

Cirkadiánne a ultradiánne rytmy extrasystol u zdravých v miernej nadmorskej výške a na nížine

Circadian and ultradian rhythms of extrasystoles in health at moderate altitude and at lowland

Štefan Kujaník sen. (1), Miroslav Mikulecký sen. (2)

(1) Ústav fyziológie, Lekárska fakulta Univerzity P. J. Šafárika Košice, Slovenská republika

(2) Head, Dept. of Biometrics and Statistics, Neuroendocrinology Letters, Stockholm-Bratislava, Sweden-Slovakia, Honorary Member, BIOCOS, University of Minnesota, USA,

Východisko: Biologické rytmy sú periodické kolísania fyziologických a patologických funkcií človeka. U výskytu supraventrikulárnych a komorových extrasystol (predčasných srdcových sťahov) sú často sledovanou veličinou, ktorá má význam pre ich diagnostiku a liečbu. Delia sa na exogénne (stimulované z vonkajšieho prostredia) a endogénne (stimulované hlavne biologickými hodinami v nucleus supraopticus mozgu). Extrasystoly sa však môžu vyskytovať v malom počte už u zdravých ľudí a so zvyšujúcim vekom sa ich počet môže pomaly zvyšovať. Presné chronobiologické štúdie ultradiánnych rytmov supraventrikulárnych (SVE) a komorových extrasystol (VE) u zdravých ľudí však zatiaľ stále chýbajú. V poslednom čase sme sa pokúsili o podobnú štúdiu (Mikulecký a Kujaník, 2008) u 37 zdravých ľudí nad 50 rokov veku na nížine (Košice, 210 m n.m.).

Cieľ: Budeme skúmať analogicky iné 2 skupiny zdravých mužov v miernej nadmorskej výške (Štrbské Pleso, Vysoké Tatry, 1350 m n.m.) oproti nížine (Košice, 210 m n.m.).

Materiál: Zaznamenali sme hodinové priemerné počty supraventrikulárnych (SVE) a komorových (VE) extrasystol registrované nepretržite počas 24 hodín metódou dlhotrvajúceho monitorovania podľa Holtera u 22 zdravých (vyšetrená anamnéza, krvný tlak, EKG, auskultácia srdca a pľúc) mužov nad 50 rokov veku s podobnou vekovou štruktúrou ako u mužov na nížine. V oboch výškach neboli tí istí ľudia. Osoby s akýmkoľvek akútnymi alebo chronickými ochoreniami a užívajúce lieky neboli zaradené do vyšetrovanej skupiny. Telesná námaha počas monitorovania bola mierne obmedzená.

