

# ΚΙΡΚΑΔΙΟΣ ΡΥΘΜΟΣ ΚΑΙ ΕΜΦΡΑΓΜΑ ΤΟΥ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΥ: ΠΑΡΕΛΘΟΝ, ΠΑΡΟΝ ΚΑΙ ΜΕΛΛΟΝ

ΚΑΤΣΟΣ Κ.Δ., ΣΑΚΕΛΛΙΑΔΗΣ Ε.Ι., ΖΟΥΖΙΑ Ε.Ι., ΣΠΗΛΙΟΠΟΥΛΟΥ Χ.Α.

Εργαστήριο Ιατροδικαστικής και Τοξικολογίας, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

**Λέξεις Ευρετηρίου:** κirkάδιος ρυθμός, αιφνίδιος καρδιακός θάνατος, έμφραγμα του μυοκαρδίου, χρονοβιολογία

Παρά την πρόοδο της Ιατρικής επιστήμης και της Βιοϊατρικής τεχνολογίας, τα νοσήματα του καρδιαγγειακού συστήματος και ιδίως τα οξεία εμφράγματα του μυοκαρδίου εξακολουθούν να αποτελούν την πρώτη αιτία θανάτου στις ανεπτυγμένες χώρες. Ευρήματα μελετών, οι οποίες έχουν δημοσιευθεί από τη δεκαετία του '60 έως και σήμερα, φαίνεται να καταδεικνύουν την ύπαρξη κirkάδιου ρυθμού στην εμφάνιση (θανατηφόρων και μη) εμφραγμάτων του μυοκαρδίου. Μάλιστα, σύμφωνα με την πλειονότητα αυτών των μελετών, ο μεγαλύτερος κίνδυνος υφίσταται κατά τις πρωινές ώρες, ιδίως μετά το πρωινό ξύπνημα, ενώ κατά πολλούς υφίσταται επίσης και μια απογευματινή αιχμή. Παρά το γεγονός ότι έχουν δημοσιευθεί και μελέτες οι οποίες δεν συμφωνούν με το προαναφερθέν συμπέρασμα, η ύπαρξη του κirkάδιου ρυθμού των εμφραγμάτων του μυοκαρδίου φαίνεται ότι υφίσταται, καθώς οι διαφορές που έχουν περιγραφεί θα μπορούσαν να οφείλονται σε διαφορές στον τρόπο ζωής των ατόμων ανά τον κόσμο. Όσον αφορά στην Ελλάδα, οι τρεις μέχρι στιγμής δημοσιευμένες μελέτες παρουσιάζουν μάλλον αντιφατικά αποτελέσματα, γεγονός που καθιστά επιτακτική την περαιτέρω μελέτη στη χώρα μας. Βεβαίως, όπως η γνώση των δεικτών θνητότητας προάγει τις πολιτικές υγείας, έτσι και η γνώση της ώρας θανάτου, θα μπορούσε να συμβάλει τόσο στην πρόληψη, όσο και στην έγκαιρη θεραπεία. Αρχικώς, θα πρέπει να συμπεριληφθεί στην εξίσωση και η χρονοθεραπεία, δηλαδή η επιλογή της ορθής

ώρας χορήγησης της φαρμακευτικής αγωγής, ενώ η στελέχωση των μονάδων υγείας με κατάλληλο και επαρκές αριθμητικώς ιατρικό και παραϊατρικό προσωπικό θα μπορούσε να αποτελέσει μια από τις πρώτες παρεμβάσεις στην επίλυση πολλών δυσλειτουργιών που εμφανίζονται καθημερινώς σε διάφορες χώρες του κόσμου. Η εκπαίδευση τόσο των πασχόντων, ως προς τη διαχείριση των καταστάσεων που δύνανται να λειτουργήσουν ως έναυσμα εμφάνισης εμφραγματος του μυοκαρδίου, όσο και των συγγενών τους σχετικά με τη διενέργεια καρδιοαναπνευστικής αναζωογόνησης και εν γένει με την παροχή πρώτων βοηθειών, θα μπορούσε επίσης να βελτιώσει το ποσοστό επιβίωσης μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου.

## Εισαγωγή

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (Π.Ο.Υ.), σχεδόν το ένα τρίτο των θανάτων ετησίως σε όλον τον κόσμο οφείλεται σε νοσήματα του καρδιαγγειακού συστήματος, με την πλειονότητα αυτών να αφορούν σε οξεία εμφράγματα του μυοκαρδίου (ΟΕΜ) και σε αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια.<sup>1</sup> Επιπροσθέτως, σύμφωνα με Αναφορά του Π.Ο.Υ. σχετικά με τους Αιφνίδιους Καρδιακούς Θανάτους (ΑΚΘ), υπολογίζεται ότι στις ανεπτυγμένες χώρες ανέρχονται σε τριάντα ανά εβδομάδα ανά εκατομμύριο κατοίκων περίπου. Μάλιστα, το 25% των ατόμων που εμφανίζουν ΟΕΜ φαίνεται ότι αποβιώνουν αιφνιδίως, ενώ όσον αφορά στους θανάτους που λαμβάνουν χώρα εντός των δύο πρώτων

εβδομάδων μετά το συμβάν, σχεδόν το 50% αυτών συμβαίνουν εντός την πρώτης ώρας από την εμφάνιση των συμπτωμάτων.<sup>2</sup>

Ένα ιδιαίτερο ζήτημα το οποίο έχει αποτελέσει πεδίο μελέτης, πρωτίστως σε χώρες του εξωτερικού και δευτερευόντως στην Ελλάδα, είναι η χρονοβιολογία των OEM. Ο όρος χρονοβιολογία αφορά στην ύπαρξη κερκάρδιου ρυθμού τόσο ως προς τον χρόνο εμφάνισης των συμπτωμάτων εισβολής, όσο και ως προς το χρόνο του θανάτου. Οι πρώτες μελέτες φαίνεται ότι στηρίχθηκαν κυρίως σε νεκροτομικό υλικό, ενώ σταδιακά φαίνεται ότι δόθηκε μεγαλύτερη έμφαση σε μη θανατηφόρα περιστατικά.

Σκοπός της παρούσης ανασκόπησης της βιβλιογραφίας είναι η διερεύνηση ύπαρξης κερκάρδιου ρυθμού σε καρδιακά συμβάντα με θανατηφόρο κατάληξη. Για τους σκοπούς της παρούσης ανασκόπησης διενεργήθηκε έρευνα στον ιστότοπο *PubMed* χρησιμοποιώντας ως λέξεις-φράσεις αναζήτησης τις ακόλουθες: *circadian*, *myocardial infarction* και *cardiac death*, κατά την οποία ανευρέθηκαν συνολικά 103 δημοσιευμένες μελέτες από το 1960 έως σήμερα σχετικά με τον κερκάρδιο ρυθμό των OEM. Οι 33 εξ αυτών (*παρουσιάζονται συνοπτικά στον πίνακα 1*), αφορούσαν σε θανατηφόρα περιστατικά, με την πλειονότητα αυτών (n=21) να αφορούν αποκλειστικώς σε ΑΚΘ. Αποκλείστηκαν οι μελέτες οι οποίες αφορούσαν αποκλειστικώς σε ασθενείς που είχαν επιβιώσει μετά την εμφάνιση καρδιακών συμβάντων.

### 1960 – 1979: Οι πρώτες επιδημιολογικές αναφορές

Οι πρώτες σχετικές αναφορές στη βιβλιογραφία αποτελούσαν μέρος μελετών με πολύ γενικότερο αντικείμενο, δηλαδή δεν περιορίζονταν αποκλειστικώς στην επιβεβαίωση ύπαρξης κερκάρδιου ρυθμού.

