

Otonom Sinir Sistemi ve Aritmiler

Doç. Dr. M. Bülent ÖZİN

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara

ÖZET

Hem supraventriküler, hem de ventriküler aritmilerin oluşumunda, aritmiye zemin hazırlayan yapısal ortam ve tetikleyici faktörler kadar organizmanın o sırada içinde bulunduğu otonom denge de etkilidir. Her ne kadar çeşitli deneysel çalışmalarda otonom sinir sisteminin bu rolü detaylı olarak gösterilmişse de klinikte gözlenen aritmilerde, otonom sistemin durumunu belirleyebilecek basit ve hassas testlerin mevcut olmamasından dolayı, otonom etkiler gizli kalabilmektedir. Taşıaritmilerin oluşumundan sorumlu tutulan mekanizmalar olan anormal otomatisite, tetiklenmiş aktivite ve reentrinin oluşumunda özellikle sempatik sinir sisteminin rolü büyüktür.

Otonom sinir sistemi tarafından yoğun olarak inerve edilen sinüs ve atriyoventriküler düğümün aritminin vazgeçilmez bir parçası olarak yer aldığı birçok ritm bozukluğunda hem sempatik hem de parasempatik sinir sisteminin aritmilerin oluşumu, devamı, sonlanması ve önlenmesinde büyük etkinliği vardır. Ayrıca yapısal kalp hastalığı olan ya da olmayan bireylerde gelişen ciddi ventriküler aritmilerde ve ani ölümden otonom sinir sisteminin etkileri çeşitli tekniklerle gösterilmiştir. Otonom modülasyonun aritmilerin tedavisindeki etkinliği de özellikle beta blokerlerin yaygın kullanımıyla klinik uygulamaya da yansımıştır.

Anahtar kelimeler: Aritmiler, otonom sinir sistemi, sempatik sinir sistemi, parasempatik sinir sistemi

Temel olarak sempatik ve parasempatik sinir sistemlerinden oluşan otonom sinir sistemi, aritmilerin oluşumu, devamı ve sonlanmasında oldukça etkilidir. Otonom modülasyonun kolaylıkla yapılabildiği deneysel preparatlar ve hayvan deneylerinde bu etkinlik detaylı olarak araştırılabilmektedir. Ne var ki insanlarda sempatik ve parasempatik sinir sisteminin aktivasyon durumu, karşılıklı karmaşık etkileşimleri ve bu etkilerinin olası birçok değişik birleşimlerinin kalp ritmi üzerine etkilerini ayrıntılı olarak incelemek ya da değerlendirmek bugün için mümkün değildir. Bu nedenle birçok ritm bozukluğunda, otonom sinir sisteminin etkileri gözden kaçabilmektedir.

Alındığı tarih: 29 Nisan 1999 , revizyon 14 Eylül 1999
Yazışma adresi: Doç. Dr. M. Bülent Özin, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Ana Bilim Dalı, 12. sok. 7/5 Bahçelievler, 06490 Ankara
Tel: (0312) 212 0434 Faks: (0312) 439 2763

Aritmi mekanizmaları ve otonom sinir sistemi

Anormal otomatisite, tetiklenmiş aktivite ve reentri, taşıaritmilerin etiyopatogenezinden sorumlu tutulan temel mekanizmalardır:

Anormal otomatisite: Kalpte normal otomatisite, uyarı üreten hücrelerde (sinüs ve atriyoventriküler düğümler) aksiyon potansiyelinin 4. fazında kalsiyumun hücre içine girişi ile sağlanır. Katekolaminler, faz 4 depolarizasyon eğrisinin eğimini arttırarak bu hücrelerde spontan depolarizasyon hızını arttırarak sinüs taşikardisi ya da nodal taşikardilere yol açabilirler. Atriyal ya da ventriküler miyokard hücreleri ile His Purkinje sisteminin normal koşullarda yaratacakları spontan otomatisite oldukça düşük hızdadır. Ne var ki hücre içine Na girişi ile sağlanan bu otomatisite miyokard hasarı gibi durumlarda çok hızlanabilmektedir. Özellikle iskemi sırasında belirgin olan bu mekanizma akut miyokard infarktı sırasında ventriküler aritmilerin önemli bir bölümünden sorumlu tutulmaktadır (1-3). Çeşitli çalışmalarda iskemi sırasında sempatik sinir sisteminin uyarılmasının bu hücrelerde spontan depolarizasyon hızını belirgin olarak arttırdığı, beta blokerlerin ise depolarizasyon hızını azalttığı izlenmiştir (4,5).

