

Uloga indeksa barorefleksne osjetljivosti u dijagnostici sindroma posturalne ortostatske tahikardije

Pucić, Dunja

Master's thesis / Diplomski rad

2019

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:871149>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-06-19**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Dunja Pucić

**Uloga indeksa barorefleksne osjetljivosti
u dijagnostici sindroma posturalne
ortostatske tahikardije**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2019.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Dunja Pucić

**Uloga indeksa barorefleksne osjetljivosti
u dijagnostici sindroma posturalne
ortostatske tahikardije**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2019.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za neurologiju KBC-a Zagreb, pod vodstvom doc.dr.sc. Maria Habeka i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2018./2019.

Popis kratica

POTS – sindrom posturalne ortostatske tahikardije

BRSa – adrenergički indeks osjetljivosti baroreceptora

TTT – tilt-table test

H – hiperadrenergički tip

non-H – non-hiperadrenergički tip

NA – noradrenalin

A – adrenalin

AŽS – autonomni živčani sustav

VM – Valsalvin manevar

BAR – balansirani adrenergički odgovor (*engl.* balanced adrenergic response)

SAR – suprimirani adrenergički odgovor (*engl.* suppressed adrenergic response)

AAR – pojačani adrenergički odgovor (*engl.* augmented adrenergic response)

EDS – Ehlers-Danlosov sindrom

NET – transporter noradrenalina (*engl.* norepinephrine transporter)

MCAD – poremećaj aktivacije mastocita (*engl.* mast cell activation disorder)

CASS – *engl.* composite autonomic scoring scale

PRT – vrijeme oporavka krvnog tlaka (*engl.* pressure recovery time)

Sadržaj

Sažetak.....	
Summary.....	
Uvod.....	1
Hipoteza.....	8
Ciljevi rada.....	9
Ispitanici i metode.....	10
Rezultati.....	12
Rasprava.....	15
Zaključak.....	16
Zahvale.....	17
Literatura.....	18
Životopis.....	22

Sažetak

Uloga indeksa barorefleksne osjetljivosti u dijagnostici sindroma posturalne ortostatske tahikardije

Dunja Pucić

Uvod i ciljevi: Sindrom posturalne ortostatske tahikardije (POTS) je među najčešćim oblicima disautonomije u svijetu, koji smanjuje kvalitetu života bolesnika. Karakterizira ga porast pulsa $>30/\text{min}$ pri stajanju dužem od 10 minuta uz odsustvo ortostatske hipotenzije. Cilj ovog istraživanja bio je istražiti razlike u vrijednostima nestandardnih adrenergičkih indeksa osjetljivosti baroreceptora (α -BRSa, β -BRSa i BRSa1) između bolesnika i zdravih kontrola.

Metode: Ovo istraživanje uključivalo je 39 bolesnika s POTS-om i 51 zdravu kontrolu. Retrospektivnom analizom krivulja tlaka u odgovoru na Valsalvin manevar, dobiveni su BRSa indeksi koji su se zatim uspoređivali između skupina. Krivulje su podijeljene u tri skupine: BAR (bazični adrenergički odgovor), SAR (suprimirani adrenergički odgovor) i AAR (augmentirani adrenergički odgovor) te ih se također analiziralo. U skupini bolesnika s POTS-om, istražena je povezanost razine katekolamina u tilt-up testu s α -BRSa, β -BRSa i BRSa1 indeksima.

Rezultati: Pokazalo se da postoji statistički značajna razlika α -BRSa indeksa između zdravih i bolesnih ($p=0.004$). Osim toga pokazalo se da postoji razlika u razini noradrenalina između bolesnika H i non-H podtipa pri tilt-up testu, (2.152 ± 0.949 naspram 1.139 ± 0.501 ; $p=0.006$) u ležećem položaju i (5.140 ± 1.731 naspram 2.600 ± 0.511 ; $p=0.001$) u stajanju. Također između H i non-H skupina postoji razlika u vrijednosti BRSa1 indeksa (18.42 ± 13.40 naspram 33.13 ± 20.59 ; $p=0.04$). Također, u skupini bolesnika se pokazalo da postoji povezanost između indeksa, oblika krivulje i razine katekolamina.

Zaključak: Između bolesnika s POTS-om i zdravih kontrola postoji razlika u α -BRSa indeksu, što je posljedica nepravilnog hemodinamskog odgovora na VM i ukazuje na prisutnost poremećaja funkcije autonomnog živčanog sustava. Također, povišene razine katekolamina u krvi bolesnika s H tipom POTS-a objašnjavaju simptome koji su posljedica prenaplašene aktivnosti simpatikusa kod bolesnika

Ključne riječi: sindrom posturalne ortostatske tahikardije, disautonomija, indeksi barorefleksne osjetljivosti, Valsalvin manevar

Summary

The role of baroreflex sensitivity indices in diagnosing postural orthostatic tachycardia syndrome

Dunja Pucić

Background and aim: Postural orthostatic tachycardia syndrome (POTS) is one of the most common types of dysautonomia and orthostatic intolerance that has a negative effect on quality of life. Main clinical criterion for diagnosis is an increase in heart rate (HR) >30 bpm while standing for >10 minutes and the absence of orthostatic hypotension. The aim of the study was to determine the differences in nonstandard adrenergic baroreflex sensitivity indices between POTS patients and healthy controls.

Methods: This study included 39 POTS patients and 51 healthy controls. Baroreflex sensitivity indices were calculated via retrospective analysis of systolic blood pressure curves during the Valsalva maneuver (VM) and then compared between the groups. The curves were further divided into three groups: BAR (basic adrenergic response), SAR (suppressed adrenergic response) and AAR (augmented adrenergic response) and analysed. In POTS patients, levels of catecholamine were measured during the tilt-up test and correlation was established with α -BRSa, β -BRSa or BRSa1 indices.

Results: The results have shown that there was a significant difference in the α -BRSa index between the groups ($p=0.004$). In the POTS group there was a difference in noradrenaline levels found between hyperadrenergic type and non-hyperadrenergic type in both positions during tilt-up test: supine (2.152 ± 0.949 versus 1.139 ± 0.501 ; $p=0.006$) and standing (5.140 ± 1.731 versus 2.600 ± 0.511 ; $p=0.001$). The difference in the BRSa1 index between H and non-H groups was also detected (18.42 ± 13.40 versus 33.13 ± 20.59 $p=0.04$). Furthermore, a connection was drawn between indices, types of curves and catecholamine levels in the POTS group.

Conclusion: This research shows that there is a significant difference in the α -BRSa index, which is most likely due to irregular hemodynamic response to the VM as a result of a dysfunction in the autonomic nervous system. The increased levels of catecholamine can also explain why patients with hyperadrenergic type of POTS experience such exaggerated symptoms of sympathetic hyperstimulation.

