



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ  
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ  
ΤΟΜΕΑΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ  
ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ  
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΔΗΜ. Α. ΣΙΔΕΡΗΣ

**ΣΧΕΣΗ ΔΟΚΙΜΑΣΙΑΣ ΚΟΠΩΣΗΣ ΚΑΙ  
ΚΟΙΛΙΑΚΩΝ ΕΚΤΟΠΩΝ ΡΥΘΜΩΝ**

**ΒΑΣΙΛΕΙΟΣ Γ. ΧΑΤΖΗΙΩΑΝΝΙΔΗΣ**  
ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΟΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 1999



ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ



026008345984





ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΤΟΜΕΑΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ

ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΔΗΜ. Α. ΣΙΔΕΡΗΣ

*Συμφωνημένα  
αποτελέσματα*

**ΣΧΕΣΗ ΔΟΚΙΜΑΣΙΑΣ ΚΟΠΩΣΗΣ ΚΑΙ  
ΚΟΙΛΙΑΚΩΝ ΕΚΤΟΠΩΝ ΡΥΘΜΩΝ**

**ΒΑΣΙΛΕΙΟΣ Γ. ΧΑΤΖΗΙΩΑΝΝΙΔΗΣ**  
ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΟΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 1999



**“ Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από την Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα ”**

(Νόμος 5343/32, άρθρο 202, παράγραφος 2)



## ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

**1. Επιβλέπων :** Δημήτριος Α. Σιδεράς  
Καθηγητής Καρδιολογίας  
Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

**2. Μωϋσής Ελισάφ**  
Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας  
Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

**3. Ιωάννης Γουδέβενος**  
Επίκουρος Καθηγητής Καρδιολογίας  
Πανεπιστημίου Ιωαννίνων



## ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

**1. Δημήτριος Α. Σιδερής**  
Καθηγητής Καρδιολογίας  
Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

**2. Νικόλαος Παυλίδης**  
Καθηγητής Παθολογίας-Ογκολογίας  
Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

**3. Κωνσταντίνος Σιαμόπουλος**  
Καθηγητής Παθολογίας- Νεφρολογίας  
Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

**4. Αλέξανδρος Δρόσος**  
Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας – Ρευματολογίας  
Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

**5. Μωϋσής Ελισάφ**  
Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας  
Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

**6. Ιωάννης Γουδέβενος**  
Επίκουρος Καθηγητής Καρδιολογίας  
Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

**7. Λάμπρος Μιχάλης**  
Λέκτορας Καρδιολογίας  
Πανεπιστημίου Ιωαννίνων



Στον Καθηγητή μου  
Δημήτριο Α. Σιδερά με αγάπη,  
σεβασμό, εκτίμηση και  
ευγνωμοσύνη.



Στη Βιβλή

Στο Γιώργο

Στο Γιώργο





Η παρουσία της προέλασης μελέτης επέτρεψε σε μεγάλο βαθμό στην επιμέλεια Δ. Σιδέρη που όχι μόνο μου έδωσε την γνήσια μάχη αναθέσει τη σύνταξη των προτάσεων θύματος που αποτιμά το αείδον έργο ζωής, αλλά με επιμονή και υπέρβαση προσπάθειας με τις σε όλα τα στάδια Του εκφράζω τη βαθιά ευγνωμοσύνη μου.

Εκφράζω επίσης τις ειλικρινείς ευχαριστίες μου στην Επιτροπή Καθηγητών του Παιδείας και στον Αναπληρωτή Καθηγητή Μ. Ελκίνα, για την πολύτιμη βοήθεια που επέδωξαν στην ολοκλήρωση της μελέτης.

Επίσης ευχαριστώ θερμά τον επιμελητή Α (Διεύθυνση) της Κρατικής Βιβλιοθήκης του Παιδείας Χατζηκώστα) Κ. Σιόγκα για τη σημαντική βοήθεια που μου επέδωξε στο στάδιο της σύνταξης.

