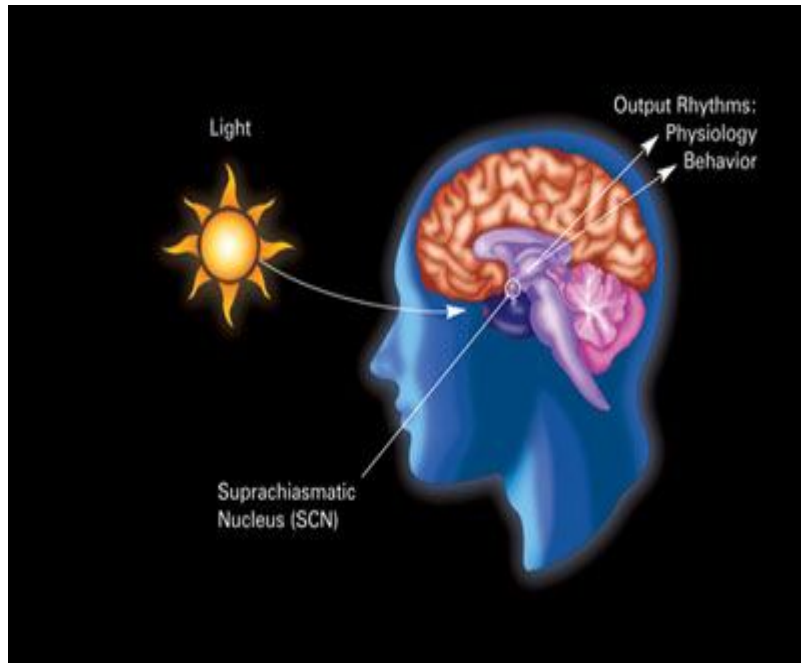
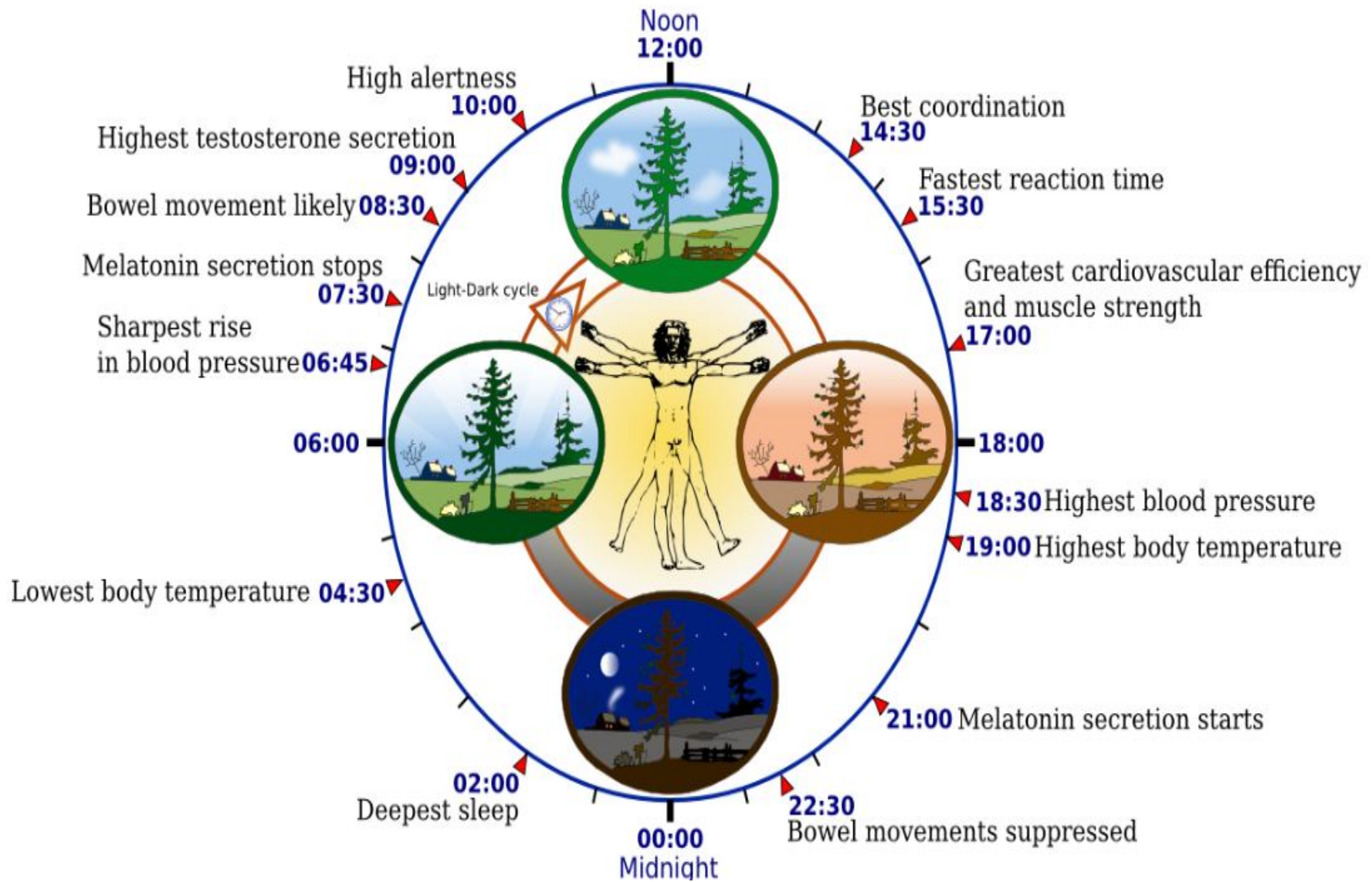


Rytmy biologiczne



Większość procesów w organizmach żywych podlega cyklicznej zmienności w postaci samopodtrzymujących się oscylacji zjawisk fizjologicznych, trwających od milisekund do fluktuacji rocznych



Pierwsze obserwacje rytmiki u roślin

- Pliniusz (23-79 po Chr.) - zauważył, że liście niektórych roślin przybierają w nocy położenie odmienne od położenia dziennego
- Linneusz (1751) ruchy takie nazwał ruchami sennymi
- De Mairan (1727, astronom) - stwierdził, że ruchy takie zachodzą również u roślin przetrzymywanych w całkowitej ciemności
- De Candolle (1835) - wykazał, że czas jaki upływa w stałych warunkach pomiędzy poszczególnymi ruchami (w nieprzerwanym, przyćmionym oświetleniu) wynosi nieco mniej niż 24h

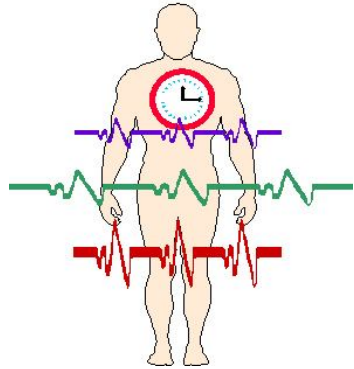
Chronobiologia - nauka zajmująca się rytmemi biologicznymi

Główne kierunki chronobiologii

- **chronofizjologia** - zajmuje się rytmiką procesów fizjologicznych leżącą u podstaw rytmiki zachowania się zwierząt
- **chronopatologia** - opisuje zmiany w rytmice zjawisk biologicznych powstałych w wyniku procesów chorobowych

Rodzaj rytmu	Okres rytmu	Nazwa rytmu	Przykład
Krótkookresowe	sekundy	oscylacje o wysokiej częstotliwości	elektrokardiogram
			elektroencefalogram
Średniookresowe	30 min-h	ultradialne	fazy snu
	20-28 h	circadianne	pulsacyjne wydzielanie hormonów
	28-7 dni	infradianne	większość funkcji biologicznej
Długookresowe	tydzień	okołotygodniowe	mało badań
	miesiąc	okołomiesięczne	schemat pracy
	rok	okołoroczne	cykl menstruacyjny
			liczne wskaźniki biochemiczne, hormonalne, fizjologiczne

Chronobiologia, chronofarmakologia i ich miejsce
w medycynie FARMAC JA WS PÓŁ CZESNA 2008; 1: 94-108



Podział rytmów ze względu na czas trwania

➤ Rytm ultradiurnalny (czyli ultradobowy)

oscylacje o różnym czasie trwania, np.

- trwające milisekundy, rytmy generowane przez neurony
- rytm skurczów serca o częstotliwości około jednego cyklu na sekundę, -
- rytm oddychania, którego cykl trwa około 4 sekund,
- bioelektryczne rytmiczne zmiany aktywności mózgu w stanie czuwania (fale alfa, o częstotliwości 8-13 cykli na sekundę oraz beta 15-30 cyklu na sekundę, oraz we śnie fale 0 4-7 cykli i delta 1-3 cykle na sekundę.

- podstawowy cykl aktywności-odpoczynku (BRAC-BASIC - rest-activity cycle). Został odkryty przez Kleitmana w badaniach nad snem i dotyczy trwającego 90 min. jednego cyklu snu obejmującego fazę REM i stadia NREM.

W późniejszych badaniach znaleziono wiele dowodów na obecność półtoragodzinnego rytmu również w okresie czuwania i to zarówno w zakresie funkcji fizjologicznych, jak i psychicznych

Podział rytmów ze względu na czas trwania

Rytmy okołodobowe (circadianne):

-czas trwania zbliżony do okresu pełnego obrotu ziemi, czyli około 24 godziny.
-podstawowe jednostki czasu odmierzane przez zegar biologiczny, gdyż dzięki fotoperiodyzmowi (tj. zdolności do oceny długości oddziaływania światła dziennego) organizm orientuje się czy ma do czynienia z oświetloną, czy nieoświetloną częścią doby. Mają one największe znaczenie z punktu widzenia przystosowania się do otoczenia i są zdecydowanie najlepiej poznanymi rytmami biologicznymi, zarówno w świecie roślin, jak i zwierząt

- cykl aktywności i czuwania,
- rytm temperatury głębokiej ciała,
- rytm wydzielania niektórych hormonów
- melatoniny, kortyzonu, somatropiny, testosteronu, prolaktyny, hormonu wzrostu, insuliny, noradrenaliny, adrenaliny,**
- rytm zmian ciśnienia tętniczego krwi oraz
- dobowe zmiany w rytmie pracy serca,
- rytm diurezy,
- rytm wydolności układu odpornościowego

Podział rytmów ze względu na czas trwania

Rytmy infradobowe (infradiálne):

charakteryzują się znacznym zróżnicowaniem długości trwania, dłuższym aniżeli 28 h.

1.okołotygodniowe, społecznie uwarunkowane oscylacje dotyczące organizacji życia społecznego, zawodowego, rodzinnego i towarzyskiego (zmiany samopoczucia ludzi w trakcie tygodnia)

2.okołomiesięczne - cykl hormonalny u kobiet, będący szczególnym przypadkiem występowania rytmów lunarnych, bardzo rozpowszechnionych w świecie zwierząt. Podlega mu również regeneracja dolnych warstw skóry w organizmie człowieka.

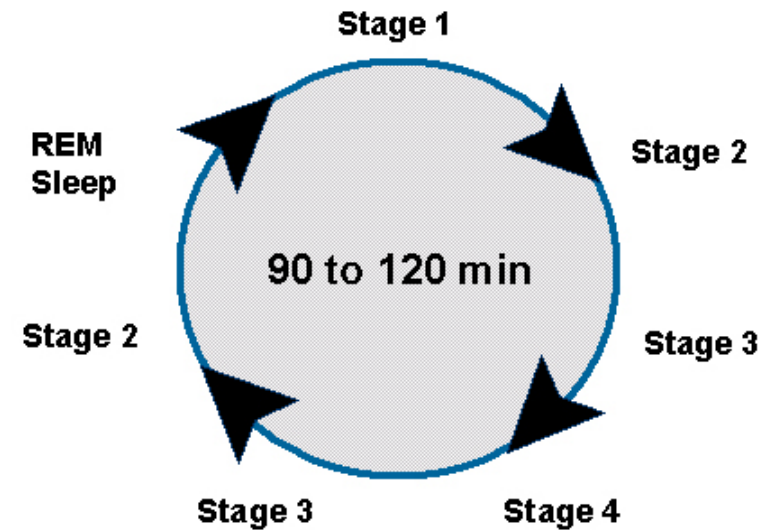
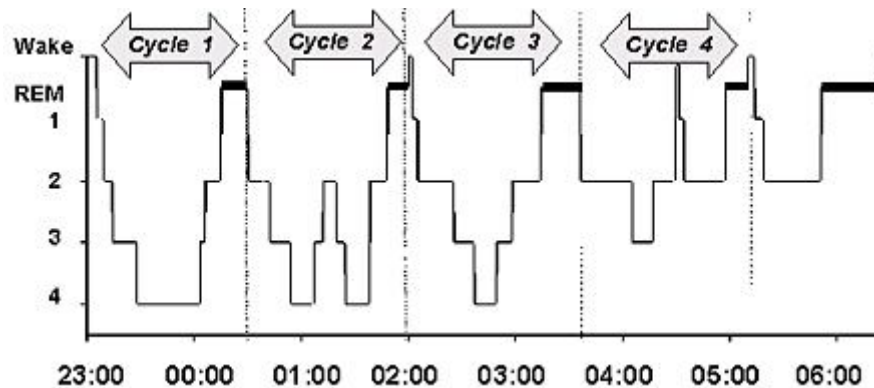
3.okołoroczne - rytm związany w obrotem Ziemi wokół Słońca trwającym około 50 tygodni; cykliczności zjawisk geofizycznych, ruchów księżyca czy słońca