Το 1963 δημοσιεύθηκε η μελέτη των Pell & D'Alonzo, το δείγμα της οποίας δεν αποτελούνταν αμιγώς από νεκροτομικό υλικό, αλλά από

αρχεία ασφαλιστικών εταιρειών στις Η.Π.Α. Στη μελέτη αυτή, είχαν συμπεριληφθεί 1331 άνδρες και 25 γυναίκες που είχαν υποστεί θανατηφόρα και μη OEM κατά την εξαετία 1956-1961. Συνολικά, η ωριαία κατανομή των περιστατικών κατέδειξε δύο αιχμές: η πρώτη περί ώρα 10:00 και η δεύτερη περί ώρα 20:00. Όσον αφορά στα θανατηφόρα περιστατικά, η κατανομή κατέδειξε πτωτική τάση κατά τις πρώτες πρωινές ώρες έως και τις 10:00 και ανοδική τάση έως τις 22:00, οπότε και σημειώθηκε η μία εκ των δύο αιχμών (η έτερη παρατηρήθηκε τις πρώτες μεταμεσονύχτιες ώρες, περί ώρα 01:00).<sup>3</sup>

Μια εκ των πρώτων αμιγώς νεκροτομικών μελετών, στην οποία γινόταν αναφορά σχετικά με την ώρα επέλευσης θανάτου, ήταν αυτή των Myers & Dewar, η οποία δημοσιεύθηκε το 1975 και αφορούσε στην ιατροδικαστική διερεύνηση 100 ΑΚΘ στο Νιούκασλ του Ηνωμένου Βασιλείου. Το δείγμα της εν λόγω μελέτης αποτελούνταν μόνον από άνδρες ηλικίας έως 70 ετών. Οι περισσότεροι θάνατοι φάνηκε ότι επήλθαν ημέρα Σάββατο, ενώ αναδείχθηκε και χαρακτηριστική ωριαία κατανομή αυτών, με τη μέγιστη επίπτωση να διαπιστώνεται κατά τις απογευματινές και βραδινές ώρες (18:00-22:00), σε αντιδιαστολή με τα μη θανατηφόρα περιστατικά τα οποία είχαν συμβεί συχνότερα είτε πρωινές ώρες (08:00-10:00), είτε απογευματινές (16:00-18:00). Βεβαίως, αξίζει να σημειωθεί ότι οι λιγότεροι θάνατοι κατεγράφησαν τις μεταμεσονύχτιες και πρώτες πρωινές ώρες (02:00-06:00).<sup>4</sup>

Το ίδιο έτος δημοσιεύθηκε μια αντίστοιχη μελέτη, επίσης από το Ηνωμένο Βασίλειο, το δείγμα της οποίας αποτελούνταν από 1.039 περιστατικά OEM (θανατηφόρα και μη) και στο οποίο συμπεριλαμβάνονταν τόσο άνδρες όσο και γυναίκες, ηλικίας έως 65 ετών. Η εν λόγω μελέτη κατέδειξε μειωμένη επίπτωση OEM κατά τις μεταμεσονύχτιες και πρώτες πρωινές ώρες και αύξηση των περιστατικών κατά την ώρα του πρωινού ξυπνήματος, καθώς και κατά την ώρα έναρξης της εργασίας.<sup>5</sup>

## ΑΡΘΡΟ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗΣ

Συγγραφείς	Έτος	Χώρα μελέτης	Σύνολο δείγματος	Ώρες αιχμών	Ημέρα	Μήνας	Εποχή
Pell και συν.	1963	ΗΠΑ	902				
Myers και συν.*	1975	Αγγλία	100	18:00-22:00	Σάββατο		
Pedoe και συν.	1975	Αγγλία	1039				
Muller και συν.*	1987	ΗΠΑ	2203	10:00-11:00 / 17:00-18:00			
Willich και συν.*	1987	ΗΠΑ	429	7:00-9:00			
Barash και συν.	1989	ΗΠΑ	103	12:00-16:00			
Peters και συν.	1989	ΗΠΑ	138	8:00-11:00			
Nicolau και συν.	1991	Ρουμανία	163	4:00-10:00 / 12:00-14:00 / 16:00-20:00	Δευτέρα	Ιούλιος	
Levine και συν.*	1992	ΗΠΑ	1019	8:00-14:00			
Willich και συν.*	1992	ΗΠΑ	148	9:00-12:00			
Aronow και συν.*	1993	ΗΠΑ	362	6:00-12:00			
Arntz και συν.*	1993	Γερμανία	703	6:00-10:00 / 15:00-19:00			
Gallerani και συν.*	1993	Ιταλία	610	14:00			
Peters και συν.*	1994	ΗΠΑ	219	6:00-12:00			
Marron και συν.*	1994	ΗΠΑ	94	9:00-10:00 / 12:00-13:00 / 20:00-21:00			
Willich και συν.*	1994	Γερμανία	5596		Δευτέρα		
Aronow και συν.*	1994	ΗΠΑ	98	6:00-12:00			
Moser και συν.*	1994	ΗΠΑ	72	6:00-12:00			
Martens και συν.*	1995	Βέλγιο	3471				
Goudevenos και συν.*	1995	Ελλάδα	223	9:00-12:00			
van der Palen και συν.	1995	Νέα Ζηλανδία	4983		Σάββατο		
Thakur και συν.	1996	ΗΠΑ	2250	6:00-12:00			
Andersen και συν.*	1996	Δανία	113	5:00- 11:00			
Hayashi και συν.*	1996	Ιαπωνία	2953	6:00-8:00 / 16:00-20:00			
Arntz και συν.	2000	Γερμανία	24061	9:00-12:00	Δευτέρα	Δεκέμβριος	Χειμώνας
Cho και συν.*	2001	Νότιος Κορέα	82	0:00-3:00			
Savopoulos και συν.*	2006	Ελλάδα	2665	20:00-0:00 / 8:00-12:00	Δευτέρα	Ιούλιος / Αύγουστος	Καλοκαίρι
Dilaveris και συν.*	2006	Ελλάδα	3126			Δεκέμβριος	Χειμώνας
Pleskot και συν.	2008	Τσεχία	495	6:00-10:00			
Lateef και συν.	2008	Σιγκαπούρη	2167	8:00 / 19:00			
Kriszbacher και συν.	2008	Ουγγαρία	32329	6:00-12:00			Χειμώνας
Marques και συν.	2017	ΗΠΑ	266				
Ni και συν.*	2018	ΗΠΑ	2631				

**Πίνακας 1.** Δημοσιευμένες μελέτες και αποτελέσματα αυτών, στον ιστότοπο PubMed (\*μελέτες για ΑΚΘ)

## 1980-1999: Ραγδαία αύξηση των δημοσιεύσεων

Τις δύο επόμενες δεκαετίες σημειώθηκε σημαντική αύξηση των δημοσιευμένων μελετών (Διάγραμμα 1), οι πλείστες των οποίων δεν περιορίζονταν στη χρησιμοποίηση δεδομένων από νεκροτομές, αλλά αντλούσαν τις πληροφορίες τους κυρίως από πιστοποιητικά θανάτου και από φακέλους νοσηλείας.



