bradycardie of tachycardie hebben vertoond na kanteling van de tafel. Patiënten waarvan het ECG- of bloeddruksignaal te kort of afwijkend was of te veel artefacten bevatte, zijn geëxcludeerd, evenals patiënten waarvan het ECG- of bloeddruksignaal niet één van de omschreven verlopen heeft gevolgd. Daarnaast

zijn alleen patiënten waarvan de correlatie tussen het ECG- en bloeddruksignaal een zuivere piek vertoonde, verder verwerkt in het onderzoek.

2.2.1 HUTT-test

Gedurende de HUTT-test worden de bloeddruk, hartfrequentie, EEG en het ECG continu bepaald [13, 15]. Patiënten worden met banden gefixeerd aan de kanteltafel. Gedurende tien tot vijftien minuten ligt de patiënt in rust op de tafel (rust-fase) waarna de patiënt ongeveer 70° wordt gekanteld (sta-fase). Wanneer binnen twintig minuten geen syncope plaats heeft gevonden, wordt er sublinguaal nitroglycerine toegediend, hetgeen vasodilatatie en enige daling van de bloeddruk tot gevolg heeft [3]. De HUTT-test wordt positief beoordeeld wanneer er na kanteling van de tafel of na toediening van nitroglycerine sprake is van een bloeddrukdaling met klachtherkenning. De HUTT-test wordt negatief beoordeeld wanneer het kantelen van de tafel en toediening van nitroglycerine geen drastisch effect hebben op de bloeddruk en de hartfrequentie en er geen sprake is van klachtherkenning.

2.3 Data-analyse

Om de variabiliteit in de QA-intervallen te bepalen, is zowel het signaal van het ECG als dat van de arteriële bloeddruk gefilterd en met elkaar gesynchroniseerd. Voor de dataverwerking van beide signalen is gebruik gemaakt van MATLAB (MathWorks Inc., Natick, MA).

2.3.1 ECG-signaal

Het ECG-signaal is met een EEG-recorder (Neurofax EEG1200, Nihon Kohden, Nakano, TKY) met een twee-puntsafleiding als kanaal van het EEG-signaal verkregen. Het ECG-signaal heeft een bemonsteringsfrequentie van 500 Hz en wordt gefilterd door middel van een derde orde Butterworth bandfilter met afsnijfrequenties op 1 en 30 Hz [16]. Voor het inladen van de EEG-data in MATLAB is de BioSigtoolbox [17] gebruikt. Voor het identificeren van de Q-golven in het ECG worden eerst de posities van de R-pieken bepaald. Hierna wordt in een frame van 30 samples, oftewel een tijdsinterval van 60 milliseconden, vóór elke R-piek een Q-golf gedefinieerd door de minimumwaarde van het ECG in dat interval te bepalen.

2.3.2 Bloeddruksignaal

De bloeddruk is continue en non-invasief gemeten aan de vinger met een fotoplethysmograaf (BMEYE Nexfin, Amsterdam, Nederland) en heeft een bemonsteringsfrequentie van 200 Hz.

Metingen van de BMEYE Nexfin zijn reproduceerbaar en de nauwkeurigheid en precisie wijken respectievelijk minder dan 5,0 en 8,0 mmHg af, waardoor de metingen voldoen aan de criteria van de Association for the Advancement of Medical Instrumentation [18, 19]. Meer informatie over de BMEYE Nexfin staat vermeld in de Bijlage A. De Nexfindata zijn met het programma FrameInspector geconverteerd, waarna het bloeddruksignaal is ingeladen in MATLAB [20]. Het signaal is gefilterd door middel van een vierde orde Butterworth hoogdoorlaatfilter met een afsnijfrequentie op 1 Hz en vervolgens geïnverteerd om door bepaling van de maxima de A-golven te identificeren.

2.3.3 Synchronisatie en bepaling QA-interval

De bemonsterfrequentie van het ECG- en bloeddruksignaal is door middel van decimering met MATLAB verlaagd tot de hoogste gemeenschappelijke bemonsteringsfrequentie van 100 Hz. Om de twee signalen te synchroniseren is MATLAB gebruikt om het bloeddruksignaal ten opzichte van het ECG-signaal te verschuiven en de correlatie per verschuiving te berekenen. De verschuiving waarbij de twee signalen maximaal zijn gecorreleerd, is opgeslagen en gebruikt om het bloeddruksignaal zodanig ten opzichte van het ECG-signaal te verschuiven dat de signalen gesynchroniseerd zijn. Na synchronisatie zijn de QA-intervallen bepaald, waarbij onrealistische waarden voor het QA-interval niet zijn opgeslagen en verwerkt.

