

Analýza vlivu cirkadiánního rytmu na turbulenci srdeční frekvence u pacientů bez průkazu organického onemocnění srdce

P. Trčka, M. Kozák, M. Sepši, L. Křivan, J. Vlašínová

Interní kardiologická klinika Lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc., FESC

Souhrn: Některé studie prokázaly cirkadiánní výskyt náhlé srdeční smrti (NSS), komorových ektopií, akutních koronárních syndromů a variability srdeční frekvence. Jedním z nových parametrů neinvazivní stratifikace náhlé srdeční smrti je turbulence srdeční frekvence (HRT). Nalezení cirkadiánních oscilací HRT a optimalizace měření HRT může zvýšit pozitivní prediktivní hodnotu HRT jako znaku rizika NSS. Soubor tvořilo 48 po sobě jdoucích pacientů průměrného věku 45 ± 12 let (23 mužů, 25 žen) indikovaných k EKG holterovskému monitorování pro výskyt komorových ektopií, kteří měli dobrou funkci levé srdeční komory s EF LK $0,53 \pm 0,11$. HRT byla měřena ve 2hodinových intervalech v průběhu 24 hod a následně byla provedena analýza cirkadiánní závislosti tohoto znaku. Byla zaznamenána významná cirkadiánní oscilace parametru TS (turbulence slope). U parametru TO (turbulence onset) nebyly cirkadiánní znaky zachyceny. Tento projekt je podporován grantem NR/8478-3.

Klíčová slova: turbulence srdeční frekvence – náhlá srdeční smrt – dobrá funkce levé komory

Analysis of the effect of circadian rhythm on the heart rate turbulence in patients without evidence of organic heart disease

Summary: Some studies have demonstrated circadian incidence of sudden cardiac death (SCD), ventricular ectopies, acute coronary syndromes and heart rate variability. One of new parameters applied in non-invasive stratification of sudden cardiac death is heart rate turbulence (HRT). Detection of circadian oscillations in HRT and optimised measurement of HRT can increase the positive predictive value of HRT as a sign of SCD risk. The set consisted of 48 patients in a sequence order aged 45 ± 12 years (of which 23 men and 25 women), indicated for Holter monitoring of ventricular ectopies who had good left ventricular function with LV EF 0.53 ± 0.11 . HRT was measured in two-hour intervals within a 24 hour period, followed by an analysis of circadian dependence of HRT. A significant circadian oscillation in the TS (turbulence slope) parameter was recorded. No circadian signs were detected for the TO (turbulence onset) parameter. The project is supported by grant no. NR/8478-3.

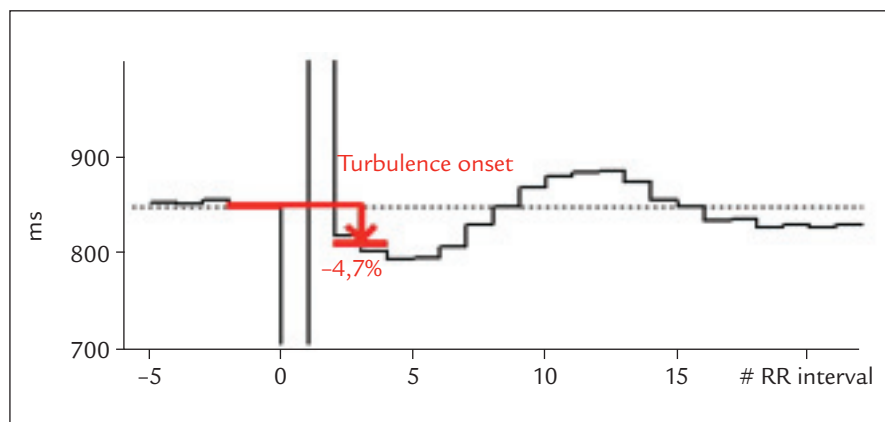
Keywords: heart rate turbulence – sudden cardiac death – good left ventricular function