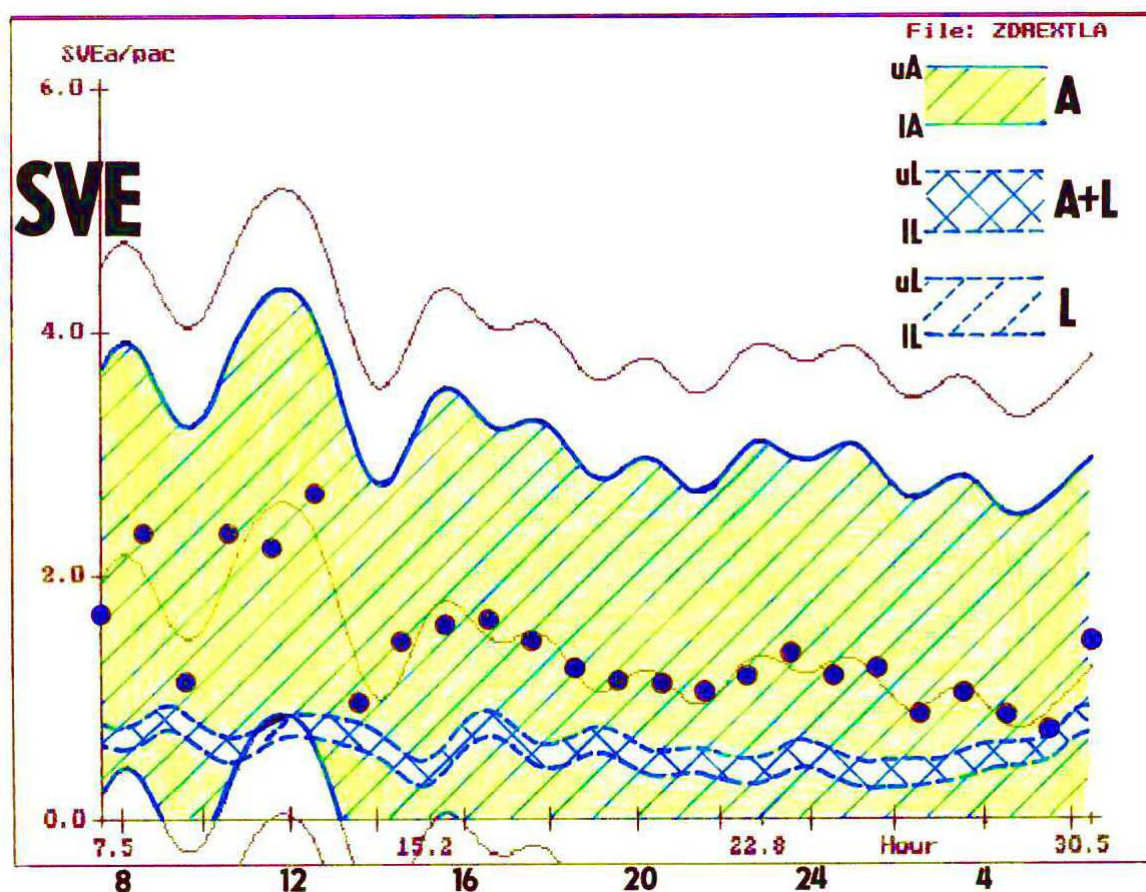
Metódy: Počty oboch typov extrasystol na nížine aj v mierne zvýšenej nadmorskej výške sme spracovali jednak globálne, jednak pomocou Halbergovej kosínorovej regresie testujúcej významnosť prítomnosti 24-hodinového cyklu a jeho druhej až desiatej harmonickkej (24-, 12-, 8-, 6-, 4,8-, 4-, 3,43-, 3-, 2,66- a 2,4-hodinové cykly). Okrem toho sme obdobne hodnotili rozdiely, takzvané ukazovatele „delta“, medzi hodnotami v každej hodine v mierne zvýšenej nadmorskej výške (Štrbské Pleso) a na nížine (Košice). Testy prebehli na hladine chyby $\alpha = 0.05$.

Hlavné výsledky: Pri globálnom hodnotení sú jednotlivé hodinové priemerné hodnoty každého druhu extrasystol v každej hodine vyššie v horách (1350 m) ako na nížine (neparametrický znamienkový test, $P < 0,0001$). Rozdiel priemerov (95% spoľahlivosť) je +0,835 (+0,453 a +1,217) u supraventrikulárnych extrasystol (SVE) a +0,858 (+0,740 a +0,975) u komorových extrasystol (VE). Obe priemerné hodnoty nie sú významne odlišné. Rozptyly jednotlivých pozorovaných hodnôt (nie delta) sú však vzájomne vysoko významne odlišné (F-test, $P < 0,0001$): 0,346 pre SVE a 0,033 pre VE.

