

PAVOL ŠVORC

**KOMOROVÉ
ARYTMIE**

A

**PORUCHY
PLŮCNEJ
VENTILÁCIE**

Chronofyziologická štúdia

UNIVERSUM

Pavol Švorc

**KOMOROVÉ ARYTMIE
A
PORUCHY PL'ÚCNEJ VENTILÁCIE**

Chronofyziologická štúdia

UNIVERSUM

Prešov 2003

© RNDr. Pavol Švorc, CSc.

Recenzenti: prof. MUDr. Ivan Ahlers, DrSc.
 prof. MUDr. Zoltán Tomori, DrSc.
 doc. MUDr. Imola Bračoková, CSc.
 doc. MUDr. Marián Bernadič, CSc.
 doc. MUDr. Jozef Gonzorčík, CSc.
 doc. MUDr. Otomar Kittnar, PhD.

Vydavateľstvo UNIVERSUM, Prešov

ISBN 80-89046-15-0

1. OBSAH

1. Obsah	3
2. Použité skratky	5
3. Úvod	7
4. Cirkadiánne rytmy a ich základné charakteristiky	10
4.1. Základné pojmy v chronofyziológii	10
4.2. Regulácia biorytmov	13
5. Chronofyziologický profil kardiovaskulárneho a respiračného systému	15
5.1. Cirkadiánne rytmy v kardiovaskulárnom systéme	15
5.1.1. Cirkadiánny rytmus v tlaku krvi	15
5.1.2. Cirkadiánny rytmus frekvencie akcie srdca	16
5.1.3. Cirkadiánne rytmy elektromechanických vlastností srdca	17
5.1.4. Cirkadiánne variácie symptómov kardiovaskulárnych porúch a ochorení	18
5.1.5. Tonus vegetatívneho nervového systému a kardiovaskulárny systém	22
5.2. Cirkadiánne rytmy respiračných funkcií	29
6. Hypoventilácia a elektrická stabilita pracovného myokardu	32
6.1. Účinky hypoxie na kardiovaskulárny systém	32
6.2. Zmeny prahu komorových arytmií pri hypoventilácii	34
6.3. Multifaktoriálny základ zmien elektrickej stability pracovného myokardu pri hypoventilácii	39
7. Hypoventilačno-reoxygenačný model	43
7.1. Účinky reperfúzie a reoxygénácie	43
7.2. Cirkadiánna závislosť zmien prahu komorových arytmií v hypoventilačno-reoxygenačnom modeli	45
7.3. Možné mechanizmy reoxygenačných arytmií	56
8. Ischemický a hypoxický preconditioning	63
8.1. Ischemický preconditioning	63
8.1.1. Mechanizmy kardioprotekcie ischemickým preconditioningom	66

8.1.1.1. Spúšťače ischemického preconditioningu	66
8.1.1.2. Signálne cesty ischemického preconditioningu..	71
8.1.1.3. Efektory ischemického preconditioningu	79
8.2. Preconditioning systémovou hypoxiou	80
8.3. Vlastné výsledky – preconditioning hypoventiláciou	82
8.4. Možné klinické aplikácie	89
9. Záver	97
10. Conclusions	100
11. Literatúra	103

2. POUŽITÉ SKRATKY

cAMP	cyklický adenosínmonofosfát
ATP	adenozíntrifosfát
GDT	guanozíndifosfát
G _s proteín	stimulačný proteín lokalizovaný v biomembránach
LD – režim	režim striedajúceho sa svetla a tmy 12 : 12 hodín
EKG	elektrokardiogram
QT _c interval	korigovaný QT interval na srdcovú frekvenciu
P – P interval	časový úsek na EKG meraný od začiatku vlny P po vlnu P nasledujúceho srdcového cyklu
R – R interval	časový úsek na EKG meraný od R kmitu po R kmit nasledujúceho srdcového cyklu
QS ₂ I	total electromechanical systolic index (celkový elektromechanický systolický index)
LVET	left ventricular ejection time (čas ejekcie ľavej komory)
PEP	preejection period (preejekčná perióda)
PEF	peak expiratory flow (maximálny výdychový prietok)
FEV ₁	forced expiratory volume in 1 th second (úsilný výdychový objem za jednu sekundu)
MVV	maximal voluntary ventilation (maximálna vôľová ventilácia)
FVC	forced vital capacity (úsilná vitálna kapacita)
FEV ₁ /FEVC	pomer úsilnej vitálnej kapacity za jednu sekundu k úsilnej vitálnej kapacite
RV	residual volume (reziduálny objem)
FIC	forced inspiratory capacity (úsilná inspiračná kapacita)
pO ₂	parciálny tlak kyslíka
pCO ₂	parciálny tlak kysličníka uhličitého
pH	acidita
LVDP	left ventricular development pressure (ľavokomorový vývojový tlak)
K ⁺	ionizovaný draslík
Na ⁺	ionizovaný sodík
Ca ²⁺	ionizovaný vápnik
PKC	proteínová kináza C
PKA	prah komorových arytmií
SF	srdcová frekvencia

3. ÚVOD

Človek, ako aj väčšina živočíšnych druhov na našej planéte, v procese vývoja bol a je počas celého života vystavený pravidelnému striedaniu svetla a tmy s konštantnou dĺžkou periódy 24 hodín. Toto pravidelné striedanie svetla a tmy ovplyvňuje nielen biologický režim človeka, ale zasahuje aj do celej sociálnej organizácie jeho správania. Procesy prebiehajúce v ľudskom organizme, ktoré sú závislé na periodickom striedaní pôsobenia faktorov vonkajšieho prostredia, potencionalne ovplyvňujú i nevidiace osoby, osoby pracujúce v zmenovej prevádzke a nočné typy ľudí, ktorých zvyky sa odchyľujú od obvyklého režimu väčšiny jedincov.

