

PATOFYZIOLOGICKÉ ASPEKTY NÁHLEJ SRDCOVEJ SMRTI PRI ISCHEMICKEJ CHOROBE SRDCA

DUKÁT A.

PATHOPHYSIOLOGICAL ASPECTS OF SUDDEN CARDIAC DEATH IN ISCHAEMIC HEART DISEASE

Ischaemic heart disease and its consequences respond to 80 % of sudden cardiac deaths in the industrialized countries of the world. They are the most frequent cause also in other regions of the world, namely in those where the prevalence of the ischaemic heart disease is low. Despite the known relation between the ischaemic heart disease and sudden cardiac death, the complex knowledge on the relation is not available yet. The decrease in occurrence of sudden cardiac death in populations requires approaches which in general include three areas: 1. primary preventive programmes aimed at the decrease in the occurrence of heart diseases on the whole and especially in that of ischaemic heart disease, 2. identification of groups at high risk 3. prophylactic therapy of persons at high risk. The progressing research in this area led to several information issues, improvement of therapeutic possibilities in many patients at high risk of sudden cardiac death. Despite this fact, the frequency of sudden cardiac death represents a significant medical, economical and social problem, since many questions regarding the causes and preventive possibilities still remain unclear. (Tab. 2, Fig. 3, Ref. 80.)

Key words: sudden cardiac death, ischemic heart disease.

Bratisl Lek Listy 1997; 98: 360–367

Náhla srdcová smrť predstavuje jeden z najdôležitejších zdravotných problémov v súčasnosti v industrializovaných krajinách sveta. Je zároveň jednou z najkomplexnejších problémov súčasnej kardiológie. Prítom je potrebné uviesť, že hádam v oblasti praktickej kardiológie niet toľko diskrepancií ako práve v oblasti charakteristík a možností prevencie náhlej srdcovej smrti. Aj vo viacerých črtách tejto nozologickej jednotky (definícia, mechanizmy, skupiny populácie s rizikom a prevencia) dosiaľ nie je v literatúre jednotný konsenzus. Napriek to-

ischemická choroba srdca a jej následky zodpovedajú za 80 % náhlych srdcových smrtí v industrializovaných krajinách sveta. Sú najčastejšou príčinou aj v tých oblastiach sveta, kde je prevalencia ischemickej choroby srdca nízka. Napriek známemu vzťahu medzi ischemickou chorobou srdca a náhlou srdcovou smrťou ešte nie sú celkom známe poznatky o komplexnosti vzťahu. Zníženie výskytu náhlej srdcovej smrti v populáciách vyžaduje prístupy, ktoré sa vo všeobecnosti zahŕňujú do troch okruhov: 1. primárne preventívne programy s cieľom znížiť výskyt srdcových ochorení celkovo a obzvlášť ischemickej choroby srdca, 2. identifikácia vysoko rizikových skupín, 3. profylaktická liečba osôb s vysokým rizikom. Pokračujúci výskum v tejto oblasti viedol k viacerým poznatkom, zlepšeniu terapeutických možností u mnohých pacientov s vysokým rizikom náhlej srdcovej smrti. Napriek tomu častot náhlej srdcovej smrti predstavuje závažný medicínsky, ekonomický a spoločenský problém, pretože mnoho otázok o príčinách preventívnych možnostiach ostáva stále nezodpovedaných. (Tab. 2, obr. 3, lit. 80.)

Kľúčové slová: náhla srdcová smrť, ischemická choroba srdca.

Bratisl. lek. Listy, 98, 1997, č. 7/8, s. 360–367

mu sa vždy zdôrazňuje význam náhlej srdcovej smrti v každej populácii sveta.

Výskyt

Výskyt náhlej srdcovej smrti je obzvlášť vysoký: napríklad v USA sa vyskytuje každú minútu (46). Náhla srdcová smrť je najčastejšou príčinou smrti u osôb vo veku 20–65 rokov, a preto predstavuje osobitne dôležitý zdravotný problém v industrializovaných krajinách sveta. Tvorí približne 30 % všetkých netraumatologických a 50 % všetkých úmrtí pri ischemickej chorobe srdca (29, 58).

V USA denne zomiera 1200–1400 osôb (približne 400 000 ročne) (24, 31, 32). Najmenej tretinu tvoria osoby mladšie ako 65 rokov, väčšina je v najproduktívnejšom veku života (10, 34). Na-

II. interná klinika Lekárskej fakulty Univerzity Komenského v Bratislave
The IInd Intern Clinic, Medical School, Comenius University, Bratislava
Address for correspondence: A. Dukát, MD, PhD, II. interná klinika
LFUK, Mickiewiczova 13, 813 69 Bratislava, Slovakia.
Phone: +421.7.3590 780, Fax: +421.7.321 080

priek tomu, že úmrtnosť v USA na ischemickú chorobu srdca v posledných rokoch klesá, náhla srdcová smrť v tejto kategórii je stále vedúcou príčinou smrti mužov stredného veku. Nie je to však problém iba tejto krajiny. Údaje z našich oblastí nie sú k dispozícii, ale veľmi podobný výskyt náhlej srdcovej smrti udáva Rusko. V Moskve je to 7,8/10 000 mužov a 3,3/10 000 žien vo veku 20—64 rokov; v celej krajine je to 13/10 000 mužov a 2/10 000 žien (41, 71). Údaje z Veľkej Británie udávajú, že počet náhlych srdcových smrtí je viac ako 75 000 ročne (12, 22).

Výskyt náhlej srdcovej smrti sa zvyšuje s vekom. U mladých osôb (pod 45 rokov) je to menej ako 1 úmrtie na 1000 osôb populácie za rok, ale po 45. roku života sa už výskyt zdvojnásobuje (38, 56, 68). Náhla srdcová smrť sa vyskytuje častejšie u mužov ako u žien (priemerne trikrát častejšie). Aj keď u žien je význačný trend vzostupu s vekom, celkovo zaostávajú za mužmi asi o 20 rokov (68, 69, 71).

Existuje viacero dôkazov o spôsoboch zlepšenia riešenia danej problematiky a zníženia výskytu náhlej srdcovej smrti (46, 58). Zníženie môže byť výsledkom zásahov trénovaného paramedicínskeho personálu, tréningu populácie ako celku v princípoch a technike kardiopulmonálnej resuscitácie, účinnej kontroly tzv. rizikových faktorov, organizácie jednotiek intenzívnej starostlivosti (KJ) a ich možnostiach liečby a profylaxie akútnych kardiologických situácií. Zvýšená pozornosť podchyteniu a identifikovaniu skupín pacientov, ktorí majú vysoké riziko náhlej srdcovej smrti je následným ďalším stupňom. Posledným je napokon profylaktická liečba vysoko rizikových pacientov, ktorá môže prispieť k zníženiu výskytu tohto ochorenia. Ako vidieť z načrtnutého okruhu, problematika náhlej srdcovej smrti je veľmi široká a otázky prevencie ostávajú stále nezodpovedané.