2.3.4 Fase selectie

In het gesynchroniseerde signaal zijn twee fases geselecteerd, te weten de rust-fase en de sta-fase, waarbinnen de variatie van het QA-interval is onderzocht. De periode waarin de patiënt zich in liggende positie op de kanteltafel bevindt, wordt de rust-fase genoemd en deze eindigt wanneer de tafel gekanteld wordt en de patiënt in staande positie wordt gezet; het begin van de sta-fase. Eventuele toediening van nitroglycerine of terugkanteling van de tafel worden beschouwd als het einde van de sta-fase. Niet iedere patiënt krijgt nitroglycerine toegediend gedurende het onderzoek, waardoor vergelijking tussen de groepen niet mogelijk is in de periode na toediening van nitroglycerine. Daarnaast zijn de effecten van nitroglycerine op het bloeddruk- en hartfrequentiebeloop dusdanig dat het QA-interval na toediening niet voldoende betrouwbaar kan worden bepaald. Hierdoor is de periode na toediening van nitroglycerine niet opgenomen in de te onderzoeken fases.

2.3.5 Lineaire regressie

Er is aangenomen dat een lineair verband de variatie van het QA-interval in de tijd gedurende de rust- en de sta-fase het beste omschrijft. De parameters die dit verband omschrijven, zijn bepaald door het toepassen van lineaire regressie, zoals uitgebeeld in Figuur 3.1. De intercept geeft de geschatte waarde voor de duur van het QA-interval weer en is dus een maat voor de myocardiale contractiliteit. De regressiecoëfficiënt geeft de gemiddelde snelheid weer waarmee het QA-interval verandert en beschrijft hiermee veranderingen van de myocardiale contractiliteit. Om de verkregen intercepts te kunnen vergelijken, is de tijdslijn in het MATLAB-script herschaald en zijn de intercepts van de rust-fase en de sta-fase beide op het tijdstip van 50 seconden voor kanteling van de tafel bepaald. Dit tijdstip is gekozen om eventuele verschillen tussen rust- en de sta-fase optimaal weer te geven. Om de invloed van bewegingsartefacten te minimaliseren, worden de bepaalde QA-intervallen uit de eerste 100 seconden en laatste 50 seconden van de rust-fase en de eerste en laatste 50 seconden van de sta-fase niet gebruikt bij de bepaling van de regressielijn en de parameters die deze lijn beschrijven.

2.4 Statistische analyse

Met de Shapiro-Wilk-test is beoordeeld of de intercepts en regressiecoëfficiënten van de verschillende groepen een normale verdeling hebben en bleek dat het noodzakelijk was niet-parametrische statistische toetsen te gebruiken. De intercept en regressiecoëfficiënt gedurende de rust-fase en sta-fase zijn bij patiënten binnen de drie groepen met elkaar vergeleken door een Wilcoxon rangtekentoets. Een Mann-Whitney U test is gebruikt om de HUTT-reflex patiëntengroep te vergelijken met de HUTT-negatief en de HUTT-ortho patiëntengroepen. Een P-waarde $< 0,05$ is als significant beschouwd.

Hoofdstuk 3

Resultaten

Uit een patiëntengroep van in totaal 164 personen zijn op basis van het bloeddruk- en hartfrequentieverloop 67 patiënten geselecteerd waarvan de data zijn opgevraagd voor verdere verwerking. De data waren van zes patiënten incompleet, van acht patiënten waren de T-toppen hoger dan de R-toppen of bevatte het ECG-sigitaal te veel artefacten, onder andere door beweging, om een correcte bepaling te doen. Van zes andere patiënten voldeed de correlatiegrafiek niet aan de eisen zoals omschreven in de methode. Uiteindelijk zijn 47 patiënten (25 mannen en 22 vrouwen, gemiddelde leeftijd $53 \pm 17,9$ jaar) geïncludeerd en ingedeeld in drie groepen, te weten de HUTT-reflex groep, de HUTT-ortho groep en de HUTT-negatief groep. De patiëntenkarakteristieken staan in Tabel 3.1 samengevat.

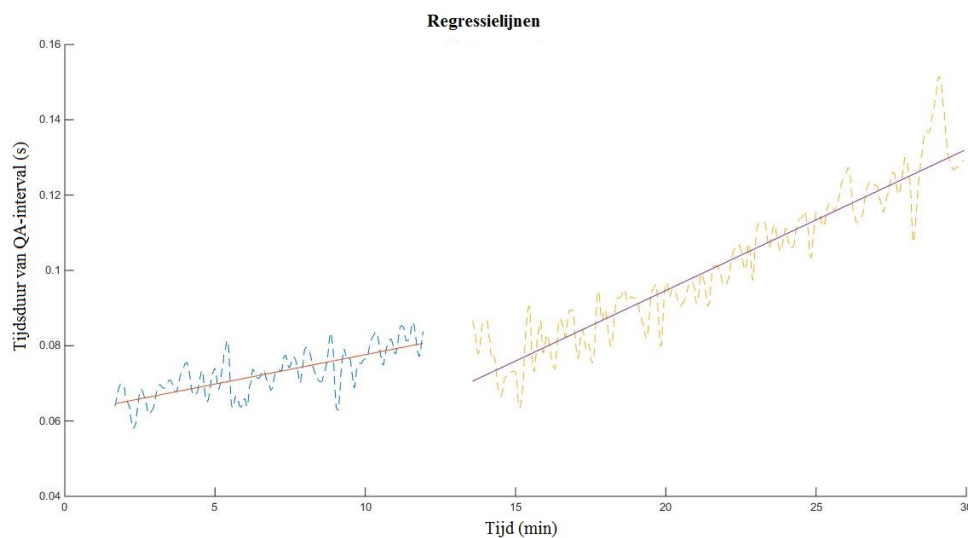
Tabel 3.1 *Patiëntenkarakteristieken voor verschillende groepen.*