Režim striedajúceho sa svetla a tmy je odlišný na rovníku, za polárnymi kruhmi a takisto pri prechodoch cez viaceré časové zóny. Vplyv takýchto svetelných režimov sa prejavuje v periodických zmenách viacerých fyziologických funkcií. Tieto periodicity boli dokázané prakticky na všetkých úrovniach organizácie živého organizmu. V súčasnej dobe je už ťažko zistiť fyziologickú premennú, ktorá nevykazuje takúto periodicitu (*Mills, 1966*).

Základnou vlastnosťou živých organizmov je schopnosť adaptácie na zmeny prostredia. Prostredie sa však mení, je vysoko variabilné a vykazuje dramatické kolísania takých dôležitých faktorov, ako je napríklad svetlo a tma. Niektoré zmeny prostredia sú ťažko predpovedateľné, ako napríklad zmena počasia a zmena v atmosférických podmienkach. Veľa zmien je zase dobre predpovedateľných, lebo vyplývajú zo špecifických pohybov planét, ktoré vykazujú presné periodicity. Napríklad cyklus deň – noc je spôsobený rotáciou Zeme okolo svojej osi, mesačné cykly závisia na obehu Mesiaca okolo Zeme a ročné cykly odrážajú obeh Zeme okolo Slnka (*Rietveld, 1990*).

Pre nepredpovedateľné zmeny prostredia potrebuje organizmus systémy, ktoré priamo reagujú na zmeny prostredia. Pre periodické a predpovedateľné kolísania majú organizmy vyvinuté špecifické mechanizmy, ktoré generujú endogénne biologické oscilácie, teda periodicity zodpovedajúce priamo určitým periodicitám prostredia. Tieto vnútorné oscilácie produkujú v organizme rytmicity, ktoré sú regulované negatívnymi spätno-väzbovými systémami výlučne v organizme, a teda priamo nezávisia na rytmicitách prostredia. Systémy však používajú periodickú informáciu z prostredia k synchronizácii biologickej oscilácie s cyklom prostredia (*Feldman, 1989*).

Prežívanie živočícha v periodickom prostredí „deň – noc“ závisí na približnom časovaní jeho reakcií. Fyziologické systémy musia vzájomne na seba pôsobiť, ovplyvňovať reakcie každého systému na rozdielne doby dňa. V tomto duchu sa začal meniť aj pohľad na teóriu homeostázy, kde sa hovorí, že dokonca i najstabilnejšie regulované premenné oscilujú v určitých hranicach. Tento názor, že fyziologické premenné sú upravované len v úzkom rozmedzí počas celého dňa, je prílišné zjednodušenie konceptu homeostázy, najmä ak

sa berie do úvahy, že biorytmy vnútorného prostredia sú synchronizované s periodicitou vonkajšieho prostredia (*Moore-Ede*, 1986).

Každý, kto študuje problémy týkajúce sa fyziologických funkcií zdravého organizmu, sa často ocitne pred rytmickými fenoménmi, ktoré môžu byť všeobecne popísané za určitých podmienok ako periodické prejavy. Ako príklad môžeme uviesť dobre známy cirkadiánnny rytmus kortikosterónu a inzulínu u potkana. Sérový kortikosterón dosahuje najvyššie hodnoty okolo 22.00 hodiny a inzulín zasa o 10.32 hodine pri adaptácii na režim striedajúceho sa svetla a tmy 12 : 12 hodín, s tmavou fázou od 19.00 do 07.00 hodiny (*Ahlersová a spol.*, 1992a; 1992b). Aj u človeka sú taktiež dokázané výrazné cirkadiánne rytmy, ako napríklad v sekrécii kortizolu. V zdravom organizme plazmatický kortizol vykazuje rytmus s veľkou amplitúdou a s najvyššími koncentráciami ráno. Naproti tomu, hladiny sú veľmi nízke krátko pred spánkom (*Linkowski a spol.*, 1987; *Todisco a spol.*, 1987; *Naylor a spol.*, 1988; *Stephenson a spol.*, 1989).

Dôležité sú aj rytmy, ktorých amplitúda nie je až taká výrazná ako napríklad u kortizolu. Pri určitých chorobách sú zmeny v niektorých diagnostických indikátoroch často malé. V takýchto prípadoch zaznamenanie „osobného chronobiologického profilu“ môže byť užitočnejšie ako priemerné hodnoty pre populáciu ako celku. Z hľadiska celého organizmu, musíme brať do úvahy aj komplexnosť fyziologických rytmov, ich vzájomné ovplyvňovanie sa a vzťahy medzi nimi. *Bartter* (1974) si zobral ako príklad exkréciu chloridov, vápnika a fosforu do moču. Výsledkom pôsobenia viacerých oscilujúcich kontrolných mechanizmov exkrécie je cirkadiánnna oscilácia hladiny týchto iónov v moči.