Key words: postural orthostatic tachycardia syndrome, dysautonomia, baroreflex sensitivity indices, Valsalva maneuver

Uvod

Sindrom posturalne ortostatske tahikardije (POTS) je poremećaj autonomnog živčanog sustava koji je obilježen prekomjernim porastom pulsa u uspravnom položaju (1). Ova se bolest prvi put spominje 1871. godine kada Jacob Mendes Da Costa (1833.-1900. g.) opisuje sindrom u vojnika koji su sudjelovali u Američkom Građanskom ratu, odakle i naziv „vojničko srce“ ili Da Costin sindrom. Sindrom nalik na srčanu bolest, javljao se najčešće nakon infekcija gastrointestinalnog sustava, a uključivao je simptome poput umora, kratkoće daha, palpitacija, znojenja i boli u prsima koji su se pogoršavali prilikom stajanja (2). Najnoviju definiciju POTS-a izdalo je 2015. godine HRS (Heart Rhythm Society) prema kojem se POTS dijagnosticira kada pacijent u uspravnom stavu ima palpitacije, tremor, zamućenje vida, umor i teško podnošenje fizičkog napora. Glavni klinički kriterij je porast pulsa za $>30/\text{min}$ ($>40/\text{min}$ za osobe u dobi od 12-19 godina) tijekom *tilt table* testa (TTT) ili pri promjeni iz ležećeg u stojeći položaj, pod uvjetom da stajanje traje >10 minuta, uz izostanak ortostatske hipotenzije (koja je obilježena padom sistoličkog tlaka >20 mmHg ili dijastoličkog tlaka >10 mmHg unutar 3 minute od zauzimanja uspravnog položaja) (3). Puls u stajanju je uglavnom $\geq 120/\text{min}$ s većim porastom ujutro nego navečer. Simptomi su prisutni ≥ 6 mjeseci (4).

POTS je jedan od najčešćih oblika disautonomije. Prevalencija ove bolesti je 0,2-1% u razvijenim zemljama. Uglavnom se javlja u dobi od 15 do 45 godina, većinom zahvaća osobe ženskog spola (oko 80% svih pacijenata) (1), a velika pedijatrijska retrospektivna analiza ukazala je i na veću učestalost u bijelaca (94,1% svih pacijenata) (5). Epidemiološki je također bitno napomenuti da ova bolest korelira s pojavom kroničnog umora i depresije (6) što onda za posljedicu ima i značajno smanjenje kvalitete života i poslovne produktivnosti (7).

POTS je bolest raznolike etiologije kojima je zajednički patofiziološki ishod disregulacija normalnog baroreceptorskog odgovora. Naime pri ustajanju, djelovanjem gravitacijske sile krv „putuje“ prema dolje. Štoviše, unutar prve 2-3min, 500-800ml krvi (gotovo 10% ukupnog volumena i 25% volumena krvi iz toraksa) premješta se u donje dijelove tijela, osobito splahnjive i zdjelice organe te donje udove. Kod produljenog stajanja dolazi i do smanjenja volumena plazme uslijed transkapilarne difuzije. U zdravih osoba ove promjene prati podraživanje karotidnih i kardiopulmonalnih baroreceptora što uzrokuje simpatikusom stimulirano otpuštanje noradrenalina, a zbog toga dolazi do periferne vazokonstrikcije i porasta srčanog ritma. (8) Osim toga aktivira se „mišićna pumpa“ odnosno mišići abdomena i donjih udova se ciklički kontrahiraju i otpuštaju što doprinosi povratku venske krvi prema srcu (9). Neuroendokrino, dolazi do otpuštanja vazopresina, smanjene sekrecije atrijskog

natrijuretskog peptida i aktivacije renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS) (10). U osoba s POTS-om ovaj normalni refleks izostaje pa venski povrat ostaje smanjen, srčani minutni volumen i ejekcijska frakcija nisu normalizirani i puls je kompenzacijski povišen (11).

S obzirom na etiologiju, POTS možemo podijeliti u 5 podgrupa: primarni hiperadrenergički, neuropatski, hipovolemijski, POTS vezan uz hiperobilnost zglobova i imunološki-vezani (11).

Primarni hiperadrenergički podtip POTSa obilježen je značajno višom razinom katekolamina u ležanju i stajanju te povišeni puls i krvni tlak u odnosu na kontrole. Jedan mogući razlog povišenju ovih vrijednosti je poremećaj vagusa s posljedičnom prevagom simpatikusa što potkrepljuju istraživanja kojima se pokazalo da primjenom inhibitora acetilkolinesteraze (piridostigmina) dolazi do značajnog poboljšanja simptoma ortostatske tahikardije (12). Drugi razlog je povišenje tonusa simpatikusa u mirovanju. Uzrok koji dovodi do toga nije do kraja razjašnjen, ali kao jedna od mogućnosti navodi se mutacija gena za transporter noradrenalina (NET, eng. norepinephrine transporter). NET je presinaptički transporter odgovoran za uklanjanje oko 70% sinaptičkog noradrenalina. Sukladno ovom povišenju katekolamina, bolesnici često imaju simptome poput palpitacija, tahikardije, tremora i anksioznosti (13).

Neuropatski POTS je uzrokovan simpatičkom denervacijom donjih udova zbog čega izostaje kompenzatorna vazokonstrikcija u stajanju. Zbog toga dolazi do nakupljanja krvi i smanjenog venskog povrata (14). Postoje studije koje pokazuju da 50% osoba s ovim tipom POTS-a ima i distalnu sudomotornu neuropatiju, što je oblik neuropatije malih vlakana u kojem je vidljivo smanjeno podraživanje žlijezdi znojnice (15).

Hipovolemijski POTS je vjerojatno uzrokovan disregulacijom RAAS-a na što ukazuje podatak da kod ovih pacijenata ne dolazi do očekivanog povišenja renina i aldosterona u plazmi, dok angiotenzin II ostaje povišen zbog toga što se ne metabolizira normalno, a kao posljedica svega toga volumen plazme ostaje smanjen. U ovoj skupini primijećeno je i smanjenje hematokrita što dodatno pogoršava simptome (16).

POTS vezan uz hiperobilnost zglobova je usko povezan s Ehlers-Danlosovom sindromom (EDS). EDS je skupina nasljednih bolesti kojima je zajednički nazivnik poremećaj vezivnog tkiva i čiji se klinički spektar proteže od blage hiperelastičnosti zglobova i kože do životno ugrožavajućih vaskularnih komplikacija (17). Iako nije sasvim jasno koji je točan uzrok ovoj povezanosti, neka istraživanja pokazuju da 80% osoba s EDS-om ima POTS ili drugi oblik disautonomije s ili bez ortostatske hipotenzije i također da 18% osoba s POTS-om ima kriterije za dijagnozu EDS-a. Zbog mutacija koje dovode do poremećene strukture kolagena i elastina mijenja se popustljivost (eng. *compliance*) krvnih žila što ometa normalan protok krvi

i dovodi do razvoja simptoma POTS-a. Osim toga moguće je i da zbog poremećaja veziva u stijenci žila dolazi do oštećenja živčanih vlakana koja se u njoj nalaze što onda uzrokuje poremećenu hemodinamsku regulaciju (18).

Imunosno vezani POTS je podskupina u kojoj različitim imunološkim procesima dolazi do poremećaja u funkciji AŽS-a. U literaturi su opisani autoimunosni mehanizmi i sindrom aktivacije mastocita (MCADs, *eng. mast cell activation disorders*). Jedan od oblika autoimunosti nađen kod pacijenata s POTS-om je antiadrenergička autoimunost koja uključuje postojanje IgG antitijela na α 1- adrenergičke receptore te β 1 i β 2 adrenergičke receptore (19). U bolesnika su nađena i brojna druga protutijela poput antimuskarinskih (M2/3) receptora, antinuklearnih antitijela (ANA) i protutijela na N-tip acetilkolinških receptora (20). Poremećaji vezani uz MCAD su drugi oblik imunološkog poremećaja koji dovodi do simptoma POTS-a uslijed neprimjerene degranulacije mastocita s epizodama crvenjenja i tahikardije. MCAD je povezan i s EDS-om (21). Također POTS može biti vezan i uz multiplu sklerozu (22).