Στην πρώτη εξ αυτών, η οποία δημοσιεύθηκε το 1987, μελετήθηκαν 2.203 ΑΚΘ κατά το έτος 1983 στη Μασαχουσέτη των Η.Π.Α. μέσω δεδομένων από πιστοποιητικά θανάτου και υποστηρίχθηκε η ύπαρξη κικκάδιου ρυθμού των ΑΚΘ. Συγκεκριμένα, διαπιστώθηκαν δύο αιχμές (10:00-11:00 και 17:00-18:00). Επιπρόσθετο εύρημα ήταν η μειωμένη επίπτωση κατά τις βραδινές και πρώτες πρωινές ώρες έως τις 06:00.<sup>6</sup> Η σύγκριση των αποτελεσμάτων της εν λόγω μελέτης με μια αντίστοιχη, η οποία αφορούσε σε μη θανατηφόρα OEM και είχε δημοσιευθεί δύο έτη νωρίτερα, δεν κατέδειξε κάποια ουσιαστική διαφοροποίηση ως προς την ωριαία κατανομή μεταξύ θανατηφόρων και μη θανατηφόρων OEM, καθώς σε αμφότερες τις περιπτώσεις διαπιστώθηκε πτωτική τάση μετά τα μεσάνυχτα έως τις 04:00 και μια μετέπειτα ανοδική τάση, η οποία εμφάνιζε δύο αιχμές (06:00- 12:00 και 17:00-21:00).<sup>7</sup> Κατ' ουσίαν, οι

δύο προαναφερθείσες μελέτες φαίνεται ότι αποτέλεσαν το έναυσμα για τη μελέτη του κικκάδιου ρυθμού τόσο των θανατηφόρων όσο και των μη θανατηφόρων OEM στον υπόλοιπο κόσμο.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης των Mitleg και συν., στην οποία χρησιμοποιήθηκαν 4.619 πιστοποιητικά θανάτου, ανεξαρτήτως αιτίας θανάτου, από τη Νέα Υόρκη των Η.Π.Α. κατά το έτος 1979, διαπιστώθηκε μια σημαντική αύξηση του αριθμού θανάτων κατά τις πρωινές ώρες (08:00-10:00) σε σχέση με το χαμηλό αριθμό θανάτων κατά τις πρώτες μεταμεσονύχτιες ώρες (02:00-04:00). Η εν λόγω αύξηση αποδόθηκε από τους ερευνητές σε καρδιακά αίτια, ιδίως δε σε ισχαιμική καρδιακή νόσο. Σε μια προσπάθεια αιτιολόγησης του προαναφερθέντος αποτελέσματος προτάθηκαν οι εξής πιθανές αιτίες:

- α) το φαινόμενο της «ανεύρεσης», δηλαδή ότι η πρωινή αύξηση οφειλόταν στην ανακάλυψη των θανόντων κατά τις πρωινές ώρες και στον προσδιορισμό της ώρας θανάτου με βάση την ώρα ανεύρεσης ή διαπίστωσης του θανάτου, ενώ ο θάνατος είχε συμβεί σε προγενέστερο χρόνο, κατά την περίοδο του ύπνου,
- β) τη διαφορετική και δυσμενέστερη παρεχόμενη ιατρική περίθαλψη κατά τις πρώτες πρωινές ώρες και
- γ) την ύπαρξη κικκάδιου ρυθμού σε μηχανισμούς που σχετίζονται με διάφορα νοσήματα, καθώς και τη συμμετοχή της διαδικασίας του ύπνου στην εμφάνιση της πρωινής αιχμής.<sup>8</sup>

Τα αποτελέσματα των μελετών των Willich και συν. και των Peters και συν., οι οποίες προέρχονταν επίσης από τις Η.Π.Α., διαφοροποιήθηκαν εν μέρει ως προς την ωριαία κατανομή (07:00-09:00 και 08:00-11:00, αντίστοιχα), χωρίς όμως να μετατίθεται ο αυξημένος κίνδυνος, σε άλλη χρονική περίοδο της ημέρας.<sup>9,10</sup>

Αντιθέτως, η μελέτη των Barash και συν. κατέδειξε ότι οι ασθενείς που είχαν εισαχθεί στο Νοσοκομείο του Μπρονξ της Νέας Υόρκης μεταξύ 12:00 και 16:00 και στους οποίους είχε

τεθεί αρχικώς η διάγνωση του πνευμονικού οιδήματος, εμφάνιζαν μεγαλύτερη πιθανότητα να είχαν ήδη υποστεί OEM, καθώς και τελικώς να αποβιώσουν.<sup>11</sup>

Στις αρχές της δεκαετίας του '90 δημοσιεύθηκε η πρώτη μελέτη από τα Βαλκάνια και πιο συγκεκριμένα από τη Ρουμανία, η οποία παρουσίαζε κάποια αξιόλογα ευρήματα ως προς την εβδομαδιαία και μηνιαία κατανομή. Το δείγμα της εν λόγω μελέτης αποτελούνταν από 244 άτομα, μέσης ηλικίας 76 ετών, τα οποία είχαν νοσηλευθεί στο Berceni Clinical Hospital for the Aged, στο Βουκουρέστι. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της εν λόγω μελέτης, ο μεγαλύτερος κίνδυνος θανατηφόρων OEM σημειώθηκε ημέρα Δευτέρα και μήνα Ιούλιο. Όσον αφορά στην ωριαία κατανομή, οι ερευνητές παρατήρησαν τρεις περιόδους της ημέρας με αυξημένο κίνδυνο καρδιακού θανάτου: 04:00-10:00, 12:00-14:00 και 16:00-20:00.<sup>12</sup>

Το επόμενο έτος (1992) δημοσιεύθηκαν άλλες δύο μελέτες από τις ΗΠΑ.<sup>13,14</sup> Οι Levine και συν. διαπίστωσαν μόνο μία πρωινή αιχμή (08:00-14:00).<sup>13</sup> Οι ερευνητές της δεύτερης μελέτης, κατόπιν μελέτης πιστοποιητικών θανάτου, διαπίστωσαν αυξημένο κίνδυνο καρδιακού θανάτου κατά τις τρεις πρώτες ώρες μετά το πρωινό ξύπνημα (09:00-12:00).<sup>14</sup> Παρόμοια αποτελέσματα παρουσίασαν και οι Arrgonow και συν., αυξάνοντας μάλιστα κατά τρεις ώρες την προαναφερθείσα χρονική περίοδο (06:00-12:00).<sup>15</sup>

Τα πρώτα στοιχεία σχετικά με τον κερκάδιο ρυθμό των καρδιακών θανάτων στη Γερμανία και στην Ιταλία δημοσιεύθηκαν το 1993.<sup>16,17</sup> Οι ερευνητές από τη Γερμανία διαπίστωσαν δύο περιόδους αυξημένου κινδύνου καρδιακού θανάτου, μια πρωινή (06:00-10:00) και μια απογευματινή (15:00-19:00). Επιπροσθέτως, διαπίστωσαν διαφοροποιήσεις της κατανομής στο 24ωρο τόσο ως προς την τελική θανατηφόρο καρδιακή αρρυθμία (κοιλιακή μαρμαρυγή σε ακολουθία με τις δύο προαναφερθείσες χρονικές περιόδους, ενώ ασυστολία ή άσφυγμη βραδυκαρδία σε ισότιμη κατανομή στο 24ωρο, με πτωτική τάση κατά

τις βραδινές ώρες) όσο και την ηλικία (απογευματινή αύξηση μόνο σε άτομα ηλικίας <65 ετών).<sup>16</sup> Οι Ιταλοί ερευνητές παρουσίασαν τα ευρήματα μιας μεγάλης σειράς ΑΚΘ (n=521), βασισμένη σε νεκροτομικά δεδομένα, από την οποία διαπιστώθηκε αιχμή κατά τις μεσημβρινές ώρες, περί ώρα 14:00, ενώ ειδικά για άτομα ηλικίας >70 ετών, περί ώρα 13:00.<sup>17</sup>

Το 1994 δημοσιεύθηκαν πέντε νέες εργασίες, οι τέσσερις εκ των οποίων προέρχονταν από τις Η.Π.Α. και η πέμπτη από τη Γερμανία.<sup>18-22</sup> Οι τρεις εξ αυτών κατέδειξαν την πρωινή αύξηση των θανατηφόρων OEM (06:00-12:00).<sup>18,20,21</sup> Μάλιστα, στα αποτελέσματα της μελέτης των Peters και συν. διαπιστώθηκε συσχέτιση του αυξημένου κινδύνου καρδιακού θανάτου με το πρωινό ξύπνημα, καθώς και μια δεύτερη ημερήσια αιχμή κατά τις απογευματινές ώρες.<sup>18</sup> Στη μελέτη των Marron και συν. πέραν από την πρωινή αιχμή (09:00-10:00) διαπιστώθηκε τόσο μια μεσημβρινή (12:00-13:00), όσο και μια βραδινή (20:00-21:00) αιχμή, ενώ στη μελέτη από τη Γερμανία διαπιστώθηκε αυξημένος κίνδυνος καρδιακού θανάτου την ημέρα Δευτέρα, ιδίως σε εργαζόμενα άτομα.<sup>19,22</sup>