4. rytmy sezonowe- wpływ poszczególnych pór roku na cykliczność i zmienność wielu funkcji fizjologicznych i zachowań np. depresji sezonowej . Za istnienie rytmu związanego z porami roku odpowiedzialny jest fotoperiodyzm, czyli zdolność do pomiaru długości dnia oraz scotoperiodyzm związany z odbiorem długości nocy

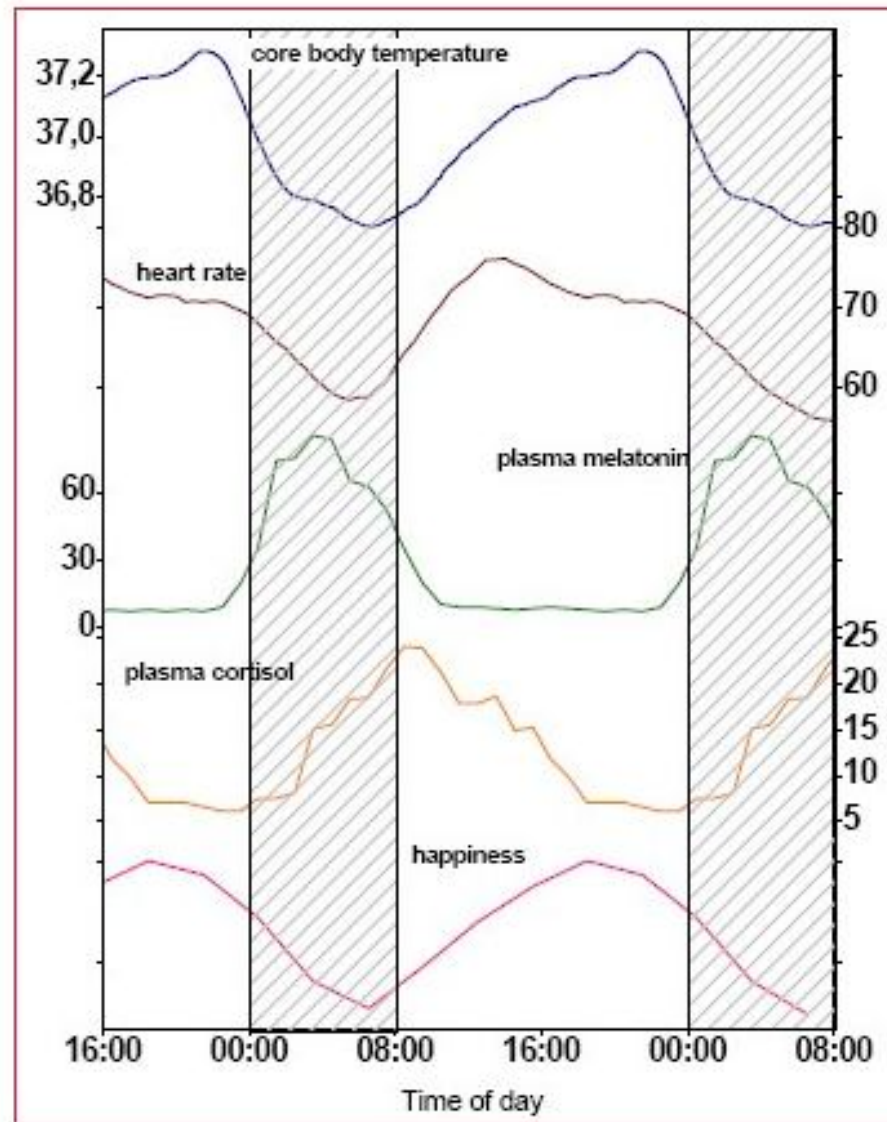
Rytmy endogenne i egzogenne

Rytmy endogenne powstają samoistnie wewnątrz organizmu, są wrodzone i występują u wszystkich przedstawicieli danego gatunku, a ich podstawową cechą jest niezależność powstawania od cyklicznych zmian środowiska zewnętrznego. Są efektem działania złożonego wewnętrznego systemu odmierzającego czas i zwanego zegarem biologicznym. Np.:

- dobowe oscylacje temperatury,
- kortyzonu,
- faza snu REM.
- rytm sen-czuwanie



Adapted from *Shifting to Wellness*,
Keyano College, 1995.



Early studies found that humans isolated for several weeks from the 24-hour light/dark cycle still maintained a cycle of alternating rest (sleep) and activity (wake) that approximated 24 hours. The persistence of this so-called sleep/wake cycle, even in the absence of daily changes in the environment, suggests that humans have an internal biological clock that modulates behaviour.

Rytmy endogenne i egzogenne

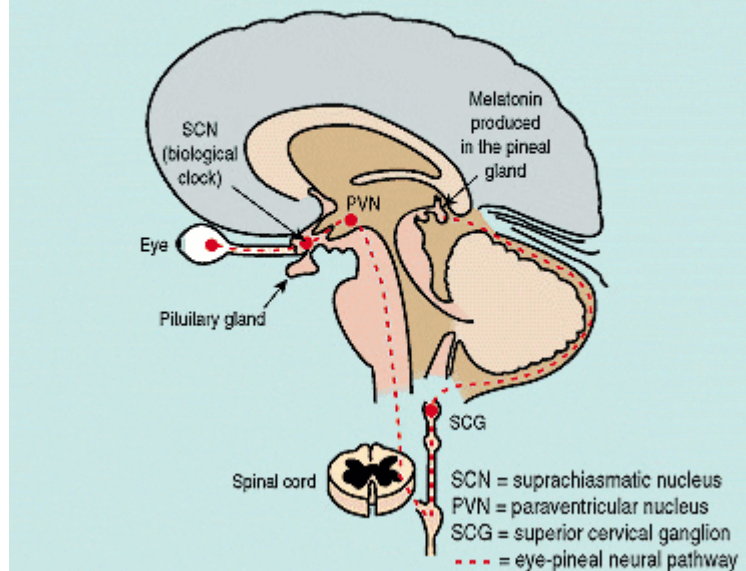
Rytmy egzogenne - są efektem oddziaływań środowiska zewnętrznego, co więcej, są wynikiem specyficznego uczenia się.

Są one uwarunkowane dwiema grupami czynników, a mianowicie cyklicznością zjawisk atmosferycznych oraz specyficznym rytmem zjawisk społecznych, wśród których najważniejszymi są: organizacja pracy, godziny otwarcia sklepów, biur urzędów, tradycje życia towarzyskiego, święta

POWRÓT po wakacjach do normalnego życia wiąże się ze specjalnym stresem związanym z koniecznością ponownego wdrożenia się do codziennej rutyny.

Rytmy egzogenne, które powstają w efekcie interakcji człowieka z innymi ludźmi, mają charakter rytmów społecznych w zdecydowanie większym stopniu niż rytmy endogenne i posiadają specyficzną funkcję, polegającą na strukturalizowaniu czasu.

Melatonin and the Biological Clock.

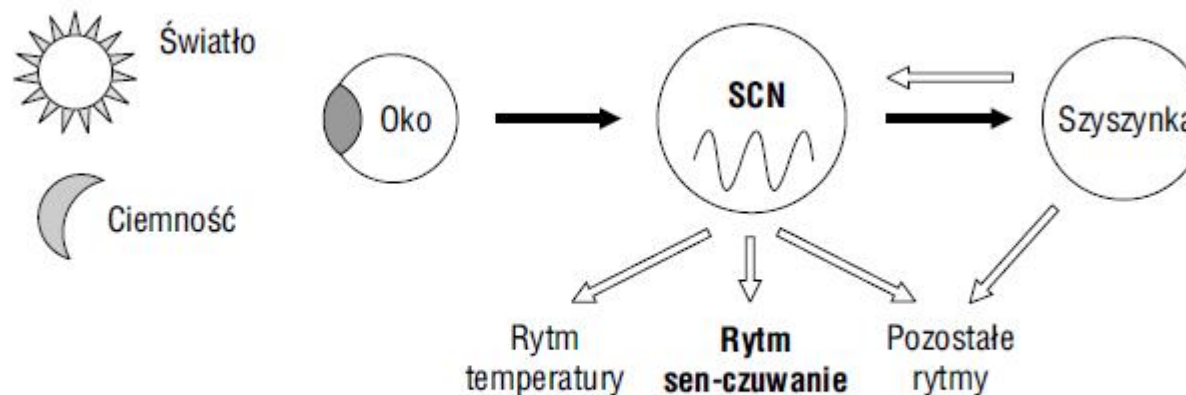


Wraz z obniżeniem natężenia światła dochodzi do uaktywnienia czynności wydzielniczej szyszynki.

Jej produkt

— melatonina — docierając z krwią do wszystkich komórek i tkanek, jest dla nich chemicznym sygnałem zmian natężenia oświetlenia w środowisku zewnętrznym. Każda żywa komórka organizmu człowieka posiada receptory melatoninowe. Melatonina jest wykrywana w ślinie, moczu, spermie i śluzie pochwowym. Hormon ten można nazwać swoistym „chemicznym zegarmistrzem”, który w zależności od natężenia światła moduluje aktywność wrażliwych komórek i tkanek. Ponadto, działając na podwzgórzowy ośrodek termoregulacji, przyczynia się bezpośrednio do obniżenia temperatury ciała, a także zmniejszenia tempa metabolizmu, co z kolei sprzyja spowolnieniu psychoruchowemu i zasypianiu.

Okołodobowa rytmika zmian temperatury ciała jest ściśle połączona z rytmem sen-czuwanie

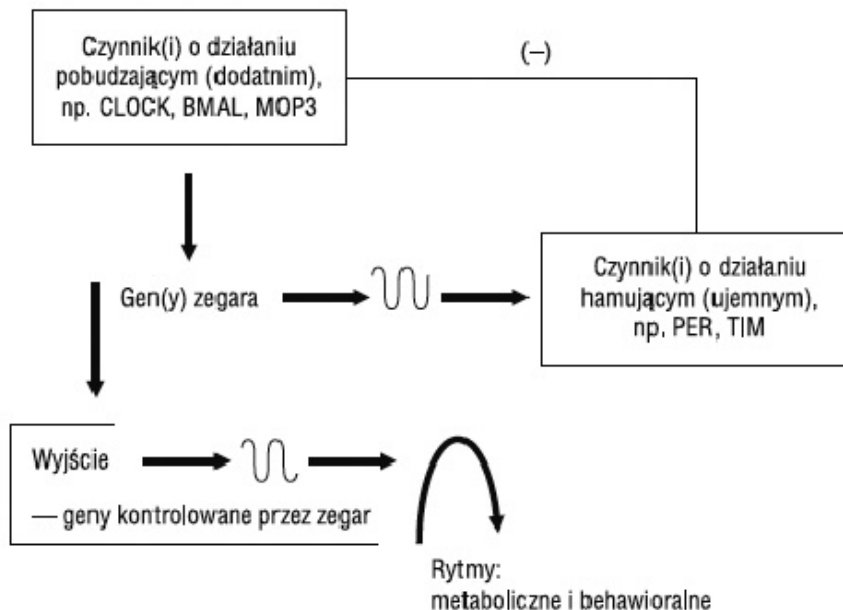


1. Jądro nadskrzyżowaniowe — główny nadawca rytmów biologicznych człowieka

Chronobiologia rytmu sen-czuwanie

Daria Pracka, Tadeusz Pracki Sen 2002, Tom 2, Supl. A, A7–A12

Molekularne aspekty zegara biologicznego



U podłoża pracy zegara biologicznego leży ściśle zaprogramowana, cykliczna ekspresja tak zwanych genów zegarowych i wzajemne zsynchronizowane w czasie współdziałanie (negatywne lub pozytywne) białek produktów tych genów