Definícia

V skutočnosti neexistuje konsenzus, čo predstavuje náhla srdcová smrť. Závisí to od toho, kto určuje patofyziologické mechanizmy; iný je pohľad epidemiológa, iný klinika, iný patológa. Tento názov sa používa na označenie nielen pacienta, ktorý bol resuscitovaný po epizóde zastavenia srdca, ale aj pacienta, ktorý skutočne zomrel v dôsledku takejto epizódy. V tejto súvislosti náhla smrť označuje neočakávanú, kompletnú stratu vitálnych znakov u predtým aktívnej osoby bez sprievodných symptómov, alebo kde symptómy sa vyskytli iba krátko pred smrťou (6, 58).

Druhým aspektom v definícii je úzke časové rozpätie, keď sa smrť vyskytne: do 1 hodiny, 2 hodín, 6 hodín atď., ale neprevyšuje 24 hodín, alebo celkom jednoducho predstavuje predhospitalizačné obdobie. Definície preto označujú často takúto smrť od minút od začiatku symptómov až po 24 hodín od začiatku symptómov (48, 57, 60, 73). Preto existujú klasifikácie ako okamžitá smrť (počas minút od začiatku symptómov), veľmi náhle úmrtie (menej ako 1 hodinu po začiatku symptómov) a nie náhle úmrtie (viac ako 24 hodín po začiatku symptómov) (6, 7, 66). Všetky definície však obsahujú tri základné prvky:

1. prirodzený proces,
2. neočakávaný výskyt,
3. rýchly vývoj.

Odhladnuc od uvedených troch súčastí definície nemožno podať jednoduchú a najlepšiu definíciu ani z hľadiska arbitrárneho.

„Náhla srdcová smrť je prirodzená smrť zapríčinená kardiálnymi príčinami, prejavujúca sa náhlou stratou vedomia počas 1

hodiny od objavenia sa akútnych symptómov u osoby s alebo bez preexistujúceho ochorenia srdca, ale kde čas a spôsob smrti sú neočakávané“ (22). Uvedená definícia môže zahrnúť v sebe kľúčové prvky: prirodzený, rýchly a neočakávaný. V definícii sa však uvažujú štyri súčasti:

1. prodrómy,
2. začiatok,
3. zastavenie srdca,
4. biologická smrť.

Všetky štyri sú totiž potrebné z hľadiska medicínskeho, vedeckého, právneho aj sociálneho. Na hroziacu udalosť môžu poukazovať niektoré znaky a symptómy, niekedy aj týždne pred epizódou predtým, sú však úplne nešpecifické. Prodrómy hroziaceho zastavenia srdca, ktoré sú špecifickejšie, sú relatívne náhle zmeny, ktoré sa vyskytujú počas arbitrárne definovanej doby: do 24 hodín pred zastavením srdca. Môže to byť celkom nový symptóm u pacienta, alebo sú to známky zhoršenia kardiovaskulárnych symptómov (bolesť na hrudníku, dýchavičnosť, palpitácie, slabosť. Začiatok terminálnej situácie (udalosti) predstavuje náhlu zmenu klinického stavu. V definícii je potrebný fakt, že prvotnou príčinou náhlej srdcovej smrti je porucha kardiovaskulárnych funkcií, ktoré nie sú zlúčiteľné s udrжанím vedomia (náhla strata cerebrálneho krvného prietoku). Existuje iba krátky časový interval medzi začiatkom mechanizmu priamo zodpovedným za zastavenie srdca a následnou stratou vedomia. Definícia jednej hodiny odráža trvanie celej terminálnej udalosti, čo je interval medzi objavením sa symptómov, ktoré signalizujú patofyziologické poškodenie, ktoré vedie k zastaveniu srdca a samo zastavenie srdca (50). Poslednou v celej sekvencii je smrť definovaná biologicky aj právne ako absolútne ireverzibilný stav (aj po neúspešnej resuscitácii). Teda náhlu smrť možno ovplyvniť určitým systémom opatrení a pacient prežije zastavenie srdca, ale prežívanie po (náhlej) srdcovej smrti je kontradiktoria terminov. Je to potrebné uviesť, lebo s týmito termínami sa občas stretávame v literatúre v súvislosti s úspešnou kardiopulmonálnou resuscitáciou. Potrebné je uviesť aj miesto, kde k udalosti došlo (svedok). Najčastejšie je to doma. Náhle úmrtie v nemocnici alebo v zdravotníckom zariadení je potrebné odlišiť od ostatných, ktoré sa môžu vyskytnúť hocikde. Epidemiológovia a patológovia, ktorí sledujú náhle úmrtia bez prítomného svedka, používajú definíciu náhlej smrti pre osobu, ktorá žila a bola pri plných funkciách pred 24 hodinami (29, 30). Preto všeobecne akceptovaná klinickopatologická definícia do 1 hodiny od začiatku terminálnej udalosti s biologickou smrťou vyžaduje ešte určenie špecifických okolností. Zriedkavejšie nasleduje kompletizácia celého prípadu patologickoanatomickou alebo súdnolekárskou pitvou. Aj keď sa to uskutoční, nie sú nevyhnutne dodržané štandardizácie (29, 30). Preto v súčasnosti existuje viacero otvorených otázok a daná problematika sa v súčasnosti intenzívne sleduje.

Príčiny

Vo všeobecnosti možno povedať, že náhla srdcová smrť je obyčajne výsledkom závažných porúch tvorby impulzov alebo vedenia vzruchov srdca, takže klesá výdaj srdca na také hodnoty, ktoré nemôžu udržať cerebrálnu funkciu, ani samu funkciu srdca (46).

Už roku 1889 predpokladal McWilliam, že náhla smrť je dôsledkom fibrilárnych kontrakcií stien komôr (42). S rozvojom diagnostickej techniky a mobilných jednotiek intenzívnej starostli-

vosti bolo možné tieto fatálne poruchy rytmu aj dokumentovať. Väčšinou tvorili komorové tachykardie, ale časť aj závažné bradyarytmie (2, 8, 26, 43).

Roku 1982 bolo opísaných 352 pacientov so zastavením srdca mimo nemocnice, ktorých sledoval paramedicínsky personál počas 4 minút od začiatku symptómov. Na prvom ekg stripe malo 62 % fibriláciu komôr, 7 % komorovú tachykardiu a 31 % bradyarytmie (51).

V inom súbore 133 pacientov so zastavením srdca mimo nemocnice, ktorých sledoval paramedicínsky personál do 10 minút od začiatku symptómov, malo 75 % fibriláciu komôr a 25 % extrémnu bradykardiu alebo asystóliu. Z bradyarytmií boli v 90 % závažná sínusová bradykardia alebo sinus arrest a átrioventrikulárna blokáda III° (2, 23). Podobné výsledky sa našli v súbore 87 pacientov sledovaných do 4 minút od začiatku symptómov. 84 % malo fibriláciu komôr a 16 % malo asystóliu.

Najčastejšou terminálnou tachyarytmiou je fibrilácia komôr, ktorá sa vo väčšine prípadov začína ako monomorfná alebo polymorfná komorová tachykardia (2, 26, 43, 44, 80). Typ polymorfnej komorovej tachykardie torsade de pointes (tancujúci na špicí) sa často vyskytuje pri predĺžení intervalu Q-T a obyčajne býva vo vzťahu k antiarytmickej liečbe a elektrolytovej poruche (2, 58). S rozvojom holterovskej techniky monitorovania ekg bolo možné dokumentovať viacero pacientov aj počas fatálnych príhod a tieto výsledky prispeli k zlepšeniu obrazu o náhlej srdcovej smrti.