Το 1995 δημοσιεύθηκε η πρώτη μελέτη που αφορούσε σε ελληνικό πληθυσμό με δείγμα 223 ΑΚΘ στα Ιωάννινα (1990-1993), 91 εκ των οποίων είχαν διερευνηθεί ιατροδικαστικώς με τη διενέργεια νεκροψίας-νεκροτομής. Η εν λόγω μελέτη κατέδειξε αύξηση των θανάτων τις πρωινές ώρες (09:00-12:00).<sup>23</sup>

Το ίδιο έτος δημοσιεύθηκαν άλλες δύο εργασίες, από το Βέλγιο και τη Νέα Ζηλανδία.<sup>24, 25</sup> Οι Βέλγοι ερευνητές διαπίστωσαν τόσο την πρωινή όσο και την απογευματινή αύξηση των ΑΚΘ.<sup>24</sup> Οι ερευνητές από τη Νέα Ζηλανδία συνέκριναν τα περιστατικά θανατηφόρων και μη OEM και κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι τα μη θανατηφόρα OEM συμβαίνουν συχνότερα την ημέρα Δευτέρα και τις πρωινές ώρες, ενώ τα θανατηφόρα εμφανίζουν πρωτίστως μια απογευματινή αύξηση και δευτερευόντως μια πρωινή αιχμή, καθώς και ότι ήταν συχνότερα την ημέρα Σάββατο.<sup>25</sup>

Οι μελέτες των Thakur και συν. από τις Η.Π.Α. και των Andersen και συν. από τη Δανία

κατέδειξαν αμφότερες την πρωινή αύξηση, με τις αιχμές να εμφανίζονται στα διαστήματα 06:00-12:00 και 05:00-11:00, αντίστοιχα.<sup>26, 27</sup>

Το ίδιο έτος παρουσιάστηκαν και τα πρώτα αποτελέσματα από την Ιαπωνία, σύμφωνα με τα οποία παρατηρήθηκαν διαφοροποιήσεις σε σχέση με το φύλο. Πιο συγκεκριμένα διαπιστώθηκαν τα εξής:

- Σύνολο δείγματος: πρωινή αιχμή (06:00-08:00), μεσημβρινή αιχμή (12:00), απογευματινή αιχμή (18:00-20:00),
- Άνδρες: 04:00-06:00, 10:00-12:00, 18:00-20:00,
- Γυναίκες: 06:00-08:00, 20:00-00:00.<sup>28</sup>

### 2000-σήμερα: Αντιφατικά ευρήματα

Η μελέτη των Arntz και συν. αποτελεί μια από τις μεγαλύτερες δημοσιευμένες έως σήμερα μελέτες, καθώς χρησιμοποιήθηκαν 24061 περιστατικά ΑΚΘ στο Δυτικό Βερολίνο την περίοδο 1987-1991. Πέραν της πρωινής αιχμής (09:00-12:00), οι ερευνητές διαπίστωσαν αύξηση των ΑΚΘ την ημέρα Δευτέρα, καθώς και κατά τη χειμερινή περίοδο, ιδίως το μήνα Δεκέμβριο.<sup>29</sup>

Το 2001, ερευνητές από τη Νότιο Κορέα διαπίστωσαν την παρουσία αυξημένου κινδύνου καρδιακού θανάτου μόνον κατά τις μεταμεσονύκτιες ώρες (00:00-03:00), εύρημα το οποίο αποδόθηκε στο σύνδρομο αιφνιδίου και ανεξήγητου θανάτου (Sudden Unexplained Death Syndrome, SUDS) που παρατηρείται σε νεαρούς ενήλικες στη Νοτιοανατολική Ασία και στην Ιαπωνία.<sup>30</sup>

Το 2006 δημοσιεύθηκαν δύο μελέτες από την Ελλάδα.<sup>31, 32</sup> Σύμφωνα με την πρώτη μελέτη από τη Θεσσαλονίκη, το δείγμα της οποίας αποτελούνταν από 2.665 νεκροτομικά περιστατικά καρδιακών θανάτων (1980-2000), διαπιστώθηκε πρωτίστως μια βραδινή αιχμή (20:00-00:00) και δευτερευόντως μια πρωινή (08:00-12:00). Επίσης, οι ερευνητές διαπίστωσαν αυξημένο κίνδυνο καρδιακού θανάτου την ημέρα Δευτέρα, καθώς και κατά

τη θερινή περίοδο, ιδίως τους μήνες Ιούλιο και Αύγουστο.<sup>31</sup> Η δεύτερη μελέτη από την Αθήνα, η οποία αφορούσε σε μελέτη ιατρικών πιστοποιητικών θανάτου (2001), κατέδειξε αυξημένο κίνδυνο καρδιακού θανάτου λόγω ΟΕΜ κατά τη χειμερινή περίοδο, ιδίως το μήνα Δεκέμβριο.<sup>32</sup>

Αντιθέτως, τα αποτελέσματα των μελετών των Pleskot και συν., Lateef και συν. και Kriszbacher και συν. ήταν σε συμφωνία με την από την πλειονότητα διαπιστωθείσα πρωινή αιχμή (06:00-10:00, 08:00 και 06:00-12:00, αντίστοιχα).<sup>33-35</sup> Μάλιστα, οι ερευνητές από τη Σιγκαπούρη διαπίστωσαν επίσης και μια απογευματινή αιχμή (19:00), ενώ στη μελέτη από την Ουγγαρία, η οποία αποτελεί μέχρι σήμερα την μελέτη με το μεγαλύτερο δείγμα αναφοράς με θανατηφόρα περιστατικά (n=32329), διαπιστώθηκε αυξημένος κίνδυνος καρδιακού θανάτου κατά τις τέσσερις πρώτες ώρες μετά το πρωινό ξύπνημα.<sup>34, 35</sup>

Το 2017, οι Marques και συν. στην προσπάθειά τους να αναδείξουν την ύπαρξη κερκάρδιου ρυθμού των πασχόντων από τη νόσο Chagas, η οποία επηρεάζει 8-10 εκατομμύρια ανθρώπους στη Λατινική Αμερική, επιβεβαίωσαν την πρωινή αιχμή (09:00-11:00) των ΑΚΘ, συγκρίνοντας τους με τους αιφνίδιους θανάτους πασχόντων από τη νόσο Chagas, οι οποίοι εμφάνιζαν βραδινή αιχμή (21:00-23:00).<sup>36</sup>

Σε αντίθεση με την πλειονότητα των προαναφερθεισών μελετών, στην πιο πρόσφατη μελέτη των Ni και συν. από τις Η.Π.Α. δεν διαπιστώθηκε πρωινή αιχμή, παρά μόνον μείωση την ημέρα Κυριακή και κατά τις βραδινές ώρες και μικρή αύξηση κατά τις μεσημβρινές και απογευματινές ώρες (12:00-18:00).<sup>37</sup>

### Παράγοντες που επηρεάζουν την εμφάνιση κερκάρδιου ρυθμού στους καρδιακούς θανάτους

α) *Ενδογενείς μηχανισμοί*

Η αυξημένη πρωινή επίπτωση των ΑΚΘ έχει αποδοθεί στους εξής παράγοντες οι οποίοι φαίνεται να παρουσιάζουν αντίστοιχη κινκάρδια ρυθμικότητα με αυτήν των ΑΚΘ:<sup>12, 38, 39</sup>

- την πρωινή αύξηση της αρτηριακής πίεσης, η οποία σε συνδυασμό με την αυξημένη καρδιακή συχνότητα δύναται να πυροδοτήσει τη ρήξη αθηρωματικής πλάκας,
- την αυξημένη δραστηριότητα του συμπαθητικού (πρόκληση αρρυθμιών),
- την αύξηση του αρτηριακού τόνου, η οποία πιθανώς οδηγεί σε περαιτέρω επιδείνωση της ροής ενός μερικώς αποφραγμένου αγγείου, καθώς και στο γεγονός ότι συνεργικά με την αυξημένη πίεση, προδιαθέτει στη ρήξη αθηρωματικής πλάκας,
- την αύξηση του ιξώδους του αίματος, της συσσώρευσης αιμοπεταλίων, καθώς και της συγκολλητικής τους ικανότητας,
- τη μείωση της ινωδόλυσης και
- την αυξημένη συγκέντρωση ορμονών, όπως η επινεφρίνη, η νορεπινεφρίνη, η ρενίνη και η κορτιζόλη.