Tetiklenmiş aktivite: Aksiyon potansiyelinin 3. (erken art depolarizasyonlar) ya da 4. fazında (geç art depolarizasyonlar) bazı durumlarda izlenen depolarizasyonlar çeşitli taşıaritmileri oluşturur. Klinikte gözlenen bazı ventrikül taşikardilerinden, özellikle "torsade de pointes" adı verilen polimorfik ventrikül taşikardisinin oluşmasında bu mekanizma sorumlu tutulmaktadır. Katekolamin infüzyonları ve stellat gangliyon stimülasyonu ile yapılan çalışmalarda sempatik uyarıların, hem erken, hem de geç art depolarizasyon sıklık ve amplitüdlerini arttırdığı ve aritmojenik olduğu gösterilmiştir (2, 6-8).

Reentri: İnsanlarda gözlenen aritmilerin çoğunluğundan reentri mekanizması sorumlu tutulmaktadır. Bir dokuda reentrinin gelişebilmesi için elektrofizyolojik karakteristikleri birbirinden farklı kapalı bir devre (reentri halkası) olması temel şarttır (Wolff -

Parkinson - White sendromu ve atriyoventriküler nodal reentran taşikardide olduğu gibi). İçinde canlı doku adacıkları bulunan eski infarkt alanları da reentri için uygun bir zemin teşkil eder. Reentri halkası bazen fonksiyonel olabilir. Abildskov ve arkadaşları miyokardın sempatik inervasyonunun homojen olmadığını, bu nedenle sempatik uyarıların, bazal durumda birbirine benzer elektrofizyolojik özellikleri olan hücrelerde bile, sadece bu nedenle uyarı ve ileti heterojenitesine yol açabileceğini göstermişlerdir (9). Bu heterojenite, özellikle iskemi varlığında çok belirgin olmaktadır (10). Ayrıca sempatik uyarıların refrakterlik dağılımını da artırarak reentri gelişimine zemin hazırlayabileceği gösterilmiştir (11).

Aritmilerin oluşumundan iki temel faktör sorumlu tutulmaktadır: 1) Aritmiye zemin hazırlayan ortam, 2) Tetikleyici faktörler. Oldukça basit olan bu görüşe göre, uygun bir zemin varlığında tetikleyici faktörler aritmileri başlatır. Ne var ki birçok aritminin oluşumu bu iki temel faktörle açıklanamayacak kadar karmaşıktır. Aynı zamanlamada gelen ve aynı yerden köken alan ventriküler erken atımlar bazen hiçbir şey yapmazken, bazen ventrikül taşikardisi ya da ventrikül fibrilasyonu gibi aritmilerin tetikleyicisi olabilirler. Bu bulgu taşikardi oluşumunda başka faktörlerin de rol oynadığının bir kanıtıdır. Bu açıdan bakıldığında hemen tüm ciddi ritm bozuklarını açıklamak için üçüncü bir faktöre gereksinim vardır ki bu faktör de otonom sinir sistemi etkileridir. Otonom sinir sistemi bazı durumlarda aritmiye zemin hazırlayan ortamı, bazı durumlarda tetikleyici faktörleri etkileyerek rol oynar.

Deneysel çalışmalarda otonom sinir sistemi - aritmi ilişkileri

Birçok hayvan çalışmalarında otonom sinir sistemi ile ciddi ventriküler aritmiler ve ani ölüm arasında önemli ilişkiler gözlenmiştir. Santral sinir sisteminin değişik bölgelerinin stimülasyonunun ventrikül fibrilasyonuna yol açtığı uzun zamandan beri bilinmektedir (12-14). Bu bölgelerden en hassası olan hipotalamusun uyarılmasının santral sempatik aktivasyona neden olarak fibrilasyona yol açtığı, kardiyak sempatektomi ya da beta blokerler ile bu etkinin önlenildiği gösterilmiştir (15).

Sempatik uyarı köpeklerde bazal durumda ventrikül fibrilasyonu eşiğini düşürmektedir (16). Bu etkinin, sempatik etkinin yarattığı kronotropik ya da hemodi-

namik değişikliklerden bağımsız olduğu ve kardiyak sempatik denervasyon ile beta blokerlerle önlenileceği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (16-19). Vagal uyarı ise tam tersi etkide bulunarak ventrikül fibrilasyonu eşiğini yükseltmektedir (20). İskemi varlığındaki sempatik uyarı ise deney hayvanlarında ventrikül fibrilasyonuna yol açmaktadır. Euler ve arkadaşları (21) ile Axelrod ve arkadaşları (22) köpeklerde koroner damarların bağlanmasını takibeden 1 - 2 dakika içerisinde ventrikül fibrilasyon eşiğinin belirgin olarak düştüğünü izlemişlerdir. Onyangi ve arkadaşları iskemik dokuda beta reseptör sayısının arttığını ve siklik adenozin monofosfat düzeylerinin yükseldiğini bildirmişlerdir (23). Başka bir çalışmada ise bir koroner arterin bağlanmasından sonra kardiyak sempatik uyarı sıklığının belirgin olarak arttığı ve bunun ventrikül fibrilasyonu eşiğinin düşmesine paralel olduğu belirlenmiştir (24). Bu çalışmalarda cerrahi sempatektomi, beta bloker ajanlar ya da katekolamin geri alımını önleyen heksametonyum ventrikül fibrilasyon eşiğindeki bu düşmeyi ortadan kaldırmaktadır (23,24).