Επίσης ευχαριστώ θερμά στην προϊστάμενη της Κρατικής Βιβλιοθήκης Αλεξάνδρας, κυρία Ελένη Ε. Γιάννη, Ε. Γκαλιτσιώτου, Β. Μοση, Α. Σιόγκα, και τον Κ. Σιόγκα (Κρατική), για την πολύτιμη βοήθεια τους στη διεξαγωγή των εργασιών κώπωσης.

Τέλος θέλω να ευχαριστήσω τους εργαζόμενους στο Εθνικό Παιδαγωγικό Ινστιτούτο του Π.Π.Ε.Π. για τη συνεργασία τους στη μελέτη των προτάσεων και στην ολοκλήρωση της μελέτης.

Στους Γονείς μου



Η εκπόνηση της παρούσας μελέτης οφείλεται σε μεγάλο βαθμό στον καθηγητή Δ. Σιδερή που όχι μόνο μου έκανε την τιμή να μου αναθέσει τη συνέχιση ενός ερευνητικού θέματος που αποτελεί γι αυτόν έργο ζωής, αλλά με επιμονή και υπομονή συνέβαλε στην πραγμάτωσή της σε όλα τα στάδια. Του εκφράζω τη βαθιά ευγνωμοσύνη μου.

Εκφράζω επίσης τις ειλικρινείς ευχαριστίες μου στον Επίκουρο Καθηγητή Ι. Γουδέβενο και στον Αναπληρωτή Καθηγητή Μ. Ελισάφ, για την πολύτιμη βοήθειά τους στην ολοκλήρωση της μελέτης.

Επίσης ευχαριστώ θερμά τον επιμελητή Α (διευθυντή τώρα της Καρδιολογικής κλινικής του Νοσοκομείου Χατζηκώστα) Κ. Σιόγκα για τη σημαντική βοήθειά του στο αρχικό στάδιο της μελέτης.

Εξαιρετικές ευχαριστίες οφείλω στην προϊσταμένη της Καρδιολογικής Κλινικής Σ. Αλεξίου και τις νοσηλεύτριες Ε. Γιάγκου, Ε. Γνωστοπούλου, Β. Μάκη, Α. Στέφου, καθώς και τον Κ. Ιακωβίδη (νοσηλεύτη), για την πολύτιμη βοήθειά τους στη διενέργεια των δοκιμασιών κόπωσης.

Τέλος, θέλω να ευχαριστήσω τους εργαζόμενους στο Βιοχημικό Εργαστήριο του Π.Π.Γ.Ν.Ιωαννίνων για τη συνεργασία τους στη μέτρηση των ηλεκτρολυτών, στους ασθενείς της μελέτης.