Αντιθέτως, η συνύπαρξη διαφόρων νοσημάτων, όπως λ.χ. ο Σακχαρώδης Διαβήτης (ΣΔ) φαίνεται να επηρεάζουν τον κινκάρδιο ρυθμό των OEM, καθώς σύμφωνα με διάφορες μελέτες, στους ασθενείς που πάσχουν από ΣΔ δεν διαπιστώνεται η πρωινή αιχμή των συμπτωμάτων ΑΚΘ.<sup>40-46</sup> Το αυτό προκύπτει ότι ισχύει και για τους ασθενείς που έχουν υποστεί στο παρελθόν OEM.<sup>44</sup>

Πέραν όμως των εξω-καρδιακών μηχανισμών που επηρεάζουν τον κινκάρδιο ρυθμό των OEM, έχουν προταθεί και μηχανισμοί που οφείλονται άμεσα στη μορφολογία της καρδιάς και στην τοπογραφία αυτού καθαυτού του OEM. Μελέτες από την Ιταλία και την Τουρκία έχουν καταδείξει διαφορετικό κινκάρδιο ρυθμό των OEM, σε σχέση με την εντόπισή τους.<sup>47, 48</sup> Πιο συγκεκριμένα, τα κατώτερα OEM, ήταν συχνότερα κατά τις βραδινές ώρες, ενώ τα πρόσθια κατά τις απογευματινές ώρες. Η διαφορά αυτή πιστεύεται ότι οφείλεται στη χαμηλότερη ταχύτητα ροής που εμφανίζει η δεξιά στεφανιαία αρτηρία και στην

επακόλουθη αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης θρόμβωσης σε αυτήν κατά τις βραδινές ώρες.<sup>47</sup>

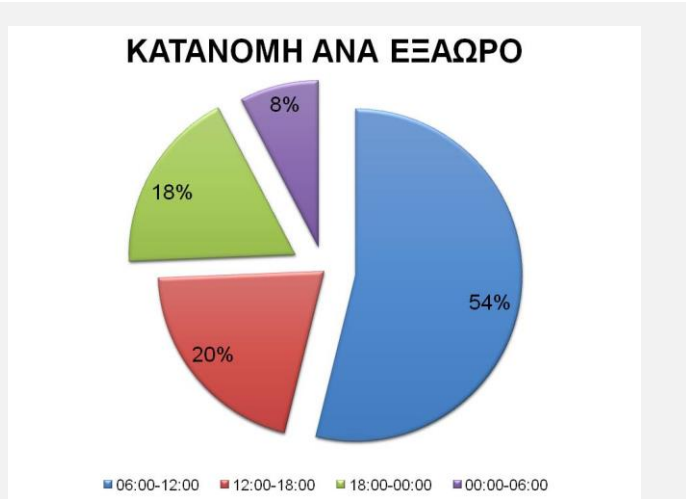
### *β) Εξωγενείς παράγοντες*

Πέραν όμως των ενδογενών μηχανισμών, η εμφάνιση της πρωινής αιχμής στους καρδιακούς θανάτους φαίνεται ότι επηρεάζεται και από εξωγενείς παράγοντες. Ορισμένοι ερευνητές, προσπαθώντας να εξηγήσουν την αυξημένη επίπτωση μετά το Σαββατοκύριακο, απέδωσαν την αύξηση των ΑΚΘ την ημέρα Δευτέρα στο άγχος που προκαλείται από την έναρξη της απασχόλησης κατά την πρώτη εργάσιμη ημέρα της εβδομάδος. Παρά το γεγονός ότι η εν λόγω θεωρία δεν έχει πλήρως αποδειχθεί, τα αποτελέσματα της μελέτης των Jalali & Hajian-Tilaki φαίνεται ότι συνηγορούν υπέρ του αυξημένου κινδύνου εμφάνισης OEM κατά την πρώτη εργάσιμη ημέρα. Η εν λόγω μελέτη διενεργήθηκε στο Ιράν και κατέδειξε ότι τα περισσότερα περιστατικά μη θανατηφόρων OEM παρατηρήθηκαν κατά την ημέρα Σάββατο, η οποία αντιστοιχεί στην πρώτη εργάσιμη ημέρα της εβδομάδας (Δευτέρα του Δυτικού Κόσμου), ενώ τα λιγότερα παρατηρήθηκαν την αμέσως προηγούμενη ημέρα (Παρασκευή), η οποία αντιστοιχεί στην Κυριακή της Δύσης.<sup>49</sup> Επιπροσθέτως, η λήψη διαφόρων φαρμακευτικών σκευασμάτων, όπως οι β-αδρενεργικοί αποκλειστές και η ασπιρίνη φαίνεται ότι εξαλείφουν τον πρωινό αυξημένο κίνδυνο καρδιακού θανάτου, ενώ αντιθέτως, τουλάχιστον μέχρι σήμερα, τα αντίστοιχα αποτελέσματα όσον αφορά στους αποκλειστές διαύλων ασβεστίου παραμένουν αμφιλεγόμενα.<sup>7, 50-52</sup>

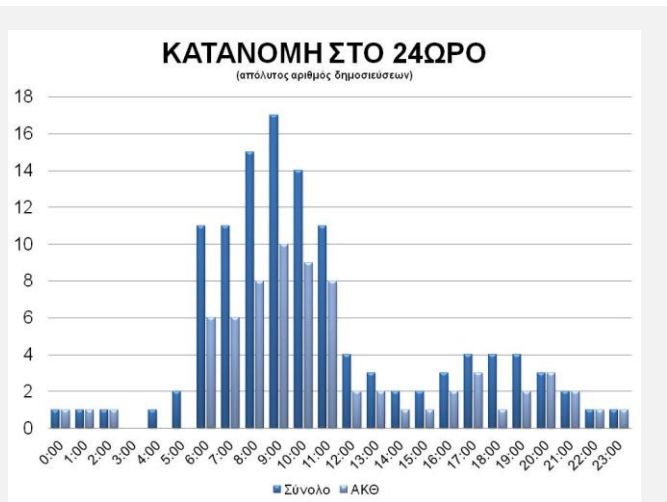
## Συμπεράσματα

Η ύπαρξη κινκάρδιου ρυθμού στους θανάτους λόγω OEM τεκμαίρεται, σε μεγάλο βαθμό, από τις προαναφερθείσες μελέτες, τα αποτελέσματα των οποίων, φαίνεται ότι συγκλίνουν στην ύπαρξη μιας κύριας αιχμής τις πρωινές ώρες, αδρά 06:00-12:00 (Διαγράμματα 2 και 3) και μιας μικρότερης τις απογευματινές. Μάλιστα, όπως φαίνεται στο Διάγραμμα 4, η

δεύτερη (απογευματινή) αιχμή είναι ελαφρώς πιο έκδηλη στους ΑΚΘ, ενώ θα πρέπει να τονισθεί και ο ελαφρώς αυξημένος κίνδυνος ΑΚΘ κατά τις βραδινές και πρώτες μεταμεσονύχτιες ώρες (20:00-02:00).