Glavni simptomi u POTS-u su ortostatski, a možemo ih podijeliti na srčane (palpitacije, neugoda u prsima, dispneja i nepodnošenje fizičkog napora) i ne-srčane (omaglica, glavobolja, ošamućenost, mučnina, drhtanje, slabost, umor te zamućen i tunnelski vid). Iako su presinkopa i ošamućenost česti u osoba s POTS-om, samo 30% njih ima nesvjesticu (23). Osim simptoma vezanih uz položaj, postoje i ne-ortostatski simptomi. U tu skupinu ubrajaju se kronični umor, poremećaji spavanja, pospanost, bol u zglobovima i hiperomobilnost zglobova te bol u mišićima. Simptomi vezani uz autonomnu disfunkciju su gastrointestinalni (abdominalna bol, mučnina, konstipacija i sindrom iritabilnog kolona), poremećaji mokrenja i abnormalna sudomotorna regulacija odnosno poremećaj znojenja (5,22). Pojavu simptoma vjerojatno precipitiraju akutni stresori poput trudnoće, operacije, virusne infekcije i traume. Od infektivnih bolesti koji su mogući otpinac pojavi bolesti u radovima se navode infekcija Epstein-Barrovim virusom i mononukleoza (18,6%), infekcije gornjeg dišnog sustava (18%) i gastroenteritis (11,4%) (5). U oko 50% bolesnika dolazi do diskoloracije i edema donjih udova, pojave osipa i Raynaudovog fenomena ili akrocijanoze. Od psihijatrijskih tegoba navode se anksioznost, depresija i poremećaji pamćenja (23). Ovdje je bitno napomenuti da porast srčanog ritma u ovih bolesnika ne korelira s pojavom anksioznosti (24).

Dijagnoza POTS-a uključuje uzimanje anamneze, fizikalni pregled, mjerenje pulsa i krvnog tlaka u stajanju, TTT, mjerenje katekolamina u plazmi i urinu te elektrokardiografiju (EKG). Diferencijalno dijagnostički u obzir treba uzeti: anemiju, srčanu bolest/aritmiju, bolest štitnjače, feokromocitom, bolest bubrega, šećernu bolest, diabetes insipidus, adrenalnu insuficijenciju, hiperkortizolizam, malignu bolest, kroničnu infekciju, plućnu emboliju,

centralnu disautonomiju i autoimunu bolest. Uz navedene pretrage, dodatno se mogu napraviti testovi za procjenu funkcije štitnjače, krvna slika, 24-satno Holter monitoriranje, ehokardiogram i ergometrija i druge pretrage, osobito ako postoji sumnja na kardiovaskularnu bolest (25).

Terapija POTS-a može biti nefarmakološka i farmakološka. Nefarmakološki pristup temelji se na izbjegavanju čimbenika koji uzrokuju pojavu simptoma (izlaganje visokim temperaturama, prestanak uzimanja lijekova koji interferiraju s ravnotežom tjelesnih tekućina poput diuretika i kontracepcijskih pilula), jačanje tonusa mišića potkoljenica i tonička kontrakcija mišića pri pojavi simptoma presinkope, pravilna hidratacija, upotreba kompresivnih čarapa, spavanje u sjedećem ili u povišenom položaju i tjelovježba za koju se pokazalo da utječe na normalizaciju barorefleksa (25,26). Farmakološka terapija je empirijska i simptomatska. Korisnima su se do sada pokazali fludrokortizon, midodrin i neselektivni β 2 antagonisti u niskim dozama (27–29). Pri akutnoj dekompenzaciji kod pacijenata koji ne reagiraju na terapiju preporučuje se intermitentna infuzija fiziološke otopine (30). Dodatno s obzirom na etiologiju postoje istraživanja koja pokazuju korisnost imunomodulacijske terapije, primjene eritropoetina, metilfenidata, piridostigmina, modafinila, oktreotida i antihistaminika (25).

POTS je povezan sa značajnim morbiditetom, no do danas nema dokaza o povećanom mortalitetu u bolesnika. Prognozu bolesti je teško procijeniti s obzirom na kompleksnost etiologije i patofizioloških mehanizama koji do nje dovode stoga je potrebno provesti daljnja istraživanja (25).

POTS je u osnovi povezan s disfunkcijom autonomnog živčanog sustava (AŽS). Funkcija AŽS-a se može ispitati na više načina, a kao jedna od glavnih dijagnostičkih metoda je kontinuirano mjerenje krvnog tlaka pri izvođenju Valsalvinog manevra (VM). Valsalvin manevar je prvi put opisan kao postupak izdisanja sa zatvorenim ustima i nosom prilikom čega dolazi do povišenja tlaka u dišnim putevima što se prenosi na bubnjić i na donje dišne putove. Postupak je opisao u djelu „De aura humana tractatus“ (Studija o ljudskom uhu), Antonio Maria Valsalva (1666.-1723. g.) talijanski anatom, kirurg, profesor, znanstvenik i humanitarac. Svrha postupka je bila procjena prohodnosti Eustahijeve tube i izbacivanje gnoja i stranih tijela. Zanimljivo je da postoje zapisi o tome da su postupak koristili arapski liječnici još u 11. stoljeću (31). Unatoč naizgled jednostavnom postupku, VM izaziva kompleksne kardiovaskularne i neurološke promjene koje inicira povišenje intratorakalnog i intraabdominalnog tlaka s posljedičnim promjenama krvnog tlaka (BP, eng. blood pressure) i pulsa. Zbog toga se, osim u otorinolaringologiji, koristi i kao jeftina, jednostavna i neinvazivna dijagnostička metoda za procjenu funkcije srca u kardiologiji i AŽS-a u neurologiji (32).

Postupak se danas izvodi tako da ispitanik nakon dubokog udaha izdiše zrak protiv otpora

koji najčešće pruža tuba spojena na manometar. Kako bi se omogućila konzistentnost rezultata i standardizacija mjerenja nužno je da ispitanik tlak na manometru održava pri 40 mmHg, a da sam izdisaj traje 15-20 sekundi. Pri tome se kontinuirano prate promjene tlaka i pulsa. Postupak se preporuča izvoditi tako da je ispitanik u ležećem položaju (33).

Eventualne neželjene posljedice izvođenja VM se mogu javiti kod bolesnika s koronarnom bolesti (bol u prsima, sinkopa, aritmija ili moždani udar), a kod pacijenata s autonomnom disfunkcijom može doći do prolaznog ventrikularnog aresta. Ostale moguće nuspojave uključuju krvarenje retine, glavobolju, omaglicu i mučninu zbog povišenog intrakranijalnog tlaka.