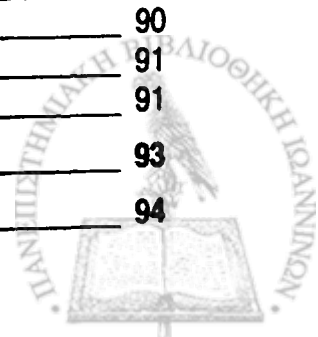


## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

<b>ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</b>	<b>17</b>
<b>ΕΙΣΑΓΩΓΗ</b>	<b>19</b>
<b>ΡΥΘΜΙΣΤΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΤΟΥ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ</b>	<b>21</b>
Αρτηριακή πίεση και αγγειοκινητικός τόνος	21
Η επίδραση των νευρικών ώσεων στην καρδιά	22
Η επίδραση του κεντρικού νευρικού συστήματος	22
Οι μηχανοϋποδοχείς των συστηματικών αρτηριών	24
Άλλοι υποδοχείς	24
<b>Η ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗ ΤΟΥ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΚΑΙ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΣΤΗΝ ΑΣΚΗΣΗ</b>	<b>26</b>
Προφόρτιο και όγκος παλμού	26
Όγκος παλμού και εξάσκηση	27
Συσπαστικότητα	27
Η επίδραση της μυϊκής μάζας	28
Καρδιακή συχνότητα	28
Επίδραση της ηλικίας	29
Η επίδραση του φύλου	29
<b>ΕΞΟΚΑΡΔΙΑΚΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΤΗΣ ΑΣΚΗΣΗΣ</b>	<b>31</b>
Ανταπόκριση του αυτόνομου νευρικού συστήματος	31
Αίμα και πλάσμα	31
Λιπίδια	32
Πήξη του αίματος	32
Ινωδύλωση	33
Θερμορύθμιση	33
Ανακατανομή της αιματικής ροής	34
Νεφρική λειτουργία	34
Λειτουργία του γαστρεντερικού συστήματος	34
Μύες	35
Μεταβολικό κόστος της συστολής	35
Χρήση ενεργειακών υποστρωμάτων στους ασκούμενους μύες	35
Ενεργειακό κόστος της άσκησης : Το βάδισμα σε σχέση με το τρέξιμο	35
Σταθερή κατάσταση και χρέος οξυγόνου	36
Υδατάνθρακες	36
Πρωτεΐνες	37
Λίπη	37
Ορμονικές μεταβολές κατά την κόπωση	38
<b>ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΑΡΡΥΘΜΙΩΝ</b>	<b>39</b>
Διαταραχές παραγωγής του ερεθίσματος	40
Φυσιολογικός Αυτοματισμός	40
Αρρυθμίες που προκαλούνται από φυσιολογικό αυτοματισμό	40
Παθολογικός αυτοματισμός	41
Πυροδοτούμενη δραστηριότητα	42
Διαταραχές αγωγής του ερεθίσματος	43
Μονοδρομικός αποκλεισμός και επανείσοδος	43
Μικτές διαταραχές παραγωγής και μετάδοσης	43



Παρασυστολία	43
Μηχανοηλεκτρική Σύζευξη	44
<b>ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΡΥΘΜΟΥ ΚΑΙ ΑΓΩΓΗΣ ΣΤΗ ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ ΚΟΠΩΣΗΣ</b>	<b>47</b>
Σύνδρομο νοσούντος φλεβοκόμβου (Χρονότροπη ανεπάρκεια)	47
Υπερκοιλιακές αρρυθμίες	47
Κολπικές έκτακτες συστολές	48
Κολπική μαρμαρυγή ή ππερυγισμός	48
<b>Κοιλιακές αρρυθμίες</b>	<b>49</b>
Κοιλιακές έκτακτες συστολές σε ηρεμία	49
Κοιλιακές αρρυθμίες στην κόπωση	50
Κοιλιακές έκτακτες συστολές (ΚΕΣ) σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο	51
Κατάργηση των αρρυθμιών με την άσκηση	51
Κοιλιακές έκτακτες συστολές (ΚΕΣ) κατά την ανάνηψη	52
Κοιλιακή Ταχυκαρδία (ΚΤ)	52
Εμμένουσα κοιλιακή ταχυκαρδία στην άσκηση	53
Η δοκιμασία κόπωσης στην αξιολόγηση της αυτόματης κοιλιακής ταχυκαρδίας	53
Η αναπαραγωγή του κοιλιακού έκτοπου ρυθμού	54
<b>Διαταραχές αγωγής</b>	<b>54</b>
Πρώτου βαθμού κολποκοιλιακός αποκλεισμός	55
Δευτέρου βαθμού κολποκοιλιακός αποκλεισμός	55
Δεσμιδικός Αποκλεισμός	55
Αριστερός πρόσθιος ημισκελικός αποκλεισμός	55
Αριστερός οπίσθιος ημισκελικός αποκλεισμός	56
Συχνεξάρτητος αποκλεισμός σκέλους	56
Αποκλεισμός δεξιού σκέλους (RBBB)	56
Αποκλεισμός αριστερού σκέλους	57
Τρίτου βαθμού κολποκοιλιακός αποκλεισμός	57
Σύνδρομο προδιέγερσης (σύνδρομο WPW)	57
<b>ΣΥΝΟΨΗ</b>	<b>59</b>
<b>ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</b>	<b>61</b>
<b>ΥΛΙΚΟ</b>	<b>62</b>
Κριτήρια επιλογής	63
Κριτήρια αποκλεισμού	63
<b>ΜΕΘΟΔΟΣ</b>	<b>66</b>
Δοκιμασία κόπωσης	66
Μετρήσεις	67
Ανάλυση των ευρημάτων	67
<b>ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ</b>	<b>70</b>
<b>ΣΥΖΗΤΗΣΗ</b>	<b>85</b>
Κύρια ευρήματα	85
Σύγκριση με άλλες μελέτες	86
Κλινική σημασία	90
Περιορισμοί μελέτης	91
Συμπεράσματα	91
<b>ΠΕΡΙΛΗΨΗ</b>	<b>93</b>
<b>SUMMARY</b>	<b>94</b>