Pri štúdiu mnohých ochorení sa môžeme stretnúť s periodickými fenoménmi. Mnohé symptómy alebo významné remisie majú veľmi často cyklický priebeh. Časová štruktúra živých organizmov je prameňom týchto fenoménov: presná intermodulácia v čase, meniace sa biologické premenné a podobne. Ak je porušená harmónia medzi biologickými rytmami, už samotné subjekty môžu zisťovať náchylnosť k ochoreniu alebo priamo chorobu. Je nutné zachytiť túto rozdielnu situáciu sledovaním biologického fenoménu počas doby dňa a odhadnúť presnými štatistickými metódami periodicitu daného systému (*Carandente*, 1983). Poznanie cirkadiánnnych oscilácií vyšetřovaných parametrov hrá dôležitú úlohu v lekárskej diagnostike. Každá laboratórna hodnota a fyziologické meranie by sa mali interpretovať vo svetle cirkadiánnej fázy, v ktorej boli získané (*Sollberger*, 1976).

V súčasnej dobe už nie je dostačujúce klasifikovať zdravie ako potencionálnu možnosť organizmu vyrovnáť sa s premenlivými vplyvmi prostredia bez narušenia biologicky dôležitých funkcií. Vlastníme prostriedky a pomerne presnú štatistickú metodológiu, ktorá nám dovoľuje spoznať v akomkoľvek funkčnom organizme, najmä u človeka, maximálnu a minimálnu funkčnú kapacitu vo vykonávaní rôznych úloh a v ktoromkoľvek čase (*Lipscomb*, 1974).

Práca je určená predovšetkým vedeckým pracovníkom pracujúcim v oblasti výskumu kardiovaskulárneho a respiračného systému. Cieľom práce nie je len hodnotenie komplexnosti, nadväznosti a prepojenosti niektorých funkcií spomenutých systémov, ale aj poukázanie na chronofyziologický aspekt týchto vzťahov. Popri analýze efektu hypoventilácie, ako jednej z možných porúch pľúcnej ventilácie, na citlivosť komorového pracovného myokardu ku komorovým arytmiám, je aj rozšírenie týchto poznatkov o fenomén cirkadiánnej periodicity.

4. CIRKADIÁNNE RYTMY A ICH ZÁKLADNÉ CHARAKTERISTIKY

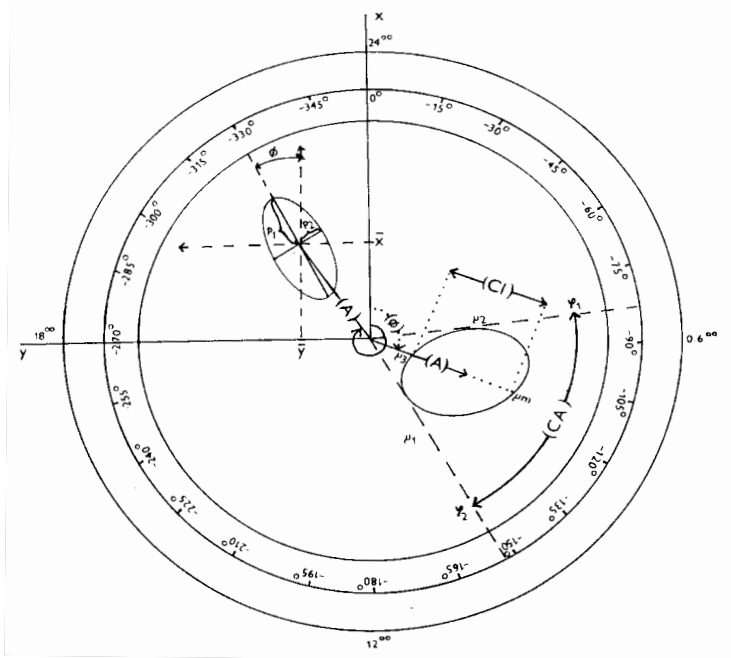
4.1. Základné pojmy v chronofyziológii

Cirkadiánnny rytmus je rytmus oscilujúci s periódou 24 ± 4 hodiny. Termín „circadian“ má v podstate dva významy. Prvý popisuje dennú (diurnálnu) a nočnú (nokturálnu) časť dňa ako celku a druhý popisuje cyklus, ktorého dĺžka sa mierne líši od 24 hodín (*Halberg a spol.*, 1967). Medzi základné charakteristiky popisujúce cirkadiánnny rytmus patria:

- a) *perióda* – predstavuje časový úsek priebehu jedného cyklu, kde frekvencia je počet cyklov za časovú jednotku,
- b) *amplitúda* – je polovica rozdielu medzi maximálnou a minimálnou hodnotou v priebehu jedného cyklu,
- c) *mezor* – je priemernou hodnotou matematicky spracovanej oscilujúcej veličiny,
- d) *fáza* – je okamžitý stav oscilácie v perióde. Môže byť vyjadrená ako cirkadiánnny čas, čo znamená časovú stupnicu pokrývajúcu celú periódu,
- e) *akrofáza* – je časový bod, do ktorého spadá vrchol regresnej sínusoidy preloženej nameranými hodnotami tej-ktorej periodickej funkcie. Akrofáza reprezentuje vrchol upravenej krivky v časovom alebo uhlovom vyjadrení (*Halberg a spol.*, 1967).