Sú to tri faktory, ktoré zahrňujeme do procesu vzniku a udržavania komorovej tachyarytmie: spúšťače (triggers), patofyziologický substrát pre arytmiu a modulujúce faktory. Rozpoznanie týchto troch faktorov má zásadný význam pre prevenciu iniciálnej epizódy alebo návratnosť epizód.

Mechanizmy fibrilácie komôr

Fibriláciu komôr podporujú nehomogenita excitability myokardu a refraktérnosti (20, 45). Spustenie fibrilácie komôr vyžaduje teda prechodné — tranzitórne zmeny, ktoré momentálne zmenia refraktérnosť a vedenie (33, 35, 63). Iba úplne elektricky uniformná komora nemôže fibrilovať. Fibrilácia komôr sa môže vyskytnúť po stimulácii, ktorá sa deje počas tzv. vulnérabilnej periódy srdcového cyklu, počas 30 ms pred vrcholom vlny T. Počas tejto periódy možno očakávať maximum asynchrónnosti v trvaní akčného potenciálu, čo tvorí elektrofyziologický substrát pre mechanizmus reentry (79).

Prah pre fibriláciu sa mení u pacientov, u ktorých je poškodený myokard komôr, ako napríklad pri ischemickej chorobe srdca.

Infarkt myokardu

Pri porovnaní oblastí infarktovaných a bez nich u pacientov s akútnym infarktovaním myokardu sa poukázalo na zvýšenie prahu excitability a predĺženie refraktérnej periódy v ložiskách infarktu. Potvrdilo to značné rozdiely v elektrofyziológii medzi infarktovým ložiskom a oblasťami bez nich (27). Následkom nekrózy alebo ischemie tieto zmeny tvoria anatomický a patofyziologický substrát pre malígne komorové tachyarytmie. Väčšina pacientov, ktorí zomierajú na začiatku akútneho infarktu myokardu, zomierajú na malígne u arytmiu. Infarkt alebo závažná ischemia lokalizovaná v oblasti uzla SA, uzla AV, alebo iných častí vodivého systému môžu

viesť k závažným bradyarytmiám, ktoré môžu viesť k náhlej smrti či už priamo (asystólia), alebo nepriamo (bradyarytmia, ktorá spôsobuje hemodynamické zhoršenie a potom vedie ku tachykardii, resp. fibrilácii komôr).

U väčšiny pacientov, ktorí zomreli náhle, však nebola udaná príčina smrti infarkt myokardu (8, 51, 66, 67). Vo veľkých štúdiách bol výskyt akútneho infarktu myokardu a náhlej smrti po ňom 0—39 % (48, 73, 76). No čím dlhšie je obdobie od vzniku symptómov po čas smrti, tým viac stúpa pravdepodobnosť nálezu nekrózy pri pitevných nálezoch. V týchto porovnávacích štúdiách sa ukázalo, že výskyt akútnych koronárnych lézií u tých, ktorí zomreli od vzniku príznakov do 30 minút, bol 0—4 %, v 33 %, ak bol interval 1 hodina, a v 82 %, ak smrť nastala do 24 hodín (13, 31).

Ischémia myokardu

Je dostatok dôkazov o úlohe ischemie myokardu — symptomatickej aj tichej — ako o hlavnom patogenetickom mechanizme náhlej smrti (4, 43).

Z histologického hľadiska sú dve hlavné kategórie poškodenia buniek myokardu, alebo nekrózy týchto buniek: myofibrilárna degenerácia a infarkt myokardu. Kým infarkt myokardu sa vyskytuje pri náhlej smrti zriedkavejšie, myofibrilárna degenerácia, alebo aj iné druhy histologických zmien pri ischemii myokardu sa vyskytujú veľmi často, resp. u väčšiny pacientov, ktorí zomreli na náhlu smrť. Podľa údajov literatúry sa výskyt udáva 46—81 % (1, 82). Tie nálezy, ktoré sa nedali dobre odlíšiť od normálnych nálezuov vo svetelnom mikroskope, sa podarilo celkom diagnostikovať v elektrónovomikroskopickú štúdiu u tých istých pacientov, kde všetci postihnutí mali detegované abnormality myokardiálnych buniek. Všetky tieto bunky, resp. skupiny buniek môžu z anatomického, ako aj funkčného hľadiska tvoriť anatomický a patofyziologický substrát pre komorové arytmie. V experimente sa ukázalo, že k myofibrilárnej degenerácii môže viesť viacero situácií mimo cievnej obštrukcie: prechodná ischemia myokardu, stimulácia CNS, hypokaliémia, účinok katecholamínov atď. (63). Poukazuje to na množstvo ďalších klinických situácií, ktoré sa môžu uplatniť pri vzniku letálnej komorovej tachyarytmie.

Prechodná ischemia myokardu je výsledkom nerovnováhy medzi požiadavkami myokardu na kyslík a prítomnosťou krvi myokardom. Môže sa vyskytnúť pri ischemickej chorobe srdca pri nadmernej fyzickej záťaži, alebo výraznom psychickom strese. Hoci väčšina pacientov, ktorí zomreli náhle, mala v tom období bežnú aktivitu, alebo boli v pokoji, 7—25 % pacientov zomrelo pri významnom fyzickom zaťažení, alebo psychickom strese (17, 33, 67). Platí to predovšetkým pre skupinu pacientov stredného veku, alebo starších, kde sa už nachádza ischemická choroba srdca (8, 75).

Prechodnú ischemiu myokardu môže spôsobiť aj spazmus koronárnej artérie. Komorové arytmie (zvl. reentry tachyarytmia) sa často vyskytujú v tejto skupine pacientov (až v 63 % komorové tachykardie a v 33 % fibrilácie komôr) (28, 65). Koronarospazmus môže viesť k malígnym arytmiám aj v neskoršej fáze — uvoľnení spazmu, kde sa potom zúčastňuje zložka reperfúzie (21, 28, 79).

Ďalším mechanizmom fokálnej ischemie myokardu je fokálna obliterácia malých intramyokardiálnych artérií mikroembolmi, alebo mikrotrombami. Agregácia trombocytov sa našla v malých

koronárnych artériách až v 30 % pacientov, ktorí zomreli na náhlu srdcovú smrť (12). Keďže sa ukázalo, že katecholamíny môžu spôsobiť poškodenie myokardu, tento efekt môže byť nielen priamy, ale aj nepriamy cez nimi vyvolanú agregabilitu trombocytov (76). Množstvo prác poukázalo na ich diurnálne vyplavenie a aj s nimi korešpondujúcom diurnálnom výskyte nielen ischemie myokardu, tichej ischemie, ale aj závažných srdcovocievnych príhod (IM), aj náhlejšej srdcovej smrti. U všetkých je vrchol výskytu vo včasných raňajších hodinách, teda je to aj v čase, keď je maximum agregability trombocytov (49, 72, 77).