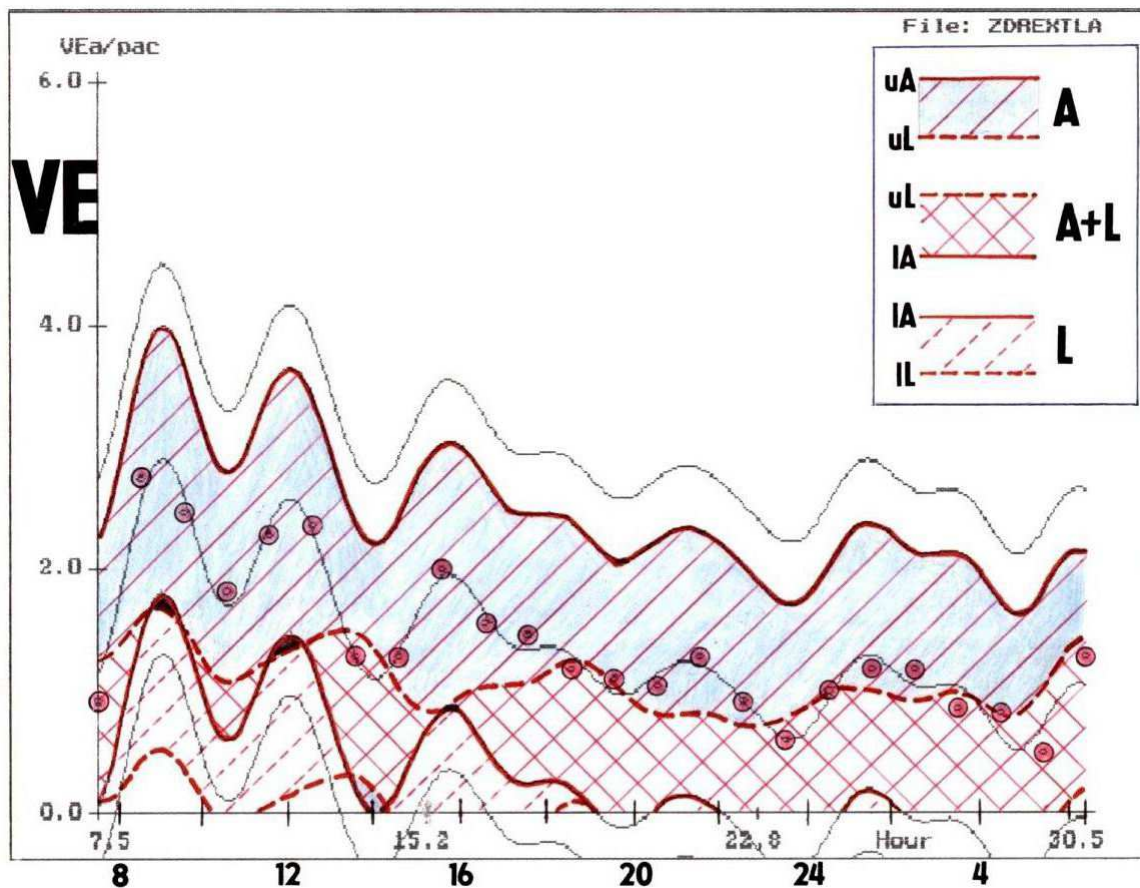
Výrazné rozdiely medzi SVE a VE ukázala kosínorová analýza pozorovaných hodnôt aj hodnôt delta. Nepotvrdila významnú prítomnosť žiadnej z 10 periodických komponent pre SVE, kým pre VE bola významná prítomnosť jediného - cirkadiánneho, t.j. 24-hodinového cyklu. Pre delta hodnoty sa nenašla žiadna významná perioda pri SVE, avšak pri VE boli okrem cirkadiánu významné jeho 2., 3., 4. a 7. harmonická komponenta. Signifikantné zvýšenie výskytu komorových extrasystol v Tatrách oproti Košiciam sa objavilo špecificky medzi 8:00-12:00 a okolo 15:00 h.

Tabuľka 1: Prehľad niektorých nadmorských výšok s atmosférickým tlakom a parciálnym tlakom kyslíka (PO₂) vo vdychovanom vzduchu podľa rôznych autorov.

Nadmorská výška	Atmosférický tlak	PO ₂ vo vzduchu
Mŕtve more (-394 m)	800 mmHg = 1066,6 hPa	167,2 mmHg = 222,9 hPa
Morská hladina (0 m)	760 mmHg = 1013,2 hPa	158,6 mmHg = 211,4 hPa
Košice (200 m)	740 mmHg = 986,6 hPa	155 mmHg = 206,6 hPa
Štrbské Pleso (1350 m)	645 mmHg = 859,9 hPa	135 mmHg = 179,9 hPa
4 000 m	456 mmHg = 607,9 hPa	95 mmHg = 126,6 hPa
6 100 m	347 mmHg = 462,6 hPa	70 mmHg = 93,3 hPa
8 840 m	240 mmHg = 319,9 hPa	43 mmHg = 57,3 hPa
10 000 m	198 mmHg = 263,9 hPa	42 mmHg = 55,9 hPa
16 000 m	77 mmHg = 102,6 hPa	16 mmHg = 21,3 hPa
20 000 m	41 mmHg = 54,6 hPa	8,6 mmHg = 11,5 hPa



Obr. 1. Jednodňový chronogram supraventrikulárnych extrasystol (SVE) u zdravých mužov v Tatrách (pásmo A = altitude, hore) a v Košiciach (L = lowland, dole). Hodinové priemerné počty sú v hornom zázname (A) znázornené ako body, v oboch záznamoch (A, L) je kosinorová aproximácia regresnej funkcie sprevádzaná jej 95% konfidenčným intervalom, doplneným v hornom zázname (A) 95% tolerančným intervalom.