Výpočet spomínaných parametrov cirkadiánnnych rytmov a samotné štatistické spracovanie sa robí pomocou jednoduchého a populačného kosinového testu (*Nelson a spol.*, 1979). Test vychádza z metódy najmenších štvorcov, kde sa vyznačuje tzv. cyklická krivka „najlepšej prispôsobivosti“ získaným výsledkom. Analýza sa robí v tzv. kruhovom kosinore (obr. č.1). Pripomína ciferník, v ktorom pohyb ručičiek zodpovedá celej dobe, t. j. dobe časovej funkcie. Počiatočným bodom je 0^0 alebo 00.00 hodín, od ktorého sa odčítava akrofáza. Vyznačené elipsy chýb v kruhu umožňujú dôjsť k záveru, či ide o prítomnosť rytmu alebo nie. V prípade, že elipsa prekrýva stred kruhu, môžu byť prijaté všetky hodnoty akrofázy od 0^0 do -360^0 a vtedy rytmicita nie je prítomná. Ak elipsa chýb neprekrýva stred kruhu, môžeme vyznačiť konfidenčné intervaly pre všetky parametre, ktoré určujú rytmus. Je potrebné si uvedomiť skutočnosť, že všetky fázy sú záporné uhly, čo je v súlade s matematickým určením uhlov a s určením, že kosinorová funkcia je párová a spĺňa podmienku $f(x) = f(-x)$.

Biologické rytmy môžeme rozdeliť na *exogénne* a *endogénne*. Exogénne rytmy predstavujú oscilácie pasívneho systému, závislého na periodickom podnete z vonkajšieho prostredia (*Ahlers*, 1984). Môže sa teda predpokladať, že tieto rytmy sú priamou odozvou organizmu na rytmické zmeny vonkajšieho prostredia. Endogénne rytmy sú samostatne oscilujúce systémy,



Obr. č. 1. Kruhový kosinor s elipsami chýb s vyznačenou amplitúdou (A) a akrofázou (f). Konfidenčné intervaly pre amplitúdu (CI) sú priesečníky priamky prechádzajúcej stredom kruhu a elipsou chýb. Konfidenčné intervaly pre akrofázu (CA) sú vyznačené dotyčnicami elipsy prechádzajúcimi stredom.

schopné si udržať svoju periódu i za konštantných neperiodických podmienok. Endogénne rytmy sú rytmy cirkadiánne s periódou okolo 24 hodín, ultradiánne s periódou menšou ako 20 hodín, alebo infradiánne s periódou väčšou ako 28 hodín (Höschl, 1989).

Pacemaker je vnútorný mechanizmus, ktorý udáva periódu a fázu endogenného rytmu (Block a Page, 1978; Menaker a spol., 1978; Moore, 1983). Pacemakery sa z vývojového hľadiska samozrejme hľadali v oblasti centrálného nervového systému alebo v zmyslových orgánoch. Napríklad u moľa hodvábného bol pacemaker lokalizovaný v optických lobusoch mozočka, u ulitníka *Aplysia californica* v očiach a u vtákov v epifýze (Menaker a spol., 1978). U cicavcov, ktoré stratili extraretinálne receptory a epifýza uplatňuje antigonadotropný efekt melatonínu iba u fotoperiodicky aktívnych druhoch, centrálny pacemaker bol lokalizovaný v párových suprachiazmatických jadrách hypotalamu. V týchto jadrách sa končí dôležitá cesta časového synchronizačného účinku svetla – retinohypotalamický trakt, ktorý patrí medzi primárne vizuálne cesty podporujúce nastúpenie cirkadiánnych rytmov (Moore a Eichler,

1976). U potkanov anatomické štúdie suprachiazmatických jadier poukazujú na rozdielne subdivízie. Ventromediálny komponent je zložený z rozdielnej populácie neurónov a obsahuje veľkú populáciu interneurónov. Neprijíma žiaden priamy alebo nepriamy vizuálny vstup a má len veľmi obmedzené projekcie mimo suprachiazmatických jadier. Ventrolaterálny komponent je taktiež zložený z rozdielnej populácie neurónov. Prijíma priame a nepriame vizuálne projekcie a je prepojený so suprachiazmatickými jadrami. Suprachiazmatické jadrá sú považované za multiplicitné, navzájom spárené oscilujúce systémy, ktoré vznikli vývojom z individuálnych neurálnych cirkadiánnych oscilátorov (Moore, 1983).

Voľnoběžiaci (freerunning) rytmy sú endogénne rytmy, ktoré pretrvávajú a sú samooscilujúce za podmienok, kedy sa nejakým spôsobom vylučuje alebo modifikuje periodicita prostredia, napríklad pobyt v stálej tme, stálom svetle alebo v izolovanej komore (Aschoff, 1965; Mills, 1966).

Synchronizácia je prispôbenie sa endogénnych rytmov externým vplyvom. Myslí sa tým ovplyvnenie endogénnych hodín rytmickými zmenami vonkajšieho prostredia. Toto ovplyvnenie sprostredkuje buď jeden alebo viaceré synchronizátory (Minors a Waterhouse, 1986; Wever, 1986). Uvažuje sa o piatich možných synchronizátoroch u cicavcov, vrátane ľudí. Sú to:

- znalosť času dňa (Aschoff, 1965),
- cyklus svetla a tmy (Czeisler a spol., 1981; Minors a Waterhouse, 1986; Wever 1986; Ahlersová a spol., 1992a; 1992b),
- sociálne kontakty (Aschoff a spol., 1971; Czeisler a spol., 1981; Minors a Waterhouse, 1986; Finkelstein a Bronx, 1989; Patterson, 1989),
- cyklus spánku a bdenia, cyklus aktivity a odpočinku (Webb a Agnew, 1974; Zully a spol., 1981; Czeisler a spol., 1982; Winfree, 1983; Mirmiran a spol., 1988),
- elektromagnetické pole, gravitačné pole, atmosférický tlak, kozmické žiarenie (Ahlers, 1984).