**Διάγραμμα 2.** Κατανομή πλήθους θετικών αποτελεσμάτων δημοσιεύσεων ανά έξι ώρες του 24ώρου.



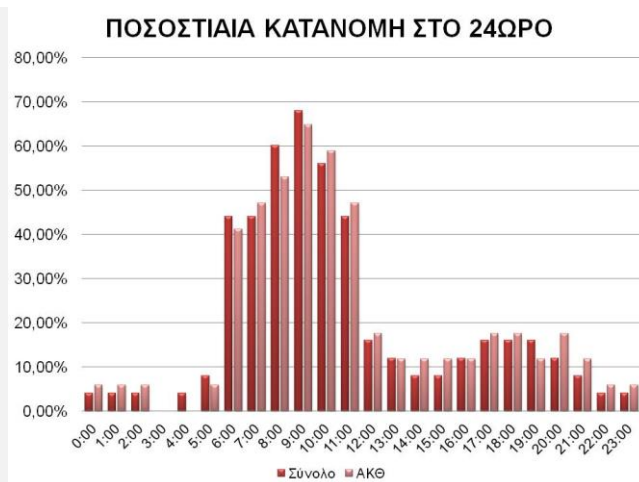
**Διάγραμμα 3.** Κατανομή πλήθους θετικών αποτελεσμάτων δημοσιεύσεων ανά ώρα του 24ώρου.

Για την ερμηνεία του εν λόγω φαινομένου έχουν προταθεί διάφορες θεωρίες σχετικά με τους μηχανισμούς που οδηγούν σε αυτό. Ωστόσο, λαμβάνοντας υπ' όψιν τόσο τις μελέτες που δεν αναδεικνύουν τον κινδύνο αυτό ρυθμό, όσο και εκείνες που διαφοροποιούνται ως προς το αποτέλεσμα της πρωινής αιχμής των θανατηφόρων OEM, θα πρέπει να θεωρηθεί ως υπαρκτό το ενδεχόμενο

οι διαφορές αυτές να οφείλονται σε διαφορές στον τρόπο ζωής των ατόμων ανά τον κόσμο. Έτσι, η υιοθέτηση μια στρατηγικής η οποία έχει ως στόχο την εξάλειψη των τροποποιήσιμων παραγόντων κινδύνων, όπως η αρτηριακή υπέρταση, η υπερλιπιδαιμία και το κάπνισμα θα πρέπει να αποτελούν τον πρωταρχικό στόχο, καθώς μειώνοντας το αθηρωματικό φορτίο, θα μειωθεί η πιθανότητα κάποιος εκλυτικός παράγοντας να πυροδοτήσει ένα καρδιαγγειακό συμβάν.<sup>38, 46</sup>

Όπως φαίνεται και στον Πίνακα 1, στην πλειονότητα των δημοσιευμένων μελετών αναφέρονται μόνον τα αποτελέσματα σχετικά με την ώρα επέλευσης του θανάτου, χωρίς να γίνεται αναφορά ή να προκύπτει κάποιο στατιστικώς σημαντικό αποτέλεσμα, αναφορικά με την ημέρα, τον μήνα ή την εποχή που επήλθε ο θάνατος. Απόπειρες ερευνητών που είχαν ως στόχο να μελετήσουν την κατανομή των OEM μέσα στην εβδομάδα δείχνουν μια τάση να εντοπίζουν την αιχμή κατά την πρώτη εργάσιμη ημέρα αυτής και να τη συσχετίζουν με το άγχος, την κόπωση ή την απότομη αλλαγή στις δραστηριότητες. Επίσης, όσον αφορά σε μικρότερες ηλικίες, τα λιγοστά δεδομένα δείχνουν μια αυξημένη τάση εμφάνισης OEM τα Σαββατοκύριακα, ενώ ως πιθανός μηχανισμός προτείνεται η κατανάλωση μεγάλης ποσότητας αιθυλικής αλκοόλης (οινόπνευμα).<sup>54</sup> Τα δεδομένα αυτά δεν επαληθεύονται πάντα, ωστόσο θα είχε ενδιαφέρον να μελετηθεί περαιτέρω το συγκεκριμένο φαινόμενο και να αναζητηθούν κατάλληλοι τρόποι αντιμετώπισης.<sup>12, 22</sup> Όσον αφορά στην εποχική κατανομή, κατά τους χειμερινούς μήνες φαίνεται να αυξάνονται οι εξωνοσοκομειακές καρδιακές ανακοπές, γεγονός που έχει αποδοθεί στην έκθεση σε χαμηλές θερμοκρασίες.<sup>12</sup>





**Διάγραμμα 4.** Ποσοστιαία κατανομή πλήθους θετικών αποτελεσμάτων δημοσιεύσεων ανά ώρα του 24ώρου επί του συνόλου των μελετών (n=25) και επί των μελετών που αφορούν αποκλειστικώς σε ΑΚΘ (n=17).

Βεβαίως, σύμφωνα με τα αποτελέσματα των μελετών που έχουν διενεργηθεί στην Ελλάδα, θα πρέπει να σημειωθεί ότι υφίστανται σαφείς διαφοροποιήσεις τόσο ως προς την ώρα, όσο και στην εποχή:

α) η μελέτη του 1995 από τα Ιωάννινα κατέδειξε πρωινή αιχμή, ενώ η μελέτη του 2006 από την Θεσσαλονίκη κατέδειξε πρωτίστως απογευματινή-βραδινή αιχμή και δευτερευόντως πρωινή αιχμή<sup>23,31</sup> και

β) η μελέτη από τη Θεσσαλονίκη κατέδειξε αιχμή κατά τους καλοκαιρινούς μήνες, ενώ η μελέτη από την Αθήνα κατέδειξε αιχμή κατά τους χειμερινούς μήνες, παρά το γεγονός ότι αμφότερες δημοσιεύθηκαν το ίδιο έτος (2006).<sup>31,32</sup>

Τα εν λόγω αποτελέσματα φαίνεται να συνηγορούν ακόμη περισσότερο υπέρ των διαφοροποιήσεων που ενδεχομένως να υφίστανται ακόμη και σε πληθυσμούς της αυτής εθνικότητας, οι οποίοι όμως παρουσιάζουν διαφορές στον τρόπο ζωής και εν γένει σε κοινωνικο-οικονομικούς παράγοντες.

Όπως η γνώση των δεικτών θνητότητας προάγει τις πολιτικές υγείας για τη βελτίωση της ιατροφαρμακευτικής και παραϊατρικής περίθαλψης στους πάσχοντες, έτσι και η γνώση της ώρας θανάτου, όσον αφορά στα

καρδιαγγειακά νοσήματα, θα μπορούσε να συμβάλει σημαντικά τόσο στην πρόληψη όσο και στην παροχή έγκαιρης θεραπείας. Μάλιστα, όπως αναφέρουν οι Montaigne & Stael, εκτός από τη χορήγηση της κατάλληλης θεραπείας, στην εξίσωση θα πρέπει να συμπεριληφθεί και η χρονοθεραπεία, δηλαδή η επιλογή της ορθής ώρας χορήγησης αυτής. Τούτο ισχύει καθώς διάφορες μελέτες έχουν καταδείξει διαφορετική αποτελεσματικότητα των θεραπειών σε σχέση με την ώρα που αυτές χορηγούνται στην περίοδο του 24ώρου και είναι δόκιμο να επιτυγχάνονται επαρκή επίπεδα φαρμάκων τις ώρες που υπάρχει μεγαλύτερη ανάγκη πχ. τις πρωινές ώρες όσον αφορά στα αντιπερτασικά σκευάσματα.<sup>53,54</sup>

Η στελέχωση των μονάδων παροχής ιατρικής περίθαλψης με κατάλληλο και επαρκές αριθμητικώς ιατρικό και παραϊατρικό προσωπικό, καθ' όλη τη διάρκεια του 24ώρου έχει ήδη προταθεί ως μία από τις πρώτες παρεμβάσεις στην επίλυση πολλών δυσλειτουργιών που εμφανίζονται καθημερινώς σε διάφορες χώρες του κόσμου.<sup>29</sup> Πέραν όμως από την επαρκή στελέχωση, η οποία δεν θα πρέπει να θεωρείται πανάκεια, διάφορα προγράμματα εκπαίδευσης των πολιτών -ιδιαιτέρως των συγγενών ατόμων με γνωστά καρδιολογικά νοσήματα- θα μπορούσαν να λειτουργήσουν, επικουρικώς, θετικά ως προς την έγκαιρη πρόληψη των θανατηφόρων περιστατικών.