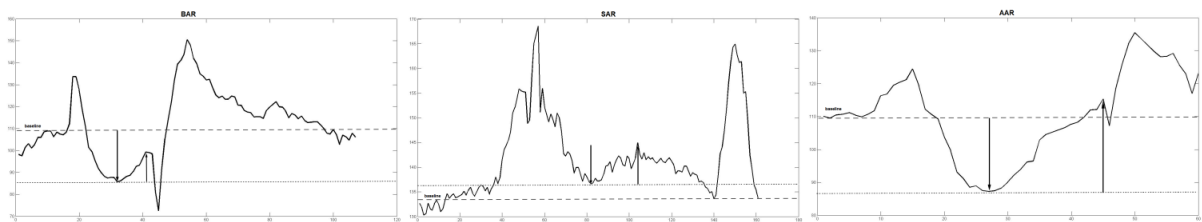
Fizološki događaji koje prati promjena tlaka prilikom izvođenja VM se mogu podijeliti u 4 faze. Faza I (početak ekspirija) – zbog forsiranja ekspirija protiv povišenog otpora protoku zraka u gornjim dišnim putovima dolazi do povećanja intratorakalnog i intraabdominalnog tlaka što uzrokuje povećanje tlaka u svim žilama toraksa i abdomena uključivo aortu, gornju i donju šuplju venu i srčane komore. Krv je potisnuta u periferne žile i to se očituje kao prvi porast tlaka uzrokovan mehanički, povećanim tlačnim opterećenjem. Faza II (produljeni ekspirij) – povišeni tlak u prsištu i trbušnoj šupljini usporava venski povrat srcu, venska krv je zadržana na periferiji što se klinički očituje kao distenzija jugularnih vena, a važan je znak pravilnog izvođenja manevra. Arterijski tlak se u ovoj fazi smanjuje zbog smanjenja završnog dijastoličkog i završnog sistoličkog volumena, srčanog minutnog volumena i udarnog volumena u lijevom ventrikulu. Tlak je u ovoj fazi iznad ili u razini vrijednosti prije manevra. Kod jako visokog intratorakalnog porasta tlaka (npr. kod podizanja utega i sviranja puhačkog instrumenta) zbog smanjenog arterijskog tlaka i povišenja venskog tlaka može doći do smanjenja cerebralne perfuzije što rezultira nesvjesticom, osobito u stajaćem položaju. Kasna faza II (oporavak tlaka) – smanjenje arterijskog i aortalnog tlaka (koje detektiraju baroreceptori) uzrokuje pojačanu aktivnost simpatikusa što onda dovodi do porasta sistemskog vaskularnog otpora i porasta krvnog tlaka iznad početne vrijednosti. U ovoj fazi također dolazi i do porasta pulsa što doprinosi porastu tlaka. Faza III (otpuštanje) – u trenutku kada forsirani ekspirij prestane dolazi do pada intratorakalnog tlaka na normalnu vrijednost. Arterijski tlak naglo pada, pri tome može doći do sinkope ili presinkope osobito pri izvođenju VM u stajanju. Zbog pada tlaka ponovo dolazi do pojačanja simpatičke aktivnosti i dodatnog porasta sistemskog vaskularnog otpora i pulsa. Faza IV (oporavak) – povećanim volumenom venske krvi rastu dijastolički volumen i ejekcijska frakcija što dovodi do povećanja udarnog volumena. Kao posljedica toga arterijski tlak se počinje vraćati na normalu. Osim toga žile su stisnute zbog djelovanja katekolamina iz prethodne faze koji još nisu „otplavljeni“ pa tlak raste i 20-40 mmHg iznad početne vrijednosti. Na kraju se posredstvom baroreceptora aktivira parasimpatikus i vrijednosti tlaka se spuštaju na

vrijednost izmjerenu prije VM-a.

Sumarno, vrijednosti tlaka koje se postižu u fazi I, ranoj fazi II i fazi III su posljedica mehaničkih promjena, a u kasnoj fazi II i fazi IV one su odraz srčane funkcije i autonomnih refleksa.

Kontinuiranim mjerenjem tlaka i srčane frekvencije dobivaju se krivulje ovisne o vremenu koje ih opisuju. Najrašireniji pristup analizi ovih krivulja je unutar izračunavanja CASS indeksa. CASS (eng. composite autonomic scoring scale) je bodovna skala za procjenu autonomne funkcije, a boduju se kvantitativni test sudomotornih aksona, ortostatski odgovor tlaka i pulsa na tilt, odgovor srčane frekvencije na duboko disanje, Valsalvin omjer, mjerenje krvnog tlaka u II i IV fazi VM-a, tilt i duboko disanje (34).

Uz CASS indeks, za procjenu kolinergičke komponente AŽS-a, mogu se koristiti i indeksi osjetljivosti baroreceptora (BRS). Indeks osjetljivost baroreceptora je kardiovaskularni marker koji omogućava kvantifikaciju i analizu prilagodljivosti organizma na hemodinamske promjene. BRS se sastoji od vagalne (BRSv) i adrenergičke (BRSa) komponente. Kako je VM metoda kojom se potiče i vagalna i adrenergička aktivnost, ona je idealna za kliničku detekciju kardiovaskularne i adrenergičke disfunkcije putem BRSa i BRSa1 indeksa. Vjerodostojnost upotrebe ovih indeksa je verificirana mikroneurografskim mjerenjem mišićne simpatičke aktivnosti (35). Glavni nedostatak ove metode je što je do sad utvrđeno da je primjenjiva samo na tipičan oblik krivulje odgovora na VM. Naime, pokazalo se da postoje tri tipa krivulje odgovora tlaka na VM (slika 1): balansirani adrenergički odgovor (BAR, eng. balanced adrenergic response; tip 1) kod kojeg se sistolički tlak spušta ispod početne razine u kasnoj fazi II i zatim u ju fazi IV prelazi ; suprimirani adrenergički odgovor (SAR, eng. suppressed adrenergic response; tip 2) kod kojeg sistolički tlak ne pada ispod početne razine niti u jednoj fazi te pojačani adrenergički odgovor (AAR, eng. augmented adrenergic response; tip3). Budući da za tipove 2 i 3 krivulja nije bilo moguće izračunati BRSa i BRSa1 indekse, Palamarchuk i sur. razvili su posebne indekse za procjenu alfa (α -BRS) i beta (β -BRS) komponente adrenergičkog odgovora. Pretpostavilo se kako bi ovi indeksi mogli koristiti u procjeni blage disfunkcije AŽS. Indeksi nisu primjenjivi na krivulje koje nemaju jasne 4 faze (npr. krivulja s platoom krvnog tlaka nakon faze I) (36).



Slika 1. Tri tipa krivulja odgovora sistoličkog tlaka na Valsalva manevar: balansirani autonomni odgovor (BAR), suprimirani autonomni odgovor (SAR) i pojačani autonomni odgovor (AAR). Slika je preuzeta od Habek i sur. (37)

Hipoteza

Glavna hipoteza ovog rada je kako postoji razlika u indeksima barorefleksne osjetljivosti i tipovima krivulja tlaka u hemodinamskom odgovoru na VM (BAR,SAR,AAR) kod bolesnika s POTS-om i zdravih ispitanika.

Ciljevi rada

Osnovni cilj ovog istraživanja je utvrditi postoji li razlika u BRSa indeksima (BRSa1, α -BRSa i β -BRSa) između bolesnika sa sindromom posturalne ortostatske tahikardije i zdravih ispitanika.

Specifični ciljevi istraživanja su:

1. Utvrditi postoji li razlika u tipovima krivulja između bolesnika s POTS-om i zdravih ispitanika
2. Utvrditi postoji li razlika u BRSa indeksima s obzirom na tip krivulje između bolesnika i zdravih kontrola
3. Utvrditi postoji li razlika BRSa indeksa između hiperadrenergičkog i non-hiperadrenergičkog oblika POTS-a
4. Korelirati koncentraciju katekolamina u serumu s BRSa indeksima
5. Utvrditi postoji li razlika u tipovima krivulja između hiperadrenergičkog i non-hiperadrenergičkog oblika POTS-a

Ispitanici i metode

Provedena je retrospektivna analiza podataka bolesnika s dijagnozom POTS-a i zdravih ispitanika, koji su prikupljeni u Laboratoriju za testiranje autonomnog živčanog sustava, Klinike za neurologiju, KBC-a Zagreb. POTS je dijagnosticiran prema internacionalnim smjernicama koje uključuju povišenje pulsa $>30/\text{min}$ ($>40/\text{min}$ za ljude u dobi od 12-19 godina) pri table tilt- testu (TTT) ili pri promjeni iz ležećeg položaja u stojeći pod uvjetom da stajanje traje >10 minuta, bez ortostatske hipotenzije (3).