Úvod

Statistiky uvádějí, že v průmyslově vyspělých zemích je roční výskyt náhlé srdeční smrti (NSS) přibližně 2 000 až 2 500 lidí na 1 milion obyvatel [1]. U 85 % takto zemřelých je příčinou NSS maligní komorová arytmie. Nejvyšší výskyt NSS se udává v prvních 3 hod po probuzení [2]. Riziko vzniku maligních komorových arytmií je dále dáno mnoha faktory. Nejsilnějšími rizikovými faktory NSS jsou: systolická porucha funkce levé srdeční komory (zejména její pokles pod 40 %), dále přítomnost ischemické choroby srdeční (ICHS), přítomnost komorových dys-

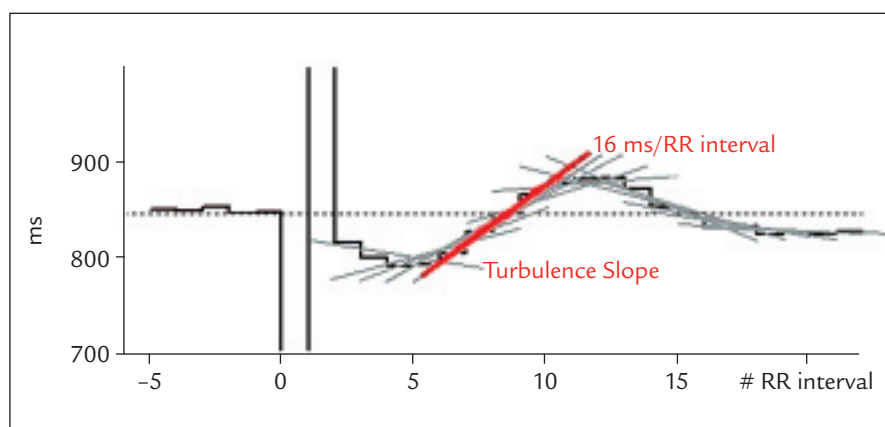
rytmií. Přes používání současné farmakologické i nefarmakologické terapie srdečního selhání, moderních možností revaskularizace myokardu pomocí PTCA nebo bypassových operací, zavedení antiarytmické léčby včetně implantabilních kardiovertorů-defibrilátorů zůstává stále vysoký výskyt NSS. Je známo, že během 2 let sledování zmírání NSS 48 % nemocných s přítomnou ICHS, dysfunkcí LK a známami srdečního selhání NYHA II–III. Tito nemocní významně profitují z léčby implantabilními kardiovertery-defibrilátory, jak prokázaly významné multicentrické studie MADIT, AVID, MUSST

[3–5]. Problémem zůstává identifikace rizikových pacientů v populaci, tedy těch, kteří nákladnou, ale účinnou léčbu potřebují. V současné době jsou pro stanovení rizika náhlé srdeční smrti využívány jak neinvazivní, tak invazivní metody. Jedná se o echokardiografii, 24hodinové monitorování EKG, stanovení QTc intervalu a QT disperze na povrchovém EKG, zjištění senzitivity baroreflexu (BRS), variability srdeční frekvence (HRV), stanovení přítomnosti pozdních komorových potenciálů a provádění elektrické programované stimulace komor. Kombinací těchto vyšetření jsme schopni docílit



Obr. 1. HRT – stanovení parametru TO.

Výpočet ze 2 RR intervalů (osa x) s hodnotou kolem 850 ms (osa y) a 2 RR intervalů s hodnotou kolem 800 ms v rámci akcelerace sinusového rytmu po komorové extrasystole. Výsledek -4,7 % (záporná hodnota).



Obr. 2. HRT – stanovení parametru TS.

Regresní přímka proložená zkracujícími se RR intervaly v decelerační fázi sinusového rytmu po komorové extrasystole. Její strmost je vypočítána jako 16 ms/RR interval.

vysoké negativní předpovědní hodnoty okolo 96 %, avšak pozitivní předpovědní hodnoty zůstává stále nízká, maximálně 43 % [6,7]. Snahou současného výzkumu je tedy nalézt jednoduchý, dobře hodnotitelný, reprodučibilní znak rizika NSS, který bude mít uspokojivou senzitivitu i specifitu a bude aplikovatelný na širokou populaci nemocných s ICHS, případně jinými formami srdečního onemocnění.