Ιδίως δε, όσον αφορά στους θανάτους που συμβαίνουν εκτός νοσοκομείων, η εκπαίδευση των συγγενών ως προς τη διενέργεια καρδιοαναπνευστικής αναζωογόνησης, θα μπορούσε εν μέρει να αντισταθμίσει την καθυστερημένη άφιξη των ασθενοφόρων σε ώρες αιχμής.<sup>34</sup> Ακόμη όμως και σε ατομικό επίπεδο, οι πάσχοντες θα πρέπει να μάθουν να διαχειρίζονται ορθώς τις καταστάσεις εκείνες που θα μπορούσαν δυνητικά να λειτουργήσουν ως έναυσμα για την εμφάνιση εμφράγματος του μυοκαρδίου.<sup>54</sup>

Συμπερασματικά, παρόλο που η ύπαρξη κερκιδίου ρυθμού στην εμφάνιση καρδιαγγειακών συμβάντων έχει ήδη

τεκμηριωθεί από πληθώρα μελετών, η γνώμη μας είναι ότι θα πρέπει να μελετηθεί περαιτέρω ο μηχανισμός και οι παράγοντες που ευθύνονται για την ύπαρξη των αιχμών μέσα στο 24ωρο, καθώς επίσης να προταθούν και να μελετηθούν ως προς την αποτελεσματικότητά τους παρεμβάσεις οι οποίες θα στοχεύουν στην εξάλειψη των επιπτώσεων του φαινομένου αυτού.

Επιπροσθέτως, θα είχε πρακτική σημασία η καταγραφή και μελέτη της εβδομαδιαίας και εποχιακής κατανομής των συμβάντων αυτών, καθώς τα δεδομένα σε αυτό το επίπεδο είναι ελάχιστα και συχνά αντικρουόμενα. Αν μάλιστα θεωρηθεί ως πολύ πιθανή η συμμετοχή κοινωνικο-οικονομικών παραγόντων, θα πρέπει να ερμηνεύονται και να υιοθετούνται πολύ προσεκτικά τα αποτελέσματα μελετών που έχουν εξετάσει πολύ συγκεκριμένους πληθυσμούς σε συγκεκριμένες χώρες/περιοχές, καθώς τα αποτελέσματα αυτών δεν έχουν πρακτική εφαρμογή σε παγκόσμιο επίπεδο.

Με επιπρόσθετο δεδομένο ότι οι μελέτες στη χώρα μας, εμφανίζουν αντικρουόμενα αποτελέσματα, καθίσταται ακόμη περισσότερο επιτακτική η ανάγκη περαιτέρω μελέτης του όλου φαινομένου, λαμβάνοντας υπ' όψιν ένα μεγάλο δείγμα περιστατικών.

### Βιβλιογραφία

1. WHO, Cardiovascular disease. Available from: [https://www.who.int/cardiovascular\\_diseases/en/](https://www.who.int/cardiovascular_diseases/en/)
2. WHO Scientific Group on Sudden Cardiac Death & World Health Organization. Sudden cardiac death : report of a WHO scientific group [meeting held in Geneva from 24 to 27 October 1984]. Geneva, 1985: World Health Organization. Available from: <http://www.who.int/iris/handle/10665/39554>
3. Pell S, D'Alonzo CA. Acute myocardial Infarction in a large industrial population: Report of a 6-year study of 1,356 cases. JAMA 1963; 185:831-838.
4. Myers A, Dewar HA. Circumstances attending 100 sudden deaths from coronary artery disease with coroner's necropsies. Br Heart J 1975; 37:1133-1143.
5. Pedoe HT, Clayton D, Morris JN, Brigden W, McDonald L. Coronary heart-attacks in East London. Lancet 1975; 2:833-838.
6. Muller JE, Ludmer PL, Willich SN, et al. Circadian variation in the frequency of sudden cardiac death. Circulation 1987; 75:131-138.
7. Muller JE, Stone PH, Turi ZG, et al. Circadian variation in the frequency of onset of acute myocardial infarction. N Engl J Med 1985; 313:1315-1322.
8. Mitler MM, Hajdukovic RM, Shafor R, Hahn PM, Kripke DF. When people die: Cause of death versus time of death. Am J Med 1987; 82:266-274.
9. Willich SN, Levy D, Rocco MB, Tofler GH, Stone PH, Muller JE. Circadian variation in the incidence of sudden cardiac death in the Framingham heart study population. Am J Cardiol 1987; 60:801-806.
10. Peters RW, Muller JE, Goldstein S, Byington R, Friedman LM. Propranolol and the morning increase in the frequency of sudden cardiac death (BHAT Study). Am J Cardiol 1989; 63:1518-1520.
11. Barash D, Silverman RA, Gennis P, Budner N, Matos M, Gallagher J. Circadian variation in the frequency of myocardial infarction and death associated with acute pulmonary edema. J Emerg Med 1989; 7:119-121.
12. Nicolau GY, Haus E, Popescu M, Sackett-Lundeen L, Petrescu E. Circadian, weekly, and seasonal variations in cardiac mortality, blood pressure, and catecholamine excretion. Chronobiol Int 1991; 8:149-159.
13. Levine RL, Pepe PE, Fromm RE, Curka PA, Clark PA. Prospective evidence of a circadian rhythm for out-of-hospital cardiac arrests. JAMA 1992; 267:2935-2937
14. Willich SN, Golderg RJ, Maclure M, Perriello L, Muller JE. Increased onset of sudden cardiac death in the first three hours after awakening. Am J Cardiol 1992; 70:65-68.

15. Aronow WS, Ahn C. Circadian variation of primary cardiac arrest or sudden cardiac death in patients aged 62 to 100 years (mean 82). *Am J Cardiol* 1993; 71:1455-1456.
16. Arntz HR, Willich SN, Oeff M, et al. Circadian variation of sudden death reflects age-related variability in ventricular fibrillation. *Circulation* 1993; 88:2284-2289.
17. Gallerani M, Manfredini R, Ricci L, et al. Sudden death may show a circadian time of risk depending on its anatomic-clinical causes and age. *Jpn Heart J* 1993; 34:729-739.
18. Peters RW, Mitchell LB, Brooks MM, et al. Circadian pattern of arrhythmic death in patients receiving encainide, flecainide or moricizine in the cardiac arrhythmia suppression trial (CAST). *J Am Coll Cardiol* 1994; 23:283-289.
19. Maron BJ, Kogan J, Proschan MA, Hecht GM, Roberts WC. Circadian variability in the occurrence of sudden cardiac death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23:1405-1409.
20. Aronow WS, Ahn C, Mercado AD, Epstein S. Circadian variation of sudden cardiac death or fatal myocardial infarction is abolished by propranolol in patients with heart disease and complex ventricular arrhythmias. *Am J Cardiol* 1994; 74:819-821.
21. Moser DK, Stevenson WG, Woo MA, Stevenson LW. Timing of sudden death in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24:963-967.
22. Willich SN, Lowel H, Lewis M, Hormann A, Arntz HA, Kleil U. Weekly variation of acute myocardial infarction. Increased Monday risk in the working population. *Circulation* 1994; 90:87-93.
23. Goudevenos JA, Papadimitriou ED, Papathanasiou A, Makis AC, Pappas K, Sideris DA. Incidence and other epidemiological characteristics of sudden cardiac death in northwest Greece. *Int J Cardiol* 1995; 49:67-75.
24. Martens PR, Calle P, Van den Poel, Lewi P. Further prospective evidence of a circadian variation in the frequency of call for sudden cardiac death. Belgian cardiopulmonary cerebral resuscitation study group. *Intensive Care Med* 1995; 21: 45-49.
25. van der Palen J, Doggen CJ, Beaglehole R. Variation in the time and day of onset of myocardial infarction and sudden death. *N Z Med J* 1995; 108: Abstract Only.
26. Thakur RK, Hoffmann RG, Olson DW, et al. Circadian variation in sudden cardiac death: effects of age, sex, and initial cardiac rhythm. *Ann Emerg Med* 1996; 27:29-34.
27. Andersen L, Sigurd B, Hansen J. Verapamil and circadian variation of sudden cardiac death. *Am Heart J* 1996; 131:409-410.
28. Hayashi S, Toyoshima H, Tanabe N, Miyanishi K. Daily peaks in the incidence of sudden cardiac death and fatal stroke in Niigata Prefecture. *Jpn Circ J* 1996; 60:193-200.
29. Arntz HR, Willich SN, Schreiber C, Brüggemann T, Stern R, Schultheiss HP. Diurnal, weekly and seasonal variation of sudden death. Population-based analysis of 24,061 consecutive cases. *Eur Heart J* 2000; 21:315-320.
30. Cho JG, Park HW, Rhew JY, et al. Clinical characteristics of unexplained sudden cardiac death in Korea. *Jpn Circ J* 2001; 65:18-22.
31. Savopoulos C, Ziakas A, Hatzitolios A, et al. Circadian rhythm in sudden cardiac death: a retrospective study of 2,665 cases. *Angiology* 2006; 57:197-204.
32. Dilaveris P, Synetos A, Giannopoulos G, Gialafos E, Pantazis A, Stefanadis C. Climate Impacts on myocardial infarction deaths in the Athens territory: the CLIMATE study. *Heart* 2006; 92:1747-1751.
33. Pleskot M, Hazukova R, Stritecka IH, Cermakova E. The highest incidence of out-of-hospital cardiac arrest during a circadian

