

## PORUCHY SRDCOVÉHO RYTMU A ZMENY EKG PRI APNOICKÝCH STAVOCH V EXPERIMENTE

TOMORI Z., BEŇAČKA R., TKÁČOVÁ R., DONIČ V.

### DYSRHYTHMIAS AND ECG CHANGES IN EXPERIMENTALLY INDUCED APNEIC EVENTS

**Background:** Apnoeic events are often accompanied by various disturbances in electric cardiac activity, the character and development as well as mechanism of which remain broadly unknown suggesting both direct metabolic defects as well as neurogenous autonomic influences.

**Methods:** Changes in ECG and heart rate induced by repeated short-lasting inhalation of hypoxic poikilocapnic mixtures (100 % N<sub>2</sub> and/or 0,5—1 % CO<sub>2</sub> or 6 % CO<sub>2</sub> in N<sub>2</sub>) were analyzed in 17 spontaneously breathing cats anaesthetized with sodium pentobarbitone (40 mg.kg<sup>-1</sup>.i.p.).

**Results:** N<sub>2</sub> inhalation evokes hypoxaemic hyperventilation progressing into apnoea and bradycardia with secondary low-level atrioventricular conduction block and ischaemic changes in ECG. Contrary to this reversible respiratory failure, hypoxaemic hypercapnic hyperventilation and apnoea evoked by inhalation of 6 % CO<sub>2</sub> in N<sub>2</sub> or 100 % CO<sub>2</sub> were accompanied by very marked additional effects of hypercapnia and acidosis. They appeared earlier and were more severe (high-level AV conduction block and premature contractions) suggesting direct myocardial alteration due to acidosis.

**Conclusion:** The results provide experimental data for better understanding the dynamics, intensity and development of dysrhythmias and ECG changes occurring in two different types of cardiorespiratory failure in animal experiments as well as in central and obstructive types of sleep apnoea and other apnoeic events in humans. (Fig. 3, Ref. 27.)

**Key words:** apnoea, asphyxia, atrioventricular conduction block, cardiac dysrhythmia, cardiorespiratory failure, cat.

**Pozadie problematiky:** Apnoické stavy často sprevádzajú rôzne kardiovaskulárne poruchy, ktorých charakter, dynamika a mechanizmy vzniku nie sú dostatočne známe.

**Metodika:** V práci sa analyzujú zmeny EKG a frekvencie akcie srdca vznikajúce po opakovaných krátkotrvajúcich inhaláciách 100 % dusíka, resp. malých koncentrácií CO<sub>2</sub> v N<sub>2</sub> u 17 anestézovaných mačiek (Pentobarbital Spofa, 40 mg.kg<sup>-1</sup>.i.p.). Výsledky hodnotenia 32, resp. 18 apnoických epizód sa porovnávajú s nálezmi z pokusov s inhaláciou 100 % CO<sub>2</sub>.

**Výsledky:** Inhalácia N<sub>2</sub> vyvolala hypoxemickú hyperventiláciu s následným prechodným zastavením dýchania, bradykardiou a sekundárnou blokádou AV-prevodu vzruchu menšieho stupňa a "ischemickými" zmenami EKG. Na rozdiel od reverzibilného respiračného zlyhania, pri inhalácii 6 % CO<sub>2</sub> v N<sub>2</sub> a obzvlášť 100 % CO<sub>2</sub> sa k apnoe nasledujúcemu po hypoxemickej hyperventilácii pridružili aj výrazné účinky hyperkapnie a acidózy, ktoré sa prejavili včasnejšími, intenzívnejšími a závažnejšími poruchami EKG (AV-blokády vyšších stupňov a extrasystoly) pravdepodobne ako prejav priameho postihnutia myokardu acidózou.

**Záver:** Výsledky získané pri použití hypoxemického a hyperkapnického modelu poskytujú experimentálny podklad na lepšie pochopenie rôznej dynamiky, intenzity a charakteru dysrytmii a ekg zmien objavujúcich sa jednak pri dvoch druhoch kardiorespiračného zlyhania u zvierat, jednak pri centrálnom, resp. obštrukčnom type spánkového apnoe a pri iných apnoických stavoch u ľudí. (Obr. 3, lit. 27.)

**Kľúčové slová:** apnoe, asfyxia, átrioventrikulárna blokáda, dysrytmia, kardiorespiračné zlyhanie, mačka.

Bratisl Lek Listy 1997; 98: 531–538

Bratisl. lek. Listy, 98, 1997, č. 10, s. 531–538

Apnoe definované ako prerušenie dýchania sa vyskytuje prechodne ako fyziologický fenomén pri rôznych reflexných dejoch (Kratschmerov apnoický reflex, ponárací reflex, hltanie a pod.)

Ústav patofyziológie Lekárskej fakulty Univerzity P.J. Šafárika v Košiciach  
The Institute of Pathophysiology, Medical School, Šafarikiensis University, Košice

**Address for correspondence:** Z. Tomori, MD, DSc, Ústav patofyziológie LF UPJŠ, Trieda SNP 1, 040 66 Košice, Slovakia.

Phone: +421.95.6423 350, Fax: +421.95.6425113, Internet: tomoriz@kosice.upjs.sk

alebo pri voluntárnom zadržaní dýchania. Náhle vznikajúce opakované alebo protrahované apnoické stavy rôzneho pôvodu a stupňa sú príznakom patologickým a sú dominantným prejavom mnohých závažných porúch vyúsťujúcich do akútneho kardiorespiračného zlyhania (KRZ). Takými sú napr. syndróm náhlejšej a neočakávanej smrti dočiat (Sudden Infant Death Syndrome — SIDS) (Schwartz, 1987), syndróm náhlejšej a nevysvetlenej smrti v noci (Sudden Unexplained Nocturnal Death Syndrome — SUNDS) u prisťahovalcov z Juhovýchodnej Ázie do USA (Gillis a Flemons, 1994), náhla

život ohrozujúca udalosť (Apparent Life Threatening Event — ALTE) (Schwartz, 1987), syndróm spánkového apnoe (SAS) (Guilleminault a Partinen, 1990; Skinner a spol., 1994) a iné. Popri apnoe dochádza pri týchto stavoch spravidla aj k poruchám elektrogénnej aktivity srdca s rapidnými zmenami frekvencie akcie srdca (SF), alteráciou depolarizačno-repolarizačných procesov, ako aj poruchami tvorby a vedenia vzruchu. Prejavy elektrickej instability sú často prvým signálom následného mechanického zlyhania činnosti srdca. Takto vzniknuté a včasne diagnostikované patologické zmeny EKG by preto mohli byť vhodným indikátorom pre určenie závažnosti uvedených patologických stavov a event. kontrolu ich liečby a prognózu.

Dynamika a mechanizmy vznikučasnej elektrickej instability srdca pri náhlych apnoických stavoch nie sú ešte dostatočne známe a doterajšie klinicko-fyziologické výskumy poskytujú relatívne málo ucelených informácií. Doterajšie výsledky získané pri experimentálnom štúdiu na zvieratách v rámci výskumu patofyziológie terminálnych stavov (Tomori a spol., 1988, 1990) ukazujú, že pre sledovanie a charakterizáciu týchto porúch možno uplatniť rôzne modely akútneho KRZ, kde v akútnych pokusoch na anestetizovaných zvieratách možno vznik reverzibilných apnoických epizód simulovať krátkodobou inhaláciou koncentrovaných plynov. Pritom možno použiť buď dusík — hypoxemický model (Tomori a spol., 1988; Tkáčová, 1989), alebo oxid uhličitý — asfyktický model (Tomori a Javorka, 1990), alebo rôzne frakcie oxidu uhličitého a dusíka imitujúc v praxi častejšie sa vyskytujúce situácie — poikilokapnické hypoxické modely (Beňačka, 1994).