	HUTT-reflex (n=18)	HUTT-ortho (n=9)	HUTT-negatief (n=20)
Leeftijd (jaar)	45,5 ± 16,2	66,2 ± 10,2	53,8 ± 19
Geslacht (m/v)	9 / 9	6 / 3	10 / 10

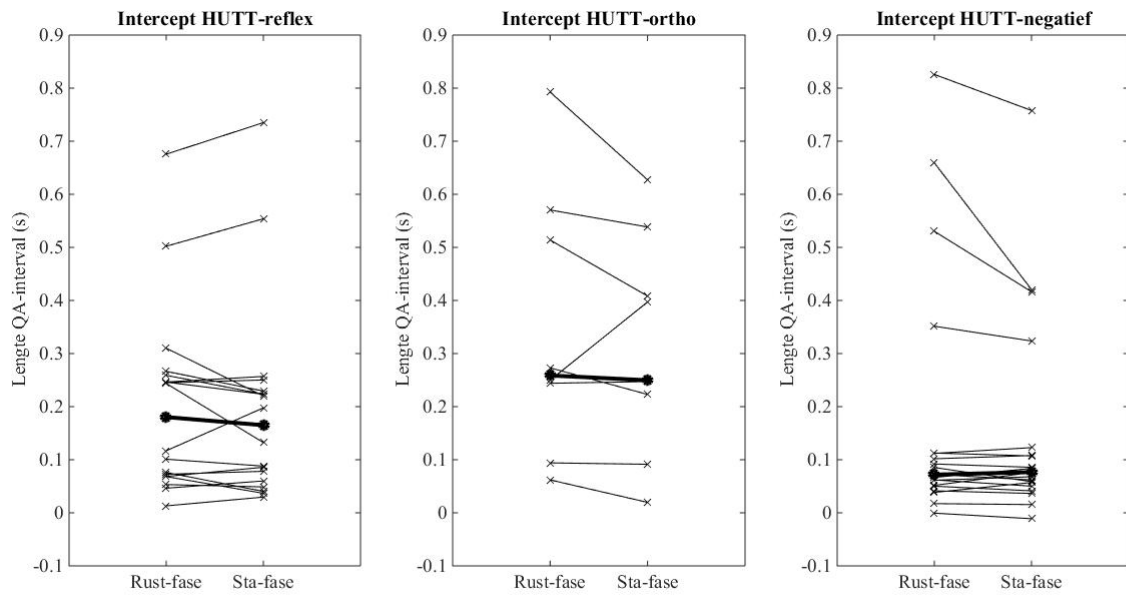
3.1 Intra-groepsvergelijking

Bij de patiënten in de HUTT-reflex groep is geen significant verschil gevonden tussen de rust- en de sta-fase in de intercepts ($P = 0,396$) en de regressiecoëfficiënten ($P = 0,758$). Tussen de rust- en de sta-fase neemt bij tien patiënten de intercept af, wat weergeeft dat de

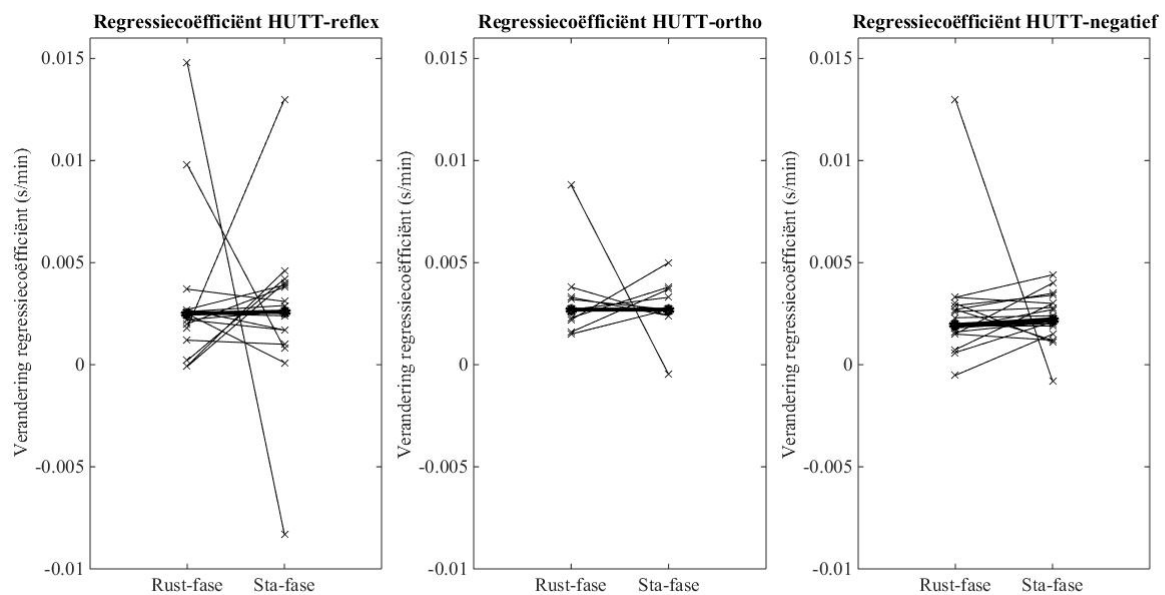
myocardiale contractiliteit toeneemt, terwijl bij acht patiënten de intercept juist toeneemt. De gemiddelde verandering van contractiliteit, de regressiecoëfficiënt, wordt tussen de rust-en sta-fase bij negen patiënten kleiner, bij acht patiënten groter en blijft bij één patiënt gelijk. De patiënten uit de HUTT-ortho groep vertonen geen significante verschillen tussen de intercepts ($P = 0,441$) en de regressiecoëfficiënten ($P = 0,594$) tijdens de rust- en de sta-fase. Van hen is er bij vijf patiënten een afname en bij vier patiënten een toename van de intercept. De regressiecoëfficiënt is bij vier patiënten kleiner in de sta-fase dan in de rust-fase, bij vijf patiënten is deze groter. Ook bij patiënten uit de HUTT-negatief groep worden geen significante verschillen gevonden tussen de intercepts ($P = 0,370$) en regressiecoëfficiënten ($P = 0,136$) van de twee fases. Bij hen lieten twaalf patiënten een daling van de intercept zien na kanteling van de tafel, acht patiënten lieten een stijging van de intercept zien. De regressiecoëfficiënt werd bij vijf van de patiënten kleiner, terwijl deze bij 14 patiënten groter werd. De intercepts en regressiecoëfficiënten gedurende de rust-fase en de sta-fase zijn per groep weergegeven in Figuur 3.2 en Figuur 3.3, zoals te zien valt er ook op het oog geen trend te ontdekken voor het effect van de kanteling op de intercept als de regressiecoëfficiënt.