Rozsah periodicít, v ktorých hociktorý synchronizátor môže synchronizovať vnútorné hodiny, je u zvierat a človeka limitovaný. Ak je tento rozsah prekročený, potom vnútorné hodiny „voľne bežia“ so svojou vnútornou periódou (Minors a Waterhouse, 1986).

Fázové posuny cirkadiánnych rytmov sú posuny fázy rytmu v smere postupu alebo v smere ich opozdenia. Môžu byť zapríčinené zmenami v časovom režime (Aschoff, 1978; Mills a spol., 1978; Gander a spol., 1985; Czeisler a spol., 1986; Turek, 1986; Hildebrandt, 1987; Tapp a Natelson, 1989), respektíve chemickými (Ralph a Menaker, 1986) alebo fyzikálnymi vplyvmi (Wever, 1979).

Vnútorná desynchronizácia je stav, kedy sa niektoré vnútorné rytmy „rozpária“ a „voľne bežia“ s extrémne dlhými alebo krátkymi periódami. Takýto stav sa napríklad vyskytuje po prechode cez viaceré časové zóny, pri zmeno-

vej práci alebo pri dlhšom pobyte v miestnosti, kde sú vylúčené akékoľvek vplyvy externého prostredia (Wever, 1983; Folkard a spol., 1984; Aschoff, 1985). Často je spojená s poruchami, vyskytujúcimi sa v experimentoch s „voľnobežiacimi“ rytmami (Minors a Waterhouse, 1986). Wever (1979) vo svojich štúdiách na ľuďoch zistil, že do 14 dní je rytmus spánok – bdenie synchronizovaný s rytmom telesnej teploty. Od 15. dňa sa objavila spontánna vnútorná desynchronizácia oboch rytmov, kde rytmus telesnej teploty osciloval s periódou 25,1 hodiny a neskôr s periódou 33 hodín. Tieto výsledky sa vysvetľujú hypotézou o existencii dvoch pacemakerov s rozdielnymi voľnobežiacimi periódami. Boli nazvané ako „teplotný“ a „aktívny“ oscilátor, alebo typ I a typ II. Moore-Ede (1983) ich popisuje ako oscilátor X a Y, kde pacemaker X reguluje cirkadiánne rytmy, napríklad teploty tela, plazmatického kortizolu, diurézu, exkréciu K^+ a Na^+ iónov do moču a pacemaker Y zasa cirkadiánne rytmy pohybovej aktivity, sekrécie STH, exkrécie Ca^{2+} do moču a podobne. Pacemaker Y sa lokalizoval do suprachiasmatických jadier hypotalamu, pričom lokalizácia pacemakera X je neznáma.

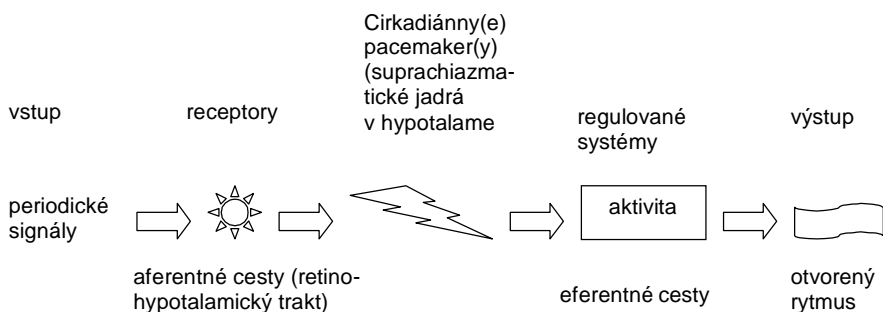
4.2. Regulácia biorytmov

V podstate môžu existovať tri základné modely usporiadania oscilátorov regulujúcich cirkadiánne rytmy (Moore-Ede a spol., 1976). V prvom prípade ide o monooscilátorový systém, kde pacemaker reaguje na synchronizačné podnety externého prostredia a vyvoláva oscilácie v množine citlivých fyzikálnych a chemických mediátorov. Tento model sa skladá zo siete celulárnych systémov, ktoré pasívne oscilujú a sú regulované jedným vedúcim pacemakerom. Celý cirkadiánny systém je spustený časovým podnetom z prostredia prostredníctvom exteroceptívnych sensorických vstupov k vedúcemu pacemakerovi. Druhý a tretí regulačný systém sa zakladá na multioscilačnom princípe. Prvý z nich je hierarchickým modelom, kde množina endogénne aktivovaných oscilátorov je citlivá na podnety z externého prostredia. Skladá sa zo siete celulárnych jednotiek, ktoré sú schopné tvorby a udržiavania oscilácií s nezávislou periódou i v neprítomnosti periodických vstupov. Jeden oscilátor pôsobí ako pacemaker a je spustený exteroceptívnymi sensorickými časovými vstupmi prostredia. V treťom modeli existujú jednotlivé samooscilujúce jednotky, ktoré nie sú hierarchicky usporiadané. Hoci tento model popisuje multioscilačný princíp, žiaden oscilátor nepôsobí ako pacemaker. Namiesto toho sú rozdielne oscilátory, ktoré sú spúšťané rôznymi exteroceptívnymi sensorickými vstupmi. Vnútorná synchronizácia v rámci systému sa udržiava pozitívnymi a negatívnymi spätnými väzbami prostredníctvom mediátorov na oddelené jednotlivé jednotky.