- period in survivors. *Int Heart J* 2008; 49:183-192.
34. Lateef F, Ong ME, Alfred T, et al. Circadian rhythm in cardiac arrest: the Singapore experience. *Singapore Med J* 2008; 49:719-723.
  35. Kriszbacher I, Bódis J, Boncz I, Koppan A, Koppan M. The time of sunrise and the number of hours with daylight may influence the diurnal rhythm of acute heart attack mortality. *Int J Cardiol* 2010; 140:118-120.
  36. Marques J, Mendoza I, Suarez C, Moleiro F, Mendoza-Britto I, Marques- Mejías M. Sudden death circadian rhythm in chagasic patients compared to non-chagasic patients. *Chronobiol Int* 2017; 34:659-665.
  37. Ni YM, Rusinaru C, Reinier K, et al. Unexpected shift in circadian and septadian variation of sudden cardiac arrest: the Oregon sudden unexpected death study. *Heart Rhythm* 2019; 16:411-415.
  38. Shaw E, Tofler GH. Circadian rhythm and cardiovascular disease. *Curr Atheroscler Rep* 2009; 11:289-295.
  39. Sayer JW, Gutteridge C, Syndercombe-Court D, Wilkinson P, Timmis AD. Circadian activity of the endogenous fibrinolytic system in stable coronary artery disease: effects of beta-adrenoreceptor blockers and angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32:1962-1968.
  40. Hjalmarson A, Gilpin EA, Nicod P, et al. Differing circadian patterns of symptom onset in subgroups of patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1989; 80:267-275.
  41. Gnechi-Ruscone T, Piccaluga E, Guzzetti S, Contini M, Montano N, Nicolis E. Morning and Monday: critical periods for the onset of acute myocardial infarction. The GISSI 2 study experience. *Eur Heart J* 1994; 15:882-887.
  42. Tanaka T, Fujita M, Fudo T, Tamaki S, Nohara R, Sasayama S. Modification of the circadian variation of symptom onset of acute myocardial infarction in diabetes mellitus. *Coron Artery Dis* 1995; 6:241-244.
  43. Fava S, Azzopardi J, Muscat HA, Fenech FF. Absence of circadian variation in the onset of acute myocardial infarction in diabetic subjects. *Br Heart J* 1995; 74:370-372.
  44. Sayer JW, Wilkinson P, Ranjadayalan K, Ray S, Marchant B, Timmis AD. Attenuation or absence of circadian and seasonal rhythms of acute myocardial infarction. *Heart* 1997; 77:325-329.
  45. Seneviratna A, Lim GH, Devi A, et al. Circadian dependence of infarct size and acute heart failure in ST elevation myocardial infarction. *PLoS One* 2015; 10:e0128526.
  46. Kumar S, Kumar N, Kumar H, Niazi RA, Rashid MF. Circadian variation in the onset of acute myocardial infarction in diabetics. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2018; 30:71-73.
  47. Moruzzi P, Marenzi G, Gallegari S, Contini M. Circadian distribution of acute myocardial infarction by anatomic location and coronary artery involvement. *Am J Med* 2004; 116:24-27.
  48. Celik M, Celik T, Iyisooy A, et al. Circadian variation of acute ST segment elevation myocardial infarction by anatomic location in a Turkish cohort. *Med Sci Monit* 2011; 17:CR210-215.
  49. Jalali F, Hajian-Tilaki KO. Day of week, monthly and seasonal variation of acute myocardial infarction. *Acta Med Iran* 2002; 40:230-235.
  50. Willich SN, Lindere T, Wegscheider K, Leizorovicz A, Alamercery I, Schröder R. Increased morning incidence of myocardial infarction in the ISAM study: absence with prior  $\beta$ -adrenergic blockade. *Circulation* 1989; 80:853-858.
  51. Ridker PM, Manson JAE, Buring JE, Muller JA, Hennekens CH. Circadian variation of acute myocardial infarction and the effect of low-dose aspirin in a randomized trial of physicians. *Circulation* 1990; 82:897-902.
  52. Hansen O, Johansson BW, Gullberg B. Circadian distribution of onset of acute

- myocardial infarction in subgroups from analysis of 10,791 patients treated in a single center. *Am J Cardiol* 1992; 68:1003-1008.
53. Montaigne D, Staels B. Time to check the clock in cardiovascular research and medicine. *Circ Res* 2018; 123:648-650.
54. Collart P, Coppieters Y, Godin I, Levêque A. Day-of-the-week variations in myocardial infarction onset over a 27-year period: the importance of age and other risk factors. *Am J Emerg Med* 2014; 32: 558-562.

**Υπεύθυνος αλληλογραφίας:** Κωνσταντίνος Κάτσος  
Μικράς Ασίας 75, Γουδί, Αθήνα (ΤΚ. 11527)  
Τηλέφωνο: 2107462409 / e-mail: d\_katsos@yahoo.gr

## **Circadian Rhythm and Myocardial Infarction: the Past, the Present and the Future**

**Katsos KD, Sakelliadis EI, Zouzia EI, Spiliopoulou CA**

Department of Forensic Medicine and Toxicology, School of Medicine, National and Kapodistrian University of Athens

Despite the advance in medical science and biomedical technology, cardiovascular disease, and especially "heart attacks", are still the leading cause of death in developed countries. Research findings, which have been published since the 1960s, seem to indicate the existence of circadian rhythm in the occurrence of (fatal and non-fatal) myocardial infarctions. Indeed, according to the majority of these studies, the greatest risk exists in the morning, especially after awakening, while a second afternoon peak has also been described. Despite the fact that there have been published studies that do not agree with the above conclusion, the existence of the circadian rhythm of myocardial infarctions appears to exist because the differences that have been described could be due to differences in people's lifestyle in the world. Concerning Greece, the three so far published surveys show contradictory results, which makes further research in our country imperative. Certainly, as knowledge of mortality rates promotes health policies to improve healthcare and paramedical care for patients, knowing the time of death could be a great help in both prevention and timely treatment. Initially, chronotherapy, defined as choosing the right time for medication administration, should be included in the equation, while staffing medical units with appropriate and sufficient numerically medical and paramedical staff could be one of the first interventions in solving of many dysfunctions that occur daily in various countries of the world. Training both patients with the management of conditions that may act as a trigger for myocardial infarction and their relatives in cardiopulmonary resuscitation and generally first aid could also improve the survival rate after "heart attack".

**Keywords:** circadian rhythm, sudden cardiac death, myocardial infarction, chronobiology