Figuur 3.1 De bepaalde duur van de QA-intervallen uitgezet tegen de tijd. Door middel van lineaire regressie worden de intercept en de regressiecoëfficiënt geschat die het verband tussen de duur van het QA-interval en de tijd omschrijven. De gevonden parameters worden gebruikt om de rust-fase en de sta-fase van patiënten binnen en tussen de HUTT-reflex, HUTT-ortho en HUTT-negatief groepen te vergelijken. De weergegeven resultaten zijn van één patiënt uit de HUTT-negatief groep en dienen ter illustratie van de gevonden resultaten.



Figuur 3.2 De intercepts in de rust- en de sta-fase zijn per patiëntengroep voor iedere patiënt weergegeven om de geschatte duur van het QA-interval (s) voor en na kanteling weer te geven. De intercepts voor en na kanteling zijn met elkaar verbonden door een lijn om het verschil tussen de rust-en sta-fase binnen een groep te visualiseren. Zoals te zien is, bestaan er geen significante verschillen tussen de intercepts van de rust- en de sta-fase binnen de HUTT-reflex groep ($P = 0,396$), HUTT-ortho groep ($P = 0,441$) en de HUTT-negatief groep ($P = 0,370$).



Figuur 3.3 De regressiecoëfficiënten in de rust- en de sta-fase zijn per patiëntengroep voor iedere patiënt weergegeven om de verandering van het QA-interval (s/min) in de periode voor en na kanteling weer te geven. De regressiecoëfficiënten voor en na kanteling zijn met elkaar verbonden door een lijn om het verschil tussen de rust-en sta-fase binnen een groep te visualiseren. Zoals te zien is, bestaan er geen significante verschillen tussen de regressiecoëfficiënten van de rust- en de sta-fase binnen de HUTT-reflex groep ($P = 0,758$), HUTT-ortho groep ($P = 0,594$) en de HUTT-negatief groep ($P = 0,136$).

3.2 Inter-groepsvergelijking

Bij vergelijking van de HUTT-reflex groep met de HUTT-ortho groep, lijkt het dat de intercept van de sta-fase bij patiënten uit de HUTT-reflex groep significant lager is dan die van patiënten uit de HUTT-ortho groep ($P=0,035$). De mediaan van de intercept in de sta-fase van de HUTT-reflex groep (mediaan=0,221) ligt iets lager dan die van de HUTT-ortho groep (mediaan=0,3480). Verder zijn er tussen deze groepen met deze analyse geen significante verschillen gevonden intercepts tijdens de rust-fase ($P=0,080$) en de regressiecoëfficiënten gedurende de rust-fase ($P=0,354$) en sta-fase ($P=0,738$). De intercept van de sta-fase lijkt bij patiënten uit de HUTT-reflex groep significant hoger te zijn dan die van patiënten uit de HUTT-negatief groep ($P=0,044$). De mediaan van de intercept in de sta-fase van de HUTT-reflex groep (mediaan=0,221) ligt iets hoger dan die van de HUTT-negatief groep (mediaan=0,0965). Bij het vergelijken van de HUTT-reflex en de HUTT-negatief groepen lijken er geen statistisch significante verschillen te zijn tussen de groepen wat betreft de intercepts gedurende de rust-fase ($P=0,079$) en de regressiecoëfficiënten tijdens de rust-fase

($P=0,703$) en sta-fase ($P=0,483$). De overschrijdingskansen van de vergelijking tussen de HUTT-reflex groep met de HUTT-ortho en de HUTT-negatief groepen staan in Tabel 3.2 samengevat. Een overzicht van de medianen is te zien in Tabel 3.3.