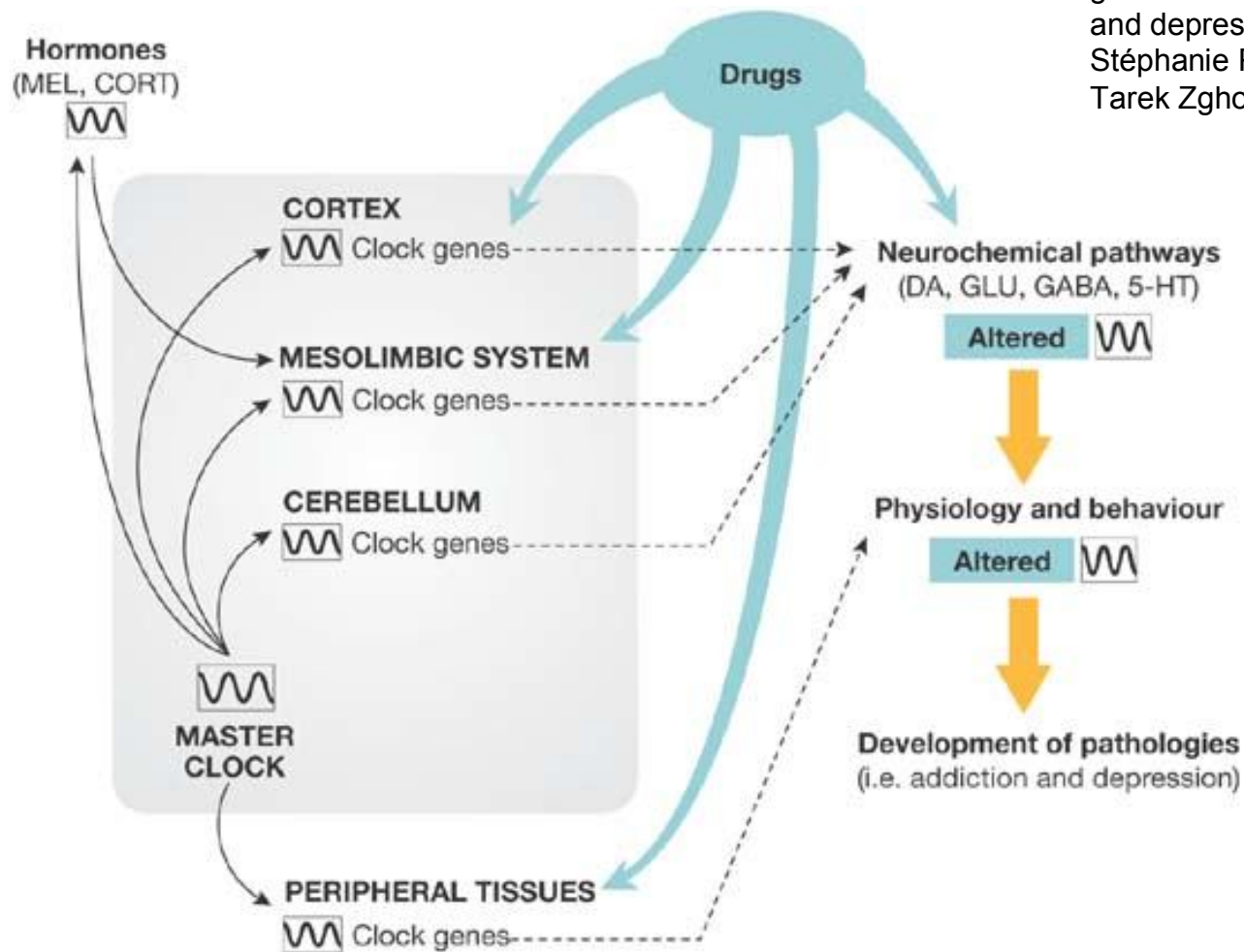
Identyfikacja genów zegarowych **per** i **tim** oraz zdobycze biologii molekularnej w zakresie odkryć niektórych tajników ich regulacji i ekspresji pozwoliły zidentyfikować produkty tych genów oraz ich wzajemne oddziaływanie.

Co więcej, najnowsze odkrycia ujawniły uniwersalność molekularnego podłoża tych procesów

Okres, amplituda i faza rytmu są wyznaczone przez grupy wyspecjalizowanych białek, których ilość zależna m.in. od tempa biosyntezy i degradacji podlega rytmowi okołodobowemu. Dzięki temu tworzą się co najmniej dwie wzajemnie połączone pętle transkrypcyjne i transalcyjne, w zsynchronizowany sposób generujące oscylacje o stałym okresie.

Molekularne aspekty zegara biologicznego

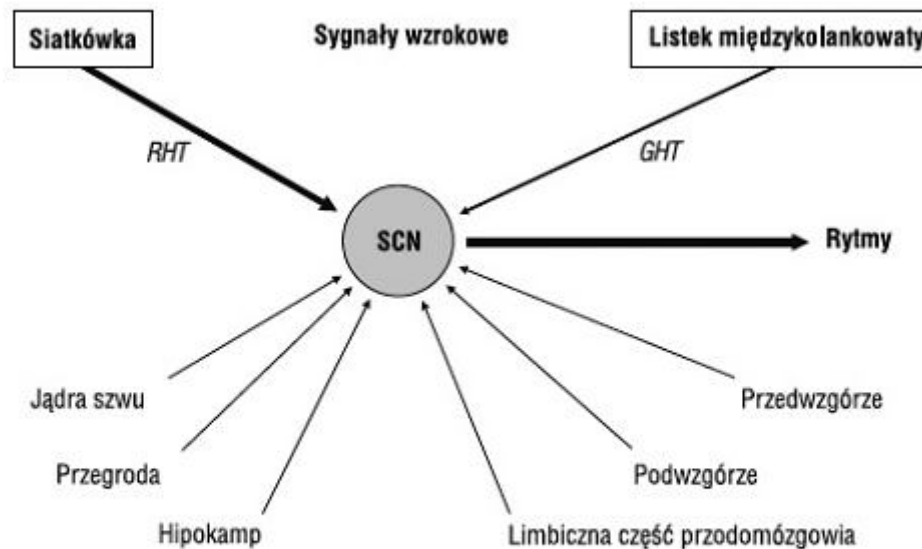
EMBO reports 8, S1, S20–S23 (2007)
doi:10.1038/sj.embor.740101
Clock genes and their role in drug addiction and depression
Stéphanie Perreau-Lenz,
Tarek Zghoul & Rainer Spanagel



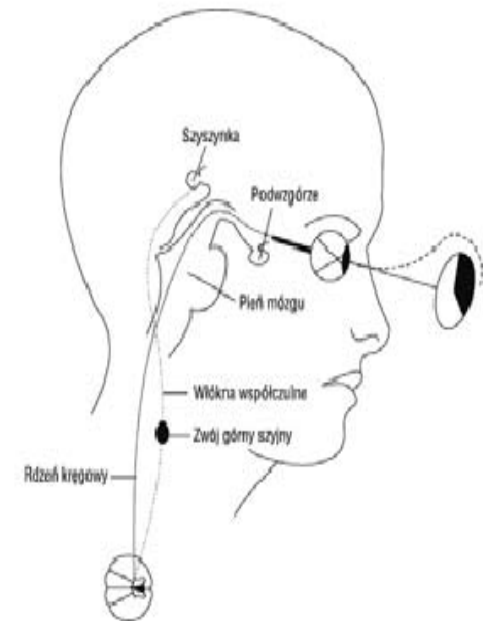
The interplay between drugs of abuse and clock genes. The expression of clock genes modulates the state of several neurochemical systems in the mesolimbic pathway and other brain areas, thereby facilitating or reducing the effects of drugs of abuse or antidepressants. However, these and other psychoactive drugs also influence the activity of clock genes. Once the activity of clock genes is altered, certain neurochemical pathways are affected, as are the physiological and behavioural functions driven by these pathways. Drugs of abuse induce neuroadaptations and thereby alter these biological outputs both directly and indirectly through their action on clock genes (blue).

Obecny akceptowany model zegara biologicznego składa się z trzech podstawowych elementów

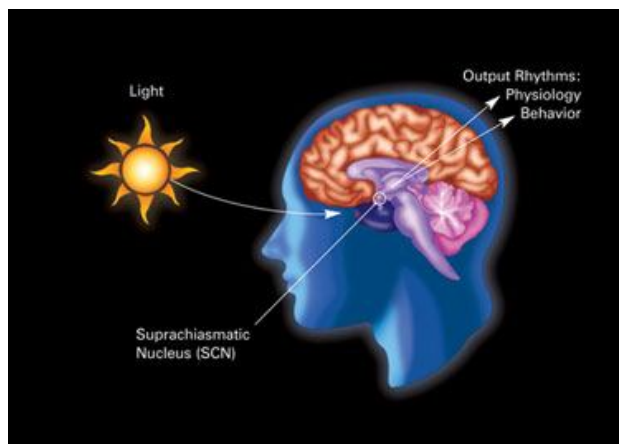
1. właściwego zegara - odpowiedzialnego za wytwarzanie endogennych rytmów okołodobowych;
2. szlaków aferentnych doprowadzających sygnały środowiskowe do zegara;
3. Szlaków eferentnych doprowadzających sygnały powstałe w zegarze do odpowiednich struktur efektorowych or



Rycina 2. Schemat przetwarzania informacji chronobiologicznej



Chronobiologia, chronofarmakologia i ich miejsce w medycynie FARMACJA WS PÓŁ CZESNA 2008; 1: 94-108



Synchronizatory rytmów

Z badań w warunkach izolacji wynika, że rytmy biologiczne człowieka mają wrodzoną tendencję do spóźniania się, która jest codziennie korygowana poprzez zegar rządzący rytmem okołodobowym.

dostosowanie wewnętrznych wrodzonych rytmów do rytmicznie zmieniających się pór doby, roku, dzięki czemu zapewniona jest zgodność między zewnętrznymi a wewnętrznymi mechanizmami odmierzającymi czas

Cykl światło-ciemność – podstawowy synchronizator rytmów endogennych człowieka, inne:

pora karmienia,

cykl kontakt–izolacja społeczna,

cykliczne zmiany hałasu i ciszy,

zmiany ziemskiego pola elektromagnetycznego

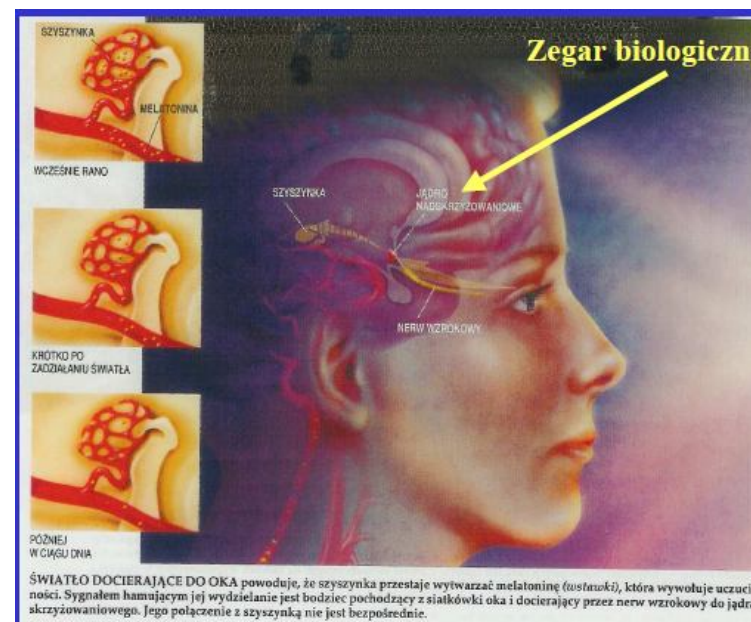
Rytmy biologiczne obserwowane u ludzi

zdeiniowane są jako samopodtrzymujące się oscylacje z okresem, który równa się czasowi upływającemu pomiędzy każdym powtórzeniem się oscylacji i charakteryzują się trzema cechami:

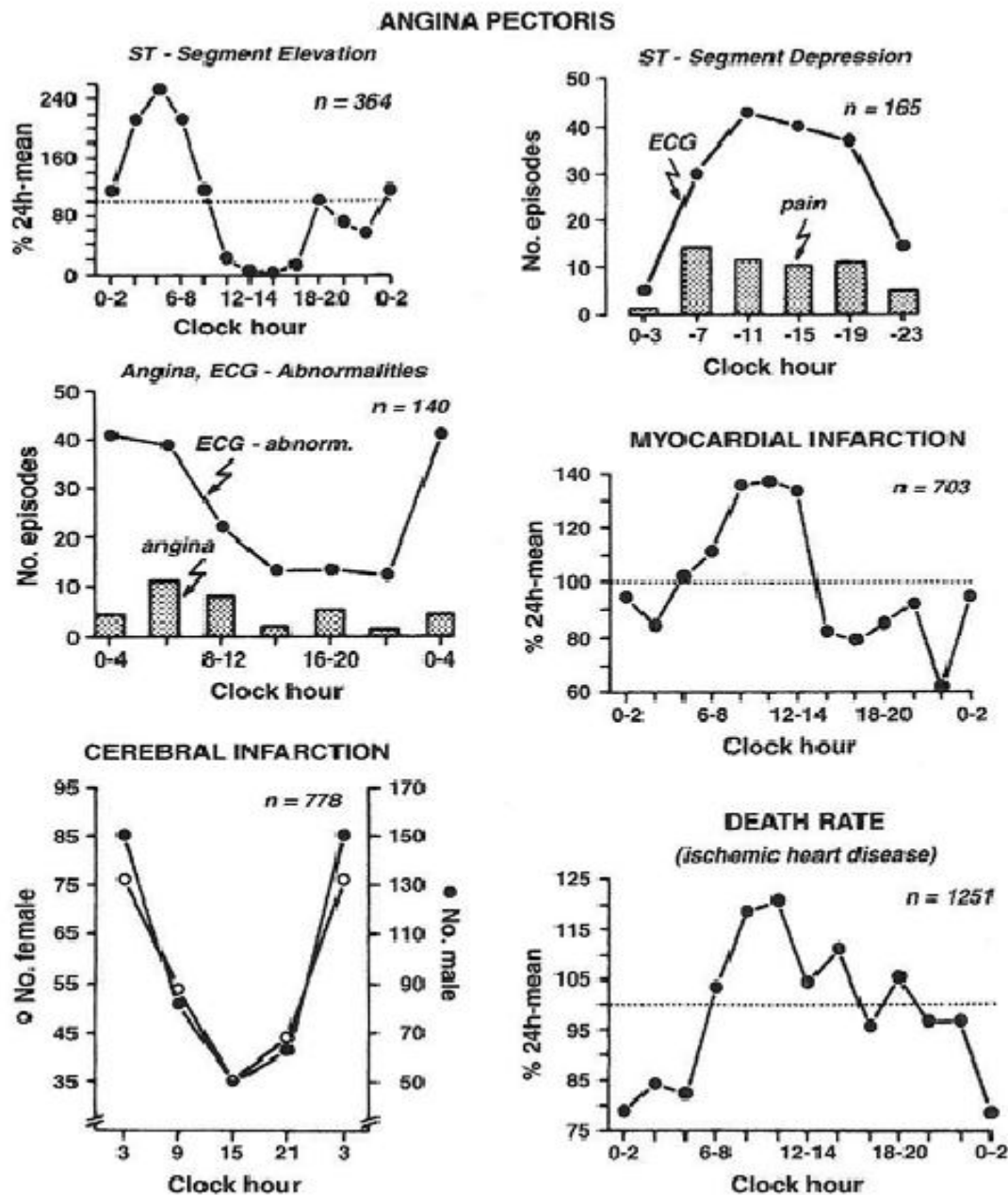
1. okresem – np. 24 godziny;