V súčasnej dobe bola na základe mnohých experimentov vypracovaná hypotéza o multioscilačnej štruktúre regulácie cirkadiánneho systému (Aschoff

a Wever, 1976; Kawato a spol., 1982; Kronauer a spol., 1982; Moore-Ede, 1983; Rosenwasser a Adler, 1986; Johnson a Hasting, 1986; Wever, 1986), ktorá pozostáva z nasledujúcich zložiek (obr. č. 2):

- jeden alebo niekoľko hierarchicky nadriadených centrálnych oscilátorov, schopných vytvárať oscilácie,
- synchronizujúce podnety zaobstarávajúce informáciu o okolitom čase pre centrálnu osciláciu. Inými slovami, jedná sa o citlivosť receptorov k periodickým signálom z prostredia, ktoré ako synchronizátor synchronizujú pacemakerový rytmus,
- „podriadené“ systémy, ktoré sú regulované centrálnym oscilátorom,
- eferentné cesty z pacemakera k orgánom, ktorých rytmické funkcie môžeme merať.



Obr. č. 2. Schematický model komponentov regulačného systému cirkadiánnych rytmov u cicavcov (prebrané a modifikované z Takahashi a Zatz, 1982).

V tejto súvislosti treba spomenúť aj úlohu melatonínu, hormónu epifýzy, ktorý sa zúčastňuje na reguláciách niektorých rytmických funkcií u stavovcov a podieľa sa na prenose fotoperiodickej informácie (*Marco a spol., 1999*). Jeho úloha vo fyziologických a patologických procesoch u ľudí nie je síce ešte celkom jasná, no predpokladá sa, že melatonín má dve hlavné úlohy: ovplyvňuje cirkadiánnu rytmicitu a vyvoláva sezónne odpovede na zmeny v dĺžke dňa (*Tamarkin a spol., 1985; Bartness a spol., 1993*). Pripisuje sa mu podiel na úprave porúch spánku (*Tzischinsky a spol., 1993*), zlepšuje výkonnosť a synchronizuje začiatok spánku u zmenových robotníkov (*Lewy a Sack, 1993*), má vzťah k nástupu puberty a sexuálnemu dozrievaniu (*Cohen a spol., 1982*), má vplyv na reguláciu ovariálneho cyklu (*Okatani a Sagara, 1994*), podieľa sa na poruchách hypotalamo-hypofýzárnej osi (*Piovesan a spol., 1990; Lissoni a spol., 1992*) atď.

5. CHRONOFYZIOLOGICKÝ PROFIL KARDIOVASKULÁRNEHO A RESPIRAČNÉHO SYSTÉMU

5.1. Cirkadiánne rytmy v kardiovaskulárnom systéme

Z mnohých experimentálnych prác a z klinických štúdií je dokázané, že kardiovaskulárne funkcie majú vyslovene cirkadiánný charakter. Cirkadiánne kolísanie nebolo zistené len u dobre merateľných funkcií ako tlak krvi alebo frekvencia akcie srdca, ale aj v elektromechanických vlastnostiach srdca, v začiatkoch symptómov kardiovaskulárnych ochorení, v morbidite a mortalite.

5.1.1. Cirkadiánný rytmus tlaku krvi

Akrofáza (časový bod, do ktorého spadá maximum danej periodickej funkcie) systolického a diastolického tlaku krvi sa vždy vyskytuje v čase aktivity, ako to bolo dokázané viacerými autormi, za rôznych experimentálnych podmienok, a to nielen u potkanov (*Henry a spol.*, 1990; *Mattes a Lemmer*, 1991; *Berg a spol.*, 1997; *van den Buuse*, 1994; *Waterhouse a spol.*, 2000; *Zhang a spol.*, 2000), psov (*Blinowska a March*, 1985; *Anderson a spol.*, 1990), králikov (*van den Buuse a Malpas*, 1997), ale aj u ľudí (*Smolenský a spol.*, 1976; *Davies a spol.*, 1984; *Minors a Waterhouse*, 1986; *Meyer – Sabellek a spol.*, 1988; *Takalo*, 2000). U ľudí sa pohybuje okolo 12.00 až 14.00 hodiny. Pochopteľne je to len približná hodnota, lebo časový priebeh funkcie sa v závislosti na podmienkach mení, a preto sú rôzne disproporcie v určení akrofáz cirkadiánneho rytmu tlaku krvi.

Cirkadiánný rytmus oscilácií arteriálnej hypertenzie bol dokázaný nielen na experimentálnych zvieratách a za rôznych podmienok (*van den Buuse a spol.*, 2001; *Tabuchi a spol.*, 2001; *Turner a spol.*, 2001), ale aj u ľudí (*Clark a spol.*, 1987; *Grossman*, 1987; *Schmierder a spol.*, 1987; *Piovesan a spol.*, 1990a). Prebieha s vyššími hodnotami a paralelne s rytmom tlaku krvi u normotenzných osôb. *Middeke a spol.* (1991) vo svojej práci poukazujú už na rozdielny cirkadiánný rytmus tlaku krvi u pacientov s primárnou hypertenziou (hypertenzia bez známej organickej príčiny) a u pacientov s rozdielnymi formami sekundárnej hypertenzie (hypertenzia s identifikovateľnou príčinou). V skupine pacientov s primárnou hypertenziou bol priebeh tlakových zmien rovnaký ako u normotenzných osôb, ale v skupine pacientov so sekundárnou hypertenziou bol nočný pokles tlaku krvi zredukovaný a vykazoval vyrovnanejšiu krivku. Cirkadiánný rytmus arteriálneho tlaku krvi sa zachoval aj po aplikácii antihypertenzívnych liekov, no s redukovanými hodnotami (*Gould a spol.*, 1982; *Lemmer a spol.*, 1984; *Lemmer*, 1985; *Meijer a spol.*, 1986; *Tochikubo a spol.*, 1987; *Weber*, 1987; *Meyer – Sabellek a spol.*, 1988; *Portaluppi a spol.*, 1990).