U studiju su uključeni samo ispitanici kod kojih je bilo moguće analizirati krivulju odgovora tlaka i pulsa na VM. Sva testiranja provedena su koristeći Task Force Monitor (TFM) (CNSystems Medizintechnik AG, Austria).

Ispitanici su potpisali informirani pristanak, te ih se prije samog mjerenja upozorilo na to da ne konzumiraju duhanske proizvode, alkohol, kavu i ostala pića koja sadrže kofein. Također da na mjerenje ne dolaze natašte ili neposredno nakon velikog obroka i da budu dobro hidrirani.

Ispitanik se zatim legao na stol, na njega su se spojili odvodi za EKG, uređaj za kontinuirano mjerenje tlaka na treću falangu srednjeg prsta jedne ruke i manžeta za povremene korekcije mjerenja tlaka na drugu ruku. Kako bi se dobile ispravne početne (baseline) vrijednosti tlaka i pulsa ispitanik je mirovao 10 minuta. Nakon toga ispitanik je duboko udahnuo i započeo izdisati kroz usta na špricu s malim otvorom, spojenu na živin manometar. Pri tome je vrijednost na manometru održavao na 40mmHg kroz 15 sekundi. Nakon toga ispitanik je ponovo mirovao barem dvije minute do ponavljanja manevra dok se nisu dobile zadovoljavajuće krivulje.

Parametri očitavani s krivulje sistoličkog tlaka su: početna vrijednost (baseline) očitana unutar 30 sekundi prije manevra, najmanja vrijednost u fazi II u odnosu na baseline (A), najviša vrijednost u fazi II_L nakon A (C), najniža vrijednost u fazi III (B), razlika baselinea i točke C (D). Očitana su i dva vremena: vrijeme koje je prošlo od pada tlaka u fazi II do oporavka u fazi II_L (t) te vrijeme koje je prošlo od pada tlaka u fazi III do oporavka na baseline (PRT). Parametri su prikazani na slici 2.

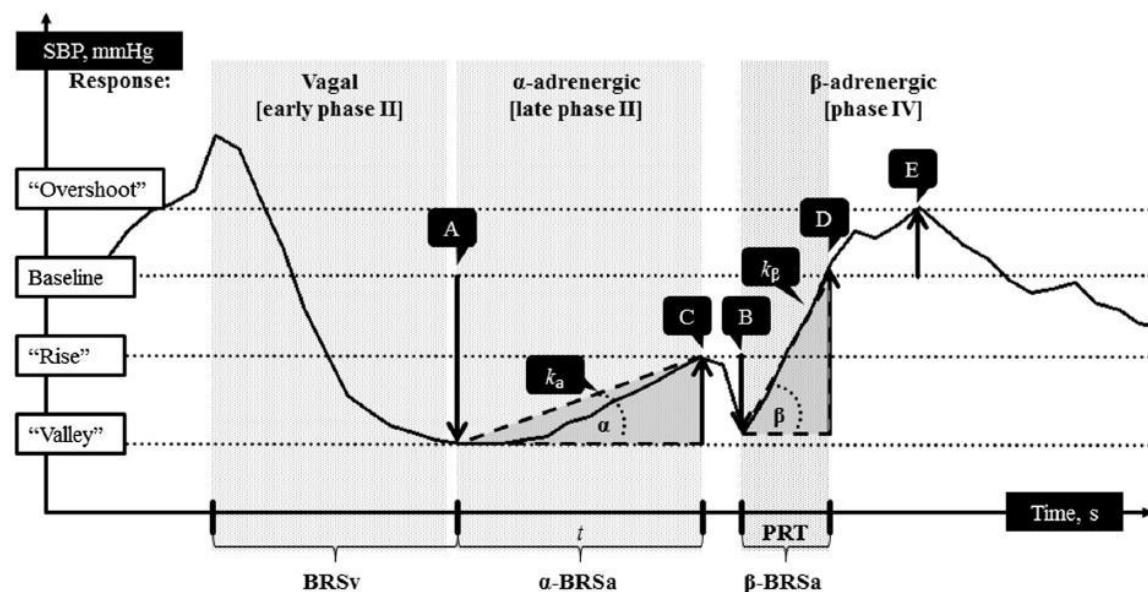
Kako je već opisano u uvodu, krivulje se mogu, s obzirom na hemodinamski odgovor, razvrstati u tri skupine. Krivulja balansiranog odgovora (BAR, balanced adrenergic response) u kojoj vrijednost tlaka tokom kasne faze II pada ispod početne vrijednosti i u IV fazi prelazi početnu vrijednost, zatim krivulja pojačanog odgovora (AAR, augmented adrenergic response) u kojoj nakon početnog pada tlaka do porasta i premašenja početne vrijednosti tlaka dolazi već u kasnoj fazi II i krivulja suprimiranog odgovora (SAR, suppressed adrenergic

response) u kojoj vrijednosti niti u jednom trenutku ne padnu ispod početne.

Iz krivulja se zatim računaju BRS indeksi i to prema formulama koje su predložili Palamarchuk i suradnici (35): $BRS_{\alpha} = (A + 0,75 \cdot B) / PRT$; $\alpha\text{-BRS}_{\alpha} = (t \cdot C) / k_{\alpha}$; $\beta\text{-BRS}_{\alpha} = (PRT \cdot D) / k_{\beta}$. Koeficijenti k_{α} i k_{β} računaju se po Pitagorinom poučku; $k_{\alpha} = \sqrt{(t^2 + C^2)}$ i $k_{\beta} = \sqrt{(PRT^2 + D^2)}$. Vrijednosti A, B, C, D, t i PRT su gore objašnjeni parametri koji se očitavaju iz krivulja.

Uzorci iz kojih se mjerila razina katekolamina uzeti su iz periferne vene nakon 10 min mirovanja, a vrijednosti adrenalina, noradrenalina i dopamina u uzorcima mjerene su tekućom kromatografijom visokog tlaka.

Kolmogorov-Smirnov test je primijenjen kako bi se utvrdila distribucija podataka. Razlike u distribuciji kvalitativnih varijabli određene su χ^2 testom, a razlike kvantitativnih varijabli određene su parametrijskim t-testom i neparametrijskim Mann-Whitney testom. Testiranje korelacija provedeno je Pearsonovim i Spearmanovim metodama korelacije. P vrijednosti manje od 0.05 smatrane su značajnim. Za statističku analizu korišten je program IBM SPSS, version 20.



Slika 2. Parametri za izračunavanje BRS indeksa na krivulji odgovora krvnog tlaka na Valsalvin pokus. A – vrijednost najvećeg pada sistoličkog tlaka u kasnoj fazi II u odnosu na osnovnu vrijednost; B - najniži pad tlaka u fazi III u odnosu na prethodni najveći porast iz kasne faze III (C); C - najveća vrijednost oporavka sistoličkog tlaka u kasnoj fazi II; D - oporavak sistoličkog tlaka za vrijeme PRT; t – vrijeme trajanja kasne faze II; PRT – vrijeme oporavka tlaka; k_{α} – korigirana hipotenuza za kut α ; k_{β} – korigirana hipotenuza za kut β ($k_{\alpha} = \sqrt{(t^2 + C^2)}$; $k_{\beta} = \sqrt{(PRT^2 + D^2)}$) (Slika je preuzeta od Palamarchuk i sur. (35))

Rezultati

Analizirani su podatci 39 bolesnika s POTS-om (30 žena, srednje dobi $28,51 \pm 10,14$) i 51 zdravih ispitanika (20 žena, srednje dobi $23,74 \pm 2,61$). Distribucija svih vrijednosti parametara mjerenja AŽS prikazana je u tablici 1.