Ostatné podporné faktory

Prah pre vyvolanie fibrilácie komôr závisí od faktorov, ktoré ovplyvňujú elektrickú stabilitu srdca. Zahrňujú biochemické fak-

tory, ktoré sú odrazom priamo poškodeného myokardu, ako aj nepriame faktory z neurohumorálnych vplyvov (11, 70). Psychologická záťaž a stres môže vyvolať arytmiu nielen v experimente, ale aj u človeka (14, 15). Provokačné emočné faktory môžu byť napríklad strach, bezmocnosť, frustrácia, vzrušenie, ale dokonca aj radosť (35). Sú mediované sympatikom, alebo sú prerušením inhibičných vplyvov centrálného nervového systému na srdcovú aktivitu (78).

Ochorenia srdca spojené s náhlou srdcovou smrťou

Väčšina pacientov, ktorí zomreli na náhlu srdcovú smrť, mala ischemickú chorobu srdca. Jej výskyt je podľa rôznych štúdií rozny: 75—100 %. Nie je to neočakávané, pretože vysoký výskyt ischemickej choroby srdca vedie k stavom s poškodením, alebo

Tab. 1. Ochorenia kardiovaskulárneho systému asociované s náhlou srdcovou smrťou.

Ischemická choroba srdca	ateroskleróza	infekčné ochorenia	zápalové ochorenia	kongenitálne anomálie	embólia so koronárnej artérie	aneurizma koronárnej artérie
Postihnutie chlopní	prolaps mitrálnej chlopne	stenóza aorty	Kardiomyopatia alebo myokarditída	idiopatická	hypertrofická kardiomyopatia	infekčné ochorenia
				sarkoidóza	amyloidóza	svalová dystrofia
				arytmogénna dysplázia komory		
Predĺžený interval Q-T	idiopatická	kongenitálna	vo vzťahu k liečbe	diéta tekut. proteínová		
Metabolické abnormality	hyperkáliémia, hypokáliémia	hyperkalcémia, hypokalcémia	hypomagnéziémia	zvýšené hladiny katecholamínov		
Kongenitálne srdcové ochorenia	primárna pľúcna hypertenzia	Fallová tetralógia	vrodená kompl. átrioventrikulárna blokáda	Ebsteinova anomália		
Lieky	antiarytmiká	antidepresíva	trankvilizéry			
Intrakardiálne nádory	primárne	metastatické				
Ganglionitída srdca						
Syndróm WPW						
Bez zjavného ochorenia srdca						

Tab. 1. Cardiovascular diseases associated with sudden cardiac death.

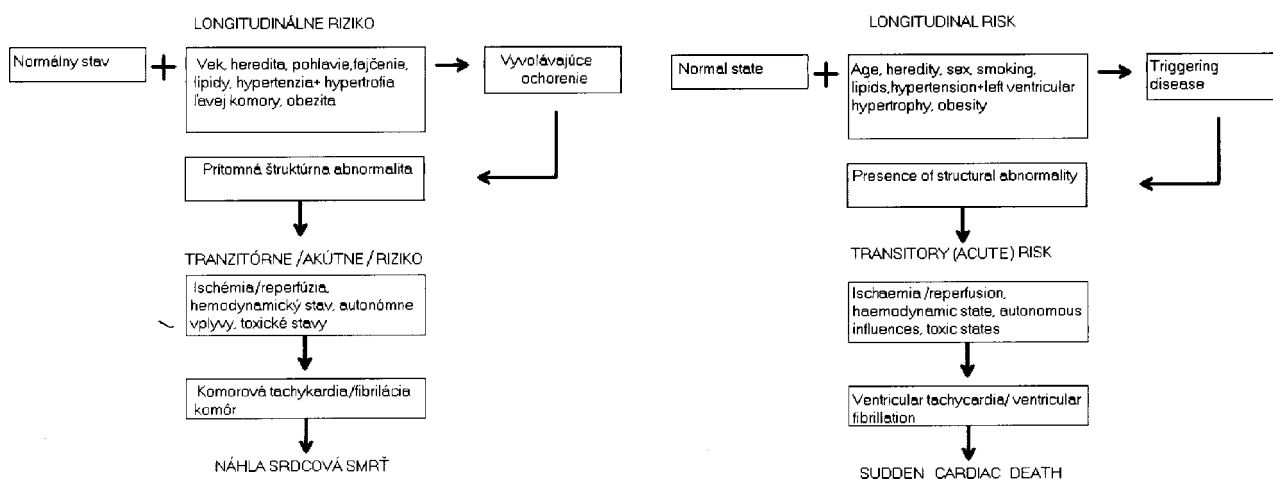
Ischaemic heart disease	atherosclerosis	infectious diseases	inflammatory diseases	congenital anomalies	embolus into coronary artery	coronary artery aneurysm
Diseases of valves	prolapse of the mitral valve	aortic stenosis	Cardiomyopathy or myocarditis	idiopathic	hypertrophic cardiomyopathy	infectious diseases
				sarcoidosis	amyloidosis	muscular dystrophy
				arrhythmogenic ventricular dysplasia		
Prolonged Q-T interval	idiopathic	congenital	in relation to therapy	protein liquid diet		
Metabolic abnormalities	hyperkaliaemia, hypokaliaemia	hypercalcaemia, hypocalcaemia	hypomagnesaemia	increased levels of catecholamines		
Congenital heart diseases	primary pulmonary hypertension	Fallov's tetralogy	inborn complete atrioventricular block	Ebstein's anomaly		
Drugs	antiarrhythmic drugs	antidepressive drugs	tranquilizers			
Intracardial tumors	primary	metastatic				
Ganglionitis of the heart						
W-P-W syndrome						
Without apparent heart disease						

Tab. 2. Patologický nález pri náhlej smrti zapríčinennej ischemickou chorobou srdca.

Koronárne artérie	Myokard komory
1. chronická ateroskleróza	1. stav po prekonanom infarkte myokardu
2. akútne lézie	2. hypertrofia ľavej komory
a) fisúra plátu	3. aneuryzma komory
b) agregácia trombocytov	4. akútny infarkt myokardu
c) organizovaný trombus	
d) spazmus koronárnej artérie	

Tab. 2. Pathological finding in sudden cardiac death caused by ischaemic heart disease.

Coronary arteries	Ventricular myocardium
1. chronic arteriosclerosis	1. state after overcome myocardial infarction
2. acute lesions	2. hypertrophy of the left ventricle
a) plaque fissura	3. ventricular aneurysm
b) aggregation of thrombocytes	4. acute myocardial infarction
c) organized thrombus	
d) coronary artery spasm	

**Obr. 1. Model náhlej srdcovej smrti pri ischemickej chorobe srdca (upravené podľa Braunwalda, 1997) (56).****Fig. 1. The model of sudden cardiac death in coincidence with ischaemic heart disease (according to Braunwald, 1997) (56).**

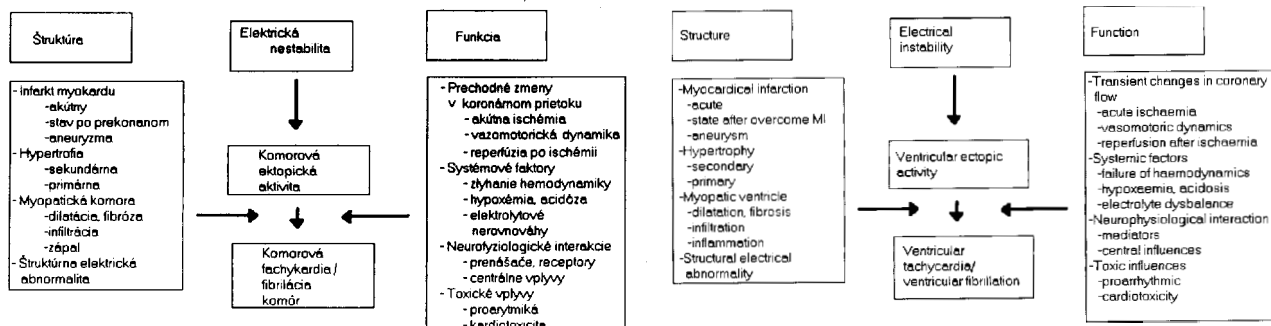
ischémiou, a tým môže viesť priamo k vzniku fatálnej arytmie (36, 52, 73).