Jako slibné se jeví stanovení turbulence srdeční frekvence (HRT) [8]. Jedná se o neinvazivní vyšetření blízké vyšetření variability srdečního rytmu (HRV). Vyšetření spočívá v přesném zpracování holterovského záznamu nemocných, při němž je sledována osci-

lace RR intervalu srdečního rytmu po spontánně vzniklé komorové extrasystole (KES). U jedinců s normální HRT dochází po KES fyziologicky ke kompenzační pauze (rychlá decelerace srdeční frekvence), následně k časně, krátké akceleraci srdeční frekvence a posléze během dalších 15–20 srdečních stahů k opětovnému zpomalení frekvence (pomalá decelerace) k původním hodnotám. U nemocných s přítomností srdečního selhání, a vyššího rizika NSS je tato turbulence snížena, oslabena je zejména pomalá decelerace srdečního rytmu [7].

Turbulence srdeční frekvence je odrazem rovnovážného působení vegetativního nervstva na sinusový uzel. Je

známo, že právě nemocní s dysfunkcí levé srdeční komory, a známými srdečního selhání, kteří mají vysoké riziko NSS, mají rovněž porušenou rovnováhu vegetativního nervstva s převahou působení sympatiku. To se projevuje sníženými hodnotami BRS a HRV [6]. Podobně tedy i snížená hodnota HRT odráží tuto poruchu. Z literatury je známa řada faktorů ovlivňujících HRT. Literatura je zajedno v možnosti blokady tohoto fenoménu léky ovlivňujícími nervus vagus [9,10]. Vztah HRT k vazebnému intervalu KES (definovanému jako „předčasnost“ – poměr vazebného intervalu KES k průměru dvou posledních RR intervalů) je v literatuře diskutován – původní údaje o konstantní odpovědi HRT při indukované KES po různých vazebných intervalech [10,11] vedly k testování pouze jednoho vazebného intervalu (nejčastěji 60 % předchozího RR), recentní práce s větším počtem pacientů [12] naznačuje, že i vazebný interval KES může mít významný vliv na HRT. Z literatury ale není znám vliv vazebného intervalu KES při nativní KES (Schmidt v definici HRT neuvažoval vazebný interval KES) [8]. Za podklad HRT je pokládán baroreflexní mechanismus s přímou účastí vagu [10,11,13,14]. Lze tedy předpokládat, tedy i odpověď RR intervalů se bude v průběhu dne měnit a bude mít vliv na senzitivitu a specifitu HRT jako stratifikační metody v určení rizika NSS.

HRT je charakterizováno dvěma parametry – turbulence onset (TO) a turbulence slope (TS).

TO se definuje jako rozdíl mezi 2 RR intervaly před komorovou extrasystolou a 2 intervaly následujícími po kompenzační pauze po extrasystole, které jsou vyjádřeny v % předcházejících intervalů. Normální hodnoty jsou < 0 % [15,16] (obr. 1).

TS je definováno jako maximální strmost přímky proložené 5 po sobě jdoucími RR intervaly v decelerační fázi tepové frekvence po komorové extrasystole a udává se v ms/RR interval.

Hodnoty nad 2,5 ms/RR se považují za normální, spojené s nízkým rizikem náhlé srdeční smrti (obr. 2).

Cílem projektu je ověřit cirkadiánní variaci fenoménu HRT. Předpokládáme, že se odezva RR intervalů po komorových extrasystolách (KES) bude měnit v průběhu dne. Na fenoménu kolísání RR intervalů se významně podílí baroreflex, tedy oscilace ve změnách tonu autonomního nervstva bude způsobovat oscilace odpovědi RR intervalů na KES. Předpokládáme, že hodnota HRT bude v ranních hodinách nižší (podle tonu autonomního nervstva). Optimalizace metodiky výpočtu HRT s cílením do určité části dne povede ke zvýšení pozitivně prediktivní hodnoty HRT jako znaku rizika NSS a umožní lepší stratifikaci rizikových pacientů. Současně je třeba analyzovat distribuci KES v průběhu 24 hod, jejichž přítomnost je limitací provedení vyšetření HRT.