2. amplitudą - przewidywalną zmiennością funkcji biologicznej w jednostce czasu, np. wahania temperatury wykazuje niewielką amplitudę, ale już stężenie kortyzolu wykazuje dużą amplitudę;

3. fazą - czyli występowanie wartości szczytowych bądź najniższych danej funkcji organizmu w odniesieniu do okresu danego rytmu biologicznego, np. doby



Chronoepidemiologia choroby niedokrwiennej serca



Rycina 1. Epidemiologia występowania zmian niedokrwiennych w cyklu okołodobowym

Lemmer B. Cardiovascular chronobiology and chronopharmacology: importance of timing of dosing. W: Cardiovascular Chronobiology and Variability in Clinical Research and Clinical Practice. Humana Press 2004; 255-75.

Objaw	rano	popołudnie	wieczór	noc
Temperatura ciała	max			min
Ciśnienie tętnicze	max			min
Czynność serca	max			min
Częstość oddechów	max			min
Stężenie hormonów				
GH				max
ACHTH	max		min	
Kortyzon	max		min	
Aldosteron	max			min
Insulina	max	min		
Testosteron	max			min
Stężenie elektrolitów				
Stężenie wapnia	max			min
Fosforany				min
Poziom płytek	max			
Hematokryt	max			
Zawał serca	max			
Udar krwotoczny			max	
Bóle w ch. wrzodowej			max	
Napad astmatyczny		min		max
Bóle stawów w r.z.s	max			
Bóle stawów w ch.z.s			max	

Chronobiologia, chronofarmakologia i ich miejsce
w medycynie FARMAC JA WS PÓŁ CZESNA 2008; 1: 94-108

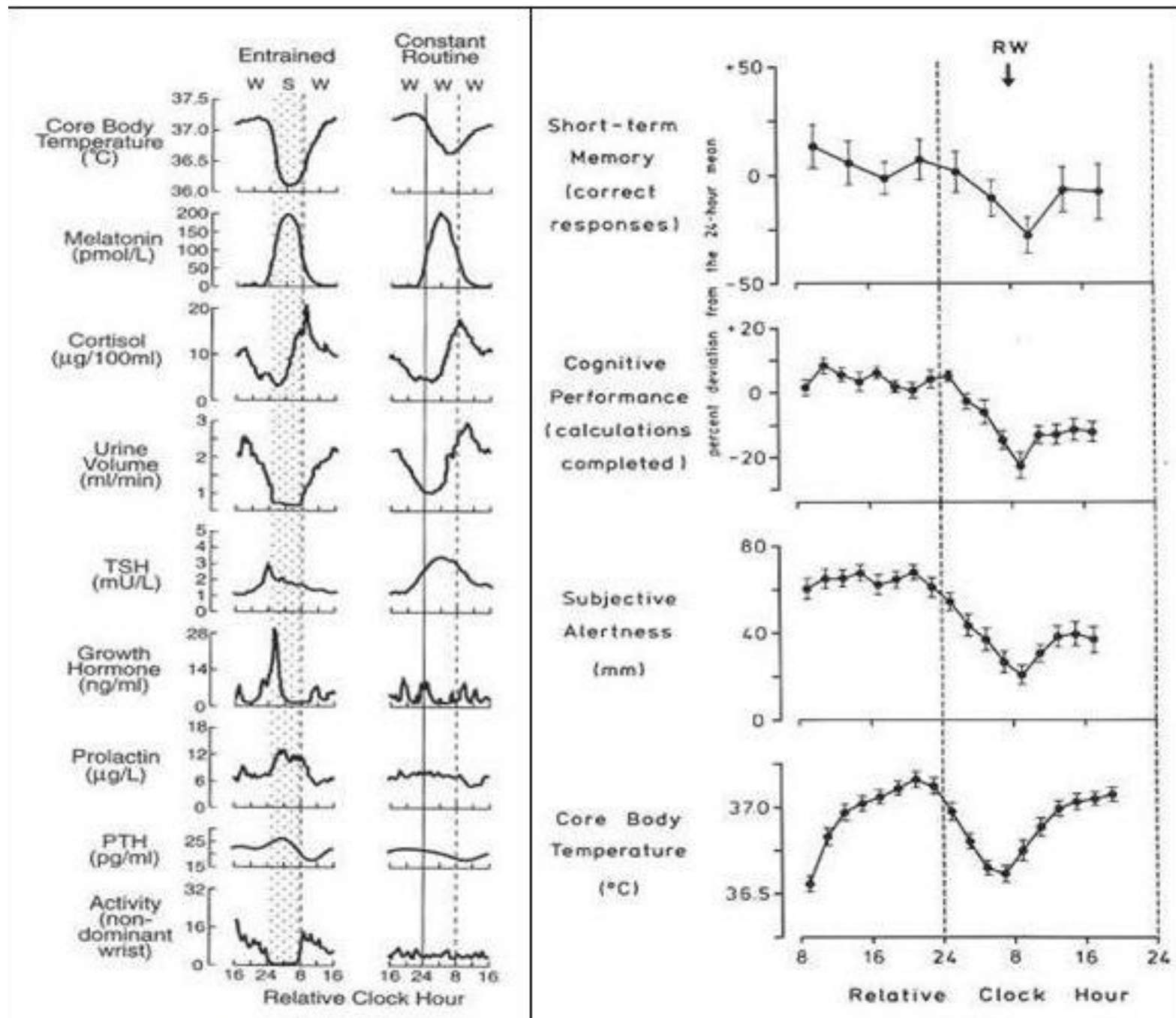


Figure taken from Czeisler and Klerman 1999 (left) and Johnson 1992 (right)

Rytm dobowy ciśnienia tętniczego:

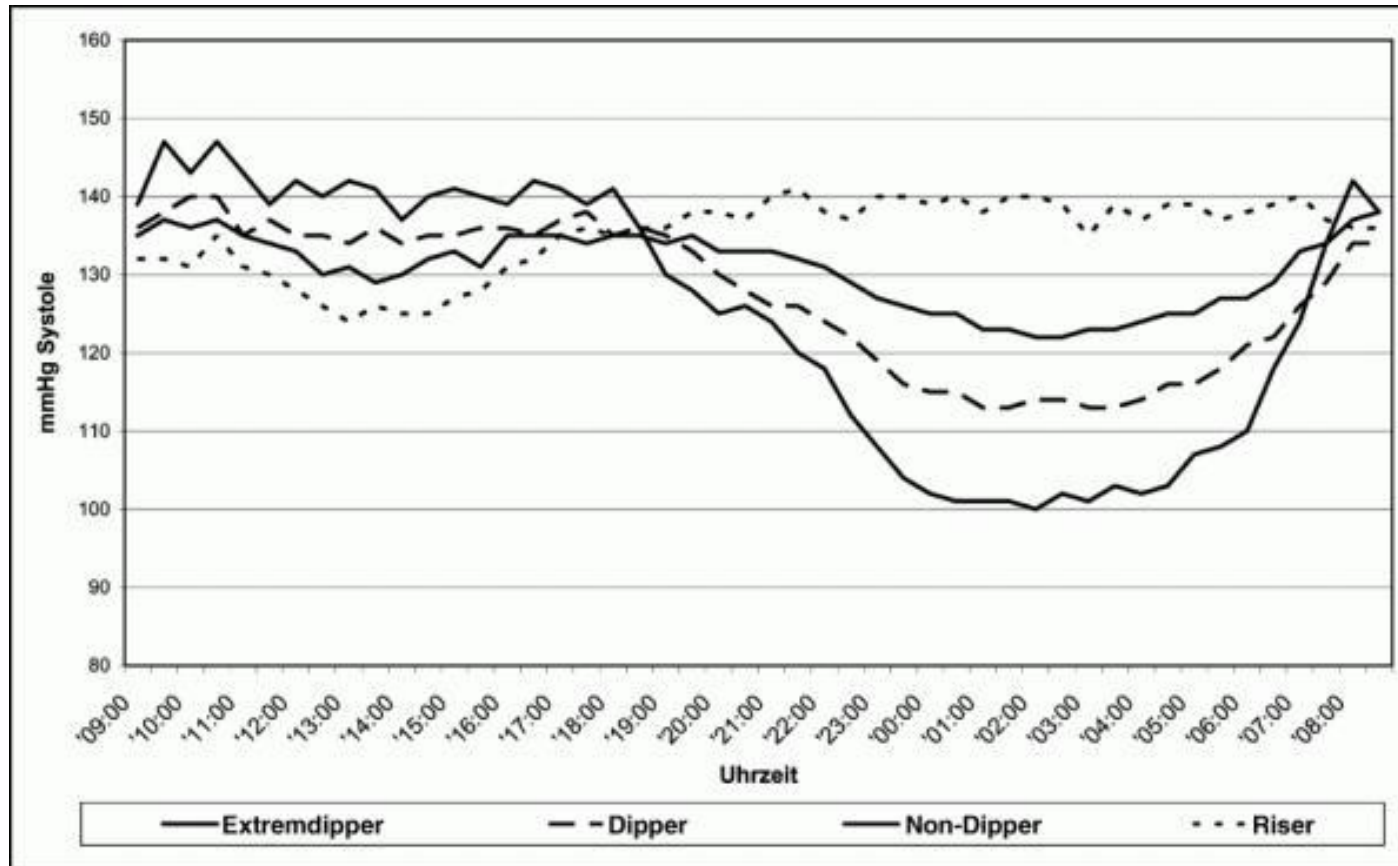
-niższych wartości ciśnienia w warunkach astronomicznego lata od intensywności ekspozycji na promienie ultrafioletowe będące składową promieniowania słonecznego

-. okołodobowa zmienność wartości ciśnienia: nocny spadek stwierdzony w 24-godzinnym pomiarze ciśnienia, poranny wzrost w trakcie podejmowania pierwszych aktywności, oscylacje wartości ciśnienia w trakcie wykonywania różnych czynności w ciągu dnia oraz obniżanie w godzinach wieczornych

W dobowym rytmie ciśnienia tętniczego podkreśla się znaczenie dwóch parametrów:

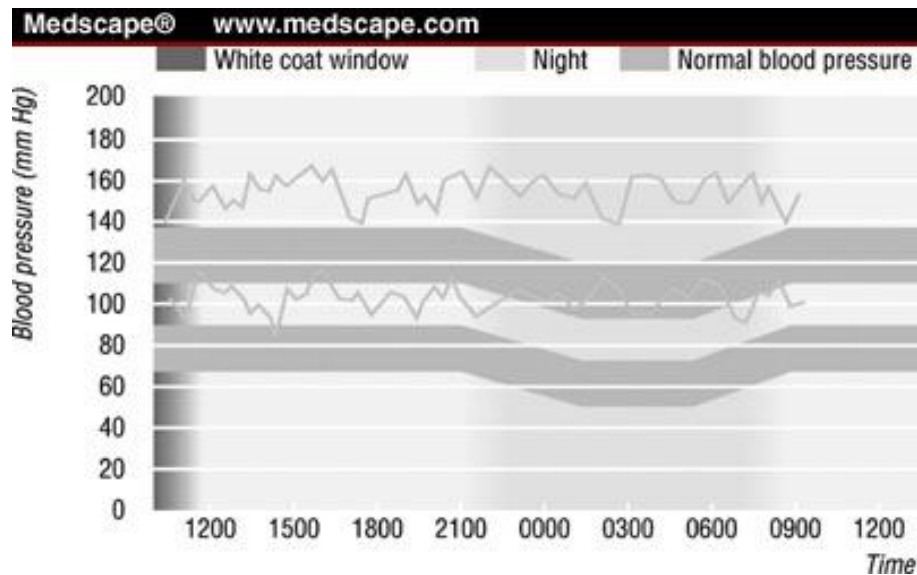
1. wysokość nocnego spadku ciśnienia w stosunku do wartości w dzień (zjawisko non dipper)
2. wysokość porannego wzrostu ciśnienia (zjawisko morning surge)

Rytm dobowy ciśnienia tętniczego



Slany J Journal für Hypertonie 2008; 12 (2): 34 ©

- Brak nocnego izjologicznego spadku ciśnienia związany jest często z wtórnym nadciśnieniem tętniczym i charakteryzuje się zwiększonym ryzykiem powikłań narządowych oraz większą częstością zdarzeń sercowo-naczyniowych



Potencjalne przyczyny zaburzeń rytmu ciśnienia krwi

Dysfunkcja układu autonomicznego
 Cukrzyca
 Niewydolność nerek z towarzyszącym nadciśnieniem
 Guz chromochłonny
 Pierwotny hiperaldosteronizm
 Choroba Cushinga
 Leki, np. steroidy, cyklosporyna
 Niesterydowe leki przeciwzapalne
 Populacja Afro-Amerykanów

Zjawisko morning surge

-definiowane jest jako różnica pomiędzy ciśnieniem skurczowym w pierwszych dwóch godzinach po przebudzeniu a średnim ciśnieniem skurczowym w tej godzinie snu, kiedy było ono najniższe

-występuje fizjologicznie, wskutek aktywacji układu współczulnego, związanej z pobudzeniem receptorów alfa powodujących skurcz naczyń i niewielkim wzrostem adrenaliny i noradrenaliny (wzrost skurczowego ciśnienia krwi o 50-55 mmHg a rozkurczowego o 20-25 mmHg można przyjąć jako nadmierny).