Obr. 2. Obdoba pre komorové extrasystoly (VE) u zdravých mužov. Označenie ako na obr. 1.

Diskusia

Žiadnym klinickým vyšetrením sa nepodarilo potvrdiť srdcovú patológiu u našich zdravých ľudí. Preto sa náš súbor skladá zo „skutočne zdravých“ mužov. V niektorých iných štúdiách autori zistili u takzvaných „zdravých ľudí“ aj rôzne patologické nálezy u veľmi starých osôb dokonca už na nízine (Sajadieh et al. 2006).

Naši zdraví muži na Štrbskom Plese sa nachádzali v hypoxických podmienkach. Už mierna nadmorská výška 1350 m vytvára miernu hypobarickú výškovú hypoxiu (Tab. 1), hypoxémiu a aktiváciu sympatického nervového systému. Arytmogénny účinok hypoxie bol preukázaný v početných experimentoch na zvieratách aj u ľudí. Výšková hypoxia buď trvalá alebo prechodná (pri striedaní pobytu na nízine a vo vyššej nadmorskej výške), má na organizmus človeka veľmi podobný vplyv. Účinky prirodzenej aj simulovanej výšky (v barokomorách so zmeneným atmosférickým tlakom) alebo hypoxie vyvolanej vdychovaním zmesi plynov (kyslíka a dusíka) sú tiež podobné. Vyšší výskyt extrasystol v miernej nadmorskej výške môže byť spôsobený aj vyššou telesnou námahou a aktiváciou sympatických nervov ako na nízine.

Účinky vyššej nadmorskej výšky na frekvenciu extrasystol v skutočnej alebo simulovanej výške v barokomorách sa skúmajú obvykle vo výškovej medicíne a v letectve. Zistilo sa, že výšková hypoxia zvyšuje aktivitu sympatika, dráždivosť svaloviny srdca a výskyt extrasystol. My sme zistili, že zvýšenie sa týka hlavne komorových extrasystol (Kujaník et al. 2000a). Najviac porúch srdcového rytmu sa vyskytuje v prvých dňoch pobytu v tejto výške (akútna aklimatizačná reakcia), potom však ich počet pomaly klesá a ustáli sa na rovnovážnej úrovni (chronická aklimatizácia) typickej pre dlhotrvajúci pobyt vo vyšších výškach (Kujaník a Vokál 1999). Aklimatizácia závisí aj od genetických faktorov – obyvatelia z níziny sú málo adaptovaní na vyššie výšky a po príchode do nich reagujú búrlivo, kým horalí trvale žijúci v nich (hlavne v oblasti Tibetu, Ánd a iných vysokohorských oblastí sveta) sú geneticky adaptovaní na dlhodobý pobyt a reagujú na ne menej búrlivo.

Hypoxia znižuje prah komorovej fibrilácie (Szekeres a Papp 1967) a podporuje vznik elektrickej heterogenity srdcového svalu a uľahčuje podmienky pre vznik porúch srdcového rytmu (Hayashi et al 1997). Nadmerne aktivuje sympatické nervy srdca, zvyšuje viac β -adrenergne ako α -adrenergne srdcové účinky. Dôsledkom je zvýšenie výskytu komorových extrasystol VE (Henry a Meehan 1971).

Vyšší výskyt extrasystol cez deň súvisí pravdepodobne s nízkou aktivitou parasympatika, vyššou aktivitou sympatika a vyššími hladinami katecholamínov, preto je cez deň aj vyššia stimulácia β -receptorov, ktorá má

proarytmogénny účinok. Nižší výskyt extrasystol v noci súvisí s maximálnou aktivitou parasympatika, minimálnou aktivitou sympatika a zníženou sekréciou katecholamínov. V spánku klesá citlivosť voči hypoxémii, hyperkapnii a mechanickým podnetom, klesá minútová ventilácia, ale u zdravých ľudí ešte neklesá saturácia hemoglobínu.