Inoue ve Zipes infarkt sonrası ventriküler aritmilerde sempatik sinir sisteminin rolünü incelemişlerdir (25). Bu çalışmalardan birinde köpeklerde transmural bir infarktın bölgesel sempatik sinirleri de zedelediği, bunun infarkt distalinde denervasyona neden olduğu, katekolamin infüzyonunun denerve olan bölgede denervasyon aşırı duyarlılığına bağlı olarak refrakter periyotlarda diğer bölgelerden daha abartılı bir düşmeye neden olduğu gösterilmiş ve insanlarda da infarkt sonrası gelişen bazı ventrikül taşikardilerinde bu mekanizmanın da rol oynayabileceği düşünülmüştür (25).

Psikolojik stresin de sempatik sinir sistemi aracılığıyla ventriküler aritmilerin gelişmesinde rol oynadığı düşünülmektedir. Köpekler ve domuzlarda yapılan birçok çalışmada, hayvanlarda yaratılan stresin ventrikül fibrilasyonu eşiğini düşürdüğü, bu etkinin koroner iskemi varlığında çok daha belirgin olduğu ve beta blokerlerle önlenileceği gösterilmiştir (26-28). Bu örneklerden görüldüğü üzere deneysel çalışmaların tümü otonom sinir sisteminin aritmi oluşumunda çok önemli bir rolü olduğunu göstermektedir.

Otonom sinir sistemini değerlendirme yöntemleri

Otonom sinir sisteminin aritmiler üzerine etkilerinde

klınkte bazı testlerden faydalanılmaya çalışılmaktadır:

1) *Ambulatuvar EKG izlemi (Holter)*: Holter monitörizasyonu, bugün klinik olarak aritmilerin tanısında ve takibinde yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. Bu yöntemle esas olarak aritmi oluşumundaki temel faktörlerden tetikleiyici faktörler (atriyal ya da ventriküler erken vuruların sayısal ve niteliksel özellikleri) değerlendirilebilir. Bunun yanısıra Holter kayıtlarından otonom sinir sisteminin durumu hakkında da bazı ipuçları edinilebilir. Aritmilerin yalnızca gündüz vakitlerinde ve kalp hızı yüksekken olması bunların adrenerjik bağımlı olduğunu düşündürürken yalnızca kalp hızının düşük olduğu zamanlarda olması vagal etkilerin katkısı hakkında fikir verebilir.

2) *Elektrofizyolojik çalışma*: Elektrofizyolojik çalışma ve programlı stimülasyon ile aritmiye zemin hazırlayan ortamın değerlendirilmesi (indüklenebilir taşikardi varlığı) amaçlanır. Her ne kadar bu çalışmalarda bazen otonomik modülasyonlar yapılarak oluşan değişiklikler değerlendirilmeye çalışılırsa da bu test aritmi oluşumundaki dinamik faktörleri değerlendirmede oldukça yetersiz kalmaktadır.

3) *Kalp hızı değişkenliği*: Genellikle Holter kayıtlarından RR aralıkları ve bunların değişiminin bilgisayar yardımı ile incelenmesiyle elde edilen kalp hızı değişkenliği parametreleri otonom sinir sisteminin özellikle parasempatik kolunun sinüs düğümü üzerine etkilerinin değerlendirilebildiği bir tanı yöntemidir. Bu tekniğin en önemli avantajlarından biri, kayıt boyunca değişik zaman aralıklarında da kalp hızı değişkenliğinin ölçülerek otonom etkilerin dinamiği hakkında da fikir verebilmesidir. Ne var ki bu yöntem de sempatik etkinliğin ya da her iki sistemin karşılıklı etkileşimlerinin değerlendirilmesinde yetersiz kalabilmektedir.

4) *Barorefleks duyarlılığı*: Genellikle kalp hızı değişkenliği ile paralel sonuçlar veren bu yöntem uygulanım zorluğu nedeniyle klinikte yaygın kullanılmamaktadır.