Czynniki ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych z porannym szczytem aktywności:

Hematokryt
Lepkość krwi
Zahamowania aktywności fibrynolitycznej
Adhezja i agregacja płytek
Aktywność adrenergiczna
Aldosteron
Kortyzol
Dysfunkcja śródbłonna
Zmiany oporu naczyniowego
Akcja serca

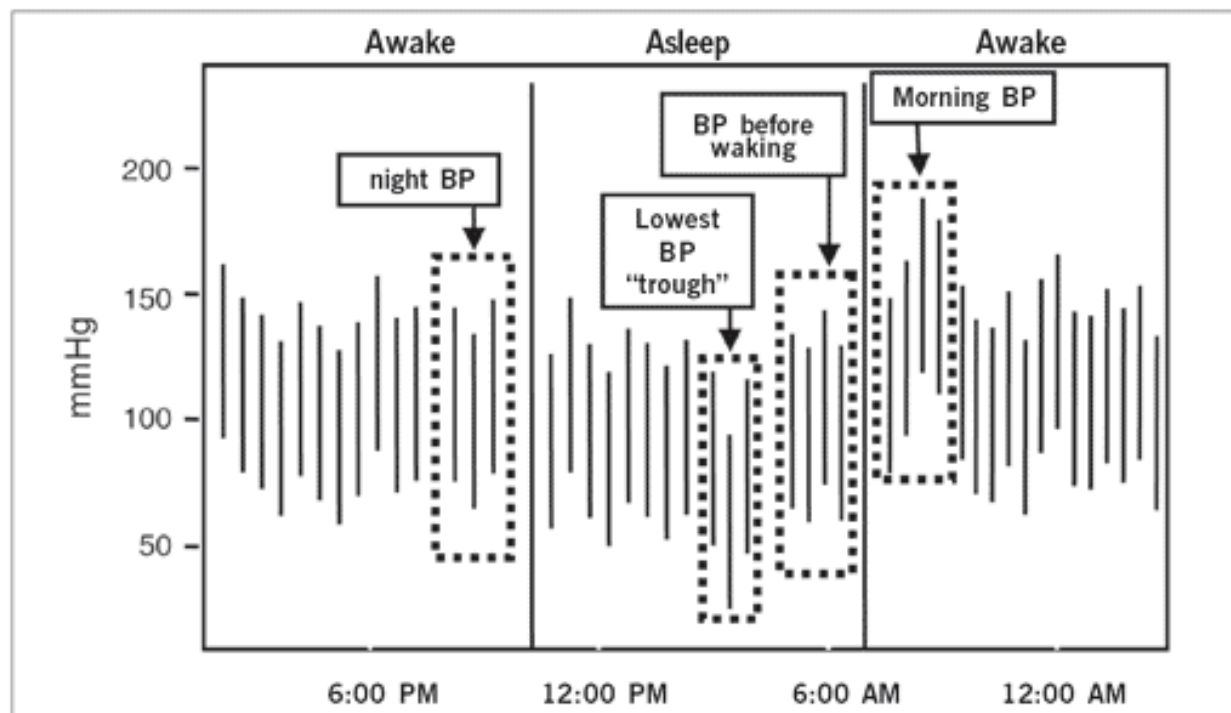


Fig. 2 - Parameters used for calculation of morning surge in blood pressure.²¹

IV Guideline for Ambulatory Blood Pressure Monitoring

proste opisywanie rytmów za pomocą krzywej sinusoidalnej może być niewystarczające, gdyż opisuje się już dwie składowe harmoniczne rytmu dobowego, z drugim szczytem wartości w godzinach wieczornych.

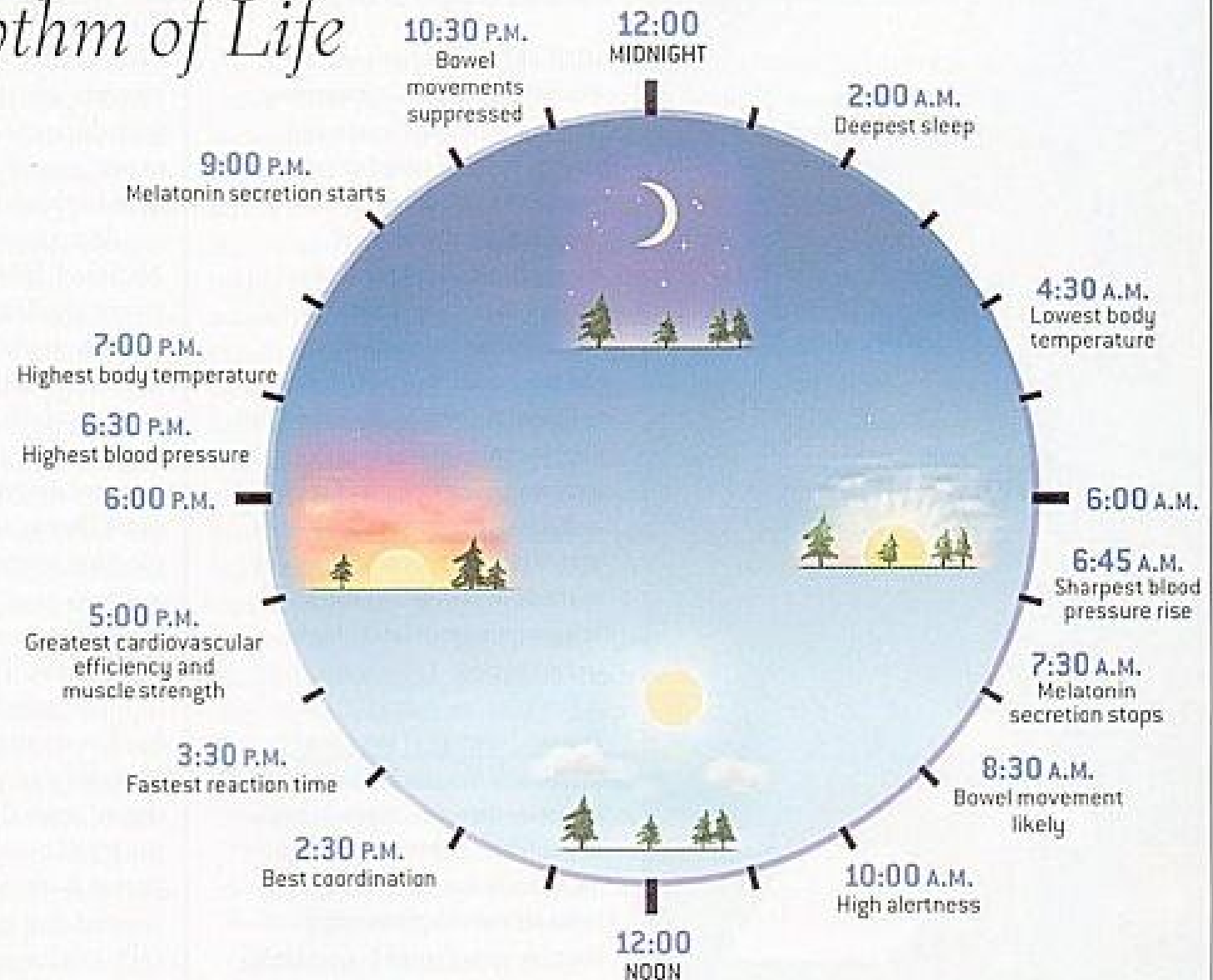
Za pomocą analiz nieliniowych, czy nawet odwzoro-wania Fourierowskiego i określaniu gęstości mocy każdej z częstotliwości, można znaleźć składowe kilku oscylatorów wpływających na rytm dobowy danego parametru

Zimmerman-Satora E, Wizner B, Grodzicki T. Poranny wzrost ciśnienia tętniczego. Znaczenie kliniczne, przegląd deinicji. *Nadciśnienie Tętnicze* 2004; 8(1): 1-7.

CYCLIC EVENTS

The Rhythm of Life

THE CIRCADIAN CLOCK affects the daily rhythms of many physiological processes. The diagram at the right depicts the circadian patterns typical of someone who rises early in the morning, eats lunch around noon and sleeps at night. Although circadian rhythms tend to be synchronized with cycles of light and dark, other factors—such as ambient temperature, meal times, stress and exercise—can influence the timing as well. —K.W.



SOURCE: *The Body Clock Guide to Better Health*, by Michael Smolensky and Lynne Lomberg, Henry Holt, 2000

Chronobiologia - nauka zajmująca się rytmami biologicznymi

Główne kierunki chronobiologii

- **chronofarmakologia** - bada efekty zmian w rytmice biologicznej wywołane czynnikami farmakologicznymi i efekty farmakologiczne w zależności od pory dnia zastosowania leku
- **chronotoksykologia** - zajmuje się szkodliwymi wpływami czynników chemicznych i fizycznych na rytmikę procesów fizjologicznych i efektami toksycznymi w zależności od pory dnia zastosowania czynnika
- **chronoterapia** - zajmuje się leczeniem z uwzględnieniem czynników czasowych, szczególnie rytmów

Zmiany zachodzące w organizmie w ciągu 24-godzinnego cyklu okołodobowego

1.00

- zwykle u kobiet pojawiają się skurcze porodowe
- największa liczebność limfocytów T pomocniczych

2.00

- najwyższe stężenie hormonu wzrostu

6.00

- najniższe stężenie insuliny we krwi
- wzrost stężenia hormonu stresu - kortyzolu
- spadek stężenia melatoniny

8.00

- największe niebezpieczeństwo ataku serca i udaru mógu
- najniższa liczebność limfocytów T pomocniczych