Objavujú sa dôkazy, že cirkadiálny rytmus tlaku krvi nezávisí len od regulačných zásahov vegetatívneho nervového systému, hoci jeho úloha je dominantná v udržiavaní normálnej cirkadiánnej variácie tlaku krvi (*Carvalho a spol.*, 2000; *Kirch a spol.*, 2000). Napríklad *Mann* (1984) uvádza, že u pacientov so suspektným alebo dokázaným zlyhaním vegetatívnej regulácie kardiovaskulárneho systému pretrváva cirkadiálny rytmus tlaku krvi. Pretrváva aj pri fixovanej frekvencii akcie srdca, po implantácii pacemakera u pacientov s kompletným atrioventrikulárnym blokom (*Davies a spol.*, 1984). Na základe porovnania cirkadiálnych rytmov tlaku krvi a frekvencie akcie srdca sa došlo k záveru, že existujú oddelené kontrolné mechanizmy pre frekvenciu akcie srdca a pre tlak krvi. Autori ďalej popisujú výskyt najnižších hodnôt tlaku krvi o 01.00 hodine a postupné zvyšovanie až do prebudenia sa o 07.00 hodine. Naproti tomu frekvencia akcie srdca v priebehu tohto obdobia klesala. K podobným záverom došli aj *Portaluppi a spol.* (1991), ktorí zistili, že aj u dekompenzovaných srdcových chýb pretrváva cirkadiálny rytmus tlaku krvi. U pacientov s kongestívnym zlyhaním srdca liečených digoxínom (kardiotonikum s výrazným pozitívnym inotropným, negatívnym chronotropným a dromotropným účinkom) diastolický tlak krvi signifikantne poklesol a systolický tlak krvi sa zvýšil počas spánku oproti placebo skupine. Frekvencia akcie srdca sa síce znížila, no signifikantne sa nelíšila od placebovej skupiny (*Kirch a spol.*, 2000).

Z experimentálnych prác na potkanoch (*Makino a spol.*, 1997; *Sei a spol.*, 1997) je zrejmé, že cirkadiálne rytmy tlaku krvi a frekvencie akcie srdca sú regulované rozličnými mechanizmami, zahrňujúcimi vegetatívny nervový systém. *Makino a spol.* (1997) testovali hypotézu, že baroreflexy a vegetatívny nervový systém sú dôležité v regulácii cirkadiálnych rytmov kardiovaskulárnych funkcií. Zistili, že narušenie baroreflexu selektívne zrušilo cirkadiálny rytmus tlaku krvi. *Sei a spol.* (1997) zase poukázali, že cirkadiálne zmeny v strednom tlaku krvi vyplývajú z rytmu bdenia a že mechanizmy dennej kontroly stredného tlaku krvi môžu byť odlišné od kontroly frekvencie akcie srdca a telesnej teploty. Ďalším dôkazom tejto skutočnosti môžu byť výsledky *Witteho a spol.* (2000), ktorí na potkanoch sledovali dôsledky srdcového zlyhania na cirkadiálne rytmy frekvencie akcie srdca a tlaku krvi. Zistili depresiu cirkadiánnej rytmicity tlaku krvi v trvaní celej štúdie, no depresia rytmicity vo frekvencii akcie srdca pretrvávala ešte niekoľko týždňov.

5.1.2. Cirkadiálny rytmus frekvencie akcie srdca

Aj pri ďalšom parametri kardiovaskulárneho systému, frekvencii akcie srdca, bol zistený cirkadiálny rytmus. U potkanov (*Benessiano a spol.*, 1983; *Henry a spol.*, 1990; *Mattes a Lemmer*, 1991; *Berg a spol.*, 1997; *van den Buuse a Malpas*, 1997; *Waterhouse a spol.*, 2000; *Zhang a spol.*, 2000), myši

(Li a spol., 1999), psov (Andreson a spol., 1990) a u laboratórnych hlodavcov (Williams a spol., 1986; van den Buuse a Malpas, 1997) najvyššie hodnoty frekvencie akcie srdca boli vždy počas aktívnej časti ich režimového dňa. U ľudí je akrofáza okolo 13.00 hodiny (Smolenský a spol., 1976; Deriagina a Kraevskij, 1983; Rossi a spol., 1986; Laguzzi a Nosjean, 1989; Gillis a spol., 1989; Degaute a spol., 1991; Scheer a spol., 1999; Takalo, 2000).

Cirkadiánnny rytmus frekvencie akcie srdca sa začína vyvíjať už v prvých dňoch života (Mirmiran a Kok, 1991; Mirmiran a spol., 1991). Zaujímavé bolo zistenie, že cirkadiánnny rytmus sa vyvíjal len u tých detí, ktoré prijímali potravu ústami (Salzarulo a spol., 1985). Spomínaní autori došli k záveru, že rytmus prijímania potravy a nočného hladovania môže byť u dojčiat starších ako 4 mesiace dôležitým faktorom pre cirkadiánnu moduláciu frekvencie akcie srdca. V súčasnej dobe sa začína presadzovať hypotéza, že vývoj cirkadiánnneho rytmu frekvencie akcie srdca ako aj variability frekvencie akcie srdca u detí závisia od organizácie spánku, spojenej s poklesom sympatiko-vého tonusu (Massin a spol., 2000a).