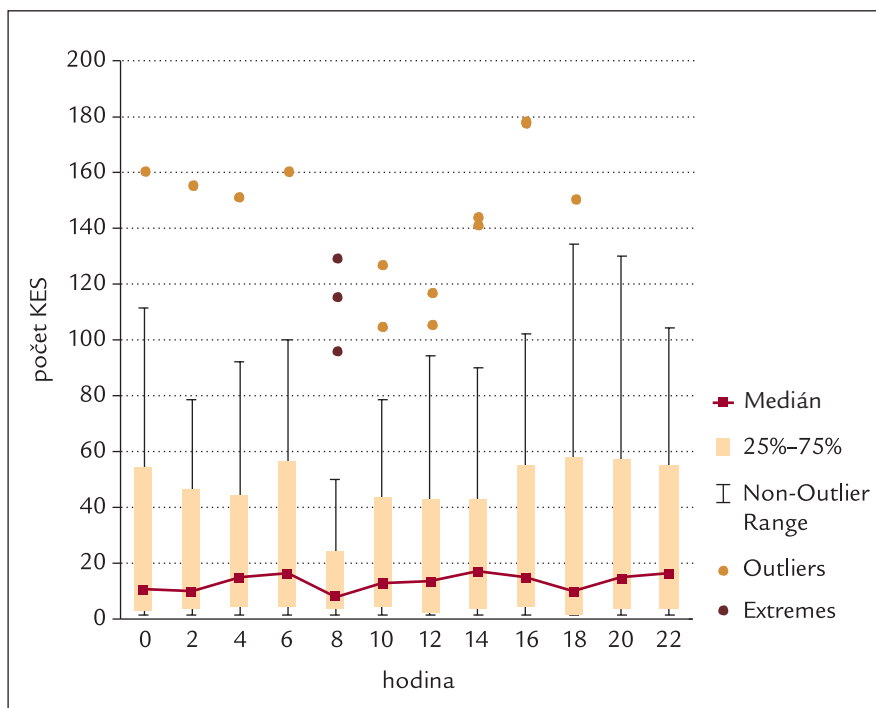
Metodika, soubor pacientů

Byli vybráni po sobě jdoucí pacienti s komorovými arytmiemi, bez organického onemocnění srdce, kteří nepracovali ve směnném provozu, a bylo jim provedeno holterovského vyšetření EKG se záchytem více než 100 KES (komorových extrasystol)/24 hod. Dle echokardiografického vyšetření byla EF LK $\geq 0,50$.

Vylučovacími kritérii byly: nízký počet KES (to jest méně než 100 KES/24 hod), přítomnost fibrilace síní, závislost na trvalé kardiostimulaci, přítomnost jiného prognosticky závažného a život limitujícího onemocnění.

EF LK byla stanovena echokardiograficky. Sledovaným znakem byla EF LK kalkulovaná podle Simpsona.

HRT byl analyzován ze standardního 24hodinového záznamu EKG podle Holtera, prováděného na běžném přístroji GE Medical MARS 5000. Kromě standardního zhodnocení záznamu byla provedena i purifikace záznamu a kontrola správného označení KES (případně manuální přeznačení). Následně byl záznam EKG zpracován



Graf 1. Počet KES v průběhu 24 hod – 2hodinové časové intervaly.

Tab. 1. Počet KES v průběhu 24 hod – 2hodinové časové intervaly.