**ΕΙΣΑΓΩΓΗ**

Η παρούσα περιγραφή αφορά στην κατάσταση της οικονομίας της χώρας...

Οι μεταβολές στην κατάσταση έχουν επηρεάσει σημαντικά την οικονομία...

**ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

Η οικονομία της χώρας παρουσιάζει σημαντικές μεταβολές... Η παραγωγή...

Η κατάσταση της οικονομίας είναι...

Τα στοιχεία αυτά...





αδιευκρίνιστη. Είναι όμως γνωστό από πειραματικές και κλινικές μελέτες, ότι ή οξεία φόρτιση πίεσης της αριστερής ή της δεξιάς κοιλίας, ανεξάρτητα από τις ηλεκτροφυσιολογικές μεταβολές που προκαλεί, ευνοεί την ανάπτυξη κοιλιακών αρρυθμιών, ενώ αντίθετα η μείωση της αρτηριακής πίεσης ασκεί αντιαρρυθμική δράση.<sup>14,15,16</sup>

Κατά τη δοκιμασία κόπωσης αυξάνει η συστολική αρτηριακή πίεση που σημαίνει αυξημένη φόρτιση πίεσης της αριστεράς κοιλίας και επομένως ασκεί αρρυθμιογόνο δράση, καθώς επίσης και η καρδιακή συχνότητα. Η αύξηση της καρδιακής συχνότητας δρα αντιαρρυθμικά προκαλώντας καταστολή από υπερκέρραση, καθώς και ελαττωμένο αυτοματισμό στο σύστημα του Purkinje λόγω της γρήγορης διέγερσης.<sup>17</sup> Η επικράτηση της μιας ή της άλλης δράσης στις διάφορες φάσεις της δοκιμασίας κόπωσης θα μπορούσε να συμβάλει στην εμφάνιση - επιδείνωση ή στην εξαφάνιση - βελτίωση κοιλιακών αρρυθμιών αντίστοιχα.

Παρακάτω θα εξετασθούν οι ρυθμιστικοί μηχανισμοί του κυκλοφορικού συστήματος, και πως επιδρά η άσκηση στο καρδιαγγειακό, στο αναπνευστικό και στα λοιπά συστήματα. Θα εξετασθούν επίσης οι μηχανισμοί των καρδιακών αρρυθμιών και η σχέση κόπωσης και καρδιακών αρρυθμιών. Όπως θα φανεί, η σχέση άσκησης και αρρυθμιών παρουσιάζει αρκετά κενά.

**Σκοπός** της προτεινόμενης μελέτης είναι να ελέγξει αν:

- Η αλληλεπίδραση σχετικών αυξήσεων της πίεσης και καρδιακής συχνότητας επηρεάζει τη φάση της δοκιμασίας κόπωσης, στην οποία εμφανίζονται κοιλιακές αρρυθμίες.
- Η αντιυπερτασική αγωγή προλαβαίνει την αρρυθμιογόνο δράση της δοκιμασίας κόπωσης.



## ΡΥΘΜΙΣΤΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΤΟΥ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

### Αρτηριακή πίεση και αγγειοκινητικός τόνος

Η πίεση του αίματος στην αορτή εξαρτάται από την καρδιακή παροχή και την εμπέδηση (ή συνθετες αντιστάσεις). Με τη σειρά της, η καρδιακή παροχή επηρεάζεται από τον όγκο αίματος και η εμπέδηση από την ελαστικότητα των μεγάλων αγγείων, τη γλοιότητα του αίματος και τις αντιστάσεις των αρτηριδίων. Πρακτικά η ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης γίνεται μέσω μεταβολών της καρδιακής παροχής και των περιφερικών αντιστάσεων, που μπορούν να μεταβάλλονται σε μικρό χρονικό διάστημα.<sup>18</sup>

Οι λείες μυϊκές ίνες των αρτηριολίων και των φλεβών δέχονται νευρικές ώσεις, που διατηρούν τον αυλό των αγγείων περισσότερο ή λιγότερο σε σύσπαση. Αυτός ο αγγειοκινητικός τόνος επιτυγχάνεται με τις αγγειοσυσπαστικές ίνες του συμπαθητικού, που προέρχονται από την αγγειοκινητική περιοχή του προμήκη μυελού. Η ουσία διαβιβαστής είναι η νορεπινεφρίνη. Η διέγερση των α-υποδοχέων, που είναι κατανεμημένοι στο αγγειακό δένδρο, οδηγεί σε σύσπαση των αγγείων. Η διέγερση των β-υποδοχέων από την επινεφρίνη προκαλεί χάλαση των λείων μυϊκών ινών. Οι αγγειοκινητικές ίνες νευρώνουν κυρίως τα σπλάχνα και το δέρμα και πολύ λιγότερο την καρδιά και τον εγκέφαλο. Οι λείες μυϊκές ίνες στα προτριχοειδή αγγεία μπορούν να εμφανίζουν αυτόματες ρυθμικές συστολές, δημιουργώντας ένα βασικό αγγειακό τόνο. Η ενδοαγγειακή πίεση μπορεί να λειτουργεί ως διεγερτικός παράγοντας με τις λείες μυϊκές ίνες των πιο μικρών σε διάμετρο αγγείων να λειτουργούν ως υποδοχείς τάσης και να διεγείρουν και τα γειτονικά κύτταρα να συσταλούν.<sup>19,20</sup> Ο αγγειοκινητικός τόνος επομένως καθορίζει τις περιφερικές αγγειακές αντιστάσεις στη ροή του αίματος. Ο βαθμός της συστολής των λείων μυϊκών κυττάρων στα αρτηρίδια έχει ιδιαίτερη σημασία τόσο για την τοπική ροή αίματος όσο και για τις συνολικές αντιστάσεις. Σε μερικούς ιστούς (π.χ μύες) ο τόνος αυτός είναι κατά ένα μέρος αυτόματος, διότι οι λείες μυϊκές ίνες των αγγείων συσπώνται από τη μηχανική τάση που προκαλείται από την αύξηση της ενδοαυλικής πίεσης, αλλά συμμετέχει και το συμπαθητικό νευρικό σύστημα. Σε άλλες περιοχές (π.χ. στο δέρμα) ο αγγειοκινητικός τόνος προέρχεται κυρίως από το συμπαθητικό.

Η αγγειοδιαστολή εμφανίζεται μετά από τοπική ή κεντρική αναστολή του συμπαθητικού τόνου. Οι αυτόματα ενεργοποιούμενοι μηχανοϋποδοχείς στα προτριχοειδή αγγεία μπορεί να προκαλέσουν αγγειοσύσπαση. Με την επακόλουθη ελάττωση της τριχοειδικής ροής, οι συγκεντρώσεις των προϊόντων μεταβολισμού των ιστών αυξάνονται και ασκούν αγγειοδιασταλτική επίδραση στο μηχανισμό του σφιγκτήρα. Στη συνέχεια οι





μηχανοϋποδοχείς επαναδραστηριοποιούνται, προκαλώντας εκ νέου σύσπαση των προτριχοειδών.<sup>21</sup>