Cieľom tejto práce bolo podať súhrnnejšiu informáciu o charaktere, výskyte i reverzibilitate zmien EKG a SF študovaných pri uvedených modeloch. V diskusii sa zaoberáme podobnosťou dysrytmii vyskytujúcich sa pri experimentálnych modeloch apnoických stavov s poruchami vznikajúcimi pri závažných patologických syndrómoch u ľudí, a to hlavne pri spánkovom apnoe, čo tvorí náplň inej práce (Szabóová a spol., 1997).

## Materiál a metódy

Výsledky dokumentované v tejto práci sme získali z dvoch nezávislých sérií pokusov uskutočnených spolu na 17 anestetizovaných mačkách (Pentobarbital Spofa 40 mg.kg<sup>-1</sup> i.p.) oboch pohlaví s hmotnosťou 2,1–3,6 kg.

*Protokol.* V prvej sérii sme u 8 zvierat vyvolali reverzibilnú apnoickú epizódu krátkotrvajúcou inhaláciou (50–90 s) koncentrovaného dusíka privádzaného po tlakovom prispôbení z bomby cez 2 litrovú fľašu nasadenú na plastickú kanylu, ktorá bola zavedená do vypreparovanej trachey (Tomori a spol., 1988, 1991; Tkáčová, 1989). Po 10 s trvania apnoe sa inhalačný systém odpojil a obnovil sa prístup k izbovému vzduchu. Obvykle v priebehu 1–2 min došlo k spontánnej obnove dýchania. Pri dlhšom pretrvávaní apnoe s výraznou mydriázou svedčiacou o hroziacej paralýze mozgového kmeňa sme začali umelú pľúcnu ventiláciu (UPV), ktorú sme prerušili po výskyte 3 spontánnych inspiračných úsilí. Inhaláciu 100 % N<sub>2</sub> s následnou apnoickou reakciou sme u toho istého zvieraťa opakovali obvykle štyrikrát za sebou v 20-minútových intervaloch, počas ktorých dochádzalo k normalizácii reaktívnych kardiorespiračných zmien a systémových porúch acidobázickej rovnováhy (ABR) vyvolaných predchádzajúcou hypoxiou (Tkáčová, 1989; Tomori a spol., 1991). Keďže sa vo výsledkoch

získaných u tých istých zvierat pri opakovaných apnoických epizódach nezistili v prezentovaných parametroch systematické rozdiely, získaný súbor 32 apnoických epizód sa hodnotil ako jednotná populačná vzorka.

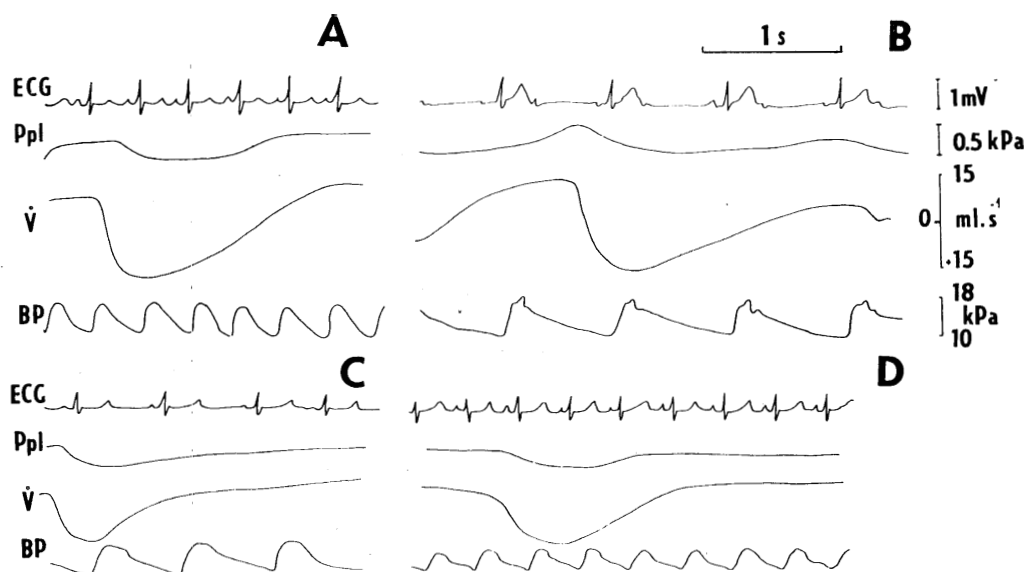
V druhej sérii pokusov sme u 9 mačiek indukovali apnoické stavy hypoxickou hypoxémiou v troch odlišných poikilokapnických kombináciách definovaných hodnotami parciálneho tlaku CO<sub>2</sub> vo vydychovanom vzduchu (PETCO<sub>2</sub>) uskutočnených u každého zvieraťa v rovnakom poradí (Beňačka, 1994): a) pri inhalácii 100 % N<sub>2</sub> bez prívodu iných plynov klesol PETCO<sub>2</sub> vplyvom reaktívnej hyperventilácie pod 3,33 kPa, čím sa navodila *hypokapnická hypoxémia* podobná podmienkam v prvej sérii; b) pri inhalácii 100 % N<sub>2</sub> s intermitentným pridávaním malej frakcie CO<sub>2</sub> (FICO<sub>2</sub> 0,5–1 %), sa PETCO<sub>2</sub> v priebehu hypoxie udržiaval v rozmedzí 4,25–5,52 kPa, čím sa indukovala *normokapnická hypoxémia*; c) počiatočnou aplikáciou 6 % CO<sub>2</sub> v N<sub>2</sub> sa dosiahli podmienky, pri ktorých PETCO<sub>2</sub> pretrvával v rozmedzí 8,6–12 kPa počas celej hypoxickej epizódy, čím sa navodila *hyperkapnická hypoxémia*. Jednotlivé hypoxické testy sa uskutočňovali v 30–40 min intervaloch. S každým následným testom sa začalo po úplnej normalizácii systémových respiračných a kardiovaskulárnych zmien i parametrov ABR. Z celkového počtu 27 hypoxických testov sme hodnotili 18 testov: 6 hypokapnických, 7 normokapnických a 5 hyperkapnických expozícií.