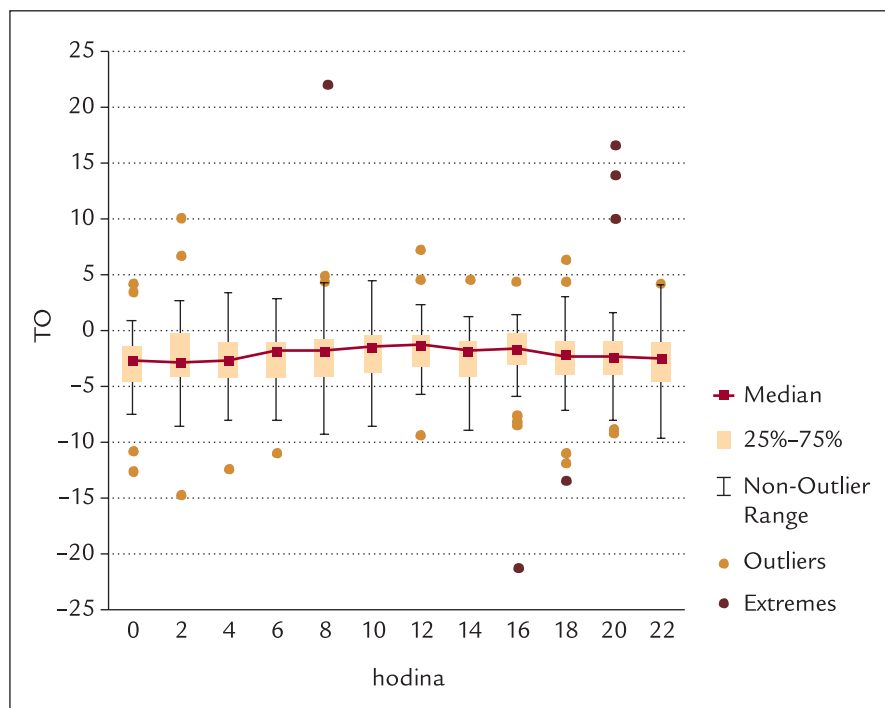
hodina	průměr	N	SD	min	max	LQ	median	UQ
0	31,64	36	38,97	1	160	18 295	18 537	54
2	26,81	37	31,86	1	155	3	10	46
4	28,76	38	32,93	1	151	4	15	44
6	32,38	34	36,79	1	160	4	16,5	56
8	19,81	43	29,27	1	129	3	8	24
10	39 320,00	40	30,17	1	127	4	13	43,5
12	39 230,00	38	32,81	1	117	2	13,5	43
14	30,71	35	38,34	1	144	3	17	43
16	35,33	36	41,54	1	178	4	15	54,5
18	34,08	40	45,55	1	150	18 264	10	57,5
20	30,89	38	34,65	1	130	3	14,5	57
22	31,06	36	31,80	1	104	18 323	16,5	55

programem (který umožnil použití algoritmu výpočtu HRT nejenom na celý záznam ale i podle definovaných kritérií) s měřením HRT ve 2hodinových cyklech. HRT byla měřena po KES, které byly předcházeny a následovány alespoň 20 QRS-komplexy normálního sinusového rytmu a byla stanovena pomocí 2 parametrů: turbulence onset – TO – rozdíl mezi dvěma RR intervaly před komorovou extrasystolou a 2 intervaly následujícími po kompenzační

pauze po extrasystole, které jsou vyjádřeny v % předcházejících intervalů. TO odráží rychlou akceleraci srdečního rytmu po KES. Turbulence slope – TS – strmostí zkracování RR intervalů = poklesu frekvence (turbulence slope – TS), který představuje následnou pomalou deceleraci srdečního rytmu.

Distribuce KES byla analyzována ve 2hodinových intervalech během 24 hod.

Pacient byl o vyšetření řádně poučen a podepsal informovaný souhlas



Graf 2. Parametr TO v průběhu 24 hod – 2hodinové časové intervaly.

Tab. 2. Parametr TO v průběhu 24 hod – 2hodinové časové intervaly.

hodina	průměr	N	SD	min	max	LQ	median	UQ
0	-3,28	36	46 813	-12,65	42 826	-4,64	-2,74	-1,53
2	-2,43	37	39 329	-14,66	10	-4,25	-2,97	-0,31
4	-2,62	38	33 635	-12,35	14 671	-4,38	-2,72	-1,06
6	-2,72	34	33 635	-10,86	32 540	-4,27	-1,77	-1,12
8	-1,60	43	23 468	-9,38	39 224	-4,25	-1,81	-0,79
10	-1,95	40	29 618	-8,69	13 971	-3,73	-1,43	-0,35
12	-1,26	38	33 270	-9,31	11 140	-3,34	-1,26	-0,45
14	-2,52	35	29 252	-8,98	22 372	-4,24	-1,83	-0,87
16	-2,46	36	43 191	-21,31	15 067	-3,10	-1,69	-0,26
18	-2,80	40	30 742	-13,36	46 539	-3,95	-2,33	-0,86
20	-1,76	38	42 491	-9,17	16,57	-4,05	-2,42	-0,93
22	-2,82	36	35 827	-9,73	11 780	-4,78	-2,53	-1,19

o zařazení do dlouhodobého sledování na naší klinice.