### **Η επίδραση των νευρικών ώσεων στην καρδιά**

Η καρδιά έχει το δικό της βηματοδότη, το φλεβόκομβο, ο οποίος παράγει περίπου 110 παλμούς/λεπτό χωρίς την επίδραση του νευρικού συστήματος.<sup>22</sup> Συνήθως όμως, βρίσκεται υπό την επίδραση νευρικής δραστηριότητας και σε περίοδο ηρεμίας επικρατούν οι νευρικές ώσεις, που αναστέλλουν το φλεβόκομβο. Οι νευρικές ώσεις, που προέρχονται τόσο από το συμπαθητικό όσο και το παρασυμπαθητικό, μπορούν να επηρεάζουν την καρδιακή συχνότητα. Η παρασυμπαθητική δραστηριότητα, η οποία προέρχεται από ένα καρδιοανασταλτικό κέντρο, εκδηλώνεται μέσω του πνευμονογαστρικού νεύρου (και της ακετυλχολίνης) και προκαλεί βραδυκαρδία. Οι ώσεις των συμπαθητικών νευρικών απολήξεων (μέσω επινεφρίνης) μπορούν να προκαλέσουν ταχυκαρδία. Σε ηρεμία, είναι μεγαλύτερη η επίδραση του παρασυμπαθητικού τόνου.<sup>22</sup> Υπάρχουν ενδείξεις ότι η ελάτπωση της καρδιακής συχνότητας που παρατηρείται μετά από μια περίοδο άσκησης, προκαλείται από αύξηση του παρασυμπαθητικού και ελάτπωση του συμπαθητικού τόνου.<sup>23</sup> Η συμπαθητική διέγερση αυξάνει τη δύναμη συστολής των καρδιακών μυϊκών ινών, αλλά η επίδραση της στον αγγειοκινητικό τόνο των αγγείων της καρδιάς είναι μάλλον ασήμαντη.

### **Η επίδραση του κεντρικού νευρικού συστήματος**

Στο εγκεφαλικό στέλεχος και ιδιαίτερα στον προμήκη μυελό υπάρχει η αγγειοκινητική περιοχή, η οποία διαιρείται σε ένα αγγειοσυσπαστικό κέντρο και ένα αγγειοκατασταλτικό κέντρο. Το αγγειοκατασταλτικό κέντρο εκφράζει τη λειτουργία του, αναστέλλοντας τη συμπαθητική εκφόρτιση.

Στο συμπαθητικό σύστημα υπάγονται δύο κατηγορίες νευρώνων, οι αδρενεργικοί, οι οποίοι χρησιμοποιούν για την ενεργοποίησή τους προγαγγλιακά ακετυλχολίνη και εκκρίνουν νορεπινεφρίνη, και οι σεροτονινεργικοί που εκκρίνουν σεροτονίνη. Η ισορροπία μεταξύ των δύο συστημάτων ρυθμίζει κατά κύριο λόγο τον αγγειοκινητικό τόνο, αυξάνοντας ή ελαττώνοντας τις ώσεις στις νευρικές ίνες του συμπαθητικού, που εκφύονται από τη σπονδυλική στήλη.<sup>24</sup>

Η αδρενεργική νευρική δραστηριότητα μέσω των α υποδοχέων προκαλεί αγγειοσύσπαση σε όλα τα αγγεία. Επίσης μέσω των β υποδοχέων αυξάνει την καρδιακή συχνότητα και τη συσπαστικότητα. Οι πυρήνες του παρασυμπαθητικού, που βρίσκονται και αυτοί στο εγκεφαλικό στέλεχος ανταγωνίζονται τη δράση του συμπαθητικού. Οι παρασυμπαθητικές ίνες τους, καταλήγουν στα λεία μυϊκά κύτταρα, αλλά το άμεσο