U usporedbi sa zdravim kontrolama, bolesnici s POTS-om su imali značajno viši α -BRSa ($p=0.004$). Kod drugih indeksa nije nađena značajna razlika između zdravih i bolesnih, BRSa1, ($p=0.772$) i β -BRSa, ($p=0.804$).

Nije pronađena statički značajna povezanost između tipa krivulje i pripadnosti zdravoj skupini, odnosno skupini bolesnika s POTS-om ($p=0.451$). Tip krivulje BAR kao odgovor na VM je imalo 17 bolesnika s POTS-om i 19 zdravih osoba. Kod osoba koje imaju tip krivulje BAR nađena je statistički značajna razlika u vrijednostima α -BRSa indeksa između zdravih kontrola i bolesnika s POTS-om (4.343 ± 2.133 naspram 6.385 ± 2.319 , $p=0.009$), dok za ostale indekse nije bilo statistički značajne razlike između zdrave skupine i bolesnika s POTS-om. Tip SAR krivulje imalo je 7 zdravih kontrola i 2 bolesnika s POTS-om te na tim skupinama nije provedena statistička analiza zbog malog uzorka ispitanika. Tip AAR krivulje imalo je 24 zdravih kontrola i 20 bolesnika s POTS-om, te kod ove skupine ispitanika nije pronađena razlika u vrijednostima BRS indeksa između zdravih kontrola i bolesnika s POTS-om.

Skupina bolesnika s POTS-om podijeljena je na bolesnike s hiperadrenergičkim tipom (H) ukupno 11 (9 žena i 2 muškarca, srednje dobi 30.73 ± 10.32) i non-hiperadrenergičkim (non-H), njih 22 (16 žena i 6 muškaraca, srednje dobi 26.68 ± 9.88). Unutar te skupine prvo je analizirana razlika razina adrenalina (A) i noradrenalina (NA) u ležećem i stajaćem položaju pri čemu je pronađena statistički značajna razlika u razini NA između H i non-H skupine bolesnika, u ležećem (2.152 ± 0.949 naspram 1.139 ± 0.501 ; $p=0.006$) i u stajaćem položaju (5.140 ± 1.731 naspram 2.600 ± 0.511 ; $p=0.001$). Provedena je analiza vrijednosti BRSa indeksa i pokazalo se da postoji statistički značajna razlika u vrijednostima BRSa1 indeksa između H i non-H skupine (18.42 ± 13.40 naspram 33.13 ± 20.59 $p=0.04$), dok među ostalim indeksima nije bilo razlike. Nadalje, analizirana je povezanost razine katekolamina i BRS indeksa. Unutar skupine svih osoba s POTS-om, BRSa1 indeks je statistički značajno korelirao s razinama NA u ležanju ($r_p=-0.536$; $p=0.001$) i stajanju ($r_p=-0.374$; $p=0.032$), a β -BRSa s razinom NA u ležanju ($r_s=0.435$; $p=0.011$). U skupini H, postoji povezanost β -BRSa i NA u ležanju ($r_p=0.775$; $p=0.005$), dok je u skupini non-H nađena povezanost između BRSa1 indeksa i NA u ležanju ($r_p=-0.602$; $p=0.003$), te A u ležanju ($r_p=0.526$; $p=0.012$) i A u stajanju ($r_s=0.443$; $p=0,039$).

Tip BAR krivulje imalo je 14 bolesnika (3 H i 11 non-H), tip SAR 2 bolesnika (1 H i 1 non-H) i tip AAR 17 (7 H i 10 non-H).

U skupini non-H bolesnika s BAR tipom krivulje pokazalo se da postoji povezanost razine A u ležanju s β -BRSa indeksom ($r_p=-0.669$; $p=0.024$). Analiza na skupini H nije se provodila jer je u njoj bilo samo 3 ispitanika. Zbog malog broja bolesnika, analiza se nije radila niti za SAR tip krivulje. Pri analizi svih bolesnika s AAR tipom krivulje, postoji statistički značajna povezanost između BRSa1 s NA u ležanju ($r_p=-0.637$; $p=0.006$) i stajanju ($r_p=-0.531$; $p=0.028$) i β -BRSa s NA u ležanju ($r_s=0.804$; $p<0.001$) i stajanju ($r_s=0.569$; $p=0.017$). Kod H skupine s AAR krivuljom nađeno je da α -BRSa korelira s A u stajanju ($r_s=0.786$; $p=0.036$), dok kod non-H BRSa1 korelira s NA u ležanju ($r_s=-0.806$; $p=0.005$) i stajanju ($r_s=-0.770$; $p=0.009$), kao i β -BRSa s NA u ležanju ($r_s=0.794$; $p=0.006$) i stajanju ($r_s=0.964$; $p<0.001$).

Tablica 1. Raspodjela svih parametara testiranja AŽS-a i vrijednosti koncentracije katekolamina u krvi

Parametar	N	Srednja vrijednost	SD	Minimum	Maksimum
<i>POTS skupina</i>					
BRSa ₁	39	27.29	19.16	-5.28	86.35
α-BRSa	39	7.70	2.65	2.62	12.99
β-BRSa	39	1.41	2.83	-7.79	12.41
A supine	33	0.15	0.10	0.07	0.44
NA supine	33	1.48	0.83	0.33	4.11
A tilt	33	0.32	0.30	0.08	1.36
NA tilt	33	3.45	1.61	1.62	9.58
<i>Non H skupina</i>					
BRSa ₁	22	33.13	20.60	-0.38	86.35
α-BRSa	22	7.74	2.80	2.61	12.99
β-BRSa	22	1.68	2.55	-1.13	12.41
A supine	22	0.13	0.08	0.07	0.32
NA supine	22	1.14	0.50	0.33	2.22
A tilt	22	0.27	0.28	0.08	1.36
NA tilt	22	2.60	0.51	1.62	3.32
<i>H skupina</i>					
BRSa ₁	11	18.42	13.40	-5.28	38.19
α-BRSa	11	7.09	2.65	3.03	11.60
β-BRSa	11	2.03	2.51	-0.72	8.87
A supine	11	0.18	0.13	0.08	0.44
NA supine	11	2.15	0.95	0.70	4.11
A tilt	11	0.41	0.33	0.08	1.11
NA tilt	11	5.14	1.73	3.58	9.58
<i>Zdrave kontrole</i>					
BRSa ₁	50	28.53	23.33	2.54	121.42
α-BRSa	51	5.97	2.81	0.87	11.03
β-BRSa	51	1.33	1.30	-0.60	5.30

A=adrenalin, NA=noradrenalin, tilt=vrijednosti za vrijeme tilt-up testa

Rasprava

S obzirom na to da su patofiziološki mehanizmi kojima nastaje POTS nedovoljno razjašnjeni i da je to entitet čija se klinička slika poklapa s brojnim drugim bolestima, dijagnostika je otežana. To je vjerojatno, između ostaloga, razlog da do danas ne postoje istraživanja koja točno pokazuju kakva je prognoza ove bolesti. Do sad nije dokazano da je mortalitet u ovih bolesnika povećan, ali POTS bitno utječe na kvalitetu života bolesnika najviše zbog simptoma koji nastaju kao posljedica hipoperfuzije tkiva, a to je direktna posljedica nepravilne hemodinamske regulacije putem AŽS-a (38). Svrha ovog istraživanja bila je pokazati da se funkcija AŽS-a može očitovati kao promjena u vrijednostima indeksa barorefleksne osjetljivosti, točnije adrenergičkim indeksima koji su odraz funkcije simpatikusa (36).