Statistické zpracování dat bylo provedeno v softwarové aplikaci STATISTICA. Za deskriptivním účelem byly pro všechny spojité parametry vypočteny základní statistické ukazatele (průměr, medián, SD, minimum a maximum) a pro data binární a kategoriální podíly nastání jevů ve vybraných skupinách pacientů. Pro srovnání binárních a kategoriálních dat mezi sku-

pinami pacientů byl použit binomický test nebo analýza kontingenčních tabulek a χ^2 test. Pro srovnání spojitých dat mezi skupinami pacientů byl použit parametrický nepárový t-test nebo jeho neparametrická alternativa Mannův-Whitneyův U-test. Rozhodnutí pro aplikaci vhodného testu bylo provedeno na základě testování normality rozložení hodnot Kolmogorovovým-Smirnovým a Shapirovým-Wilkovým W-testem. Všechny provedené statis-

tické testy byly oboustranné a hodnoceny na hladině významnosti $\alpha = 5\%$.

Výsledky

Bylo vyšetřeno 48 (23 mužů, 25 žen) po sobě jdoucích pacientů s komorovými extrasystolami. Průměrný věk souboru byl 48,4 roku ($\pm 15,3$), průměrná EF LK byla $0,53 \pm 0,11$.

U všech pacientů byl hodnocen výskyt KES ve 2hodinových intervalech v průběhu 24 hod. Nebyl nalezen signifikantní rozdíl ve výskytu KES v jednotlivých časových pásmech (Kruskalova-Wallisova ANOVA $p = 0,917$). Lze konstatovat, že výskyt KES byl v jednotlivých pásmech přibližně rovnoměrný. Trend k nejnižšímu výskytu byl v brzkých ranních hodinách (graf 1 a tab. 1), ale jejich nižší výskyt nebyl limitací ke stanovení HRT.

Průměrné hodnoty parametru TO leží mezi -4 a -1% v průběhu celého dne. Více negativních hodnot dosahují v nočních hodinách a maxima dosahují v průměru mezi 10.–12. hodinou dopolední. U parametru TO tedy existuje v průběhu dne určitá variabilita v kolísání hodnot, ale statisticky významné rozdíly nebyly nalezeny (Kruskal-Wallis ANOVA $p = 0,253$), graf 2 a tab. 2.

Parametr TS nabýval téměř výhradně kladných hodnot a je patrně lehce asymetrické rozložení s četnými extrémy k vyšším hodnotám. V nočních hodinách dosahuje vyšší mediánové hodnoty, zatímco v poledních hodinách nižší. Byly zachyceny signifikantní rozdíly v parametru TS v jednotlivých časových pásmech (Kruskal-Wallis ANOVA $p < 0,001$), graf 3 a tab. 3.

Diskuse

Cílem této studie bylo prokázat cirkadiální rytmus hodnot turbulence srdeční frekvence u pacientů s dobrou funkcí levé srdeční komory, bez prokazatelného organického onemocnění srdce. Zachytili jsme signifikantní znaky cirkadiální závislosti parametru

TS HRT. V parametru TO nebyly signifikantní změny v průběhu 24 hod zaznamenány.