*Registrácie.* Počas inhalácie hypoxických zmesí, ako aj následnej resuscitácie a kontroly sme kontinuálne snímali pleurálny tlak elektromanometrom (TPV3, Hellige), prietok vzduchu v dýchacích cestách pneumotachografom (LVK 11, Medicor), tlak krvi (TK) vo femorálnej artérii elektromanometrom (LMP 102, Tesla) a tlak vydychovaného CO<sub>2</sub> a vdychovaného O<sub>2</sub> (PETCO<sub>2</sub> a PETO<sub>2</sub>) (Multicap, Datex). Parciálny tlak O<sub>2</sub> a CO<sub>2</sub>, pH a koncentráciu HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> sme merali vo vzorkách štandardne odoberaných z arteriálnej krvi počas kontroly, pri vzniku apnoe, 60, resp. 120 s po vzniku apnoe, pri riadenej resuscitácii a v rôznych intervaloch počas obnovenia homeostázy. Úroveň elektrickej aktivity CNS sa hodnotila v druhej sérii pokusov z kontinuálnych záznamov bifrontálneho a biparietálneho EEG. Elektrickú aktivitu srdca sme hodnotili z II. štandardného zvodu pri rôznej rýchlosti posunu papiera. Dáta sa registrovali on-line na polygrafoch (Chirastar 60; Gould TA 2000), niektoré sa zaznamenali na magnetofón (EAM, Tesla) a hodnotili následne off-line.

Číselné dáta sme vyjadřili vo forme priemeru a strednej chyby priemeru (M±SE). Dáta sme porovnávali pomocou t-testu pre párové i nepárové súbory a kontingenčných tabuliek (Statgraphic). Za signifikantné sme považovali rozdiely pri p<0,05.

## Výsledky

*Séria I.* Inhalácia 100 % N<sub>2</sub> viedla u experimentálnych zvierat (n=8) k vzniku reaktívnej hypoxemickej hyperventilácie s následným útlmom ventilačného úsilia a náhlým vznikom apnoe. Fáza kompenzačnej hyperventilácie kulminovala obvykle v 60 % úseku predapnoickej fázy hypoxie a bola pravidelne správdzaná hyperventenznou reakciou a sínusovou tachykardiou, ktorá dosahovala maximálnu úroveň (200.10 c.min<sup>-1</sup>) v úseku 40–80 % trvania predapnoickej fázy 50–90 s trvajúcej inhalácie N<sub>2</sub>. Už 5–15 s pred samým zlyhaním dýchania alebo až spolu s nástupom apnoe dochádzalo k náhlemu poklesu SF (151±10 c.min<sup>-1</sup>) s násled-



Obr. 1. Vývoj zmien EKG (ECG), pleurálneho tlaku (Ppl), tracheálneho prietoku vzduchu ( $\dot{V}$ ) a krvného tlaku (BP) u jednej z anestézovaných mačiek počas inhalácie 100 %  $N_2$ . A: sínusový rytmus s miernou respiračnou arytmiou v kontrolnom zázname, B: výrazná bradykardia počas posledného dychu pred nástupom apnoe v zázname spôsobená AV-blokádou 2:1 (typ Mobitz 2), C: 15 s po zavedení UPV táto AV-blokáda vymizla, ale sínusová bradykardia pretrváva, D: 1 minútu po obnovení spontánneho dýchania hodnoty SF a EKG dosiahli rovnakú úroveň ako pred apnoickou epizódou.

Fig. 1. Development of changes in ECG, pleural pressure (Ppl), tracheal airflow ( $\dot{V}$ ) and blood pressure (BP) in one anaesthetized cat during 100 %  $N_2$  inhalation. A: Sinus rhythm with moderate respiratory arrhythmia in control conditions. B: Marked bradycardia due to AV conduction block during the last breath preceding apnoea. C: Extinction of AV conduction block with persisting bradycardia 15 sec after application of artificial ventilation. D: Normalisation of both heart rate and ECG one min after restoration of spontaneous breathing.

ným ešte prudším zostupom pozorovaným obvykle v prvých 20—40 s trvania apnoe (na  $117 \pm 11$  c.min<sup>-1</sup>;  $p < 0,01$ ) a s postupným zvýraznením bradykardie až po nástup mydriázy. V 62 % prípadov z registrovaných 32 apnoických epizód išlo o postupne vznikajúcu sínusovú bradykardiu. V 38 % prípadov bol prechod z tachykardickej reakcie do následnej prudkej bradykardie spôsobený poruchami átrioventrikulárneho prevodu, najčastejšie AV-blokádou II. st. typu Mobitz 2 (2:1). V 25 % prípadov sa objavili, a to často v kombinácii s prebiehajúcou bradykardizujúcou AV-blokádou i súčasna elevácia segmentu ST alebo vysoké hrotnaté vlny T (obr. 1B). Prejavy AV-blokády i poruchy v repolarizačných procesoch na EKG (segment ST a vlna T) vymizli obvykle krátko po navodení UPV, niekedy s pretrvávajúcou sínusovou bradykardiou (obr. 1C). K normalizácii SF a ekg náleзов dochádzalo obvykle 1—2 min po obnovení spontánneho dýchania (obr. 1D). Okrem prejavov vagotónie a naznačeného „ischemického“ postihnutia myokardu hypokapnická hypoxia spravidla nevedla k závažnejším poruchám srdcového rytmu prevažne respiračné zlyhanie.

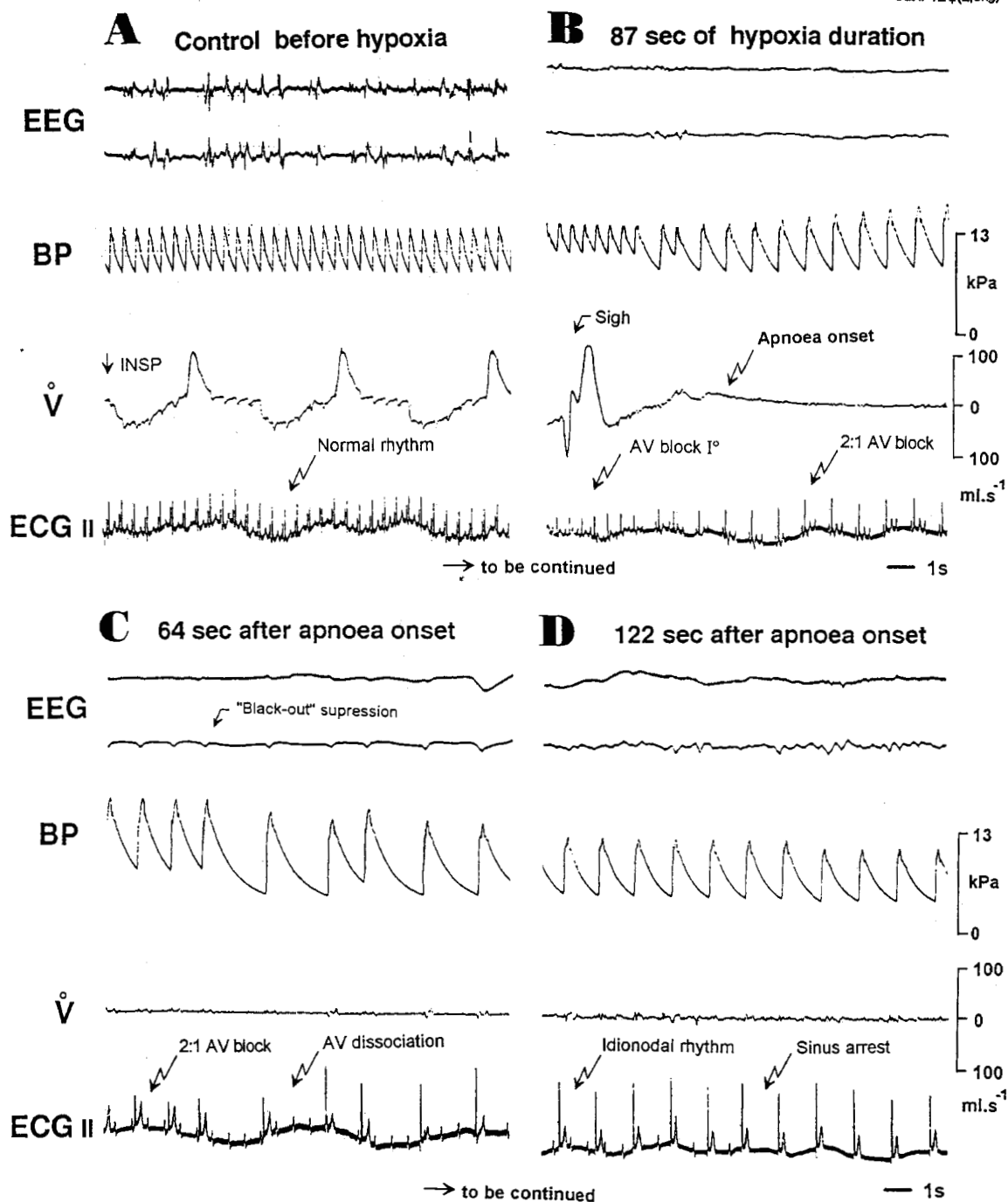
Hodnoty  $paO_2$ ,  $paCO_2$  a pH ukazujú, že počas inhalácie  $N_2$  a ňou vyvolaného apnoe vznikla veľmi výrazná hypoxémia, ktorá bola spojená s hypokapniou a miernym alkalickým posunom, ktoré vznikli následkom hyperventilácie spôsobenej hypoxémiou. V priebehu apnoe sa hodnoty  $paCO_2$  vrátili k norme, resp. mierne nad normu.