Otonom sinir sistemi ve atriyal aritmiler

Hem sinüs düğümü hem de atriyoventrikler düğüm otonom sinirler tarafından yaygın olarak inerve edilirler. Her iki düğümdeki hücrelerin elektrofizyolojik özellikleri - uyarı çıkış ve ileti hızları - oldukça önemli oranda otonom uyarılardan etkilenir. Bu ne-

denle oluşumu ya da devamı için bu iki yapıdan herhangi birine gereksinimi olan tüm supraventriküler aritmilerde otonom sinir sistemi etkileri belirgindir. Normal bireylerde ve çeşitli yapısal kalp hastalıklarında kalp hızı, otonom sinir sistemi tarafından belirlenir. Sinüs taşikardisi, sinüs bradikardisi, sinüs düğümü reentran taşikardi, atriyoventriküler nodal reentran taşikardi, aksesuar yolların da rol aldığı atriyoventriküler resiprok taşikardi, nodal taşikardi otonom sinir sistemi etkilerinin belirgin olduğu aritmilerdir. Burada bahsedilen paroksizmal supraventriküler taşikardilerin çoğunda da taşikardiyi sonlandırmak için yapılması gereken ilk girişimin karotid sinüs stimülasyonu ya da Valsalva manevrası gibi parasempatik tonun artırılmasına yönelik girişimler olması otonom sistemin ne denli etkili olduğunu göstermektedir. Ayrıca klinikte nadir gözlenen bir aritmi olan kaotik atriyal taşikardinin de sempatik stimülasyona bağlı olduğu uzun süredir kabul edilmekte ve tedavisinde beta blokerler kullanılmaktadır.

Hem sempatik, hem parasempatik uyarılar atriyumlarda farklı mekanizmalarla fibrilasyona yol açabilir. İsooproterenol, atriyal miyositlerde aksiyon potansiyeli süresini kısaltırken, asetilkolin hem aksiyon potansiyeli süresini, hem de refrakter periyodları kısaltır ve hiperpolarizasyona neden olur (29,30). Bu etkiler özellikle yüksek kalp hızları ya da kısa aralıklı olarak gelen ekstrasistollerde atriyumlarda homojen olmayacağından her iki durumda da atriyal fibrilasyona eğilim artar. Vagal uyarılar genellikle makroreentri ile oluşan ritm bozukluklarına yol açarken, sempatik uyarılar mikroreentri, tetiklenmiş aktivite ve anormal otomatisite ile gelişen aritmilere neden olurlar (30). Vagal olarak gelişen atriyal fibrilasyon sıklıkla gece saatlerinde başlar, sempatik aktivitenin arttığı sabah saatlerinde sonlanır. Kural olarak ventikül cevabı yavaştır (30). Adrenerjik atriyal fibrilasyon, vagal atriyal fibrilasyondan daha nadir gözlenir. Ataklar genellikle sempatik aktivitenin yüksek olduğu gün ortası saatlerde ya da egzersizle başlar. Vagal atriyal fibrilasyonun aksine sıklıkla altta yatan yapısal bir kalp hastalığı vardır (30).

Nörokardiyojenik senkop, otonom sinir sistemi etkileri ile oluşan bradikardi, hipotansiyon ve senkopun çok tipik bir örneğidir. Bunlardan en sık gözlenen vazovagal senkopta kalbe olan venöz dönüşün azalması kalbin alt duvarındaki reseptörleri uyarır ve va-

gal aktivasyonla belirgin bradikardi ve/veya hipotansiyon gelişerek senkop ya da presenkop oluşur (31). Bazal sempatik tonusun yüksek olması bu durumun oluşumuna katkıda bulunur (31). Genel olarak yapısal kalp hastalığının bulunmadığı bu bireylerde yalnızca otonom sistem etkileri ile bazen sonuçları katastrofik olabilen senkoplar oluşmaktadır. Diğer nörokardiyojenik senkop türlerinde de değişik uyarılar (karotid sinüs hipersensitivitesinde karotid sinüse uygulanan baskı, mikturisyon senkopunda vb.) temel olarak vagus sinirinin rol aldığı bir dizi reaksiyon sonucunda bradikardi ve hipotansiyona neden olabilirler (32,33).

Otonom sinir sistemi ve ventriküler aritmiler

Otonom sinir sisteminin ventriküler aritmiler üzerine etkileri hem çeşitli kalp hastalıklarında, hem de belirgin bir yapısal kalp hastalığı olmayan bireylerde incelenmiştir.

Sağ ventrikül çıkımından köken olan ventrikül taşikardileri, yapısal kalp hastalığı saptanmayan bireylerde en sık gözlenen ventrikül taşikardisi türüdür (35). Tetiklenmiş aktivite sonucu olduğu düşünülen bu ventrikül taşikardileri tipik olarak sempatik tonus artışı ya da isoproterenol infüzyonu sırasında gözlenirler (35,36). Sempatik aktivite ile yakın ilişkili olduklarından tedavide beta blokerlerden olumlu sonuçlar alınmaktadır (36).