Okrem ischemickej choroby srdca je ešte množstvo iných patologických stavov v kardiológii, kde je asociácia s náhlou smrťou: zvl. kardiomyopatie, chlopňové ochorenia a hypertenzia. 5—20 % pacientov, ktorí zomreli na náhlu smrť, však nemali žiadne známky ochorenia srdca ani pri sekcii (40, 64, 65).

Prehľad týchto ochorení je v tabuľke 1.

Náhla srdcová smrť môže byť prvou manifestáciou ischemickej choroby srdca u 20—25 % s ICHS, prekonanie infarktu myokardu u nich možno dokázať až v 75 % tých, ktorí zomreli náhle (25, 30, 53). U všetkých týchto pacientov je jedným z najsilnejších prediktívnych faktorov náhlej smrti významne znížená ejekčná frakcia ľavej komory (menej ako 40 %), najviac však 30—40 %. Nižšia ako 30 % má nízku špecifitu; je v priamom vzťahu k arytmiám, aj táto však zostáva nezávislým prediktívnym faktorom (3, 5, 7). U osôb nad 30 rokov sa pridáva ďalší faktor — komorová ektopická aktivita (5, 62). Aj jej komplexné formy predikujú rizikového pacienta pre náhlu srdcovú smrť (54, 66). Väčšina štúdií upozornila na častotu, ako aj na formy komplexnej dysrytmie ako rizikové. Dosiaľ však uniformita týchto klasifikácií chýba (54, 55). Najprediktívnejšie z komorových extrasystol sú salvy a komorové nepretrvávajúce tachykardie (54, 56). Ku komplexnej

arytmii pristupuje ešte jeden silný prediktívny faktor, a tým je dysfunkcia ľavej komory po prekonanom infarkte myokardu (5). Oba sú nezávislé prediktívne rizikové faktory osobitne do 6 mesiacov po prekonanom infarkte myokardu (3, 47). Riziko je dokonca vyššie u pacientov s non-Q-infarktomyokardu (39). Ako je znázornené v tabuľke 2, je vzájomný vzťah jednak medzi patológiou koronárnej artérie a medzi myokardom komory. Pri poslednej je to hlavne hypertrofia ľavej komory, ktorá je nezávislým rizikom náhlej srdcovej smrti. Vyskytuje sa pri rôznych patologických stavoch v kardiológii, ale osobitne pri akútnej a chronickej ischémií myokardu, kde je nezávislým prediktorom rizika mortality (9, 16), ktorý je nezávislý aj od funkcie ľavej komory a rozsahu patológie koronárnych artérií (9). Vzťah k potenciálne letálnym arytmiám potvrdili aj experimentálne a klinické údaje (19, 61). Jej postavenie v celej kaskáde pri priebehu náhlej srdcovej smrti ukazuje obrázok 1. V centre kaskády je iniciácia potenciálne fatálnej arytmie. Možnosť jej uplatnenia sa závisí od štruktúrnych abnormalít modulovaných funkčnými zmenami. Táto celkovo všeobecne akceptovaná hypotéza je schematicky znázornená na obrázku 2. Ako vidieť z oboch posledných obrázkov, kombinácia spúšťajúceho faktora (triggera) a vulnerabilného myokardu je základnou elektrofyziológickou koncepciou pre mechanizmus spustenia potenciálne letálnej arytmie. Početné klinické, experimentálne



Obr. 2. Biologický model náhlej srdcovej smrti (upravené podľa Braunwalda, 1997) (56).

Fig. 2. Biological model of sudden cardiac death (according to Braunwald, 1997) (56).

tálne a farmakologické štúdie ukázali, že spúšťače a myokardiálna nestabilita umožňujúce vývoj do letálnej arytmie sa navzájom ovplyvňujú. Ak chýba vulnerabilný myokard, mnoho spúšťacích mechanizmov (ako napríklad častá i komplexná komorová ektopická aktivita) nie sú prognosticky závažné (55, 56).

Základom elektrofyziologickej koncepcie bradyarytmií a asystólie je zlyhanie normálnej automatickej aktivity pacemakerovej funkcie srdca (normálnej funkcie uzla SA a/alebo junkcie AV). Obe sú častejšie pri závažnejšie postihnutom srdcovom ochorení a pravdepodobne predstavujú difúzne postihnutie subendokardiálnych Purkyňových vlákien (74). Chýbanie pulzovej elektrickej aktivity (predtým nazývanej ako elektromechanická disociácia) sa delí na primárnu a sekundárnu formu, môže tvoriť aj patofyziologický substrát (18). 80 % prípadov náhlej ambulantnej smrti je v konečnej fáze spôsobených fibriláciou komôr. V akútnej fáze infarktu myokardu je fibrilácia komôr navyše poslednou príčinou náhlej smrti u väčšiny pacientov. Jedinou skupinou pacientov, u ktorých sa fibrilácia komôr vyskytuje menej často v poslednom štádiu ochorenia, je skupina pacientov, ktorí zomierajú v dôsledku pokročilého zlyhania srdca (37). Preto je potrebné poznať klinickú, ako aj elektrokardiografickú predzvesť fibrilácie komôr, aby bolo možné predchádzať vzniku tejto malígnej a smrťacej arytmie.

Spúšťacie mechanizmy a ovplyvňovanie vzniku fibrilácie komôr

Spúšťacie mechanizmy alebo ovplyvňovanie vulnerabilného myokardu rozvinú poslednú retaz udalostí (poslednú etapu). Môžu byť vo vzťahu k nadmernému fyzickému a emočnému stresu, iónovej a metabolickej nerovnováhe, vzniku nového druhu arytmie (napr. fibrilácie predsieni), pľúcnej tromboembolickej chorobe, alebo exacerbácii nových, iných markerov. Napríklad jedným zo spúšťacích mechanizmov môže byť zhoršenie ischemie (na podklade koronarospazmu, či pri dysfunkcii ľavej komory), ktoré vznikajú často ako dôsledok liečby a ktoré spôsobuje zníženie funkcie ľavej komory. V skutočnosti medzi najdôležitejšie spúšťacie faktory fibrilácie komôr a náhlej smrti je potrebné počítať akútnu ischemiu, ktorá sa objavuje vo včasnom štádiu akútneho infarktu myokardu. Aj zmena autonómneho nervového systému môže uľahčiť vznik malígnej komorovej arytmie.