Nami zistený rozdiel medzi miernou nadmorskou výškou 1350 m (významne viac extrasystol) a nížinou nemal zrejme klinické dôsledky, lebo extrasystoly neboli veľmi početné a žiadne ťažké formy arytmií sa nevyskytli ani vo veku nad 50 rokov. Odlišná situácia však môže vzniknúť vo vyššej (ako na nížine) nadmorskej výške u starších ľudí, u zdravých ale netrénovaných jedincov pri značnej fyzickej námahe alebo u pacientov so srdcovocievnyimi a pľúcnymi ochoreniami.

Pobyt v miernej nadmorskej výške do 3000 m zdraví ľudia znášajú obvykle bez problémov (Kujaník et al 2000a) v pokoji aj pri telesnej námahe. Počas pasívneho (bez zvýšenej telesnej námahy) prevozu lanovkou na Lomnický štít (Kujaník et al 2000b), počet supraventrikulárnych aj komorových extrasystol sa u zdravých zvyšuje so stúpajúcou nadmorskou výškou, pri zostupe klesá a vracia sa na pôvodné hodnoty. U zdravých ľudí v pokoji alebo počas telesnej námahy prietok krvi srdcovým svalom stúpa až do výšky 4500 m (Wyss a spol. 2003).

U pacientov s chorobami koronárnej artérie a výskytom infarktu myokardu sa zistila tichá ischemia v nadmorskej výške 2000 m nielen počas fyzickej námahy, ale aj pri bežných denných aktivitách (Volker a spol 1990). U pacientov s chronickými ochoreniami dýchacích ciest je výskyt ojedinelých extrasystol aj závažných porúch srdcového rytmu v miernej nadmorskej výške značne vysoký (Kujaník a Mayer 1994).

Nebude ľahké vysvetliť rozdielne chovanie oboch druhov extrasystol. V Tatrách sa oproti Košiciam výrazne zvýšil rozptyl pozorovaných hodnôt u supraventrikulárnych extrasystol v porovnaní s komorovými, čo viedlo k vymiznutiu akejkoľvek významnej cirkadiánnej periodicity u supraventrikulárnych extrasystol. Prekvapivým nálezom je pomerne bohatá periodicitá v rozdieloch medzi výskytom komorových extrasystol v Tatrách a v Košiciach, čo naznačuje maximálny zvyšujúci efekt vyššej polohy v doobednajších hodinách a v skoré odpoľudnia. Môže to súvisieť aj s režimom dňa, hlavne pohybovou aktivitou a nemôžeme vylúčiť vzhľadom na relatívne menšie skupiny sledovaných mužov ani iné náhodné vplyvy.

Srdce je už za fyziologických podmienok heterogénnou vzrušivou sústavou a za zmenených podmienok v mierne zvýšenej nadmorskej výške môže reagovať zvýšenou tvorbou arytmií. Vznik arytmií môže byť uľahčený, keď človek stúpajúci do miernej výšky je starší, trpí na niektoré kardiovaskulárne (hlavne ischemická choroba srdca) alebo ochorenia dýchacieho systému a súčasne prekonáva fyzickú alebo psychickú záťaž.

Záver

Mierne zvýšená nadmorská výška sa využíva na liečenie niektorých respiračných a iných ochorení a alergií. Naša štúdia je teda medicínsky aktuálna. Bude však treba ju rozšíriť hlavne v stratifikácii podľa veku a pohlavia a sledovať väčšiu skupinu osôb kvôli vyššej priekaznosti. Naše výsledky možno využiť v hodnotení vplyvu mierne zvýšených nadmorských výšok (okolo 1350 m) na zdravých ľudí, v tréningu špičkových športovcov v podmienkach hypobarickej hypoxie alebo počas letu v menších lietadlách.

English abstract

Background. An exact chronobiologic study of the circadian and ultradian rhythmicity in supraventricular (SVE) and ventricular (VE) extrasystoles of healthy subjects is lacking so far. One attempt has been recently made by ourselves (Mikulecký and Kujaník, 2008) for 37 elderly healthy men at lowland (Košice, 210 m a.s.l.).

Aim is now to study analogically another two samples of healthy men at the moderate altitude of 1350 m a.s.l. (Štrbské Pleso, High Tatras) compared to lowland of 210 m (Košice).

Material are the hourly averaged numbers of supraventricular (SVE) and ventricular (VE) extrasystoles registered during 24 hours in 22 healthy (case history, blood pressure, ECG, physical examination) male subjects aged over 50, with similar age distribution as in those males at lowland.