Sağ ventrikül çıkımından köken almayan idiopatik ventrikül taşikardilerinin de otonom sinir sistemi ile ilişkili olabileceğini gösteren kanıtlar da mevcuttur. Brodsky ve arkadaşları koroner arter hastalığı ya da ventrikül disfonksiyonu olmayan ventrikül taşikardili 35 hastayı incelemişler ve hastaları taşikardilerin diurnal varyasyonu, egzersiz testi, isoproterenol infüzyonu ve beta blokerlere akut cevap gibi bazı kriterler kullanarak adrenerjik yanıt açısından değerlendirmişlerdir (37). Bu hastalardan adrenerjik skoru yüksek olan ve bu nedenle aritmilerin gelişiminde sempatik sistem etkilerinin önemli olduğu düşünülen 15 hastanın uzun süreli beta bloker kullanımından belirgin yarar gördüğünü bildirmişlerdir (37).

Konjenital uzun QT sendromu, sempatik sinir sistemi etkilerinin en belirgin olduğu aritmilerdendir. Sağ ve sol stellat ganglionlardan gelen sempatik uyarılardaki dengesizlik bu hastalardaki aritmilerin en

önemli nedenlerinden biri olduğu kabul edilmektedir (38). Korku, sürpriz gibi sempatik sinir sisteminin aktivasyonuna yol açan duygulanımların ciddi ventriküler aritmilere yol açtığı bu sendromun tedavisinde stellat ganglion ablasyonu ve beta blokerler başarıyla kullanılmaktadır (38, 39).

Parasempatik sinir sistemi de bazen belirgin yapısal kalp hastalığı olmayan bireylerde ciddi ventriküler aritmilere yol açabilmektedir. 1992 yılında Pedro ve Josep Brugada'nın tanımladığı, sağ dal bloku, V₁ - V₃ derivasyonlarında ST segment yüksekliği ve T dalgası negatifliği olan kişilerde gözlenen idiopatik ventrikül fibrilasyonu, hastane dışı resüsitasyonların %1'ini oluşturmaktadır (40,41). Miyazaki ve arkadaşları bu sendromdaki ST değişikliklerinin beta adrenerjik stimülasyon ve alfa adrenerjik blokaj ile normale döndürebildiğini göstermişlerdir (42). Kasanuki ve arkadaşları ise vagal aktivitenin bu hastalarda ST değişikliklerini ve ventrikül fibrilasyonuna yatkınlığı arttırdığını göstermişlerdir (41).

Belirgin yapısal kalp hastalığı olmayan bireylerde olduğu gibi koroner arter hastalığı başta olmak üzere birçok yapısal kalp hastalığında özellikle sempatik sinir sisteminin çeşitli ventriküler aritmilerin gelişiminde rolü olduğunu düşündüren kanıtlar mevcuttur.

Pozzati ve arkadaşları koroner arter hastalığı olan ve akut iskemiye düşündüren ST değişiklikleri sonrası ani ölüm gelişen 8 hastanın Holter kayıtlarını incelemişler ve terminal olaydan hemen önce kalp hızının belirgin olarak azaldığını izlemişlerdir (43). Bu çalışmada kontrol olarak alınan ve ciddi bir ventriküler artimi oluşmadan ST segment değişikliği olan 20 hastada ise ST segment değişikliği sırasındaki kalp hızı değişkenliğinin ani ölüm gelişenlere göre belirgin olarak yüksek olduğunu izlemişlerdir. Araştırmacılar, bu sonucun iskemi sırasında gelişen geçici bir sempatovagal dengesizliğin ani ölüme yol açması şeklinde yorumlanabileceğine dikkati çekmişlerdir (43). Benzer şekilde Leclercq ve arkadaşları primer ventrikül fibrilasyonu gelişen 12 hasta ile ventrikül fibrilasyonuna dönüşen ventrikül taşikardisi oluşan 37 hastanın Holter kayıtlarında aritmi öncesi dönemi kalp hızı değişkenliği ile incelemişlerdir (44). İncelenen olgulardan aritmi başlangıcının bir duraklama ile ilgili olmadığı 27'sinde kalp hızının aritmiden önce belirgin olarak arttığı ve kalp hızı değişkenliğinin azaldığı izlenmiştir (44). Meredith ve arkadaşları,

hastane dışında ventrikül taşikardisi ya da fibrilasyonu gelişen 12 hastada genel sempatik sistem aktivasyonunu ve kardiyak sempatik sistem aktivasyonunu gösteren total ve kardiyak norepinefrin plazmaya dökülme hızını ölçmüşlerdir (45). Total norepinefrin dökülme hızının hastalarda kontrollere göre %80, kardiyak norepinefrin dökülme hızının ise %450 daha fazla olduğunu göstermişler ve bu sonucu bu hastalarda gelişen ventriküler aritmilerin kardiyak sempatik aktivasyona bağlı olarak geliştiği şeklinde yorumlamışlardır (45).

Akut miyokard infarktı sonrası 1284 hastayı içeren çok merkezli ATRAMI çalışmasında kalp hızı değişkenliği ve barorefleks duyarlılığı ile değerlendirilen vagal reflekslerin sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonundan bağımsız, çok önemli bir prognostik belirleyici olduğu saptanmıştır (46).