Séria II. Výsledky druhej série pokusov umožnili porovnať rozsah, intenzitu i jednotlivé typy zmien vznikajúcich pri hypoxemickom apnoe s odlišnými úvodnými hodnotami  $paCO_2$  a následnými zmenami parametrov acidobázickej rovnováhy siahajúcimi od mierneho alkalotického posunu pH pri hypokapnickej hypoxii po pro-

gredujúcu respiračnú acidózu pri hyperkapnickej hypoxii. Jeden z typických záznamov výrazných respiračných a kardiálnych zmien pri hyperkapnickej hypoxii je zobrazený na obrázku 2. Sumárne výsledky ekg zmien pre jednotlivé typy hypoxie spolu s hodnotami ABR sú na obrázku 3. Nálezy získané použitím modelu poikilokapnickej hypoxie možno začleniť do nasledovných kategórií.

1. *Zmeny sínusového rytmu.* Po prechodnej hypoxiou indukovanej tachykardickej reakcii sprevádzajúcej hyperventilačnú odpoveď sa v posledných 15—25 s pred nástupom apnoe pozorovalo súčasne s nastupujúcim predapnoickým respiračným útlmom a poklesom arteriálneho tlaku krvi postupné znižovanie SF na úroveň kontrolných hodnôt, resp. mierne pod ne ( $n=18/18$ ). Rýchlosť a intenzita tohto poklesu boli najvýraznejšie pri hyperkapnických testoch. S nástupom apnoe a v jeho priebehu sa objavovala v zázname EKG vo väčšine testov ( $n=15/18$ , 83%) výrazná *sínusová bradykardia* s exponenciálnym poklesom SF z priemerných hodnôt  $128 \pm 8$  c.min<sup>-1</sup> pri vzniku apnoe na  $42 \pm 6$  c.min<sup>-1</sup> v 60 s ( $n=18$ ), resp.  $34 \pm 3$  c.min<sup>-1</sup> v 90 s ( $n=4$ ) jeho trvania. K najvýraznejšiemu zostupu dochádzalo v prevažnej väčšine testov ( $n=16/18$ ) v prvých 10—20 s po vzniku apnoe (zo  $128 \pm 8$  c.min<sup>-1</sup> na  $64 \pm 9$  c.min<sup>-1</sup>,  $p < 0,001$ ). Výraznejší a rýchlejší apnoický pokles SF sa zaznamenával pravidelne pri hyperkapnickej hypoxii a menej strmý zostup pri izokapnickej a hypokapnickej hypoxii, a to tak u tých istých jedincov, ako aj v priemere z celého súboru. Obraz sínusovej bradykardie prevláda vzhľadom na absenciu iných bradykardizujúcich porúch srdcového prevodu u všetkých hypokapnických testov (obr. 3).

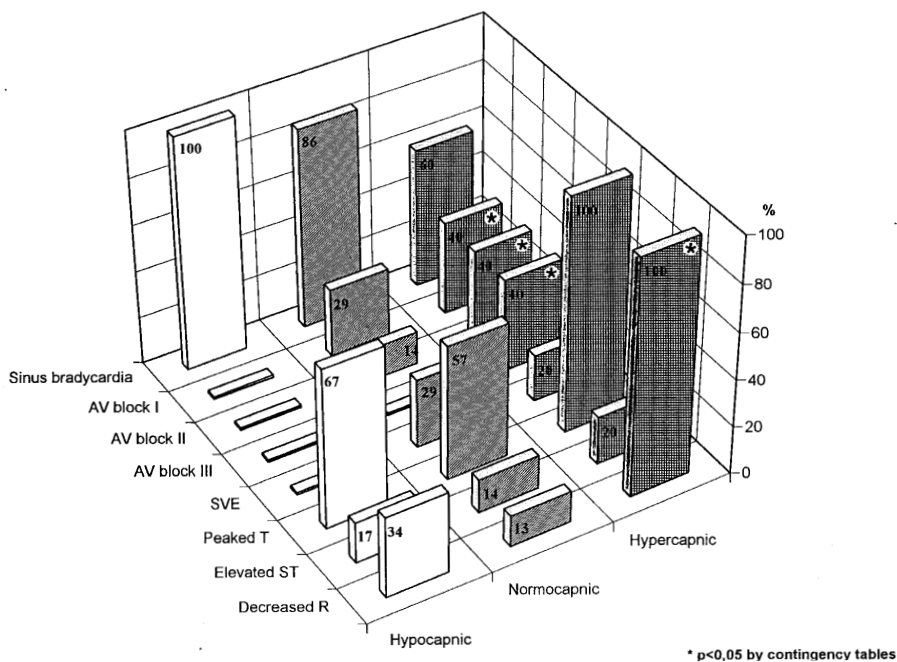
2. *Poruchy srdcového prevodu.* Celkovo u 36 % apnoických epizód ( $n=5/18$ ) — všetko izokapnických a hyperkapnických fo-



Obr. 2. Vývoj porúch srdcového prevodu počas hyperkapnického apnoe u jednej anestézovanej mačky. A: sínusový rytmus počas kontrolného záznamu, B: krátko pred nástupom apnoe vzniká AV-blokáda I. stupňa s postupným predlžovaním intervalu PR, ktorá sa vzápätí zmenila na AV-blokádu II. stupňa s prevodom 2:1, C: minútu po nástupe apnoe vznikla kompletná AV-blokáda neskôr s náhradným nodálnym rytmom riadiacim komory i po zastavení sínusovej aktivity, D: cirkulačné efekty dysrytmii sú manifestné zo záznamu systémového arteriálneho tlaku (BP). V bifrontálnych (horný) i biparietálnych (dolný) EEG záznamoch vidieť výrazný útlm mozgovej aktivity po vzniku apnoe. V — tracheálny prietok vzduchu, ECG<sub>II</sub> — záznam EKG z druhého zvodu.