POŁUDNIE

- najwyższy poziom hemoglobiny we krwi

16.00

- najwyższe: temperatura ciała, częstość skurczów serca i ciśnienie krwi

18.00

- najwyższa produkcja moczu

21.00

- najmniejsza wrażliwość na ból

23.00

- najczęściej występują ataki alergii

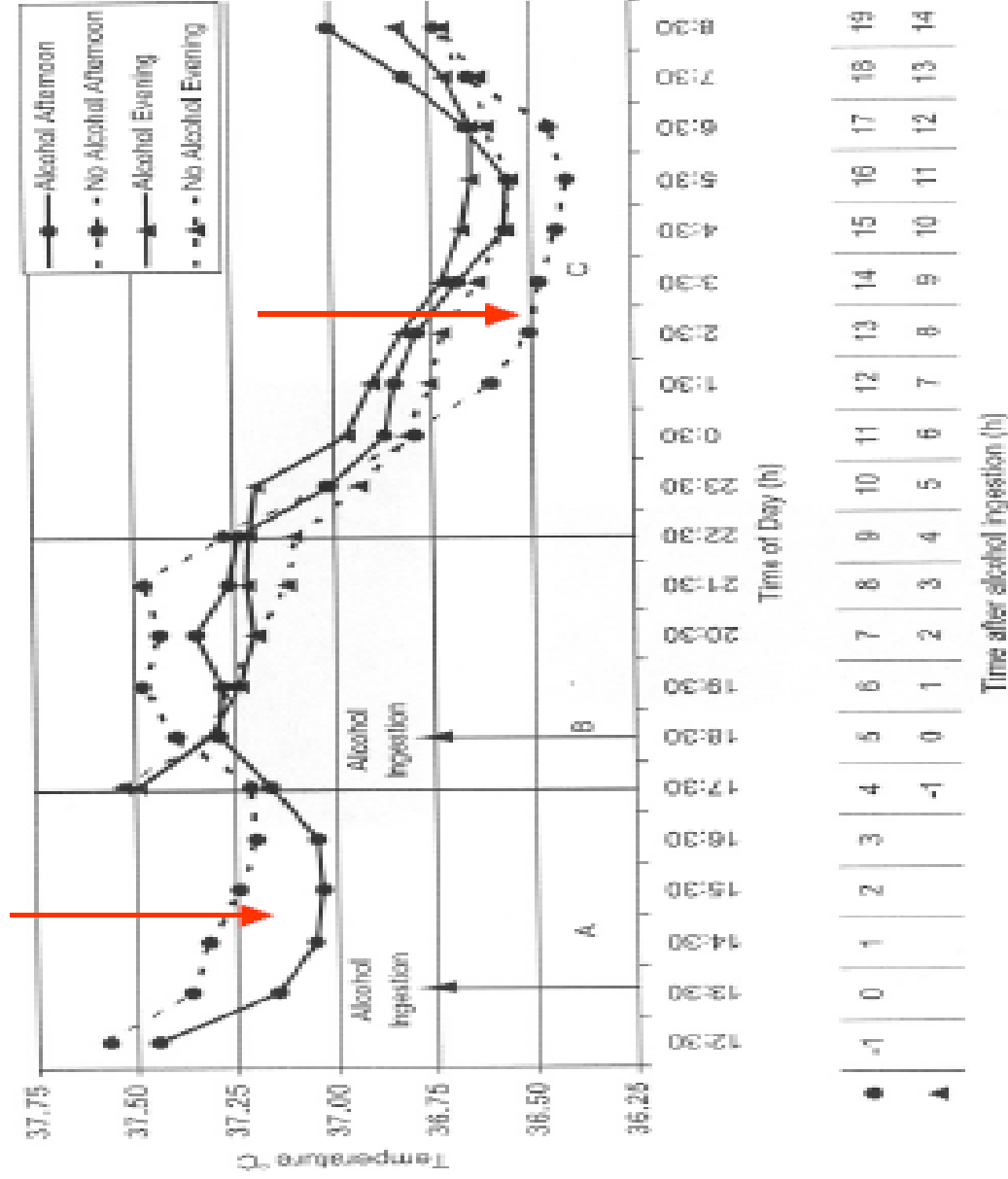
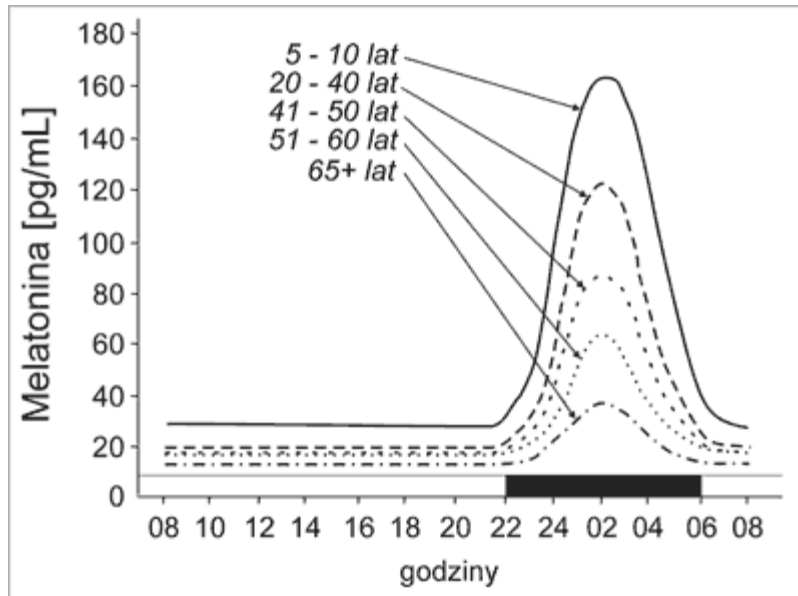


Fig. 2. Core body temperature (°C) for the four conditions for the usual logging time.

Znaczenie kliniczne melatoniny Clinical significance of melatonin

Postępy Nauk Medycznych 10/2007, s. 395-398

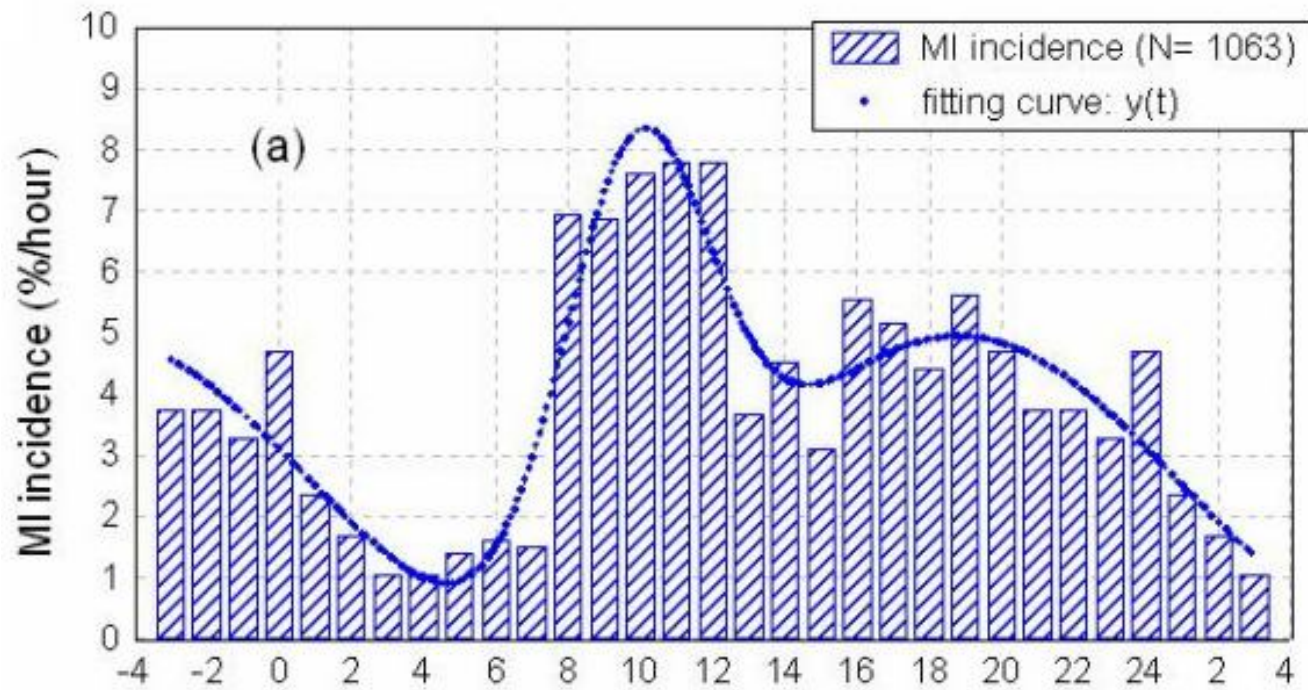
*Michał Karasek



Streszczenie

Od wykrycia melatoniny minęło prawie 50 lat. Jest dostępna i szeroko stosowana w USA od około 10 lat, a od kilku stała się osiągalna także w Polsce jako lek OTC, czyli dostępny w aptekach bez recepty. W niniejszym artykule przedstawione zostały podstawowe dane dotyczące znaczenia klinicznego melatoniny u człowieka. Omówiono biosyntezę i metabolizm melatoniny, jej znaczenie w procesach fizjologicznych, ze szczególnym zwróceniem uwagi na działanie antyoksydacyjne i udział w procesie starzenia się organizmu, a także zmiany wydzielania w takich procesach patologicznych, jak zaburzenia snu, choroby psychiczne, zaburzenia endokrynologiczne czy choroba nowotworowa.

W chwili obecnej istnieją trzy podstawowe wskazania do stosowania terapeutycznego melatoniny. Są to: (1) zaburzenia snu, zwłaszcza u osób w wieku podeszłym, (2) regulacja rytmu sen – czuwania u osób niewidomych i (3) niwelowanie zaburzeń wynikających z szybkiej zmiany stref czasowych w czasie podróży międzykontynentalnych (jet-lag). Dawka stosowanej melatoniny oraz długość kuracji powinny być zawsze dobierane indywidualnie i zależeć od przyczyny jej stosowania. Przeciętne dawki stosowane w terapii wahają się od 1 do 5 mg. Poza podanymi wyżej wskazaniami do stosowania melatoniny istnieją także pojedyncze doniesienia o innych możliwościach terapeutycznych tego hormonu (np. w chorobie Alzheimera i chorobie nowotworowej). Jednak większość danych pochodzi z nielicznych prac wykonanych na małych grupach badanych, w związku z czym mają one ograniczone znaczenie.

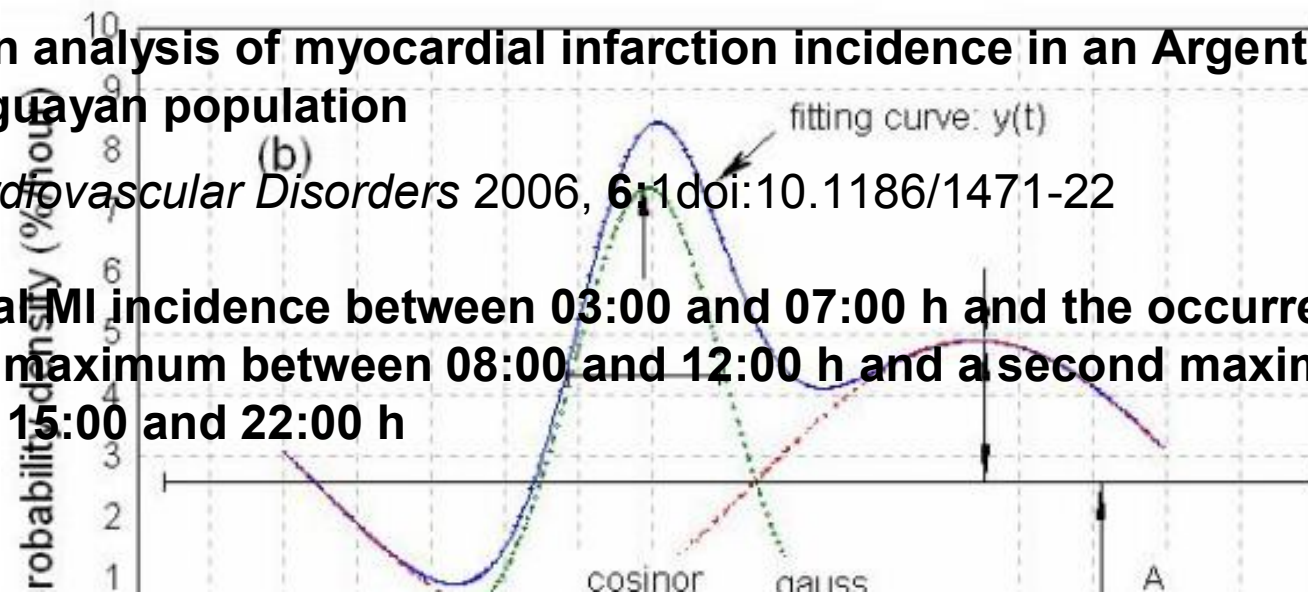


Circadian analysis of myocardial infarction incidence in an Argentine and Uruguayan population

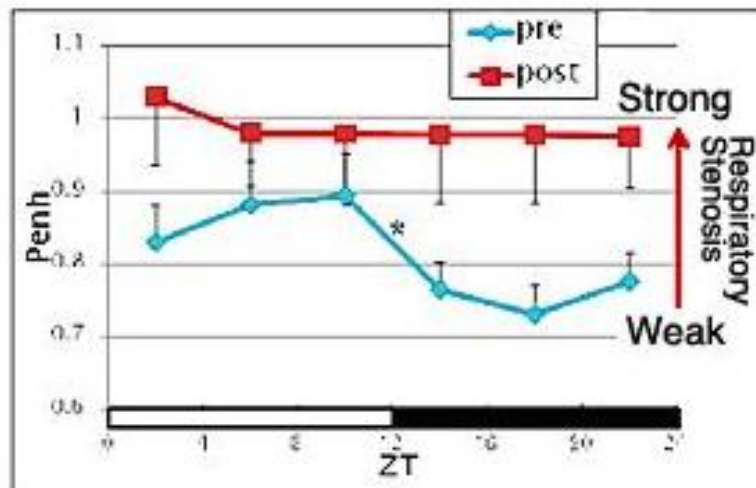
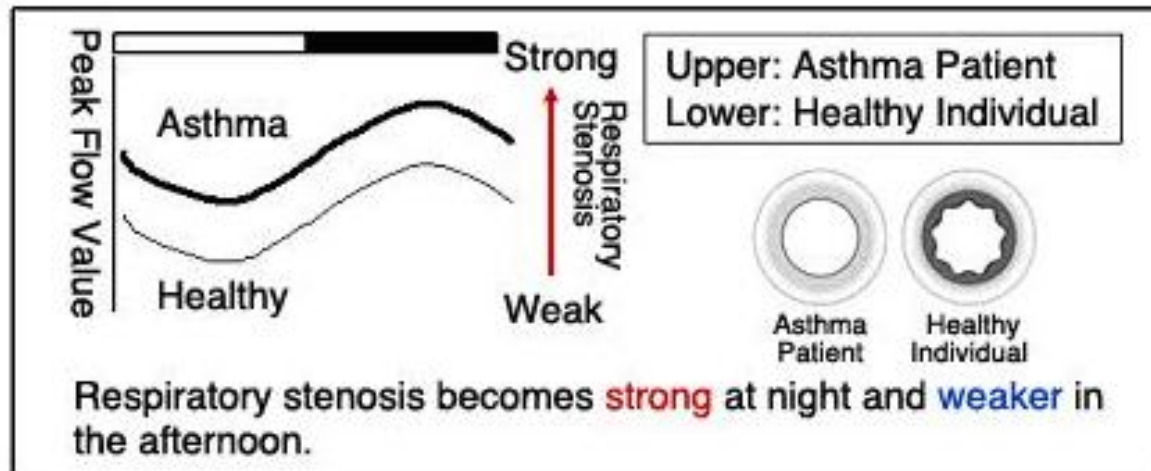
BMC Cardiovascular Disorders 2006, **6**:1 doi:10.1186/1471-22

Results

A minimal MI incidence between 03:00 and 07:00 h and the occurrence of a first maximum between 08:00 and 12:00 h and a second maximum between 15:00 and 22:00 h



Circadian Variation in Respiration



The Penh of a mouse is the index for respiratory stenosis. Mice are nocturnal, which causes the value to rise in the afternoon. Through destruction of the suprachiasmatic nucleus, which is the main body of the biological clock, biological rhythms are lost and respiratory stenosis occurs.