5.1.3. Cirkadiánne rytmy elektromechanických vlastností srdca

Podobne sa zistili aj cirkadiánne rytmy v niektorých elektromechanických vlastnostiach srdcového svalu (Wertheimer a spol., 1972; Janiak a spol., 1982; Markiewicz a spol., 1982). Niektoré nižšie spomenuté elektromechanické vlastnosti myokardu, ako LVET a PEP, hoci sa v neinvazívnej kardiológii už nezisťujú, predsa vykazujú cirkadiánnu závislosť. Wertheimer a spol. (1972) skúmali vzájomné vzťahy cirkadiánnnych rytmov sekrécie katecholamínov s cirkadiánnymi rytmi systolických časových intervalov. Sledovali niektoré indexy, ktoré korigovali s frekvenciou akcie srdca, ako časový index ľavej komorovej ejekcie (LVET – left ventricular ejection time), celkový elektromechanický systolický index (QS_2I – total electromechanical systolic index) a preejekčnú periódu (PEP – preejection period) u desiatich hospitalizovaných pacientov s nedignostikovaným kardiovaskulárnym ochorením. Všetky indexy vykázali cirkadiánnu variáciu s maximálnymi hodnotami medzi 04.00 – 18.00 hodinou. Cirkadiánne rytmy spomenutých parametrov pravdepodobne závisia od cirkadiánnnych zmien hladín katecholamínov s maximálnymi hodnotami medzi 12.00 a 13.00 a 02.00 a 04.00 hodinou.

Janiak a spol. (1982) poukázali na cirkadiánnny rytmus v trvaní elektromechanickej systoly a diastoly za rôznych experimentálnych podmienok. Vývrhový objem, minútový výdaj srdca a periférna rezistencia taktiež kolíšu v cirkadiánnnej závislosti. Takalo (2000) poukázal na rozdiely v cirkadiánnnych rytmoch týchto parametrov u normotenzných, hranične hypertenzných a hypertenzných pacientov. V noci sa u normotenzných pacientov vývrhový objem nemenil, ale bol zvýšený v skupine hranične hypertenzných a hyper-

tenzných pacientov. Nočný nárast môže odrážať redukovanú centrálnu venóznú kapacitu zapríčinenú zvýšeným plnením srdca. Ako dôsledok rozdielu vo vývrhovom objeme srdca, nočný pokles minútového výdaja srdca bol znížený v hypertenzívnej skupine pri porovnaní s normotenzívnou skupinou. Periférna rezistencia mala tendenciu klesať v hypertenzívnej skupine, berúc tak do úvahy baroreflexnú reakciu na tlmenie očakávaného nárastu tlaku krvi. Z experimentov na potkanoch vyplýva, že minútový výdaj srdca bol vysoký počas tmy a nízky počas svetla, pričom celková periférna rezistencia bola vyššia počas svetlej fázy režimového dňa (*Oosting a spol.*, 1997).

Zaujímavé výsledky zistili *Smolenský a spol.* (1976), ktorí sledovali cirkadiánny rytmus trvania srdcového cyklu meraného P-P intervalom u pacientov s transplantovaným srdcom. Transplantovali intaktné srdce darcu pacientovi, ktorému ponechali jeho pôvodné srdce, na zabezpečenie zvýšeného minútového objemu. Išlo o tzv. „double-heart“ pacientov. Autori zistili cirkadiánnu rytmicitu srdca darcu, ktorá bola nezávislá na rytmicite srdca recipienta, čo podporuje hypotézu o vrodenných cirkadiánnych a iných periodických rytmicitách buniek srdcového svalu. Problematikou cirkadiánnych rytmov niektorých parametrov kardiovaskulárneho systému u pacientov s transplantovaným srdcom sa zaoberali aj *Wenting a spol.*, (1986). Vo svojej štúdií poukázali na zhodnosť priebehu cirkadiánneho rytmu vo frekvencii akcie srdca u deviatich kontrolných pacientov s miernou hypertenziou a desiatich pacientov s transplantovaným srdcom. Očakávaný nočný pokles priemerného arteriálneho tlaku krvi u pacientov s transplantovaným srdcom sa nevyskytol. *Bracht a spol.* (1996) neskôr zistili, že táto neprítomnosť poklesu krvného tlaku, ako aj frekvencie akcie srdca bola pozorovaná len skoro po transplantácii (menej ako 6 mesiacov), ale neskôršie po operácii (6 mesiacov a viac) bola pozorovaná úprava cirkadiánnych zmien spomínaných parametrov.

5.1.4. Cirkadiánne variácie symptómov kardiovaskulárnych porúch a ochorení

Okrem vyššie uvedených cirkadiánnych rytmov fyziologických parametrov kardiovaskulárneho systému existuje pomerne veľa nielen starších, ale aj súčasných štúdií z klinickej medicíny, opisujúcich oscilácie pri vzniku a vývoji kardiovaskulárnych symptómov a ochorení.

V klinickej štúdií *Steinbiglera a spol.* (1999) sa u pacientov s diagnózou komorová fibrilácia potvrdil najväčší výskyt neskorých potenciálov počas ráňajších hodín, medzi 06.00 a 12.00 hodinou. Ďalšie príklady poukazujúce na cirkadiánnu rytmicitu môžeme vidieť napríklad v incidencii komorových arytmií u pacientov s ischemickou a neischemickou chorobou srdca. Keďže sa cirkadiánne rytmy navzájom nelíšia, predpokladá sa, že mechanizmy spúšťajúce komorové arytmie môžu byť podobné (*Englund a spol.*, 1999). Posledná