Fig. 2. Cardiac conduction disturbances developing upon hypoxic apnoea in an anaesthetized cat. A: Sinus rhythm during control. B: Short time before the onset of apnoea AV block I appeared as indicated by gradual prolongation of PR-interval and changed abruptly into AV block II with 2:1 conduction. C: One minute after apnoea onset AV block was completed (AV dissociation) which was substituted later on by idionodal rhythm driving the ventricles after sinus arrest. D: Circulation effect of arrhythmias is manifested in records of systemic arterial pressure (BP). Severe suppression of brain activity coming with the apnoea is shown in bifrontal (upper trace) and biparietal (lower trace) EEG records (EEG). V — tracheal air-flow, ECG<sub>II</sub> — ECG record from the second lead.

ECG changes during various types of apnoea.



\* p&lt;0,05 by contingency tables

| Data (M±SE)                            | Control    | Apnoea onset | 60 s after apnoea | 120 s after apnoea |
|--|------------|--------------|-------------------|--------------------|
| <i>Hypocapnic hypoxia</i>              |            |              |                   |                    |
| pHa                                    | 7,27±0,07  | *7,32±0,05   | *7,26±0,04        | *7,11±0,03         |
| paO <sub>2</sub> (kPa)                 | 16,10±1,52 | **1,82±0,43  | *1,41±0,32        | *1,27±0,24         |
| paCO <sub>2</sub> (kPa)                | 5,36±0,63  | 3,76±0,36    | 4,67±0,37         | 5,76±0,44          |
| HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (mmol/l) | 17,56±2,06 | 15,89±1,67   | 15,32±1,78        | 15,21±2,03         |
| <i>Isocapnic hypoxia</i>               |            |              |                   |                    |
| pHa                                    | 7,26±0,09  | 7,23±0,09    | *7,17±0,09        | *6,87±0,09         |
| paO <sub>2</sub> (kPa)                 | 15,78±1,64 | **1,44±0,62  | *1,21±0,21        | *1,05±0,16         |
| paCO <sub>2</sub> (kPa)                | 5,24±0,82  | 5,72±0,75    | 7,26±0,64         | 7,87±0,34          |
| HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (mmol/l) | 16,67±2,77 | 16,54±1,76   | 16,63±2,14        | 16,41±2,06         |
| <i>Hypercapnic hypoxia</i>             |            |              |                   |                    |
| pHa                                    | 7,26±0,04  | **7,01±0,04  | 6,89±0,04         | 6,70±0,04          |
| paO <sub>2</sub> (kPa)                 | 16,22±1,24 | **1,37±0,32  | *1,02±0,11        | 0,89±0,08          |
| paCO <sub>2</sub> (kPa)                | 5,63±0,75  | **11,09±0,57 | 10,40±0,43        | 10,85±0,23         |
| HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (mmol/l) | 17,23±2,67 | 18,37±2,56   | 14,27±3,21        | 13,72±2,69         |

\* p&lt;0,01, \*\* p&lt;0,005 compared to previous item.

Obr. 3. Percentuálny výskyt rôznych foriem dysrytmií a ekg zmien z 18 hypoxemických apnoických epizód u 9 mačiek podľa typu hypoxémie (hypokapnická, n=6, izokapnická, n=7, hyperkapnická, n=5). SB — sínusová bradykardia, AV-blok I, II, III — átrioventrikulárna blokáda prvého, druhého a tretieho stupňa, Peaked T — hrotnatá vlna T, Elevated ST — elevácia segmentu ST, Decreased R — viac ako 40 % redukcia amplitúdy vlny R, SVE — supraventrikulárny ektopický rytmus alebo extrasystoly. V dolnej časti sa nachádza tabuľka priemerných (M±SE) parametrov acidobázickej rovnováhy a paO<sub>2</sub> pred hypoxiou (Control), tesne po nástupe apnoe (Apnoea onset) a 60, resp. 120 s po vzniku apnoe. Naznačený posun v kontrolných vzorkách smerom k metabolickej acidóze (normálne hodnoty pH 7,31—7,4, paCO<sub>2</sub> 4,5—5,4, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 19—23 mmol/l) bol spôsobený barbiturátovou anestéziou prekrýva hyperventilačne podmienený alkalotický posun pH pri hypokapnickej hypoxii a posúva nomogram krvnej acidobázy pri hyperkapnickej hypoxii do oblasti zmiešanej acidózy.

Fig. 3. Per cent occurrence of different forms of arrhythmias and ECG changes in 18 hypoxaemic apnoeas from 9 cats grouped by the type of hypoxaemia (Hypocapnic, n=6, Isocapnic, n=7, Hypercapnic, n=5). SB — sinus bradycardia, AV block I, II, III — first, second and third degree of atrioventricular conduction block. Peaked T — peaked T wave, Elevated ST — elevated ST segment, Decreased R — more than 40 % reduction of the amplitude of R wave, SVE — supraventricular ectopic rhythm or extra beats. In lower part is the table of evaluated parameters of acid-base balance and paO<sub>2</sub> before hypoxia (Control), immediately after apnoea onset (Apnoea onset) and 60 s and 120 s after onset of apnoea, respectively. Moderate shift to metabolic acidosis indicated by control samples (normal values: pH 7,31—7,4, paCO<sub>2</sub> 4,5—5,4, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 19—23 mmol/l) was induced by barbiturate anaesthesia. This overlaid hyperventilation-induced alkalotic shift of pH during hypocapnic hypoxia and shifted the acid-base nomogram of hypercapnic hypoxia into the area of mixed acidosis.

riem, sa v EKG pozorovali poruchy srdcového prevodu rôzneho stupňa. Tieto poruchy vznikali: a) tesne pred alebo súčasne so vznikom apnoe pri tachykardickej reakcii, kde viedli k náhlej bradykardii (n=2; hyperkapnické testy) (obr. 2B), b) v priebehu apnoe pri prebiehajúcej sínusovej bradykardii (n=3; 2 hyperkapnické a 1 normokapnický test), keď dochádzalo 28–56 s po nástupe apnoe k *postupnému predlžovaniu intervalu PQ* (z  $0,11 \pm 0,03$  na  $0,17 \pm 0,07$  s,  $p < 0,01$ ). Neskôr (56–73 s po nástupe apnoe) sa objavila pretrvávajúca *AV-blokáda typu Mobitz I a II* s pomerom 2:1 a 3:1, ktorá pri oboch hyperkapnických testoch vyústila 116–142 s po nástupe apnoe (pH 7,12 a 6,92,  $paCO_2$  11,5 a 12 kPa a  $paO_2$  1,2 a 1,1 kPa) do *kompletnej AV-disociácie* s pravidelným nodálnym rytmom, ktorý pretrvával aj po vymiznutí vln P (obr. 2D) až do zavedenia UPV s následnou normalizáciou.