Tabel 3.2 *P*-waarden bij de statistische analyse waarbij de intercept en de regressiecoëfficiënt van de patiënten uit de HUTT-reflex groep, in rust en staand, wordt vergeleken met vergeleken die van patiënten uit de HUTT-ortho en de HUTT-negatief groepen. Significante resultaten staan aangeduid met een asterisk.

	P-waarde HUTT-reflex en HUTT-ortho	P-waarde HUTT-reflex en HUTT-negatief
Intercept, rust	0,080	0,079
Intercept, staan	0,035*	0,044*
Regressiecoëfficiënt, rust	0,354	0,703
Regressiecoëfficiënt, staan	0,738	0,483

Tabel 3.3 a-d. De mediaan, het minimum en het maximum van de intercepts en de regressiecoëfficiënten tijdens de rust- en sta-fase van de HUTT-reflex, HUTT-ortho en HUTT-negatief patiëntengroepen. Er is te zien dat bij de HUTT-reflex groep (mediaan = 0,221) de mediaan van de intercept tijdens de sta-fase lager ligt dan die van de HUTT-ortho groep (mediaan = 0,3480), maar iets hoger dan die van de HUTT-negatief groep (mediaan = 0,0965). Dit geeft weer dat de verdeling van de geschatte duur van het QA-interval bij de HUTT-reflex groep rond een kortere duur ligt dan de HUTT-ortho groep. De verdeling van de geschatte duur van het QA-interval ligt voor patiënten uit de HUTT-reflex groep rond een langere duur dan voor patiënten uit de HUTT-negatief groep.

(a) Intercept rust-fase

	HUTT-reflex (n=18)	HUTT-ortho (n=9)	HUTT-negatief (n=20)
Mediaan	0,2040	0,3281	0,0965
Minimum	0,0486	0,0838	0,0210
Maximum	0,8006	0,8516	0,9588

(b) Intercept sta-fase

	HUTT-reflex (n=18)	HUTT-ortho (n=9)	HUTT-negatief (n=20)
Mediaan	0,2221	0,3480	0,0965
Minimum	0,0636	0,0702	0,0105
Maximum	0,6649	0,6240	0,7498

(c) Regressiecoëfficiënt rust-fase

	HUTT-reflex (n=18)	HUTT-ortho (n=9)	HUTT-negatief (n=20)
Mediaan	0,0025	0,0027	0,0020
Minimum	-0,0001	0,0015	-0,0005
Maximum	0,0148	0,0088	0,0130

(d) Regressiecoëfficiënt sta-fase

	HUTT-reflex (n=18)	HUTT-ortho (n=9)	HUTT-negatief (n=20)
Mediaan	0,0026	0,0027	0,0022
Minimum	-0,0083	-0,0005	-0,0008
Maximum	0,0130	0,0050	0,0044

Hoofdstuk 4

Discussie

Met deze studie is geprobeerd om op een non-invasieve wijze meer inzicht te verkrijgen in de oorzaak van de bloeddrukregulatiestoornissen die bijdragen aan het ontstaan van de reflex syncope. De verwachting was dat de resultaten zouden weergeven dat de myocardiale contractiliteit gedurende de presyncope fase zou zijn vergroot waardoor reflex syncope plaatsvindt. De bepalingen van de contractiliteit en variatie daarin zijn gedaan door de variabiliteit en duur van de QA-intervallen te analyseren tijdens de rust-fase en sta-fase van de kanteltafeltest, waarbij de myocardiale contractiliteit een omgekeerd evenredig verband heeft met de duur van de QA-intervallen. Per groep zijn de duur van de QA-intervallen en variatie daarin door toepassing van lineaire regressie uitgedrukt in twee parameters per fase, waarbij de intercepts de schattingen van de myocardiale contractiliteit weergeven en de regressiecoëfficiënten de gemiddelde veranderingen van de contractiliteit. Vergelijking van de drie groepen door middel van statistische analyse geeft weer dat de myocardiale contractiliteit bij patiënten uit de HUTT-reflex groep aan het begin van de sta-fase significant kleiner lijkt te zijn dan bij patiënten uit de HUTT-negatief groep, maar groter dan bij patiënten uit de HUTT-ortho groep. Wanneer de intercept van de rust-fase en de regressiecoëfficiënten van de rust- en de sta-fase worden bekeken, lijkt het dat deze voor de drie onderzochte groepen niet significant van elkaar verschillen. Dit houdt in dat er geen verband lijkt te zijn tussen de diagnose en de gevonden resultaten wat betreft de contractiliteit aan het begin van de rust-fase en de contractiliteitsverandering tijdens de rust- en de sta-fase.