Indeks α -BRSa reprezentira II_L fazu odnosno alfa adrenergički odgovor zadužen za prvi oporavak tlaka pri VM-u. Kod bolesnika kod kojih ova faza izostaje, gotovo sigurno postoji disfunkcija u barorefleksnom odgovoru. Ako je II_L faza promijenjena, ali ne izostaje, to znači da je refleksni odgovor nedostatan da bi utjecao na normalan oporavak tlaka (36). Promjena u vrijednosti indeksa je također indikator promjene u funkciji AŽS-a. Ovo istraživanje pokazalo je da postoji značajna razlika u α -BRSa indeksu između zdravih i bolesnih ispitanika što potvrđuje da se radi o nepravilnoj funkciji AŽS-a.

Unutar skupine osoba s POTS-om vrijednost β -BRSa je korelirala s razinama NA izmjerenima u stajanju i ležanju.

Između H i non-H pacijenata s POTS-om, pokazalo se da je u H skupini razina NA veća, što je u skladu s dijagnozom, a objašnjava i prenaplašenost simptoma poput palpitacije, tahikardije, tremora, anksioznost koji su učestaliji u ovoj skupini (11). Također se pokazalo da postoji razlika u BRSa1 indeksu, što znači da se i ove dvije skupine međusobno razlikuju s obzirom na simpatički odgovor.

Nadalje, u bolesnika non-H i H skupina pokazalo se da postoje korelacije između vrijednosti indeksa, razina katekolamina u ležanju, stajanju ili oboje, i oblika krivulje

Generalno, pokazalo se da BRSa indeksi mogu poslužiti kao dijagnostički dodatak u detekciji POTS-a te kako su neke vrijednosti indeksa specifične za H odnosno non-H podtip. Osim toga pokazalo se da postoji povezanost između razina katekolamina, tipova krivulje i indeksa, no potrebna su daljnja istraživanja kako bi se potvrdilo je li moguće na taj način POTS dodatno dijagnosticirati kao H ili non-H podtip, a s obzirom na to eventualno prilagoditi terapijski pristup.

Zaključak

1. U usporedbi sa zdravim kontrolama, bolesnici s POTS-om su imali značajno viši α -BRSa.
2. Unutar skupine bolesnika s POTS-om koja je podijeljena na H i non-H skupinu postoji razlika u razini NA.
3. Između H i non-H skupine postoji razlika u BRSa1 indeksu pri izvođenju VM-a.
4. Kod pacijenata s POTS-om, BRSa1 korelira s razinama noradrenalina u oba položaja, dok β -BRSa korelira s razinom noradrenalina u krvi u ležanju.
5. Postoji povezanost tipa krivulje s razinama katekolamina i vrijednosti BRSa indeksa. U non-H skupini s tipom krivulje BAR postoji povezanost razine A u ležanju i vrijednosti β -BRSa indeksa dok kod ispitanika s tipom krivulje AAR postoji povezanost između BRSa1 i NA u oba položaja te β -BRSa i NA u oba položaja. U H skupini ispitanici s tipom krivulje AAR postoji povezanost između α -BRSa i A u stajanju. Kod svih ispitanika (non-H i H zajedno) s tipom krivulje AAR, postoji povezanost između BRSa1 s NA u oba položaja kao i β -BRSa s NA u oba položaja.

Ključno je da se bolesnici koji imaju POTS razlikuju u odgovoru autonomnog živčanog sustava na VM u odnosu na zdrave što se pokazalo u razlici α -BRSa. Također bolesnici koji imaju više noradrenalina, što onda utječe na njihovu kliničku prezentaciju, ujedno imaju i različite BRSa1 indekse i β -BRSa indekse. Budući da su razine katekolamina sukladne činjenici da je tonus simpatikusa u te skupine povišen, dodatno se potvrđuje zašto osobe s POTS-om imaju viši puls i zašto dominiraju simptomi pretjerane aktivacije simpatikusa u te skupine kao i različit odgovor na tilt-test. Osim toga objašnjava i način na koji su hiperadrenergici različiti u odnosu na non-hiperadrenergike, što je i bila pretpostavka.

Zahvale

Prvo bih se zahvalila svom mentoru doc.dr.sc. Mariu Habeku koji mi je dao priliku da sudjelujem u projektima protekle tri godine, a osobito mu hvala na savjetima koje mi je dao kako bih napisala diplomski rad.

Također zahvalila bih se i doc.dr.sc Magdaleni Krbot Skorić na velikoj pomoći i strpljenju kako bih ovaj rad uspješno napisala.

U zahvalama moram spomenuti i svog kolegu Tomislava Mutaka, koji je zajedno sa mnom marljivo skupljao potrebne podatke.

Veliko hvala i mojim roditeljima, Matku i najbližim prijateljima koji su mi bili i ostali velika podrška.

Literatura

1. Fedorowski A. Postural orthostatic tachycardia syndrome: clinical presentation, aetiology and management. *J Intern Med.* 2019 Apr 23;285(4):352–66.
2. Wooley CF. Jacob Mendez DaCosta: medical teacher, clinician, and clinical investigator. *Am J Cardiol.* 1982 Nov 1;50(5):1145–8.
3. Sheldon RS, Grubb BP, Olshansky B, Shen W-K, Calkins H, Brignole M, et al. 2015 heart rhythm society expert consensus statement on the diagnosis and treatment of postural tachycardia syndrome, inappropriate sinus tachycardia, and vasovagal syncope. *Hear Rhythm.* 2015 Jun;12(6):e41-63.
4. Freeman R, Wieling W, Axelrod FB, Benditt DG, Benarroch E, Biaggioni I, et al. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome. *Clin Auton Res.* 2011 Apr 24;21(2):69–72.
5. Boris JR, Bernadzikowski T. Demographics of a large paediatric Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome Program. *Cardiol Young [Internet].* 2018 May 2;28(5):668–74.
6. Moon J, Kim D-Y, Byun J-I, Sunwoo J-S, Lim J-A, Kim T-J, et al. Orthostatic intolerance symptoms are associated with depression and diminished quality of life in patients with postural tachycardia syndrome. *Health Qual Life Outcomes.* 2016 Dec 12;14(1):144.
7. Goldstein DS, Robertson D, Esler M, Straus SE, Eisenhofer G. Dysautonomias: Clinical Disorders of the Autonomic Nervous System. *Ann Intern Med.* 2002 Nov 5;137(9):753.
8. Cheshire WP, Goldstein DS. Autonomic uprising: the tilt table test in autonomic medicine. *Clin Auton Res.* 2019 Apr 5;29(2):215–30.
9. Smith JJ, Porth CM, Erickson M. Hemodynamic Response to the Upright Posture. *J Clin Pharmacol.* 1994 May;34(5):375–86.
10. Nilsson D, Sutton R, Tas W, Burri P, Melander O, Fedorowski A. Orthostatic Changes in Hemodynamics and Cardiovascular Biomarkers in Dysautonomic Patients. *PLoS One.* 2015;10(6):e0128962.
11. Zadourian A, Doherty TA, Swiatkiewicz I, Taub PR. Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome: Prevalence, Pathophysiology, and Management. *Drugs.* 2018 Jul 15 [cited 2019 May 6];78(10):983–94.