3. *Zmeny podobné ischémii*. V 73 % apnoických epizód (n=13/18), s výraznou predominciou pri hyperkapnických testoch (n=100 %) dochádzalo 20–50 s po vzniku apnoe popri prehlbujúcej sa bradykardii k postupnej *elevácii a následnému vzniku vysokých hrotnatých vln T* (nárast 1,6–2,4-krát,  $p < 0,01$ ). V 55 % testov (n=10/18), z toho pri všetkých hyperkapnických hypoxiách vysoké vlny T boli sprevádzané súčasným poklesom amplitúdy QRS (1,2–1,4-krát,  $p < 0,01$ ). V 16 % prípadov (n=3/18) sa popri náraste amplitúdy vlny T súčasne pozorovala postupná *elevácia celého segmentu ST* — zmeny podobné Pardeeho vlne (obr. 3).

4. *Poruchy automacie*. U jedného zvierata sa pri hyperkapnickej hypoxémii s progredujúcou bradykardiou a hypotenziou 78 s po nástupe apnoe (pHa 7,2,  $paCO_2$  11 kPa a  $paO_2$  1 kPa) vyskytli prechodne *supraventrikulárne extrasystoly* s prechodom do nodálneho rytmu. U iných 2 zvierat sa *supraventrikulárne ektopické rytmy* objavili prechodne pri obnovení spontánneho dýchania súčasne s tachykardiou a nárastom TK.

Sumárne výsledky druhej série pokusov poukázali na významne vyšší počet závažných porúch činnosti srdca, akými sú AV-blokády II. a III. stupňa, ischémii podobné repolarizačné poruchy, resp. ektopické rytmy pri hyperkapnickej hypoxémii oproti hypokapnickej i izokapnickej hypoxémii.

## Diskusia

Výsledky predchádzajúcich klinickofyziologických štúdií, ako aj tejto experimentálnej práce poukazujú na to, že poruchy elektrickej činnosti srdca sú pomerne častým a komplikujúcim faktorom pri prechodných apnoických stavoch. Mechanizmy vzniku týchto porúch nie sú dostatočne známe a zrejme sú komplexné. Na ich vzniku sa nesporne zúčastňujú biochemické a metabolické zmeny navodené vznikajúcou tkanivovou hypoxiou a zmenami ABR. Vzhľadom na rýchlu dynamiku ich vývoja a pomerne úzku časovú nadväznosť na respiračné zlyhanie možno predpokladať, že na ich vzniku významne participujú i poruchy neurogénnej kardiorespiračnej koordinácie na centrálnej úrovni s dopadom na periférnu vegetatívnu rovnováhu.

*Neurogénne mechanizmy kardiorespiračnej regulácie*. O existencii štruktúr úzko koordinujúcich kardiorespiračné vzťahy v rozsiahlej neurónovej sieti v kaudálnej časti mozgového kmeňa dnes niet pochýb a o takomto kardiorespiračnom oscilátore svedčí množstvo experimentálnych údajov (Richter a Spyer, 1990). Oba systémy — kardiovazomotorický i respiračný, majú viacero vzá-

jomných regulačných prepojení prakticky na každej etáži pozdĺž ascendentnej vetvy vegetatívnych projekcií počínajúc predĺženou miechou a končiac štruktúrami diencefala a prosencefala, ktoré umožňujú ich mnohostrannú koordináciu pri rôznorodých vonkajších vplyvoch i zmenách vnútorného prostredia. Kmeňové neuróny určujúce tonus sympatika, lokalizované prevažne v nucl. tractus solitarii, v jadrách raphe a laterálnom tegmentálnom poli sú aktivované predominantne v inspiriu (Longhorst a spol., 1981). Ich aktivita je vystupňovaná silnou lokálnou hypoxémiou a zodpovedá za tachykardickú a vazokonštrikčnú odpoveď sprevádzajúcu hyperventiláciu v priebehu kompenzačnej fázy rôznych hypoxických epizód. Po vyradení respiračnej rytmogenézy so vznikom apnoe ich aktivita postupne klesá (Richter a Spyer, 1990).

Parasympatikové neuróny sú lokalizované hlavne v dorzálnom motorickom jadre vág, ale aj v nucl. tractus solitarii, odkiaľ sú aj priame eferentné spoje do sinoatriálneho (SA) a AV-uzla. Sú aj v nucl. ambiguus, kde sa predpokladajú interneuróny s projekciou na kardiorespiračné neuróny, ktoré sprostredkujú reflexnú bradykardiu na stimuláciu aortálnych baroreceptorov a sú najspoločnejším zdrojom vágových kardioinhibičných efektov u mačiek a psov (Ciriello a Calaresu, 1980). Neuróny lokalizované v týchto jadrách sú aktivované predominantne v exspiriu (Longhorst a spol., 1981; Richter a Spyer, 1990). Elektrická stimulácia týchto jadier môže vyvolať nielen apnoe a okamžitú extrémnu bradykardiu, ale aj SA-blokádu a AV-blokádu, AV-disociáciu, junkčný rytmus, fibriláciu predsieni a ventrikulárnu tachykardiu (Gunn a spol., 1968). Bradykardia a arytmie vyvolané stimuláciou vág sú vždy výraznejšie na pozadí súčasne zvýšenej sympatikovej aktivity. Možno to vysvetliť tým, že sympatikom indukovaná zvýšená chronotropná aktivita pri miernej vágovej hypertónii spôsobuje presun pacemakerovej aktivity do nižších miest automacie, čím vzniká junkčný alebo ventrikulárny rytmus (Manning, 1976).

Interakcia sympatika a parasympatika sa uskutočňuje nielen na centrálnej, ale i na periférnej úrovni. Pritom ide o interakciu presynaptickú, keď acetylcholín uvoľnený na zakončeníach parasympatika inhibíciou muskarínových receptorov brzdí uvoľňovanie noradrenalinu z postgangliových vlákien sympatika. Druhou formou je interakcia postsynaptická s priamym účinkom acetylcholínu na svalové bunky srdca i ciev. Tlmenie uvoľnenia noradrenalinu vlyvom vág moduluje chronotropný a bathmotropný účinok sympatika na srdce. Pri súčasnej stimulácii vág i sympatika vzniká tzv. akcentovaný antagonizmus a účinok vág prevláda nad účinkom sympatika (Vanhouette a Levy, 1980).

Uvedené dysrytmie sa objavili aj v našich modelových pokusoch. Hypoxémia vyvolaná krátkotrvajúcou inhaláciou koncentrovaného  $N_2$  pri súčasnej hypokapnii mala za následok výraznú bradykardiu, ktorá sa rozvíjala tesne pred apnoe a hlavne na jeho začiatku. Bradykardia pri hypoxemickom modeli bola z veľkej časti spôsobená pribúdajúcou prevahou vág nad sympatikom, tonus ktorého sa znížil v dôsledku neprítomnosti stimulačného účinku inspiračných úsilí počas centrálne podmieneného apnoe (Richter a Spyer, 1990). Občas sa objavili aj miernejšie poruchy prevodu vzruchu v srdci, hlavne AV-blokády typu Mobitz 2 a prejavy „ischemického“ postihnutia myokardu, ako elevácia segmentu ST a hrotnaté vlny T. U anestetizovaných králikov pri 60 s trvajúcich apnoických epizódach vyvolaných podobným vdychovaním dusíka, sa okrem AV-blokády vyskytli ojedinele aj bigemínie ako prejav súčasnej poruchy tvorby vzruchu (Jurčo a spol., 1989).