Wanneer de gevonden resultaten in de rust- en de sta-fase worden geëxtrapoleerd naar de presyncope fase, lijken deze niet overeen te komen met de bevindingen van Mosqueda-Garcia et al. [6]. Dat onderzoek beschrijft de door Sharpey-Schafer omschreven ventrikeltheorie [5], waarbij de hypothese is dat een verhoogde myocardiale contractiliteit gedurende de presyncope fase uiteindelijk leidt tot het ontstaan van een reflex syncope. De theorie wordt in de studie van Folino et al. [4] getest door de myocardiale contractiliteit in de fase van

presyncope te onderzoeken en zij vonden geen significant verschil tussen patiënten met reflex syncope en controlepatiënten. De resultaten behaald in de studie van Folino zijn echter niet te vergelijken met de resultaten behaald in deze studie, wegens de onbetrouwbaarheid van de metingen gedurende de presyncope fase in dit onderzoek. De resultaten van deze studie kunnen beter met de bevindingen van Deharo et al. [7] worden vergeleken, aangezien in hun studie de myocardiale contractiliteit ook in de sta-fase wordt bepaald. Zij tonen aan dat patiënten met reflex syncope tijdens de sta-fase van de HUTT-test een grotere myocardiale contractiliteit hebben dan patiënten zonder reflex syncope, hetgeen niet overeenkomt met de resultaten van deze studie. Deze tegenstrijdige resultaten zijn deels te verklaren doordat het onderzoek van Deharo et al. voor het bepalen van de myocardiale contractiliteit een andere methode gebruikt. In dit onderzoek wordt voor de bepaling gebruik gemaakt van het QA-interval, maar het is nog onduidelijk welke invloed veranderingen in de preload, afterload en hartfrequentie hebben op de duur van het interval. Met andere woorden, of veranderingen in het QA-interval daadwerkelijk de intrinsieke contractiele functie van het myocard weerspiegelen [8]. Andere verschillen in de resultaten zouden verklaard kunnen worden door enkele beperkingen van dit onderzoek.

4.1 Beperkingen

4.1.1 Studie opzet

De gemiddelde leeftijd van de HUTT-reflex groep ligt beduidend lager dan bij de HUTT-ortho groep. Urthaler, Walker en James [21] toonden aan dat leeftijd geen invloed heeft op de contractiekracht van ventriculaire myocyten bij honden, maar wel is geassocieerd met een vermindering van de contractiliteit door een verhoogde contractieduur. Harding et al. [22] onderschrijven dit met hun bevinding dat humane ventriculaire myocyten een vermindering van contractiliteit bij toenemende leeftijd laten zien. Later onderzoek van Nair en Nair [23] toonde aan dat bij er bij ratten een significante leeftijdsafhankelijke verhoging in myocyt lengte is en dat de contractiliteit vermindert met de leeftijd. Deze onderzoeken tonen aan dat de myocardiale contractiliteit een leeftijdsafhankelijke factor bevat en dat de patiëntengroepen onderling niet geheel vergelijkbaar zijn door de verschillen in gemiddelde leeftijden. Het protocol voor de beplakking van de ECG-elektrodes is wisselend toegepast, waardoor enkele beschikbare ECG-signalen onbruikbaar waren en de totale groepsgrootte kleiner is geworden. Over de grootte van het effect van het kantelen van de tafel of het toedienen van nitroglycerine op de duur van het QA-interval was voorafgaand aan het onderzoek weinig bekend. Zodoende is er geen power analyse uitgevoerd om het aantal

proefpersonen te berekenen dat benodigd is om de kans te vergroten dat klinisch relevante verschillen correct worden waargenomen. Het is dus onduidelijk of de grootte van de groepen tijdens deze studie toereikend was.

4.1.2 Data-analyse

De beperkingen in het verkrijgen en analyseren van het ECG-, bloeddruk- en gesynchroniseerde signaal leiden ertoe dat de bepaalde QA-intervallen door drie factoren mogelijk niet betrouwbaar zijn. Ten eerste bevatte het ECG-signaal bij een aantal patiënten veel verstoringen. Onder andere door het verkeerd en inconsequent plakken van de ECG-elektrodes kunnen wellicht artefacten en een kleinere signaal/ruis verhouding ontstaan. Daarnaast varieert de duur van de QRS-complexen, maar anticipeert het ontwikkelde algoritme hier niet accuraat op door het vastgestelde tijdsframe van 60 milliseconden waarbinnen Q-golven worden gedefinieerd. Wanneer het gekozen tijdsframe te lang is, worden andere minima in het signaal onterecht als Q-golf gedefinieerd. Anderzijds, wanneer het gekozen tijdsframe te kort is, zal een ander punt op het QRS-complex onterecht als Q-golf worden aangeduid. Er is gebleken dat de signaalkwaliteit en het vastgestelde tijdsframe, waardoor het algoritme niet voldoende anticipeert op variaties in QRS-duur, ervoor hebben gezorgd dat de Q-golven bij een deel van de patiëntendata niet correct zijn bepaald.

Ten tweede is het algoritme voor de bepaling van de QA-intervallen dusdanig geschreven dat intervallen met een onrealistische duur worden uitgesloten om de mate van correctheid van de bepaalde intervallen te optimaliseren. In de periode voorafgaand aan een sterke bloeddrukdaling, worden de A-golven op verschillende tijdstippen incorrect gedefinieerd en wordt er geen QA-interval bepaald. Dit vermindert het totaal aantal bepaalde intervallen, waardoor de schatting van de regressielijn in de periode van de heftige bloeddrukdaling dus minder betrouwbaar is.