αγγειοδιασταλτικό αποτέλεσμα είναι ασθενές. Η νευροδιαβιβαστική ουσία, η ακετυλχολίνη, ελαττώνει την καρδιακή συχνότητα, προκαλώντας αναστολή του φλεβόκομβου και του κοιλποκοιλιακού κόμβου (μέσω υπερπόλωσης). Υπάρχει μια ενδιαφέρουσα αλληλεπίδραση μεταξύ του συμπαθητικού και παρασυμπαθητικού συστήματος στα όργανα, τα οποία νευρώνουν από κοινού. Η παρουσία ακετυλχολίνης στις προσυναπτικές απολήξεις από τις συμπαθητικές ίνες αυξάνει την απελευθέρωση νορεπινεφρίνης. Αντιστρόφως, οι κατεχολαμίνες μπορεί να ελαττώσουν την απελευθέρωση της ακετυλχολίνης. Αυτό γίνεται μέσω α-αδρενεργικών υποδοχέων στην προσυναπτική περιοχή των παρασυμπαθητικών νευρικών ινών. Επίσης, η υψηλή συγκέντρωση νορεπινεφρίνης, που έχει απελευθερωθεί στη συναπτική σχισμή από μια αδρενεργική ίνα, περιορίζει την περαιτέρω απελευθέρωση νορεπινεφρίνης μέσω α-υποδοχέων από την προσυναπτική νευρική απόληξη (αρνητικός παλίνδρομος μηχανισμός).<sup>25</sup>

Ο νευρογενής αγγειοκινητικός τόνος των αιμοφόρων αγγείων προέρχεται βασικά από το εγκεφαλικό στέλεχος. Ωστόσο, και σε υψηλότερα επίπεδα του κεντρικού νευρικού συστήματος, ιδιαίτερα στον εγκεφαλικό φλοιό και στο διεγκέφαλο, υπάρχουν περιοχές που ασκούν καρδιοαγγειακή επίδραση. Αν και αυτά τα υψηλότερα κέντρα δεν συμβάλλουν στο συνεχή αγγειοκινητικό τόνο, πολλές ρυθμίσεις γίνονται πρωταρχικά από επίπεδα άνω των προμηκικών κέντρων.<sup>26</sup> Ιδιαίτερο ενδιαφέρον εμφανίζουν οι συμπαθητικές χολινεργικές αγγειοδιασταλτικές ίνες.<sup>19</sup> Αυτές προέρχονται από τον κινητικό πυρήνα και ακολούθως διέρχονται από τον πρόσθιο υποθάλαμο και το μεσεγκέφαλο. Οι ίνες αυτές στη συνέχεια παρακάμπτουν τα προμηκικά καρδιοαγγειακά κέντρα και προχωρούν στα πλάγια σπονδυλικά κέρατα και στην κοινή τελική συμπαθητική οδό. Όταν διεγερθούν, μπορούν να ενεργοποιηθούν σε συνεργασία με αγγειοσυσπαστικές ίνες. Το αποτέλεσμα, που προκύπτει από τη συνδυασμένη δράση των ινών αυτών, είναι αγγειοδιαστολή στα προτριχοειδή των αγγείων αντίστασης στους σκελετικούς μύες, και αγγειοσύσπασση στα κοιλιακά σπλάχνα και στο δέρμα. Ακόμη και με μια μικρή αλλαγή στην αρτηριακή πίεση, ο παραπάνω συνδυασμός μπορεί να προκαλέσει αξιοσημείωτη και στιγμιαία ανακατανομή της καρδιακής παροχής από τα σπλάχνα προς τους σκελετικούς μύες. Ταυτόχρονα, επιταχυντικές ίνες που οδεύουν προς την καρδιά, μπορούν επίσης να διεγερθούν και ο μυελός των επινεφριδίων να προκαλέσει αύξηση της επινεφρίνης. Αυτή η ορμόνη προκαλεί διαστολή στα αγγεία αντίστασης των σκελετικών μυών και διεγείρει τα λεία μυϊκά κύτταρα των αγγείων χωρητικότητας. Η νορεπινεφρίνη ωστόσο προκαλεί σύσπασση τόσο στα αγγεία αντίστασης όσο και στα αγγεία χωρητικότητας.