Yapısal her tür kalp hastalığı aritmiye zemin hazırlayan bir ortam oluşturabilir. Birçok kalp hastalığında miyokard dokusu hasara uğrar. Ancak bu hasarın miyokarda dağılımı hiçbir zaman homojen olmaz. Oluşan doku hasarı ve özellikle bu hasarın heterojen olması hastalarda gözlenen ritim bozukluklarının en önemli nedenlerindedir. Douglas Zipes ve grubu tarafından bu konuda yapılan araştırmalarda ventriküler taşikardisi olan ve koroner arter hastalığı, kardiyomyopati ve sol ventrikül hipertrofisi gibi çeşitli yapısal kalp hastalıkları olan bireylerde metaiyodobenzilguanidin sintigrafisi ile canlı miyokard bölgelerinde bölgesel sempatik denervasyon saptanmış, ventrikül taşikardisi olmayan aynı grup hastalarda böyle bir bulguya rastlanmamıştır (47,48). Araştırmacılar bu sonuçlarla kardiyak sempatik uyarıların non homojen olmasının bu hastalarda ventriküler aritmilerden sorumlu olduğunu düşünmüşlerdir.

Psikolojik stresin de otonom sinir sistemi aracılığıyla ventriküler aritmi gelişimini kolaylaştırabileceği düşünülmektedir Reich ve arkadaşları ani ölüm gelişen ve resüsite edilen 122 hastayı psikolojik açıdan incelemişler ve bunların 26'sında aritmi öncesi 24 saatlik dönemde önemli bir psikolojik olay olduğunu saptamışlardır (49). Bu hastalar, diğerleri ile karşılaştırıldıklarında emosyonel olarak daha dengesiz oldukları, ve kalp hastalıklarının daha hafif olduğu izlenmiş; bu nedenle bu hastalarda gelişen aritmilerde otonom sinir sisteminin rolünün daha belirgin olduğu düşünülmüştür.

Otonom modülasyonun antiaritmik etkinliği

Otonom sinir sisteminin aritmiler üzerindeki etkilerinin en önemli kanıtlarından biri beta blokerlerin antiaritmik etkinliğidir. Gerçekte Vaughn - Williams sınıflamasına göre Sınıf II antiaritmik olarak kabul edilen beta blokerler, hemen her tip supraventriküler ve ventriküler taşikardilerde etkin ajanlardır. Çoğunluğu ventrikül taşikardisi ya da fibrilasyonu sonucu oluşan ani ölümlerin de beta blokerlerle %32 - 50 arasında azaltılabilmesi de bu aritmilerin sempatik sinir sistemi ile ne kadar ilişkili olduklarını göstermektedir (50).

Steinbeck ve arkadaşları semptomatik, uzamış ventriküler taşikardileri olan 170 hastayı ampirik beta blokerler ve elektrofizyolojik çalışmalarla belirlenen antiaritmik tedavi şeklinde iki gruba randomize ederek izlemişler ve mortalite açısından gruplar arasında bir fark saptamamışlardır (51). Bu alanda yapılan ilginç bir çalışmada CAST çalışmasını yıllar sonra farklı bir bakış açısı ile yeniden analiz eden Kennedy ve arkadaşları, bu çalışmada beta bloker alan hastaların mortalitesinin daha az olduğunu izlemişlerdir (52). Bu analize göre ejeksiyon fraksiyonu %40'ın altında olan grupta en iyi yaşam plasebo ve beta bloker alanlarda görülmekte, bu grubu antiaritmik ve beta bloker alanlar izlemektedir.

Sonuç olarak otonom sinir sistemini birçok komponenti çeşitli aritmilerin oluşumu, devamı, sonlanması ya da önlenmesinde oldukça etkilidir. Bu sistemin karmaşık yapısını, hem kesitsel, hem de sürekli değişen bir parametre olarak ölçebilecek basit testlerin olmaması nedeniyle günlük klinik uygulamada çoğu kez otonom sinir sistemi ile aritmilerin ilişkisi çok fazla dikkate alınmamaktadır. Bu konuda devam eden birçok çalışma ile, çok yakın bir gelecekte olmasa bile, otonom modülasyon antiaritmik tedavide bugünkünden çok daha önemli bir rol üstlenecektir.