Počas ambulantného monitorovania elektrokardiogramu sa pozorovalo zrýchlenie frekvencie akcie srdca pred vznikom fibrilácie komôr. Toto zrýchlenie frekvencie akcie srdca môže byť výrazom zvýšenej aktivity sympatika (2). Fyzický a mentálny stres sú dôležité spúšťacie faktory u pacientov s predĺženým intervalom Q-T. U pacientov so syndrómom WPW je často spúšťacím mechanizmom fibrilácia predsieni. Naproti tomu u pacientov s hypertrofičkou kardiomyopatiou je často spúšťacím mechanizmom fyzická záťaž, alebo výskyt supraventrikulárnej arytmie.

Ukazovatele vulnerabilného myokardu

Vo väčšine prípadov tvorí abnormálny myokard podklad pre vznik malígnej arytmie. Medzi najdôležitejšie markery vulnerabilného myokardu patria:

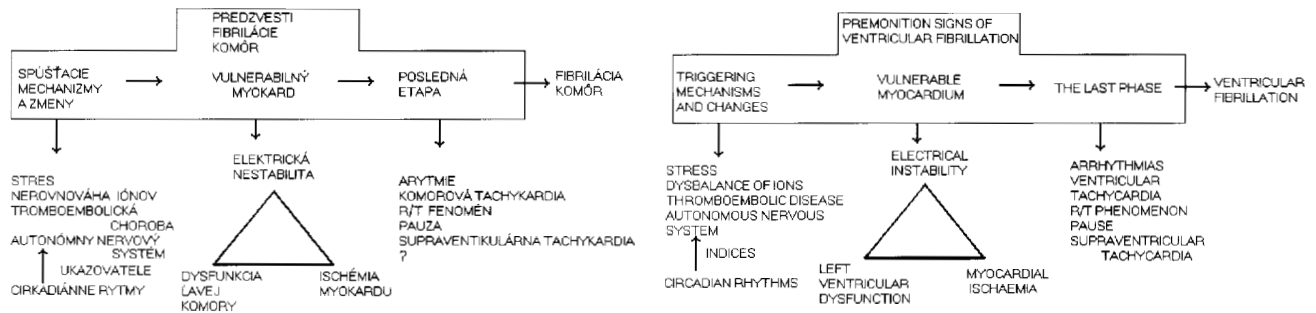
- reziduálna ischemia, ktorá je obvyčajne najdôležitejšia pri ischemickej chorobe srdca.
- dysfunkcia ľavej komory srdca,
- elektrická nestabilita.

Tieto faktory pôsobia vzájomne na seba tak, že modifikácia akéhokolvek z nich môže spôsobiť výskyt malígnej arytmie a tá zase spätne môže ovplyvniť tieto faktory. Takže elektrická nestabilita zhoršuje funkciu ľavej komory srdca a prehľbuje ischemiu myokardu či už priamo, alebo nepriamo. Zhoršená funkcia ľavej komory srdca a zhoršenie ischemie myokardu zase spätne ovplyvňuje elektrickú stabilitu myokardu a opačne (4).

Príznaky elektrickej nestability pri náhlej srdcovej smrti môžu závisieť aj od klinického stavu, prítomnosti abnormalít na štandardnom ekg, alebo na 24-hodinovom ekg (Holterovo monitorovanie), alebo od výskytu „reentry“ okruhov (detegovaných pomocou neskorých komorových potenciálov, alebo pri elektrofyziologickom vyšetrení) a aj od zmeny autonómneho nervového systému (zmena frekvencie, intervalu Q-T, citlivosti baroreceptorov). Všetky tieto faktory sú nebezpečnejšie za súčasného výskytu reziduálnej ischemie a pri zníženej funkcii ľavej komory srdca.

Posledná etapa

Posledná etapa zahŕňa nielen konečnú arytmiu, ktorá spôsobí fibriláciu komôr, ale aj elektrofyziologické zmeny, ktoré ju často predchádzajú (postup fibrilácie komôr), medzi ktoré zahŕňa-



Obr. 3. Schéma reťaze udalostí, ktoré vedú k fibrilácii komôr (upravené podľa Bayésa de Luna, 1994) (3).

Fig. 3. The scheme of the linking events leading to ventricular fibrillation (according to Bayés de Luna, 1994) (3).

me: zvýšenú aktivitu sympatika, fenomén R/T, novú supraventrikulárnu arytmiu, prítomnosť pauzy atď.

Obrázok 3 znázorňuje schematicky reťaz udalostí, ktoré vedú k fibrilácii komôr: rôzne spúšťacie mechanizmy, zmeny, ktoré pôsobia na myokard vo vulnerabilnej fáze a zakončenie v poslednej etape, ktorá bezprostredne vedie k fibrilácii komôr.

Záver

Ischemická choroba srdca a jej následky zodpovedajú za 80 % náhlych srdcových smrteľ v industrializovaných krajinách sveta. Sú najčastejšou príčinou aj v tých oblastiach sveta, kde je prevalencia ischemickej choroby srdca nízka. Napriek známemu vzťahu medzi ischemickou chorobou srdca a náhlou srdcovou smrťou ešte nie sú celkom známe poznatky o komplexnosti vzťahu. Zníženie výskytu náhlej srdcovej smrteľ v populáciách vyžaduje prístupy, ktoré sa vo všeobecnosti zahrňujú do troch okruhov:

1. primárne preventívne programy s cieľom znížiť výskyt srdcových ochorení celkovo a obzvlášť ischemickej choroby srdca,
2. identifikácia vysoko rizikových skupín,
3. profylaktická liečba osôb s vysokým rizikom.

Pokračujúci výskum v tejto oblasti viedol k viacerým poznatkom, zlepšeniu terapeutických možností u mnohých pacientov s vysokým rizikom náhlej srdcovej smrteľ. Napriek tomu častot náhlej srdcovej smrteľ predstavuje závažný medicínsky, ekonomický a spoločenský problém, pretože mnoho otázok o príčinách preventívnych možnostiach ostáva stále nezodpovedaných.

Literatúra

1. Alexandru E., Dobrescu G.: Histochemical and histoenzymatic researches in coronary sudden death. *Morphol. Embryol.*, 24, 1978, s. 229–232. 2. Bayés de Luna A., Coumel P., Leclercq J.F.: Ambulatory sudden death. Mechanisms of production of fatal arrhythmia on the basis of data from 157 cases. *Amer. Heart J.*, 117, 1989, č. 1, s. 151–159. 3. Bayés de Luna A.: Risk stratification after myocardial infarction. *Cardiovasc. Drugs Ther.*, 8, 1994, s. 335–343. 4. Bayés de Luna A., Guindo J., Ballester M.: Sudden death in patients with silent myocardial ischemia. *Cardiovasc. Rev. Res.*, 1988, Suppl. 88, s. 40–44. 5. Bigger J.T., Fleiss J.L., Kleiger R.: The relationship among ventricular arrhythmias, left ventricular dysfunction, and mortality in the 2 years after myocardial infarction. *Circulation*, 69, 1984, s. 250. 6. Bruce R.A., DeRouen T., Peterson D.R.: Noninvasive