• • • •

Proving the existence of biological clock nervous centers
<http://www.yomiuri.co.jp>, April 20, 2009, by Shigenobu Shibata

Reversed circadian rhythms of heart rate variability and morning peak occurrence of sustained ventricular tachyarrhythmias in patients with implanted cardioverter defibrillator.

FRIES R, HEIN S, KNIG J.

Med Sci Monit 2002;8(11):CR751-6.

Medical Clinic, Internal Medicine III, Cardiology/Angiology, Saarland

University Clinics, Homburg/Saar, Germany. fries@med-in.uni-saarland.de

Abstract:

BACKGROUND: It is generally supposed that diurnal fluctuations of [heart rate variability](#) (HRV) are associated with diurnal variability of occurrence of sudden cardiac death, usually caused by tachyarrhythmias. To date, however, there have been no data comparing [circadian rhythms](#) of HRV and circadian variability of malignant [ventricular tachyarrhythmias](#) in the same patients. MATERIAL/METHODS: We studied 20 consecutive recipients of implantable cardioverter defibrillators in long-term follow-up, comparing the circadian rhythms of HRV in patients with and without typical morning peak occurrence of ventricular tachyarrhythmias. RESULTS: The HRV marker of vagus activity (RMSSD and HF power) displayed physiological circadian variability (highest values during sleep time, morning dip) only in patients without morning peak of arrhythmic events, and inverse circadian variability in patients with tachyarrhythmic morning peak. The variations in LF power and LF/HF ratio in both groups were not statistically significant, but with respect to the time interval between midnight and noon again showed inverse diurnal variation in patients with and without morning

Circadian rhythm of heart rate and heart rate variability

Circadian rhythm of heart rate variability

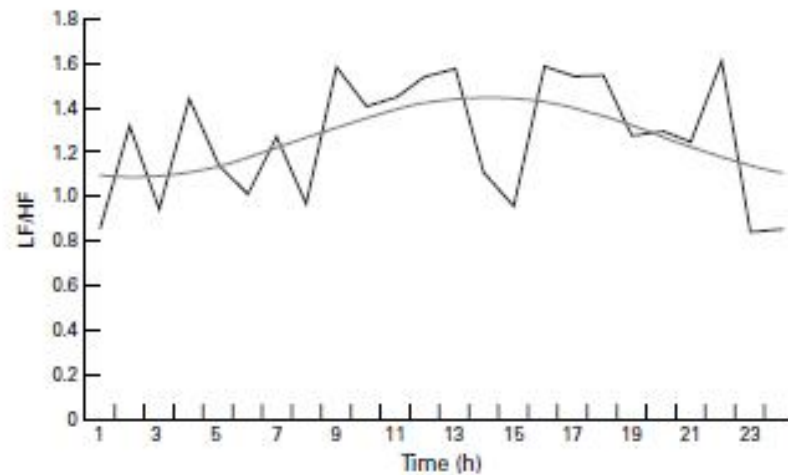


Figure 3 Estimating rhythm parameters by least squares fitting of cosine function to single series of observations. Example with 24 hour cosine function (continuous line), fitted to hourly values of LF:HF ratio in a 2 year old child. Note the decreased values of LF:HF during the afternoon nap.

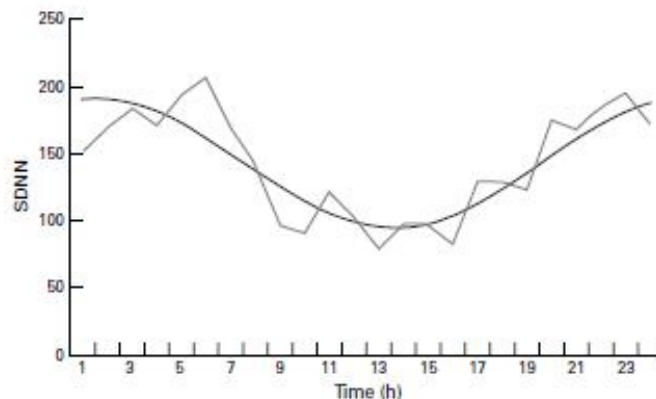


Figure 1 Estimating rhythm parameters by least squares fitting of cosine function to single series of observations. Example with 24 hour cosine function (continuous line), fitted to hourly values of SDNN in 10 year old children.

Abstract

Background—Measurements of heart rate variability (HRV) are increasingly used as markers of cardiac autonomic activity.

Aim—To examine circadian variation in heart rate and HRV in children.

Subjects—A total of 57 healthy infants and children, aged 2 months to 15 years, underwent ambulatory 24 hour Holter recording. Monitoring was also performed on five teenagers with diabetes mellitus and subclinical vagal neuropathy in order to identify the origin of the circadian variation in HRV.

Methods—The following variables were determined hourly: mean RR interval, four time domain (SDNN, SDNNi, rMSSD, and pNN50) and four frequency domain indices (very low, low and high frequency indices, low to high frequency ratio). A chronobiological analysis was made by cosinor method for each variable.

Results—A significant circadian variation in heart rate and HRV was present from late infancy or early childhood, characterised by a rise during sleep, except for the low to high frequency ratio that increased during daytime. The appearance of these circadian rhythms was associated with sleep maturation. Time of peak variability did not depend on age. Circadian variation was normal in patients with diabetes mellitus.

Conclusion—We have identified a circadian rhythm of heart rate and HRV in infants and children. Our data confirm a progressive maturation of the autonomic nervous system and support the hypothesis that the organisation of sleep, associated with sympathetic withdrawal, is responsible for these rhythms.

(Arch Dis Child 2000;83:179-182)

The loss of circadian heart rate variations in patients undergoing mitral valve replacement and Corridor procedure — comparison to heart transplant patients

D. B. Velimirovic^{a, *}, S. U. Pavlovic^a, P. Petrovic^a, A. Neskovic^b, M. Zivkovic^a and M. Bojic^b

^a Institute for Cardiovascular Diseases, Pacemaker Center, CCS, Koste Todorovica 8, 11000 Belgrade, Yugoslavia

^b Dedinje Institute for Cardiovascular Diseases, Belgrade, Yugoslavia

Accepted 8 August 2000. Available online 21 December 2000.

Abstract

We have presently demonstrated that when added to mitral valve replacement (MVR) the corridor procedure is 75% efficient in restoring and maintaining sinus rhythm in patients with chronic atrial fibrillation (AF), caused by rheumatic mitral valve disease, (follow up 13.9 months). In the same patient population, we observed that the typical day–night cycle heart rate (HR) variations were lost and our present study concentrates on this subject. Heart rate variability analysis based on 24-h Holter ECG recording (StrataScan 563 DelMar Avionics) or hospital discharge (12th–14th postoperative days) was performed in 3 patient groups: Group I: Patients with a Corridor procedure added to MVR (12 pts, m/f 10/2, mean age 47.3 ± 7.5 yr); Group II (control): with patients MVR performed through the left atrial approach, without additional antiarrhythmic procedures (10 pts, m/f 3/7 mean age 51.5 ± 6.7 yr), and Group III: heart transplant recipients (5 pts, mean age 46.4 ± 11.22 yr). We analyzed the hourly heart rate over 24-h period divided into three 8-h segments (07–14 h; 15–22 h and 23–06 h). Statistical comparison of mean hourly heart rate values was made between the three time periods of Holter monitoring. The Corridor procedure performed with mitral valve replacement resulted in conversion of sinus rhythm in 75% of patients (Group I), but postoperative heart rate variability analyses based on Holter monitoring disclosed that the mean heart rate was not statistically significantly different between the three 8-h segments of the day–night ($P > 0.05$). The same results were found in the group of patients after heart transplant ($P > 0.05$). In the second group (classical MVR), statistically significant differences in mean HR variation existed between the three 8-h intervals ($P < 0.05$), and although atrial fibrillation occurred postoperatively physiologic circadian heart rate variations were preserved.

Heart attacks and circadian rhythms (158kb)



Ian Pierce-Hayes

British Journal of Cardiac Nursing **4(9)**: 416 - 423 (Sep 2009)

Aims: This study has two main aims. First, to confirm a peak incidence of heart attacks (acute myocardial infarction or AMI) occurring in the early hours of the morning and second, to explore the links between acute myocardial infarction and circadian rhythms.

Circadian rhythms control a host of biochemical, biological and behavioural patterns in humans. There is an internal mechanism for circadian rhythms known as the biological clock and external factors such as the light/dark cycle that ensures that our internal clock is synchronized with the environment. **Methods:** This is a quantitative study collating data from patients attending a district general hospital with a diagnosis of ST-segment elevation MI as part of the Myocardial Ischaemia (formerly Infarction) National Audit Database (MINAP).

Results: The results of the study show that there is a significant peak in incidence of AMI in the morning hours between 6 am and 12 noon. This peak accounts for 34% of all patients presenting with AMI which is statistically significant ($P < 0.001$). The review of the literature suggests a link between the peak in incidence of AMI and circadian rhythms. **Conclusions:** An understanding of circadian rhythms is important to understand how patients with AMI and other acute coronary syndromes can be treated but also how to prevent their occurrence.

[Copyright notice](#)

Suppressed circadian heart rate dynamics in temporal lobe epilepsy

E Ronkainen, H Ansakorpi, H Huikuri, V Myllyla, J Isojarvi, and J Korpelainen

Department of Neurology, P.O.Box 5000, FIN-90014 University of Oulu, Finland. Email: eronkain@student.oulu.fi

Abstract

Objectives: To measure interictal circadian rhythm of heart rate (HR) variability in patients with temporal lobe epilepsy (TLE) using a 24 hour ECG recording.

Methods: Various conventional and dynamic fractal measures of HR variability were analysed in 17 patients with refractory TLE, 20 patients with well controlled TLE, and 37 healthy age and sex matched control subjects.

Results: The SD of all RR intervals ($p < 0.01$), the measured power spectral components of HR variability (low frequency power ($p < 0.01$), high frequency power ($p < 0.05$)), and the SD_1 ($p < 0.05$) and SD_2 ($p < 0.01$) Poincaré two dimensional vector analysis measurements were suppressed in the patients. This suppression was observed during both day and night time; however, it was more pronounced at night, and nocturnal increase in HR variability usually seen in the normal population could not be detected in the patients. The HR variability measures did not correlate with the duration of epilepsy, the age of the patients, or with the anti-epileptic drugs used.

Conclusion: TLE was associated with reduced HR variability, which was more pronounced during night than day, and the nocturnal increase in HR variability was abolished in patients with TLE. The alteration in autonomic regulation of HR variability was similar in patients with both refractory and well controlled TLE.