KAYNAKLAR

1. Lazzara R, El-Sherif N, Scherlag BJ: Electrophysiological properties of canine Purkinje cells in one day old myocardial infarction. *Circ Res* 1973;33:722-34
2. Kimura S, Bassett AL, Kohya T, Kozlovskis PL, Myerberg RJ: Automaticity, triggered activity and responses to adrenergic stimulation in cat subendocardial Purkinje fibers after healing of myocardial infarction. *Circulation* 1987;75:651-60

3. **Marec H, Pangman KH, Danilo P, Rosen MR:** An evaluation of automaticity and triggered activity in the canine heart one to four days after myocardial infarction. *Circulation* 1985;71:1224-36
4. **Martins JB:** Autonomic control of ventricular tachycardia-sympathetic neural influences in spontaneous tachycardia 24 hours after coronary occlusion. *Circulation* 1985;72:933-42
5. **Cameron JS, Han J:** Effects of epinephrin on automaticity and the incidence of arrhythmia in Purkinje fibers surviving myocardial infarction. *J Pharmacol Exp Ther* 1982;223:573-9
6. **Priori SG, Mantica M, Schwartz PJ:** Delayed afterdepolarizations elicited in vivo by left stellate ganglion stimulation. *Circulation* 1988;78:178-85
7. **Surawicz B:** Electrophysiologic substrates of torsade des pointes: Dispersion of repolarization or early afterdepolarizations. *J Am Coll Cardiol* 1989;14:172-84
8. **Ben-David J, Zipes DP:** Differential responses to right and left ansac subclavian stimulation of early afterpotentials and ventricular tachycardia induced by cesium in dogs. *Circulation* 1988;78:1241-50
9. **Abildskov JA:** Neural mechanisms involved in the regulation of ventricular repolarization. *Eur Heart J* 1985;6(Suppl D):31-9
10. **Bhagat BD, Rao DS, Dhalli NS:** Role of catecholamines in the genesis of arrhythmias. *Adv Myocardial* 1980;2:117-32
11. **Janse MJ, Opthof T, Ramdus Misier AR, Vermeulen JT, Frank RGT, Van Capelle FJL:** Sympathetic stimulation causes inhomogeneity in ventricular refractoriness. *N Trends Arrhythmia* 1990;6:177-82
12. **Levy AG:** The exciting cause of ventricular fibrillation in animals under chloroform anesthesia. *Heart* 1912;4:319-34
13. **Verrier RL, Calvert A, Lown B:** Effect of posterior hypothalamic stimulation on the ventricular fibrillation threshold. *Am J Physiol* 1975;225:923-7
14. **Hockman LH, Mauck HP, Hoff EC:** ECG changes resulting from cerebral stimulation: A spectrum of ventricular arrhythmias of sympathetic origin. *Am Heart J* 1966;71:695-700
15. **Manning JM, Cotton MDV:** Mechanisms of cardiac arrhythmias induced by diencephalic stimulation. *Am J Physiol* 1962;203:1120-4
16. **Han J, Garcia De Jalon P, Moe GK:** Adrenergic effects on ventricular vulnerability. *Circ Res* 1964;14:516-24
17. **Harris AS, Otero H, Bocage AJ:** The induction of arrhythmia by sympathetic activity before and after occlusion of a coronary artery in the canine heart. *J Electrophysiol* 1971;4:34-43
18. **Kopia GA, Lucchesi BR:** Antifibrillatory action of bretylium. Role of sympathetic nervous system. *Pharmacology* 1987;34:37-47
19. **Schwartz PJ, Stone HL, Brown AM:** Effects of unilateral stellate ganglion blockade on the arrhythmia associated with coronary occlusion. *Am Heart J* 1976;92:589-99
20. **Corr PB, Gillis RA:** Role of the vagus nerves in the cardiovascular changes induced by coronary occlusion. *Circulation* 1974;49:86-97
21. **Euler DE, Nattel S, Spear JF, Moore EN, Scanlon PJ:** Effect of sympathetic tone on ventricular arrhythmia during circumflex coronary occlusion. *Am J Physiol* 1985;249:H1045-50
22. **Axelrod PJ, Verrier RL, Lown B:** Vulnerability to ventricular fibrillation during acute coronary occlusion and release. *Am J Cardiol* 1975;36:776-82
23. **Onyangi M, Matsumori Y, Iwasaki T:** Beta adrenergic receptors in ischemic and non-ischemic myocardium: Relation to ventricular fibrillation and effects of pretreatment with propranolol and hexamethonium. *J Cardiovasc Pharmacol* 1988;11:107-14
24. **Lombardi F, Verrier RL, Lown B:** Relationship between sympathetic neural activity and coronary dynamics and vulnerability to ventricular fibrillation during myocardial ischemia and reperfusion. *Am Heart J* 1983;105:958-65
25. **Inoue H, Zipes DP:** Results of sympathetic denervation in the canine heart. Hypersensitivity that may be arrhythmogenic. *Circulation* 1987;75:877-87
26. **Lown B, Verrier RL, Corbalan R:** Psychological stress and threshold for repetitive ventricular response. *Science* 1973;182:834-6
27. **Matta RJ, Lawler JE, Lown B:** Ventricular instability in the conscious dog: Effects of psychological stress and beta adrenergic blockade. *Am J Cardiol* 1976;38:594-8
28. **Skinner JE, Lie JE, Entman MC:** Modification of ventricular fibrillation latency following coronary artery occlusion in the conscious pig: The effect of psychological stress and beta adrenergic blockade. *Circulation* 1975;51:656-67
29. **Zipes DP, Mihalick MJ, Robbins GT:** Effect of selective vagal and stellate ganglion stimulation on atrial refractoriness in man. *Am J Cardiol* 1983;51:96-100
30. **Coumel P:** Autonomic influences in atrial tachyarrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1996;7:999-1007
31. **Abboud FM:** Neurocardiogenic syncope. *N Engl J Med* 1993;15:117-21
32. **Strasberg B, Sagie A, Erdman S et al:** Carotid sinus hypersensitivity and the carotid sinus syndrome. *Prog Cardiovasc Dis* 1989;5:379-85
33. **Kapoor WN, Peterson J, Karpf M:** Micturition syncope. *JAMA* 1985;153:796-801
34. **Lemery R, Brugada P, Della Bella P, Dugernier T, Van Den Dool A, Wellens HJJ:** Nonschemic ventricular tachycardia: Clinical course and long term follow up in patients without clinically overt heart disease. *Circulation* 1989;79:990-9