Method. The data were processed by global statistics and with the aid of Halberg's cosinor regression testing the significance of the presence of 24-hour period and its 2nd to 10th harmonics. Moreover, the differences between the average number per each hour at altitude and at lowland ("delta" values) were evaluated analogically..

Results. The separate hourly mean numbers of either kind of extrasystoles are in each of the 24 hours higher at altitude than in lowland (sign test, $P < 0.0001$). The mean difference (95% confidence) is +0.835 (+0.453, +1.217) in SVE and +0.858 (+0.740, +0.975) in VE. Both mean values are mutually not significantly different. The variances of the observed values, however, are mutually highly significantly different (F-test, $p < 0.0001$): 0.346 for SVE and 0.033 for VE. Another difference between SVE and VE was revealed by the cosinor analysis of the observed values: they do not display any significant circa- or ultradian cycling for SVE while the VE do cycle with one significant period - 24 hour. A significant increase in VE frequency in Tatras (1350 m) versus Košice (delta values) was disclosed specifically between 8 and 12 a.m. and around 3 p.m.

Discussion. In the literature, the effects of elevated level above sea on ectopic beat frequency in the nature, or simulated in barochambers, is described usually by more simple tools. Thus, it has been established that altitude hypoxia increases the sympathetic activity and myocardial excitability. Therefore the occurrence of extrasystoles, especially of ventricular ones, is higher (Kujaník et al., 2000b). The difference between altitude (with more extrasystoles) and lowland found by ourselves does not seem to have some clinical importance, because extrasystoles are not very numerous and no severe forms of arrhythmia occur in healthy subjects even in age over 50 years.

Conclusion. These studies have to be extended, particularly with stratification according to age and gender and observing larger samples of probands. These results could be used in evaluating the influence of altitude or plain transport on healthy men.

Literatúra

Hayashi H., Terada H., McDonald T.F.: Arrhythmia and electrical heterogeneity during prolonged hypoxia in guinea pig papillary muscles. *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 75, 1997, s. 44-51.

Henry J.P., Meehan J.P.: *The Circulation. An Integrative Physiologic Study. Altitude Hypoxia. Year Book Medical Publishers, Chicago 1971, s. 152-159.*

Kujaník Š., Mayer M.: Holterovo monitorovanie EKG u pacientov s respiračnou insuficienciou. *Folia Fac. Med. Univ. Šafarik. Cassov.*, 51, 1994, fasc.1, s. 227-233.

Kujaník Š., Vokál J.: Aklimatizácia na miernu nadmorskú výšku a niektoré kardiorespiračné parametre. *Stud. Pneumol. Phtiseol.*, 59, 1999, č. 6, s. 263-266.

Kujaník Š., Sninčák M., Vokál J., Podracký J., Kovaľ J.: Periodicity of arrhythmias in healthy elderly men at the moderate altitude. *Physiol. Res.*, 49, 2000a, s. 285-287.

Kujaník Š., Sninčák M., Galajdová K., Racková K.: Cardiovascular changes during sudden ascent in a cable cabin to the moderate altitude. *Physiol. Res.*, 49, 2000b, s. 729-731.

Mikulecký M. Sr., Kujaník Š. Sr.: Circa- and ultradians in the occurrence of simple extrasystoles in healthy men at lowland in the light of inferential statistics. *Acta Physiol. Hung.*, 95, 2008, č. 3, s. 321-329.

Sajadieh A., Nielsen O.W., Rasmussen V., Hein H.O., Frederiksen B.S., Davanlou M., Hansen J.F.: Ventricular arrhythmias and risk of death and acute myocardial infarction in apparently healthy subjects of age > or = 55 years. *Am. J. Cardiol.* 97, 2006, s. 1351-1357.

Szekeres L., Papp G.: Effect of arterial hypoxia on the susceptibility to arrhythmia of the heart. *Acta Physiol. Acad. Sci. Hung.*, 32, 1967, s. 143-162.

Völker K., Hoppe B., Krestin M., Rost R.: [Cross-country and downhill skiing in patients with myocardial infarct. Can silent ischemia be prevented by drug therapy?] *Fortschr. Med.*, 108, 1990, č. 14, s. 273-275.

Wyss C.A., Koepfli P., Fretz G., Seebauer M., Schirlo C., Kaufmann P.A.: Influence of altitude exposure on coronary flow reserve. *Circulation*, 108, 2003, č. 10, s. 1202-1207.