V priebehu inhalácie  $N_2$  dochádzalo u anestézovaných mačiek k exponenciálnemu poklesu tak  $paO_2$ , ako aj  $paCO_2$ .  $paO_2$  klesol veľmi rýchlo pod 2,5 kPa, čo je kritickou hladinou potrebnou pre metabolizmus neurónov CNS (Siesjo a Nilsson, 1971) a spôsobil následné poruchy neurogénej regulácie. Pri apnoických epizódach vyvolaných inhaláciou  $N_2$  išlo teda primárne o reverzibilné zlyhanie dýchania a neurogéne podmienené dysrytmie i zmeny SF a poruchy EKG možno považovať za sekundárne, spôsobené hlavne hypoxémiou kulminujúcou počas apnoe.

**Chemicko-metabolické zmeny.** Mierna hyperkapnia vyvolaná inhaláciou 6 %  $CO_2$  v  $N_2$ , zvlášť keď trvala vyše 100 s, vyvolala v druhej sérii pokusov výraznejšie dysrytmie, vrátane AV-disociácie a početných extrasystol i náhradných rytmov (obr. 3). Oxid uhličitý v 100 % koncentrácii pri prakticky rovnakej dĺžke inhalácie ( $56 \pm 1,2$  s) ako 100 %  $N_2$  spolu s apnoe vyvolával ešte výraznejšie ekg zmeny, ktoré sa prejavili až v 93 % inhalácií (a to často už na začiatku apnoe) AV-blokádou vyššieho stupňa (3—8:1), úplnou AV-disociáciou v 41 % prípadov, ale aj výskytom rôznych extrasystol v 71 % inhalácií (Korpáš a Tomori, 1979; Tomori a Javorka, 1990). Uvedené veľmi výrazné dysrytmie a iné patologické zmeny EKG možno pripísať práve vysokej hyperkapnii a acidóze, ktoré sa popri hypoxémii rozvinuli už v priebehu 1—3 minút po začatí inhalácie vysokých koncentrácií  $CO_2$ .

Následkom týchto zmien muselo dôjsť k výraznej acidóze aj v kardiorespiračných centrách a v srdci. Podľa výsledkov Safara a Vaagenesa (1986) dochádzalo na asfyktickom modeli akútnej obštrukcie dýchacích ciest u potkanov k asystólii, resp. ventrikulárnej fibrilácii už o 4 minúty od zastavenia spontánneho dýchania. Acidóza pri hyperkapnii spôsobuje jednak závažné poruchy srdcového rytmu, jednak zníženie kontrakčnej sily myokardu (Mitchel a spol., 1972) (viditeľné aj na obrázku 2B). Uvedené nálezy pri asfyktickom modeli svedčia teda prakticky o súčasnom zlyhaní dýchania (hlavne centrálného pôvodu) a kardiálnej dysrytmii spôsobenej pravdepodobne z veľkej časti lokálnou acidózou v myokarde. Pritom je dôležitá lokalizácia lézie myokardu, od ktorej závisí stimulácia sympatika alebo vágou, pretože sympatkové vlákna sú najmä v epikarde, kým vágové v endokarde (Skinner a spol., 1994). Výrazné zmeny tonusu sympatika a vágou modifikáciou efektívnej refraktérnej fázy a uplatnením reentry fenoménu podmieňujú vznik supraventrikulárnych a ventrikulárnych extrasystol po infarkte myokardu (Gillis a Flemons, 1994) a pravdepodobne aj pri alterácii myokardu acidózou. Účinok uvoľneného noradrenalinu a acetylcholínu na myokard môže viesť k arytmiám, vrátane letálnej fibrilácie komôr (Skinner a spol., 1994). Tomu nasvedčuje aj zníženie výskytu dysrytmii po podaní betablokátoru propranololu v experimente a v klinickej praxi (Tomori a Javorka, 1990; Skinner a spol., 1994).

**Výskyt akútneho KRZ v praxi.** Akútne kardiorespiračné zlyhanie sa vyskytuje v praxi jednak po inhalácii anoxických zmesí pri rôznych haváriách a otravách, jednak ako náhla respiračná dekompenzácia v priebehu závažných ochorení. Akútne KRZ participovalo s veľkou pravdepodobnosťou na smrti aj u 11 obetí havárie vo Východoslovenských železniarňach v októbri 1995, keď došlo k úniku vysokopecného plynu, ktorý obsahoval 50 %  $N_2$ , 25 %  $CO_2$ , 25 % CO a len 0,1 %  $O_2$ . Vysoký obsah CO blokádu tkanivového dýchania mohol modifikovať KRZ a pravdepodobne ešte urýchlil vznik dysrytmii.

Dysrytmie sú mimoriadne časté aj pri infarkte myokardu. Je alarmujúce, že až 3/5 chorých s akútnym infarktom myokardu zomiera ešte pred prijatím do nemocnice najmä v dôsledku ma-

lígnych arytmií (Cagaň, 1996). Arytmie sa vyskytujú rovnako často aj pri akútnom respiračnom zlyhaní komplikujúcom chronickú obštrukčnú chorobu pľúc, kde je spravidla aj hyperkapnia (Hudson, 1976). Skryté poruchy ventilácie považujú aj Osborn a spol. (1971) za príčinu 2/3 náhlych a nevysvetliteľných arytmií u pacientov po torakotómii.

Podobné KRZ sa môže rozvíjať aj v priebehu dvoch typov apnoických epizód u niektorých pacientov so SAS (Gillis a Flemons, 1994; Skinner a spol., 1994; Szabóová a spol., 1997). Počas prechodného prerušenia činnosti dýchacieho centra pri rôznych poruchách CNS potencovaných spánkom vzniká centrálna spánková apnoe s následnou hypoxémiou. Pritom respiračné zlyhanie je primárne a reverzibilné a vyvolá miernejšie dysrytmie a poruchy kardiovaskulárneho systému, ktoré sú prevažne sekundárne. Počas obštrukčného spánkového apnoe inspiračné úsilie sa značne zosilnia, aby prekonali odpor horných dýchacích ciest a zabezpečili prívod vzduchu. Svojím sacím účinkom dosiahnu však práve opak, t.j. obštrukciu faryngu. Následkom toho je hypoxémia spravidla silnejšia a pridruží sa k nej aj hyperkapnia a acidóza. Tieto silné patologické zmeny krvných plynov spolu s nadmernými, no frustrantnými inspiračnými úsiliami a náhlým zobudením zo spánku predstavujú mohutný stres opakujúci sa každú noc aj 300-krát za sebou a môžu spôsobiť súčasné zlyhanie dýchania a srdcovej činnosti (Skinner a spol., 1994; Szabóová a spol., 1997). Stresom podmienená hyperaktivita kôry frontálneho laloku cestou spojení s diencefalom a mozgovým kmeňom má dôležitú úlohu pri vzniku kardiálnych dysrytmii, hypertenzívnej reakcie a spánkového apnoe, čo vysvetľuje častú koincidienciu týchto troch kardiorespiračných porúch (Skinner a spol., 1994).