35. **Sung RJ, Shapiro WA, Shen EN, Morady F:** Effects of verapamil on ventricular tachycardias possibly caused by reentry, automaticity and triggered activity. *J Clin Invest* 1983;72:350-60
36. **Mont L, Seixas T, Brugada P, et al:** The electrocardiographic, clinical and electrophysiologic spectrum of idiopathic monomorphic ventricular tachycardia. *Am Heart J* 1992;124:746-53
37. **Brodsky MA, Orlov MV, Allen BJ, Orlov YSK, Wolff L, Winters R:** Clinical assessment of adrenergic tone and responsiveness to beta blocker therapy in patients with symptomatic ventricular tachycardia and no apparent structural heart disease. *Am Heart J* 1996;131:51-8
38. **Schwartz PJ:** The idiopathic long QT syndrome: Progress and questions. *Am Heart J* 1985;109:399-411
39. **Wellens HJJ, Vermeulen A, Durrer D:** Ventricular fibrillation occurring in arousal from sleep by auditory stimuli. *Circulation* 1972;46:661-5
40. **Brugada P, Brugada J:** Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome. A multicenter report. *J Am Coll Cardiol* 1992;15:1391-6
41. **Kasanuki H, Ohnishi S, Ohtuka M et al:** Idiopathic ventricular fibrillation induced with vagal activity in patients without obvious heart disease. *Circulation* 1997;95:2277-85
42. **Miyazaki T, Mitamura H, Miyoshi S, Soejima K, Aizawa Y, Ogawa S:** Autonomic and antiarrhythmic drug modulation of ST segment elevation in patients with Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:1061-70
43. **Pozzati A, Pancaldi LG, Pasquale GD, Pinelli G, Bugiardini R:** Transient sympathovagal imbalance triggers ischemic sudden death in patients undergoing electrocardiographic Holter monitoring. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:847-52
44. **Leclercq JF, Maisonblanche P, Cauchemez B, Coumel P:** Respective role of sympathetic tone and of cardiac pauses in the genesis of 62 cases of ventricular fibrillation recorded during Holter monitoring. *Eur Heart J* 1988;9:1276-83
45. **Meredith IT, Broughton A, Jennings GL, Esler MD:** Evidence of selective increase in cardiac sympathetic activity in patients with sustained ventricular arrhythmias. *N Engl J Med* 1991;325:618-24
46. **La Rovere MT, Bigger JT Jr, Marcus FI, Mortara A, Schwartz PJ:** Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators. *Lancet* 1998;341:478-84
47. **Mitrani RD, Klein LS, Miles WM et al:** Regional cardiac sympathetic denervation in patients with ventricular tachycardia in the absence of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:1344-53
48. **Stanton MS, Tuli MM, Radtke NL et al:** Regional sympathetic denervation after myocardial infarction in humans detected noninvasively using I-123-metaiodobenzylguanidine. *J Am Coll Cardiol* 1989;14:1519-26
49. **Reich P, DeSilva RA, Lown B, Murawski BJ:** Acute psychological disturbances preceding life-threatening ventricular arrhythmias. *JAMA* 1981;246:233-5
50. **Kendall MJ, Lynch KP, Hjalmarsen A, Kjekhus J:** Beta blockers and sudden death. *Ann Intern Med* 1995;123:358-67
51. **Steinbeck G, Andresen D, Bach P et al:** A comparison of electrophysiologically guided antiarrhythmic drug therapy with beta blocker therapy in patients with symptomatic, sustained ventricular tachyarrhythmias. *N Engl J Med* 1992;327:987-92
52. **Kennedy HL, Brooks MM, Barker AH et al:** Beta blocker therapy in the cardiac arrhythmia suppression trial. *Am J Cardiol* 1994;74:674-8