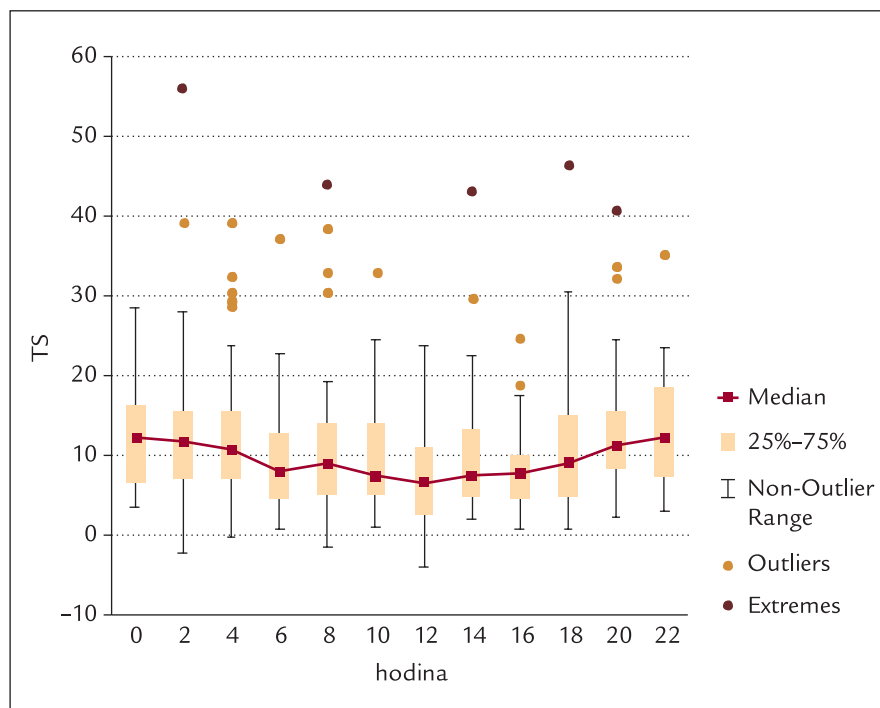
Samotné hodnoty základních parametrů TO a TS byly mimo pásmo vyššího rizika náhlé arytmiické srdeční smrti – tedy u $TO < 0\%$ a v případě $TS > 2,5$ ms/RR. Distribuce KES v průběhu 24 hod byla rovnoměrná s tendencí k nižšímu výskytu v časných ranních hodinách a nebyla žádnou limitací ve stanovení HRT ve 2hodinových intervalech v průběhu celých 24 hod.

Cirkadiální závislost HRT je v dostupné literatuře hodnocena např. u Hallstroma et al [17], kteří referovali nízké hodnoty TS v aktivní části dne mezi 8. a 18. hodinou a vyšší hodnoty TS mezi půlnocí a 8. hodinou ranní, a to v souboru pacientů ze studie CAST (Cardiac Arrhythmia Suppression Trial), do níž byli zařazeni pacienti po prodělaném infarktu myokardu. V další studii [18] se 46 pacienti s ischemickou chorobou srdeční autoři popsali významně nižší odpovědní hodnoty TS. V parametru TO nebyla zachycena cirkadiální variabilita. Watanabe et al [19] referují o nutnosti použití korelačních funkcí k detekci cirkadiálních variací HRT u pacientů s dysfunkcí levé srdeční komory. Jejich užitím byly odhaleny jasné cirkadiální znaky v hodnotách HRT, a to v obou parametrech (TO i TS).

Pouze jedna studie [20] udává data od zdravých jedinců s komorovými ektopiemi, u kterých byly měřeny vyšší hodnoty HRT během spánku.

Závěr

Na základě zjištěných skutečností se jako optimální časový interval pro hodnocení HRT jeví interval mezi 10. a 12. hodinou dopolední, kdy se manifestují maximální hodnoty TO a současně nízké hodnoty TS. Pro další doporučení je třeba provést vyhodnocení cirkadiálních znaků HRT u pacientů po prodělaném infarktu myokardu léčených současnými metodami



Graf 3. Parametr TS v průběhu 24 hod – 2hodinové časové intervaly.

Tab. 3. Parametr TS v průběhu 24 hod – 2hodinové časové intervaly.

hodina	průměr	N	SD	min	max	LQ	median	UQ
0	36 130,00	36	11 871	13 210,00	28,40	14 763	45 261	16,27
2	13,44	37	29 495	-2,40	56,00	30 834	22 221	15,54
4	39 276,00	38	34 547	-0,40	39,20	31 564	29 495	15,47
6	19 603,00	34	39 089	0,80	37,07	14 702	34 151	21 155,00
8	31 321,00	43	26 543	-1,60	44,00	32 599	34 182	14,00
10	29 465,00	40	28 277	0,82	32,80	5	11 871	13,98
12	19 176,00	38	42 887	-4,00	23,60	14 642	19 876	34 973,00
14	19 633,00	35	13 363	34 335,00	43,20	29 312	11 505	39 276,00
16	39 121,00	36	42 125	0,73	24,80	11 414	27 211	10,00
18	47 058,00	40	39 395	0,80	46,40	27 485	36 373	39 187,00
20	13,13	38	24 320	46 784,00	40,80	41 487	43 040	15,47
22	13,25	36	16 984	29 618,00	35,20	42 186	46 357	18,35

– pomocí primárních koronárních intervencí a u pacientů s chronickým srdečním selháním.