Ten slotte heeft het periodieke karakter van de ECG- en bloeddruksignalen een verstoring effect op de correctheid van de correlatiebepaling, wat de synchronisatie van de twee signalen compliceert. De exactheid van de signaalsynchronisatie is afhankelijk van de correctheid van de correlatiebepaling; de periodiciteit vergroot namelijk de kans dat de correlatie hoog is bij meerdere verschuivingen met als gevolg dat de signalen mogelijk één of meerdere periodes ten opzichte van elkaar zijn verschoven. De gebruikte benadering geeft weinig ruimte om de correctheid van de synchronisatie te controleren, maar deze lijkt te kloppen wanneer wordt gekeken naar de mate van overeenkomst in de tijdstippen waarop bewegingsartefacten in beide signalen voorkomen.

4.2 Aanbevelingen

Het verband tussen de myocardiale contractiliteit en de verandering in het QA-interval moet worden gevalideerd door een meetexperiment op te stellen, waarvoor de eerste stap het bedenken van een vast protocol is. Bij het vormgeven van vervolgonderzoek wordt aangeraden bij iedere patiënt eenzelfde meetmethode te gebruiken, zodat bij iedere patiënt nitroglycerine wordt toegediend en de fases gedurende dezelfde tijd worden gemeten. Zo worden de metingen van de verschillende patiënten binnen en tussen de drie groepen vergelijkbaarder en wordt het mogelijk ook in de presyncope fase de myocardiale contractiliteit te bepalen. Daarnaast wordt aangeraden de gemiddelde groepsleeftijd vergelijkbaar te maken en een power analyse uit te voeren voor de bepaling van de groeps groottes. Wat betreft de signalen zou het consistent gebruik van een protocol bij de beplakking van het ECG de signaalkwaliteit bevorderen, doordat de kans op artefacten kleiner wordt. Hiernaast kan men overwegen de precordiale of extremitetsafleiding van het ECG te gebruiken die de maximale uitslag van de Q-golf weergeeft. Dit verhoogt de precisie waarmee de Q-golven worden bepaald. Door gebruik te maken van tijdsmarkeringen in beide signalen wordt de synchronisatie van het ECG- en het bloeddruksignaal vereenvoudigd en kunnen fouten voorkomen worden, waardoor vervolgstappen in het onderzoek betrouwbaardere resultaten opleveren. De verwachting is dat er door het toepassen van de bovengenoemde aanbevelingen een vervolgonderzoek kan worden opgezet waarmee de contractiliteitsveranderingen in de presyncope fase onderzocht kunnen worden. De contractiliteit aan het begin van de sta-fase is bij de drie onderzoeksgroepen waarschijnlijk beïnvloed door de gemiddelde leeftijd van de patiënten, waardoor de verschillen gevonden in dit onderzoek wellicht lager zijn uitgevallen. De resultaten van eventueel vervolgonderzoek zullen hoogstwaarschijnlijk grotere verschillen aantonen tussen de groepen.

Hoofdstuk 5

Conclusie

De verwachting aan het begin van het onderzoek was dat er sprake zou zijn van een plotselinge verhoging in de ventriculaire contractiliteit gedurende de presyncope fase waardoor reflex syncope plaatsvindt. De resultaten geven aan dat patiënten uit de HUTT-reflex groep een significant lagere myocardiale contractiliteit hebben aan het begin van de sta-fase dan patiënten uit de HUTT-negatief groep, maar dat deze wel hoger is dan die van patiënten uit de HUTT-ortho groep. Verder onderzoek is noodzakelijk om de gevonden resultaten te onderschrijven, waarbij het van belang is dat eerst het verband tussen de myocardiale contractiliteit en de verandering in het QA-interval gevalideerd wordt aan de hand van een vast protocol. De vergelijkbaarheid van de verschillende patiëntengroepen kan verbeterd worden door bij iedere patiënt dezelfde meetmethode te hanteren, inclusief toediening van nitroglycerine en een gelijke duur van de metingen.