Circadian heart rate variability in patients with primary arterial hypertension

Authors: *Władysława Kolasirńska-Kloch, Agata Furgala, Tomasz Banach, Janusz Laskiewicz, Piotr J Thor*

Fulltext

Journal: *Przegląd lekarski*

INTRODUCTION: Abnormalities of autonomic nervous system function (ANS) exist in patients with hypertension and have been considered as one of the important factors in developing of essential hypertension. However the information about the effect of antihypertensive treatment (angiotensin-converting enzyme inhibitors--ACEI) on cardiac ANS activity is scarce. The main aim of our study was to evaluate circadian heart rate variability changes in primary hypertension treated with ACE inhibitors. **METHODS:** Fourteen patients with essential hypertension with night/day differences of mean blood pressure of more than 10% (dippers) aged 26 to 61 years (mean 52.9 +/- 9.2) and 14 healthy volunteers, 14 healthy volunteers were recruited and matched for age and gender. Ambulatory 24 hour arterial blood pressure measurement using HolCARD (Aspel, Poland) recorder with simultaneous ECG monitoring using the Mediarc-Premier IV Holter Monitoring System (DRG-International) undertaken in both groups of patients. The hypertensive patients were tested before and after one year of the enalapril treatment. The HRV analysis was performed according to a standard Fast Fourier Transformation (FFT). The time and spectral analysis parameters were compared within the examined groups of patients during day and night. **RESULTS:** The results obtained in the control group showed the great circadian fluctuations in sympathetic and parasympathetic activity. A simultaneous circadian HRV evaluation showed also significant increases in night RMSSD, TP, VLF, LF and HF mean values ($p < 0.05$) with significantly decreased night LF/HF ratio ($p < 0.05$) in comparison to the day time recordings. After one year of ACE inhibitors treatment, we noted the following circadian changes: Significant increase of RMSSD, pNN50 ($p < 0.05$), TP, VLF, LF and HF ($p < 0.05$) parameters with non-significant increases in LF/HF ratio during night recording. A comparison between daily HRV parameters, before and after 1 year of ACEI treatment, presented significant increases in pNN50 and RMSSD mean values ($p = 0.01$) and decreases in LF/HF ratio, with simultaneous withdrawal of spectral parameters. However, no significant changes in comparison of night HRV parameters before and after ACEI intake were observed. **CONCLUSIONS:** Our observations support an attenuation of night vagal activity as an important factor in the pathogenesis of essential hypertension. The lack of effect of ACEI treatment on circadian heart rate variability parameters in patients with essential hypertension, despite long-term normalisation of blood pressure, suggests persistent circadian cardiac autonomic dysfunction in the "dippers" subgroup of patients.

*Przegląd lekarski. 01/02/2002; 59(9):752-5.
ISSN: 0033-2240*

 I like this!

Circadian and ultradian rhythms in heart rate variability

Phyllis K. Stein,¹

1. Division of Cardiology, Washington University School of Medicine, St. Louis, MO 63110, USA

Peter P. Domitrovich,²

2. Division of Cardiology, Washington University School of Medicine, St. Louis, MO 63110, USA

Eric J. Lundequam,³

3. Division of Cardiology, Washington University School of Medicine, St. Louis, MO 63110, USA

Stephen P. Duntley,⁴


4. Department of Neurology, Washington University School of Medicine, St. Louis, MO 63110, USA

Kenneth E. Freedland,⁵

5. Department of Psychiatry, Washington University School of Medicine, St. Louis, MO 63110, USA

Robert M. Carney⁶

6. Department of Psychiatry, Washington University School of Medicine, St. Louis, MO 63110, USA

Corresponding author: Phyllis K. Stein, PhD, Washington University School of Medicine HRV Lab, 4625, Lindell Blvd, Suite 402, St. Louis, MO 63108, USA Phone: +1-314-286-1350 Fax: +1-314-286-1394 

Citation Information. Biomedizinische Technik. Volume 51, Issue 4, Pages 155–158, ISSN (Online) 1862-278X, ISSN (Print) 0013-5585, DOI: 10.1515/BMT.2006.026, 01/10/2006

Published Online: 25/10/2006

Abstract

Aim: Heart rate variability (HRV) patterns reflect the changing effect of sympathetic and parasympathetic modulation of the autonomic nervous system. While overall and circadian heart rate (HR) and HRV are well characterized by traditional measures, there is currently no method to measure ultradian cycles of HR and HRV.

Materials and methods: HR/HRV for each 2-min interval was calculated using normal-to-normal interbeat intervals from overnight polysomnographic ECGs in 113 subjects, aged 58±10 years (65 male, 48 female). HR, SDNN2, high-frequency power (HF) and the LF (low-frequency power)/HF ratio were plotted. A curve-fitting algorithm, developed in MatLab, identified cyclic patterns of HR/HRV and extracted parameters to characterize them. Results were compared for older vs. younger patients, males vs. females, with vs. without severe sleep apnea, and for the upper and lower half of sleep efficiency.

Results: Ultradian patterns for different HR/HRV indices had variable correspondences with each other and none could be considered surrogates. Differences were seen for all comparison groups, but no one marker was consistently different across comparisons.

Conclusion: Each HR/HRV parameter has its own rhythm, and the correspondence between these rhythms varies greatly across subjects. Quantification of ultradian patterns of HRV is feasible and could provide new insights into autonomic physiology.

INVITED REVIEWS

The circadian clock within the heart: potential influence on myocardial gene expression, metabolism, and function

Martin E. Young

United States Department of Agriculture/Agricultural Research Service Children's Nutrition Research Center, Department of Pediatrics, Baylor College of Medicine, Houston, Texas

It is becoming increasingly clear that the intrinsic properties of both the heart and vasculature exhibit dramatic oscillations over the course of the day. Diurnal variations in the responsiveness of the cardiovascular system to environmental stimuli are mediated by a complex interplay between extracellular (i.e., neurohumoral factors) and intracellular (i.e., circadian clock) influences. The intracellular circadian clock is composed of a series of transcriptional modulators that together allow the cell to perceive the time of day, thereby enabling preparation for an anticipated stimulus. These molecular timepieces have been characterized recently within both vascular smooth muscle cells and cardiomyocytes, giving rise to a multitude of hypotheses relating to the potential role(s) of the circadian clock as a modulator of physiological and pathophysiological cardiovascular events. For example, evidence strongly supports the hypothesis that the circadian clock within the heart modulates myocardial metabolism, which in turn facilitates anticipation of diurnal variations in workload, substrate availability, and/or the energy supply-to-demand ratio. The purpose of this review is therefore to summarize our current understanding of the molecular events governing diurnal variations in the intrinsic properties of the heart, with special emphasis on the intramyocardial circadian clock. Whether impairment of this molecular mechanism contributes toward cardiovascular disease associated with hypertension, diabetes mellitus, shift work, sleep apnea, and/or obesity will be discussed.

anticipation; cardiovascular; diurnal variations; zeitgeber

Categories: [Cardiovascular Diseases](#) [Circadian clock](#) [Circadian rhythm](#) [Heart Attack](#) [Internal body clock](#) [Time](#)

Internal Body Clock Contributes to Severity of Heart Attack, Says UAB Research

[International Scholarship](#)

PhD In BioMed Science & Engineering At Singapore's Top Research Agency

[Influenza A\(H1N1\)](#)

all on Influenza A(H1N1) on the Health-EU portal

Ads by Google

BIRMINGHAM, Ala. - The time of day can be an important factor in determining the amount of damage caused by a heart attack, according to [University of Alabama at Birmingham \(UAB\) Division of Cardiovascular Disease](#) research published online in the journal [Circulation Research](#).

Circadian clock is the name given to the internal body clock that regulates the 24-hour cycle of human and animal biological processes. UAB Associate Professor of Cardiovascular Disease Martin Young, Ph.D., and colleagues studying mouse models found that the time of day could have up to a three-and-a-half-fold impact on how much tissue dies during a heart attack, due to this internal body clock.

"In our mouse model, the most damage was shown to occur in the early morning, at the sleep-to-wake transition," Young said. "This is the same time of the day at which previous studies have shown more heart attacks occur in humans."

Young said it is widely accepted that time of day, week or season of the year influences cardiovascular health and disease. For example, heart attacks occur with greatest incidence early on a Monday morning, in fall and winter. It is thought this is because of fluctuations in posture, physical exertion, food consumption and body temperature over the course of the day. Young said he and his colleagues, including UAB Physiology and Biophysics graduate student David Durgan, looked at the internal body clock as a predictor of damage as a natural progression from this previous research.

no photo available

[Molecular Life Science](#)

Research-oriented MSc/PhD program in English in Bremen, Germany
www.Jacobs-University.de

Ads by Google

Comparison of Circadian Rhythm Characteristics of Blood Pressure and Heart Rate in Patients Before and After Elective Coronary Artery Bypass Surgery

Authors: Mert Ceyhan ^a; Serdar Günaydin ^b; Cem Yorgancıoğlu ^b; Yaman Zorlutuna ^b; Canan Uluoğlu ^a; Hakan Zengil ^a

Affiliations: ^a Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Gazi University, Ankara, Turkey

^b Department of Cardiovascular Surgery, Bayındır Hospital, Ankara, Turkey

DOI: 10.1081/CBI-120019342

Publication Frequency: 8 issues per year

Published in:  Chronobiology International, Volume 20, Issue 2 May 2003, pages 337 - 349

Subjects: Biological Rhythms; Physiology;

Formats available: HTML (English) : PDF (English)

Article Requests: [Order Reprints](#) : [Request Permissions](#)

In order to give pricing details we need to know your country. Please register and/or sign in to identify your country.

[Sign In](#) ⇨ [Online Sample](#) 

View Article:  [View Article \(PDF\)](#)  [View Article \(HTML\)](#)

Abstract

Coronary artery bypass grafting surgery (CABGS) is done to reperfuse the ischemic myocardium of coronary disease patients. This study was designed to analyze the circadian rhythm characteristics of blood pressure (BP) and heart rate (HR) of patients before and after CABGS. Fifty-one patients undergoing elective CABGS were studied; 21 patients received one, two and 18 three or more grafts. BP was monitored for 24h before and after CABGS while patients were recumbent in the hospital. Systolic (S) and diastolic (D) BP and HR were assessed every 30min. Of the 51 patients, 37 (73%) had nondipper 24h BP patterns (nocturnal decline in BP<10% of daytime mean level) in the preoperative baseline assessment. Peak and MESOR (rhythm-adjusted 24h mean) values of the circadian rhythm in SBP, DBP, and pulse pressure (PP) significantly declined following surgery, while HR and rate-pressure product (RPP=SBP×HR) markedly increased. The double amplitude (peak-to-trough variation) of the circadian rhythm in SBP and DBP was significantly reduced postoperatively, and of the rhythm in HR and RPP significantly increased. The slopes of the morning rise and evening dip in the 24h SBP profile were reduced significantly after bypass grafting. The corresponding slopes of the HR profile, in contrast, were markedly increased.

Keywords: Coronary artery bypass grafting; Circadian rhythm; Blood pressure; Heart rate; Rate-pressure product; Nondipper blood pressure 24h rhythm

[view references \(37\)](#)

Clock Genes Display Rhythmic Expression in Human Hearts

Authors: Valentin Leibetseder ^{ab}; Susanne Humpeler ^{ab}; Martin Svoboda ^a; Diethart Schmid ^a; Theresia Thalhammer ^a; Andreas Zuckermann ^c; Wolfgang Marktl ^{ab}; Cem Ekmekcioglu

Affiliations: ^a Center of Physiology and Pharmacology, University Vienna, Austria

^b Ludwig Boltzmann-Institut for Research of Physiologic Rhythms, Bad Tatzmannsdorf, Austria

^c Department of Surgery, Medical University Vienna, Austria

DOI: 10.1080/07420520902924939

Publication Frequency: 8 issues per year

Published in:  Chronobiology International, Volume 26, Issue 4 May 2009, pages 621 - 636

Subjects: Biological Rhythms; Physiology;

Formats available: HTML (English) : PDF (English)

Article Requests: [Order Reprints](#) : [Request Permissions](#)

In order to give pricing details we need to know your country. Please register and/or sign in to identify your country.

[Sign In](#) ⇨ [Online Sample](#) 

View Article:  [View Article \(PDF\)](#)  [View Article \(HTML\)](#)

Abstract

Thus far, clock genes in the **heart** have been described only in rodents, and alterations of these genes have been associated with various myocardial malfunctions. In this study, we analyzed the expression of clock genes in human hearts. Left papillary muscles of 16 patients with coronary **heart** disease, 39 subjects with cardiomyopathy, and 9 healthy donors (52 males and 12 females, mean age 55.7±11.2; 16-70 yrs) were obtained during orthotopic **heart** transplantation. We assessed the mRNA levels of *PER1*, *PER2*, *BMAL1*, and *CRY1* by real time PCR and analyzed their rhythmic expression by sliding means and Cosinor functions. Furthermore, we sought for differences between the three groups (by ANOVAs) for both the total 24 h period and separate time bins. All four clock genes were expressed in human hearts. The acrophases (circadian rhythm peak time) of the *PER* mRNAs occurred in the morning (*PER1*: 07:44 h [peak level 187% higher than trough, $p = .008$]; *PER2*: 09:42 h [peak 254% higher than trough, $p < .0001$], and *BMAL1* mRNA in the evening at 21:44 h [peak 438% higher than trough; $p < .0001$]). No differences were found in the rhythmic patterns between the three groups. No circadian rhythm was detected in *CRY1* mRNA in any group. *PER1*, *PER2*, and *BMAL1* mRNAs revealed clear circadian rhythms in the human **heart**, with their staging being in antiphase to those in rodents. The circadian amplitudes of the mRNA clock gene levels in **heart** tissue are more distinct than in any other human tissue so far investigated. The acrophase of the myocardial *PER* mRNAs and the trough of the myocardial *BMAL1* coincide to the time of day of most frequent myocardial incidents.

Keywords: Clock genes; PER1; PER2; BMAL1; CRY1; Coronary **heart** disease; Cardiomyopathy

[View references \(12\)](#)