predictors of sudden cardiac death in men with coronary artery disease: predictive value of stress maximal testing. *Amer. J. Cardiol.*, 39, 1977, s. 833–840. 7. Bruce R.A., DeRouen T.A.: Exercise testing as a predictor of heart disease and sudden death. *Hosp. Pract.*, 13, 1978, s. 69–75. 8. Cobb L.A., Conn R.D., Samson W.E.: Early experiences in the management of sudden death with a mobile intensive (coronary) care unit. *Circulation*, 42, 1970, Suppl. 3, s. 144. 9. Cooper R.S., Simmons B.E., Castaner A.: Left ventricular hypertrophy is associated with worse survival independent of ventricular function and number of coronary arteries severely narrowed. *Amer. J. Cardiol.*, 65, 1990, s. 441. 10. Corday E.: Symposium on identification and management of the candidate for sudden cardiac death. *Amer. J. Cardiol.*, 39, 1977, s. 813–815. 11. Davies M.J., Poppel A.: Sudden unexpected cardiac death: a practical approach to the forensic problem. *Histopathology*, 3, 1979, s. 255–277. 12. Davies M.J., Thomas A.C., Knapman P.A.: Intramyocardial platelet aggregation in patients with unstable angina suffering from sudden ischemic cardiac death. *Circulation*, 73, 1986, s. 418–427. 13. Eliot R.S., Salhani E.A.: Sudden death and acute myocardial infarction: clues to differences in pathophysiology. *Postgrad. Med.*, 64, 1978, s. 52–58. 14. Eliot R.S., Clayton F.C., Pieper G.M.: Influence of environmental stress on pathogenesis of sudden cardiac death. *Fed. Proc.*, 36, 1977, s. 1719–1724. 15. Engel G.L.: Psychologic factors in instantaneous cardiac death. *New Engl. J. Med.*, 294, 1976, s. 664–665. 16. Gordon T., Kannel W.B.: Premature mortality from coronary heart diseases. The Framingham Study. *J. Amer. med. Ass.*, 215, 1971, s. 1617. 17. Friedman M., Manwaring J.H., Rosenman R.H.: Instantaneous and sudden deaths: clinical and pathophysiological differentiation in coronary artery diseases. *J. Amer. med. Ass.*, 225, 1973, s. 1319–1328. 18. Fozzard H.A.: Electromechanical dissociation and its possible role in sudden cardiac death. *J. Amer. Coll. Cardiol.*, 5, 1985, Suppl. B., s. 31. 19. Furukawa T., Bassett A.L., Furukawa N.: The ionic mechanism of reperfusion-induced early afterdepolarizations in the feline left ventricular hypertrophy. *J. clin. Invest.*, 91, 1993, s. 1521. 20. Han J., Moe G.K.: Nonuniform recovery of excitability in ventricular muscle. *Circulat. Res.*, 14, 1964, s. 44–60. 21. Hillis L.D., Braunwald E.: Coronary-artery spasm. *New Engl. J. Med.*, 299, 1978, s. 695–702. 22. Hinkle L.E.: The immediate antecedents of sudden death. *Acta Med. Scand.*, 210, 1981, s. 207. 23. Iseri L.T., Humphry S.B., Siner E.J.: Prehospital brady-asystolic cardiac arrest. *Ann. Intern. Med.*, 88, 1978, s. 741–745. 24. Kannel W.B., Schatzkin A.: Sudden death: lessons from subsets in population studies. *J. Amer. Coll. Cardiol.*, 5, 1985, Suppl. B., s. 141–149. 25. Kannel W.B., Doyle J.T., McNamara P.M.: Precursors of sudden coronary death: factors related to the incidence of sudden death. *Circulation*, 51, 1975, s. 606. 26. Kempf F.C., Josephson M.E.: Cardiac arrest recorded on ambulatory electrocardiograms. *Amer. J. Cardiol.*, 53, 1984, s. 1577–1582. 27. Kienle M.G., Doherty J.U., Cassidy D.: Electrophysy-