Tento projekt je podporován grantem NR/8478-3.

Literatura

1. Bytešník J. Stratifikace rizika náhlé arytmiické smrti a možnosti nefarmakologické léčby komorových arytmií. In: Kolbel F. Trendy soudobé kardiologie. Praha: Galén 1999; Vol 2, 24-40.

2. Muller JE, Ludmer PL, Willich SN et al. Circadian variation in the frequency of sudden cardiac death. Circulation 1987; 75: 131-138.

3. Moss AJ. Background, outcome, and clinical implications of the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT). Am J Cardiol 1997; 80: 28F-32F.

4. Cappato R. Secondary prevention of sudden death: the Dutch Study, the Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillator Trial, the Cardiac Arrest Study

Hamburg, and the Canadian Implantable Defibrillator Study. *Am J Cardiol* 1999; 11: 68D–73D.

5. Klein HU, Reek S. The MUSTT study: evaluating testing and treatment. *J Interv Card Electrophysiol* 2000; 4(Suppl 1): 45–50.

6. La Rovere MT, Bigger JT, Marcus F et al. Baroreflex sensitivity and heart rate variability in prediction of total cardiac mortality after acute myocardial infarction. ATRAMI investigators. *Lancet* 1998; 351: 478–484.

7. Davies LC, Francis DP, Ponikowski P et al. Relation of heart rate and blood pressure turbulence following premature ventricular complexes to baroreflex sensitivity in chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol* 2001; 87: 737–742.

8. Schmidt G, Malik M, Barthel P et al. Heart rate turbulence after ventricular premature beats as a predictor of mortality after acute myocardial infarction. *Lancet* 1999; 353: 1390–1396.

9. Marine JE. Effect of Atropine on Heart Rate Turbulence. *Am J Cardiol* 2002; 89: 767.

10. Lian-Yu L, Ling-Ping L, Jiunn-Lee L et al. Tight mechanism correlation between

heart rate turbulence and baroreflex sensitivity. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002; 13: 427–431.

11. Watanabe M, Marine J, Sheldon R et al. Effects of ventricular premature stimulus coupling interval on blood pressure and heart rate turbulence. *Circulation* 2002; 106: 325–330.

12. Lee KT, Lai WT, Chu CS et al. Effect of Electrophysiologic Character of Ventricular Premature Beat on Heart Rate. *J Electrocardiol* 2004; 37: 41–46.

13. Wichterle D, Melenovsky V, Malik M. Mechanismus Involved in HRT. *Card Electrophysiol Rev* 2002; 6: 262–266.

14. Mrowka R, Persson PB, Theres H et al. Blunted arterial baroreflex causes pathological heart rate turbulence. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2000; 279: 1171–1175.

15. Watanabe MA, Schmidt G. Heart rate turbulence: a 5 year review. *Heart Rhythm* 2004; 1: 732–738.

16. Makikallio TH, Bartel P, Schneider R et al. Prediction of sudden cardiac death after acute myocardial infarction: role of Holter monitoring in the modern treatment era. *European Heart J* 2005; 26: 762–769.

17. Hallstrom AP, Stein PK, Schneider R et al. Structural relationships between measures based on heart beat intervals: Potential for improved risk assessment. *IEEE Transactions on Biomed Engineering* 2004; 17: 1414–1420.

18. Cygankiewicz I, Wranicz JK, Bolinska H et al. Circadian changes in heart rate turbulence parameters. *J Electrophysiology* 2005; 37: 297–303.

19. Watanabe MA, Alford M, Schneider R et al. Demonstration of circadian rhythm in heart rate turbulence using novel application of correlator functions. *Heart Rhythm* 2007; 4: 292–300.

20. Guzik P, Schmidt G. A phenomenon of heart-rate turbulence, its evaluation, and prognostic value. *Card Electrophysiol Rev* 2002; 6: 256–261.

MUDr. Pavel Trčka

www.fnbrno.cz

e-mail: ptrcka@fnbrno.cz

Doručeno do redakce: 26. 4. 2007

Přijato po recenzi: 26. 6. 2007

www.pro-folia.com