12. Raj SR, Black BK, Biaggioni I, Harris PA, Robertson D. Acetylcholinesterase Inhibition Improves Tachycardia in Postural Tachycardia Syndrome. *Circulation*. 2005 May 31;111(21):2734–40.
13. Garland EM, Raj SR, Black BK, Harris PA, Robertson D. The hemodynamic and neurohumoral phenotype of postural tachycardia syndrome. *Neurology*. 2007 Aug 21;69(8):790–8.
14. Jacob G, Costa F, Shannon JR, Robertson RM, Wathen M, Stein M, et al. The Neuropathic Postural Tachycardia Syndrome. *N Engl J Med*. 2000 Oct 5;343(14):1008–14.
15. Low PA, Caskey PE, Tuck RR, Fealey RD, Dyck PJ. Quantitative sudomotor axon reflex test in normal and neuropathic subjects. *Ann Neurol*. 1983 Nov;14(5):573–80.
16. Raj SR, Biaggioni I, Yamhure PC, Black BK, Paranjape SY, Byrne DW, et al. Renin-Aldosterone Paradox and Perturbed Blood Volume Regulation Underlying Postural Tachycardia Syndrome. *Circulation*. 2005 Apr 5;111(13):1574–82.
17. Malfait F, De Paepe A. The Ehlers-Danlos Syndrome. In: *Advances in experimental medicine and biology*. 2014. p. 129–43.
18. Wallman D, Weinberg J, Hohler AD. Ehlers-Danlos Syndrome and Postural Tachycardia Syndrome: a relationship study. *J Neurol Sci*. 2014 May 15 ;340(1–2):99–102.
19. Fedorowski A, Li H, Yu X, Koelsch KA, Harris VM, Liles C, et al. Antiadrenergic autoimmunity in postural tachycardia syndrome. *Europace*. 2017 Jul 1 ;19(7):1211–9.
20. Dahan S, Tomljenovic L, Shoenfeld Y. Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome (POTS) – A novel member of the autoimmune family. *Lupus*. 2016 Apr 3 ;25(4):339–42.
21. Bonamichi-Santos R, Yoshimi-Kanamori K, Giavina-Bianchi P, Aun MV. Association of Postural Tachycardia Syndrome and Ehlers-Danlos Syndrome with Mast Cell Activation Disorders. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2018 Aug;38(3):497–504.
22. Adamec I, Lovrić M, Žaper D, Barušić AK, Bach I, Junaković A, et al. Postural orthostatic tachycardia syndrome associated with multiple sclerosis. *Auton Neurosci*. 2013 Jan;173(1–2):65–8.
23. Raj SR. Postural tachycardia syndrome (POTS). *Circulation [Internet]*. 2013 Jun 11;127(23):2336–42.

24. Masuki S, Eisenach JH, Johnson CP, Dietz NM, Benrud-Larson LM, Schrage WG, et al. Excessive heart rate response to orthostatic stress in postural tachycardia syndrome is not caused by anxiety. *J Appl Physiol*. 2007 Mar;102(3):896–903.
25. Wells R, Spurrier AJ, Linz D, Gallagher C, Mahajan R, Sanders P, et al. Postural tachycardia syndrome: current perspectives. *Vasc Health Risk Manag [Internet]*. 2018 [cited 2019 May 19];14:1–11.
26. Galbreath MM, Shibata S, VanGundy TB, Okazaki K, Fu Q, Levine BD. Effects of exercise training on arterial-cardiac baroreflex function in POTS. *Clin Auton Res*. 2011 Apr 20 [cited 2019 May 19];21(2):73–80.
27. Freitas J, Santos R, Azevedo E, Costa O, Carvalho M, de Freitas AF. Clinical improvement in patients with orthostatic intolerance after treatment with bisoprolol and fludrocortisone. *Clin Auton Res*. 2000 Oct;10(5):293–9.
28. Raj SR, Black BK, Biaggioni I, Paranjape SY, Ramirez M, Dupont WD, et al. Propranolol decreases tachycardia and improves symptoms in the postural tachycardia syndrome: less is more. *Circulation*. 2009 Sep 1;120(9):725–34.
29. Ross AJ, Ocon AJ, Medow MS, Stewart JM. A double-blind placebo-controlled cross-over study of the vascular effects of midodrine in neuropathic compared with hyperadrenergic postural tachycardia syndrome. *Clin Sci (Lond)*. 2014 Feb ;126(4):289–96.
30. Ruzieh M, Baugh A, Dasa O, Parker RL, Perrault JT, Renno A, et al. Effects of intermittent intravenous saline infusions in patients with medication-refractory postural tachycardia syndrome. *J Interv Card Electrophysiol*. 2017 Apr 9;48(3):255–60.
31. Jacobs N, Bossy M, Patel A. The life and work of Antonio Maria Valsalva (1666-1723) - Popping ears and tingling tongues. *J Intensive Care Soc*. 2018 May;19(2):161–3.
32. Pstras L, Thomaseth K, Waniewski J, Balzani I, Bellavere F. The Valsalva manoeuvre: physiology and clinical examples. *Acta Physiol [Internet]*. 2016 Jun; 217(2):103–19.
33. Junqueira LF. Teaching cardiac autonomic function dynamics employing the Valsalva (Valsalva-Weber) maneuver. *Adv Physiol Educ [Internet]*. 2008 Mar [cited 2019 May 20];32(1):100–6.
34. Low PA. Composite Autonomic Scoring Scale for Laboratory Quantification of Generalized Autonomic Failure. *Mayo Clin Proc*. 1993 Aug;68(8):748–52.

35. Palamarchuk IS, Baker J, Kimpinski K. Non-invasive measurement of baroreflex during Valsalva maneuver: Evaluation of alpha and beta-adrenergic components. *Clin Neurophysiol.* 2016 Feb;127(2):1645–51.
36. Palamarchuk I, Baker J, Kimpinski K. Non-invasive measurement of adrenergic baroreflex during Valsalva maneuver reveals three distinct patterns in healthy subjects. *Clin Neurophysiol.* 2016 Jan;127(1):858–63.
37. Habek M, Mutak T, Nevajdić B, Pucić D, Crnošija L, Krbot Skorić M. Adrenergic hyperactivity: a missing link between multiple sclerosis and cardiovascular comorbidities? *Acta Neurol Belg.* 2018 Nov 23 ;
38. Lambert E, Lambert GW. Sympathetic dysfunction in vasovagal syncope and the postural orthostatic tachycardia syndrome. *Front Physiol.* 2014;5:280.

Životopis

Rođena sam u Zagrebu, 5.12.1993. godine. Završila sam Osnovnu školu Miroslava Krleža, a zatim sam pohađala XV. Gimnaziju koju sam završila 2012. godine i iste godine upisala Medicinski fakultet u Zagrebu.

Aktivno sam sudjelovala na „The 16th European Congress of Clinical Neurophysiology” od 30. kolovoza do 2. rujna 2017. godine u Budimpešti s posterom na temu: „Differences in adrenergic components of baroreflex response to Valsalva maneuver in patients with POTS and healthy subjects”.

Radila sam kao demonstrator na Zavodu za fiziku Medicinskog fakulteta akademske godine 2013./2014. Za vrijeme studija bila sam članica studentskih organizacija EMSA-e i CroMSIC-a te sam sudjelovala kao aktivni sudionik na njihovim projektima. Također sam aktivno sudjelovala u organizaciji ljetne škole hitne medicine u Dubrovniku, u sklopu EMSA-inog projekta Dubrovnik Summer School of Emergency Medicine održanog 2015. godine.

Aktivno govorim engleski jezik (C1), a poznajem njemački(A2) i španjolski jezik (A2).