Bibliografie

- [1] Angel et al. Moya. Guidelines for the diagnosis and management of syncope (version 2009). *European Heart Journal*, 30(21):2631–2671, 2009.
- [2] L Hill. The Influence of the Force of Gravity on the Circulation of the Blood. *The Journal of physiology*, 18(1-2):15–53, 1895.
- [3] J Gert van Dijk, Roland D Thijs, David G Benditt, and Wouter Wieling. A guide to disorders causing transient loss of consciousness: focus on syncope. *Nature reviews. Neurology*, 5(8):438–48, August 2009.
- [4] Antonio Franco Folino, Giulia Russo, Alberto Porta, Gianfranco Buja, Sergio Cerutti, and Sabino Iliceto. Autonomic modulation and cardiac contractility in vasovagal syncope. *International Journal of Cardiology*, 139(3):248–253, 2010.
- [5] E. P. Sharpey-Schafer. Emergencies in general practice: syncope. *BMJ*, (1):506–509, 1956.
- [6] R. Mosqueda-Garcia, R. Furlan, J. T. MD, and R. Fernandez-Violante. The Elusive Pathophysiology of Neurally Mediated Syncope. *Circulation*, 102(23):2898–2906, December 2000.
- [7] J C Deharo, J P Peyre, T Chalvidan, X Thirion, M Valli, P Ritter, and P Djiane. Continuous monitoring of an endocardial index of myocardial contractility during head-up tilt test. *American heart journal*, 139(6):1022–30, June 2000.
- [8] Anusak Kijtaornrat. Indices of Myocardial Contractility. *Thai J Vet Med.*, 1(2):167–178, 2013.
- [9] O. Adeyemi, S. Roberts, J. Harris, H. West, S. Shome, and M. Dewhurst. QA interval as an indirect measure of cardiac contractility in the conscious telemeterised rat: Model optimisation and evaluation. *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*, 60(2):159–166, 2009.
- [10] D Cambridge and M V Whiting. Evaluation of the QA interval as an index of cardiac contractility in anaesthetised dogs: responses to changes in cardiac loading and heart rate., 1986.
- [11] D. M. Johnson, R. Geys, J. Lissens, and P. J. Guns. Drug-induced effects on cardiovascular function in pentobarbital anesthetized guinea-pigs: Invasive LVP measurements versus the QA interval. *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*, 66(2):152–159, 2012.

- [12] K. Norton, G. Iacono, and M. Vezina. Assessment of the pharmacological effects of inotropic drugs on left ventricular pressure and contractility: An evaluation of the QA interval as an indirect indicator of cardiac inotropism. *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*, 60(2):193–197, 2009.
- [13] Marieke van Beuningen. Werkwijze Syncope Rijnstate.
- [14] R D Thijs, W Wieling, and J G Van Dijk. Wegrakingen en de rol van de neuroloog. 112(5), 2011.
- [15] Marieke van Beuningen. Protocol syncope. 2014.
- [16] V.K. Murthy, T.M. Grove, G.a. Harvey, and L.J. Haywood. Clinical usefulness of ECG frequency spectrum analysis. *Proceedings of the Annual Symposium on Computer Application in Medical Care*, (2):610, 1978.
- [17] A Schlögl. Biosig Toolbox, 2014.
- [18] M. O. Fischer, R. Avram, I. Cârjaliu, M. Massetti, J. L. Gérard, J. L. Hanouz, and J. L. Fellahi. Non-invasive continuous arterial pressure and cardiac index monitoring with Nexfin after cardiac surgery. *British Journal of Anaesthesia*, 109(4):514–521, 2012.
- [19] Laura M Sipkens, Kaij Treskes, Karin Ariese-Beldman, Derk P Veerman, and Christa Boer. Application of Nexfin noninvasive beat-to-beat arterial blood pressure monitoring in autonomic function testing. *Blood pressure monitoring*, 16(5):246–251, 2011.
- [20] BMEYE. FrameInspector, 2009, V2.3.0.2.
- [21] F Urthaker and T N James. The effect of aging on ventricular contractile performance. 1978.
- [22] S E Harding, S M Jones, P O’Gara, F del Monte, G Vescovo, and P a Poole-Wilson. Isolated ventricular myocytes from failing and non-failing human heart; the relation of age and clinical status of patients to isoproterenol response. *Journal of molecular and cellular cardiology*, 24(5):549–564, 1992.
- [23] R. Renuka Nair and Preetha Nair. Age-dependent variation in contractility of adult cardiac myocytes. *International Journal of Biochemistry and Cell Biology*, 33(2):119–125, 2001.
- [24] Lysander W J Bogert and Johannes J van Lieshout. Non-invasive pulsatile arterial pressure and stroke volume changes from the human finger. *Experimental physiology*, 90(4):437–446, 2005.
- [25] John F Stover, Reto Stocker, Renato Lenherr, Thomas a Neff, Silvia R Cottini, Bernhard Zoller, and Markus Béchir. Noninvasive cardiac output and blood pressure monitoring cannot replace an invasive monitoring system in critically ill patients. *BMC anesthesiology*, 9:6, 2009.

Bijlage A

BMEYE Nexfin (HD)

De bloeddruk wordt continu en non-invasief gemeten aan de vinger door middel van een fotoplethysmograaf (BMEYE Nexfin, Amsterdam, Nederland). Een opblaasbare band, met daarin een infrarood laser en een detector, wordt om de vinger geplaatst. De druk in de band wordt continu aangepast aan de arteriële bloeddruk zodat het drukverschil over de wand van de band gelijk is aan nul en de arteriële bloeddruk constant gemeten wordt. Hoogteverschillen van de vinger ten opzichte van het hart worden door de Nexfin gecorrigeerd [18, 24]. De precisie en nauwkeurigheid voldoen aan de criteria van de Association for the Advancement of Medical Instrumentation voor HUTT-test [18, 19]. Bij situaties waarbij een hoge nauwkeurigheid vereist is, zoals op de Intensive Care, wordt echter nog steeds aangeraden conventionele technieken te verkiezen [25].