- siological sequelae of chronic myocardial infarction: local refractoriness and electrographic characteristics of the left ventricle. *Amer. J. Cardiol.*, 58, 1986, s. 63—69. **28. Kleinfeld M.J., Rozanski J.J.:** Alternans of the ST segment in Prinzmetal's angina. *Circulation*, 55, 1977, s. 574—577. **29. Kuller L.H., Pepper J.A., Copper M.C.:** Sudden and unexpected death to arteriosclerotic heart disease. *Mod. Trends Cardiol.*, 3, 1975, s. 292—332. **30. Kuller L.H.:** Definition and epidemiologic considerations. *Progr. cardiovasc. Dis.*, 23, 1980, s. 1—11. **31. Lie J.T., Titus J.L.:** Pathology of the myocardium and the conduction system in sudden coronary death. *Circulation*, 52, 1975, Suppl. 3, s. 41—52. **32. Lie J.T.:** Histopathology of the conduction system in sudden death from coronary heart disease. *Circulation*, 51, 1975, s. 13—52. **33. Lovegrove T.:** Sudden death from ischemic heart disease: a review of five hundred consecutive cases. *Med. J. Aust.*, 1, 1977, s. 128—129. **34. Lown B.:** Sudden cardiac death: the major challenge confronting contemporary cardiology. *Amer. J. Cardiol.*, 43, 1979, s. 313—328. **35. Lown B., Temite J.V., Reich P.:** Basis for recurring ventricular fibrillation in the absence of coronary heart disease and its management. *New Engl. J. Med.*, 294, 1976, s. 623—629. **36. Lown B., Graboyas T.B.:** Management of patients with malignant ventricular arrhythmias. *Amer. J. Cardiol.*, 39, 1977, s. 910—918. **37. Luu M.:** Diverse mechanisms of unexpected cardiac arrest in advanced heart failure. *Circulation*, 80, 1989, s. 1675—1680. **38. Madsen J.K.:** Ischaemic heart disease and prodromes of cardiac death: is it possible to identify high risk groups for cardiac death? *Brit. Heart J.*, 54, 1985, s. 27—32. **39. Maisel A.S., Scott N., Gilpin E.:** Complex ventricular arrhythmias in patients with Q wave versus non-Q wave myocardial infarction. *Circulation*, 72, 1985, s. 963. **40. Martin G.J., Magin N.M., Myers G.:** Heart rate variability and sudden death secondary to coronary artery disease during ambulatory electrocardiographic monitoring. *Amer. J. Cardiol.*, 60, 1987, s. 86—89. **41. Mazur N.A., Zhlukov V.N.:** Sudden death of acute coronary insufficiency. *Kardiologia*, 16, 1976, s. 27—31. **42. McWilliam J.A.:** Cardiac failure and sudden death. *Brit. Med. J.*, 1, 1989, s. 6—8. **43. Meissner M.D., Morganroth J.:** Silent myocardial ischemia as a mechanism of cardiac death. *Cardiol. Clin.*, 4, 1986, s. 593—605. **44. Milner P.G., Platia E.V., Reid P.R.:** Ambulatory electrocardiographic recording at the time of fatal cardiac arrest. *Amer. J. Cardiol.*, 56, 1985, s. 588—592. **45. Moe G.K., Harris A.S., Wiggers C.J.:** Analysis of the initiation of fibrillation by electrographic studies. *Amer. J. Physiol.*, 134, 1941, s. 473—492. **46. Morganroth J., Horowitz L.N. (Eds.):** Sudden cardiac death. Grune Stratton Inc. 1985, 317 s. **47. Moss A.J.:** Prediction and prevention of sudden cardiac death. *Annu. Rev. Med.*, 31, 1980, s. 1—14. **48. Moss A.J., DeCamilla J., Mietlowski W.:** Prognostic grading and significance of ventricular premature beats after recovery from myocardial infarction. *Circulation*, 52, 1975, Suppl. 3, s. 204—211. **49. Muller J.E., Tofler G.H., Willich S.N.:** Circadian variation of cardiovascular disease and sympathetic activity. *J. cardiovasc. Pharmacol.*, 10, 1987, Suppl. 2, s. S104—S109. **50. Myerburg R.J., Castellanos A.:** Cardiac arrest and sudden cardiac death. S. 756—789. In: Braunwald E. (Ed.): *Heart disease*. W.B. Saunders Co. 1997. **51. Myerburg R.J., Kessler K.M., Zaman L.:** Survivors of prehospital sudden arrest. *J. Amer. med. Ass.*, 247, 1982, s. 1485—1490. **52. Myerburg R.J., Briese F.W., Conde C.:** Long-term antiarrhythmic therapy in survivors of prehospital sudden arrest: initial 18 months experience. *J. Amer. med. Ass.*, 238, 1977, s. 2621—2624. **53. Myerburg R.J., Kessler K.M., Castellanos A.:** Sudden cardiac death: epidemiology, transient risk, and intervention assessment. *Ann. Int. Med.*, 119, 1993, s. 1187. **54. Myerburg R.J., Kessler K.M., Luceri R.M.:** Classification of ventricular arrhythmias based on parallel hierarchies of frequency and form. *Amer. J. Cardiol.*, 54, 1984, s. 1355. **55. Myerburg R.J., Kessler K.M., Bassett A.L.:** A biological approach to sudden cardiac death: structure, function, and cause. *Amer. J. Cardiol.*, 63, 1989, s. 1512. **56. Myerburg R.J., Castellanos A.:** Cardiac arrest and sudden cardiac death. S. 742—779. In: Braunwald E. (Ed.): *Heart disease*. W.B. Saunders Co. 1997. **57. Oberman A., Ray M., Turner M.E.:** Sudden death in patients evaluated for ischemic heart disease. *Circulation*, 52, 1975, Suppl. 3, s. 170—172. **58. Osborn M.J.:** Sudden cardiac death. S. 975—1004. In: Giuliani E.R. (Ed.): *Cardiology* 1991. **59. Paintridge J.F.:** Mobile coronary care. *Chest*, 58, 1970, s. 229—234. **60. Perper J.A., Kuller L.H., Cooper M.:** Arteriosclerosis of coronary arteries in sudden, unexpected deaths. *Circulation*, 52, 1975, Suppl. 3, s. 27—33. **61. Podrid P.J., Kowey P.R.:** Cardiac arrhythmia: mechanisms, diagnosis, and management. Williams Wilkins 1995, 1365 s. **62. Pratt A.C.M., Theroux P., Slymen D.:** Spontaneous variability of ventricular arrhythmias in patients with increased risk for sudden death after myocardial infarction: consecutive ambulatory electrocardiographic recordings of 88 patients. *Amer. J. Cardiol.*, 59, 1987, s. 278. **63. Reichenbach D.D., Moss N.S.:** Myocardial cell necrosis and sudden death in humans. *Circulation*, 52, 1975, Suppl. 3, s. 60—62. **64. Romo M.:** Factors related to sudden death in acute ischaemic heart disease: a community study in Helsinki. *Acta Med. Scand.*, 547, 1972, Suppl., s. 1—92. **65. Rozanski J.J., Castellanos A., Myerburg R.J.:** Ventricular ectopy and sudden death. *Cardiovas. Clin.*, 11, 1980, č. 1? s. 127—142. **66. Rubermann W., Weinblatt E., Goldberg J.D.:** Ventricular premature complexes and sudden death after myocardial infarction. *Circulation*, 64, 1981, č. 1, s. 297—305. **67. Schaffer W.A., Cobb L.A.:** Recurrent ventricular fibrillation and modes of death in survivors of out-of-hospital ventricular fibrillation. *New Engl. J. Med.*, 293, 1975, s. 259—262. **68. Schatzkin A., Cupples L.A., Heeren T.:** Sudden death in the Framingham Heart Study: Differences in incidence and risk factors by sex and coronary disease status. *Amer. J. Epidemiol.*, 120, 1984, s. 888—899. **69. Särkioja T., Hirvonen J.:** Causes of sudden unexpected deaths in young and middle-aged persons. *Forensic Sci. Int.*, 24, 1984, s. 247—261. **70. Segal B.L., Iskandrian A.S., Kotler M.N.:** Sudden cardiac death. S. 1—23. In: Morganroth L.N., Horowitz L.N. (Eds.): *Sudden cardiac death*. Grune Stratton Inc. 1985. **71. Shurtleff D.:** Some characteristics related to the incidence of cardiovascular disease in death: the Framingham Study, 16-year follow-up. In: Kannel W.B. (Ed.): *The Framingham Study: An epidemiological investigation of cardiovascular disease*. Section 26. Washington, United States Government Printing Office 1970. **72. Tofler G.H., Brezinski D., Schafer A.I.:** Concurrent morning increase in platelet aggregability and the risk of myocardial infarction and sudden cardiac death. *New Engl. J. Med.*, 316, 1987, s. 1514—1518. **73. Tresch D.D., Grove R., Siegel R.:** Survivals of prehospitalized sudden death: characteristics, clinical and angiographic features. *Arch. Intern. Med.*, 141, 1981, s. 1154—1157. **74. Vassalle M.:** On the mechanisms underlying cardiac standstill: factors determining success or failure of escape pacemakers in the heart. *J. Amer. Coll. Cardiol.*, 5, 1985, Suppl. B, s. 35. **75. Waller B.F.:** Exercise-related sudden death: what autopsy findings reveal about its causes in conditioned persons over age 30 years. *Postgrad. Med.*, 83, 1988, s. 273—282. **76. Warren J.V.:** Recurrent „sudden death“. *New Engl. J. Med.*, 293, 1975, s. 298—299. **77. Willich S.N., Levy D., Rocco M.B.:** Circadian variation in the incidence of sudden cardiac death in the Framingham Heart Study population. *Amer. J. Cardiol.*, 60, 1987, s. 801—806. **78. Wolf S. (Ed.):** Advances in experimental medicine and biology. Vol. 16B. S. 213—275. In: *The artery and the process of arteriosclerosis: measurement and modification*. New York, Plenum Press 1972. **79. Zipes D.P.:** Electrophysiological mechanisms involved in ventricular fibrillation. *Circulation*, 52, 1975, Suppl. 3, s. 120—130. **80. Zheutlin T.A., Steinman R.T., Mattioni T.A.:** Long-term arrhythmic outcome in survivors of ventricular fibrillation with absence of inducible ventricular tachycardia. *Amer. J. Cardiol.*, 62, 1988, s. 1213.