Z uvedených dôvodov hypoxemický model reverzibilného respiračného zlyhania a hyperkapnický, resp. asfyktický model KRZ u zvierat predstavujú určitú analógiu centrálného a obštrukčného typu spánkového apnoe u ľudí. Dysrytmie vyskytujúce sa pri hypoxemickej, resp. hyperkapnickej forme KRZ u zvierat a centrálnom, resp. obštrukčnom spánkovom apnoe u ľudí sú si veľmi podobné. Táto podobnosť dvoch experimentálnych modelov s dvoma klinickými stavmi umožňuje jednak prispieť k lepšiemu vysvetleniu patogenézy a následkov jednotlivých foriem dysrytmii, jednak testovať rôzne spôsoby na zlepšenie ich liečby a prevencie. Popri rôznych mechanizmoch vzniku sú jednotlivé formy kardiálnych dysrytmii podobné hlavne v tom, že: 1. sú väčšinou funkčného charakteru vznikajúceho v spánku a nemajú fixovaný morfológický substrát, ktorý by sa dal zistiť používanými metódami funkčnej diagnostiky v bdelom stave (Gillis a Flemons, 1994; Grimm a spol., 1996), a preto často zostanú skryté a predisponujú k nečakaným príhodám; 2. sú prechodné a reverzibilné, keďže vymiznú niekoľko sekúnd po obnovení spontánneho dýchania a aplikácii UPV alebo CPAP u zvierat i ľudí (Tomori a Javorka, 1990; Becker a spol., 1993).

## Literatúra

**Becker H., Brandenburg U., Conradt R. a spol.:** Influence of nCPAP therapy on bradycardic arrhythmias in sleep apnoea. *Pneumologie*, 47, 1993, Suppl. 4, s. 706—710.

**Beňačka R.:** Elektrofyziológická analýza respiračných zmien a cerebrálne monitorovanie počas akútnej hypoxie a respiračného zlyhanie. Kandidátska dizertačná práca. Košice, LF UPJŠ 1994, 163 s.

- Cagáň S.:** Náhla srdcová smrť u chorých s ischemickou chorobou srdca. *Noninvas. Cardiol.*, 5, 1996, č. 4, s. A6.
- Ciriello J., Calaresu F.R.:** Distribution of vagal cardioinhibitory neurons in the medulla of the cat. *Amer. J. Physiol.*, 238 (Regul. Integr. Comp. Physiol., 7), 1980, s. R57–R64.
- Gillis A.M., Flemons W.W.:** Cardiac arrhythmias during sleep. S. 847–860. In: Kryger M.H. a spol. (Eds.): Principles and practice of sleep medicine. Philadelphia, Saunders 1994.
- Grimm W., Hoffman J., Menz V. a spol.:** Electrophysiological evaluation of sinus node function and A-V conduction in patients with prolonged ventricular asystole during obstructive sleep apnoea. *Amer. J. Cardiol.*, 77, 1996, s. 1310–1314.
- Guilleminault C., Partinen M.:** Obstructive sleep apnea syndrome. New York, Raven Press 1990, 215 s.
- Gunn C.G., Sevelius G., Puiggari M.J. a spol.:** Vagal cardiomotor mechanisms in the hindbrain of the dog and cat. *Amer. J. Physiol.*, 214, 1968, č. 2, s. 258–262.
- Hudson L.D.:** Significance of arrhythmias in acute respiratory failure. *Geriatrics*, 31, 1976, s. 61–68.
- Jurčo M., Tomori Z., Tkáčová R., Čalfa J.:** Prechodné vymiznutie eeg aktivity počas reverzibilného respiračného zlyhania u králikov a mačiek. *Bratisl. lek. Listy*, 90, 1989, s. 92–99.
- Korpáš J., Tomori Z.:** Cough and other respiratory reflexes. Basel—New York, Karger 1979, 356 s.
- Langhorst P., Lambertz M., Schulz G.:** Central control and interactions affecting sympathetic and parasympathetic activity. *J. Autonom. Nerv. System*, 4, 1981, s. 149–163.
- Manning J.W.:** Central nervous control of cardiac rhythm. *Cardiology*, 61, 1976, s. 7–19.
- Mitchell J.H., Wildenthal K., Johnson R.L.:** The effects of acid-base disturbances on cardiovascular and pulmonary function. *Kidney Internat.*, 2, 1972, č. 2, s. 375–389.
- Osborn J., Raison J.C.A., Beamont J.O. a spol.:** Respiratory causes of sudden unexplained arrhythmia in postthoracotomy patients. *Surgery*, 69, 1971, s. 24–28.
- Richter D.W., Spyer K.M.:** Cardiorespiratory control. S. 189–207. In: Loewy A.D., Spyer K.M. (Eds.): Central regulation of autonomic functions. Oxford, Oxford Univ. Press 1990.
- Safar P., Vaagenes P.:** Systematic search for brain resuscitation potential after total circulatory arrest. In: Ju Bastman A. a spol. (Eds.): Mechanism of secondary brain damage. New York, Plenum Press 1986 s. 349–375.
- Siesjö B.K., Nilsson L.:** The influence of arterial hypoxemia upon labile phosphates and upon extracellular and intracellular lactate and pyruvate concentrations in the rat brain. *Scand. J. clin. lab. Invest.*, 27, 1971, č. 1, s. 83–96.
- Schwarz P.J.:** The quest for the mechanisms of the sudden infant death syndrome. *Circulation*, 75, 1987, s. 677–683.
- Skinner J.E., Molnar M., Harper R.M.:** Higher cerebral regulation of cardiovascular and respiratory functions. S. 231–251. In: Kryger M.H. a spol. (Eds.): Principles and practice of sleep medicine. Philadelphia, Saunders 1994, 1067 s.
- Szabóová E., Donič V., Tomori Z., Koval Š.:** Obštrukčné spánkové apnoe ako príčina dysrytmii a náhlejšej srdcovej smrti. *Bratisl. lek. Listy*, 98, 1997, s. 448–453.
- Tkáčová R.:** Charakteristika a niektoré aplikácie modelu opakovaných hypoxických stavov ústiacich do apnoe u mačiek. Kandidátska dizertačná práca. Košice, LF UPJŠ 1989, 256 s.
- Tomori Z., Beňačka R., Donič V., Tkáčová R.:** Hypoxic apnoea induced by N<sub>2</sub> inhalation can be reserved by the aspiration reflex in anaesthetized cats. *Resp. Med.*, 85, 1991, Suppl. A, s. 61–65.
- Tomori Z., Javorka K.:** Reverzibilné kardiorespiračné zlyhanie vyvolané inhaláciou CO<sub>2</sub> u mačiek. *Bratisl. lek. Listy*, 91, 1990, s. 21–28.
- Tomori Z., Tkáčová R., Beňačka R. a spol.:** Patofyziológia terminálnych stavov. Záverečná správa výskumu. Košice, LF UPJŠ 1990, 106 s.
- Tomori Z., Tkáčová R., Jurčo M. a spol.:** Reversible respiratory failure modelled by N<sub>2</sub> inhalation in anaesthetized rabbits and cats. *Europ. Resp. J.*, 1, 1988, Suppl. 1, s. 24.
- Vanhoutte P.M., Levy M.N.:** Prejunctional cholinergic modulation of adrenergic neurotransmission in the cardiovascular system. *Amer. J. Physiol.*, 238, (Heart circulat. Physiol., 7), 1980, s. H275–H281.

Do redakcie došlo 10.4.1997.