### Οι μηχανοϋποδοχείς των συστηματικών αρτηριών

Υπάρχουν σημαντικές προσαγωγές ίνες, οι οποίες προέρχονται από μηχανοϋποδοχείς, που βρίσκονται στα αιμοφόρα αγγεία και στην καρδιά. Οι υποδοχείς των συστηματικών αρτηριών εντοπίζονται στο αορτικό τόξο, τη δεξιά υποκλείδια αρτηρία και την κοινή καρωτίδα.<sup>27,28</sup> Η μηχανική παραμόρφωση των αγγειακών τοιχωμάτων είναι το φυσιολογικό ερέθισμα των υποδοχέων αυτών και ανταποκρίνονται στην ταχύτητα αύξησης της αρτηριακής πίεσης καθώς και στο εύρος σφυγμού.

Οι υποδοχείς αυτοί είναι στην πραγματικότητα υποδοχείς τάσης, και η πίεση από μόνη της δεν είναι το κατάλληλο ερέθισμα. Ωστόσο, μια αύξηση στην ενδοαρτηριακή πίεση εκτείνει το αγγείο και διεγείρει έτσι τους υποδοχείς τάσης. Οι υποδοχείς με τη σειρά τους ανταποκρίνονται μεταφέροντας το αντίστοιχο ερέθισμα στο ΚΝΣ. Εάν το τοίχωμα του αγγείου, όπου βρίσκονται οι τασεοϋποδοχείς, χάσει μέρος από την διατασιμότητά του, είτε λόγω αυξημένης δραστηριότητας των λείων μυϊκών κυττάρων στο τοίχωμα, είτε λόγω δομικών αλλοιώσεων (π.χ λόγω υπέρτασης), μία συγκεκριμένη πίεση θα προκαλούσε μικρότερη παραμόρφωση των υποδοχέων τάσης. Έτσι το ερέθισμα που θα μετέδιδαν προς το ΚΝΣ θα ήταν μικρότερης έντασης. Οι τασεοϋποδοχείς μπορούν να αναφέρουν μια πτώση καθώς και μια αύξηση της πίεσης του αίματος στα καρδιοαγγειακά κέντρα, κυρίως στην αγγειοκινητική περιοχή του προμήκη. Σε ηρεμία οι τασεοϋποδοχείς ασκούν αναχαιτιστική επιρροή στο καρδιοαγγειακό σύστημα, προκαλώντας ανταντακλαστική βραδυκαρδία και αναστολή του προμηκικού αγγειοκινητικού κέντρου.<sup>29</sup>

### Άλλοι υποδοχείς

Στα τοιχώματα της πνευμονικής αρτηρίας υπάρχουν μηχανοϋποδοχείς με ανταντακλαστικά αποτελέσματα στη συστηματική κυκλοφορία και στην καρδιά παρόμοια με αυτά που προκαλούνται από τους μηχανοϋποδοχείς των αρτηριών της συστηματικής κυκλοφορίας. Μια τρίτη ομάδα μηχανοϋποδοχέων βρίσκεται στα τοιχώματα των κόλπων και των κοιλιών της καρδιάς. Όταν αυτοί διεγερθούν προκαλούν ανταντακλαστικά αγγειοδιαστολή, βραδυκαρδία και συστηματική υπόταση με αποτέλεσμα το φορτίο στην καρδιά να ελαττώνεται. Εξαιρεση αποτελούν μερικοί «χαμηλής πίεσης» υποδοχείς στον κόλπο, που όταν διεγείρονται επιταχύνουν ανταντακλαστικά την καρδιά, και είναι πιθανά υπεύθυνοι για το ανταντακλαστικό Bainbridge. Οι υποδοχείς τάσης επίσης χρησιμεύουν σαν ένας αισθητήριος μηχανισμός, μέσω του οποίου ρυθμίζεται ανταντακλαστικά ο όγκος αίματος, μεταβάλλοντας την αποβολή ούρων.<sup>19</sup> Ο όγκος πλήρωσης του καρδιακού κόλπου, ο οποίος σχετίζεται με τον κυκλοφορούντα ή θωρακικό όγκο αίματος, είναι πιθανό να αποτελεί και το κατάλληλο

ερέθισμα. Η μεταβολή στην παραγωγή της αντιδιουρητικής ορμόνης από την υπόφυση είναι το αποτέλεσμα.

Εκτός από τους παραπάνω υποδοχείς υπάρχουν και οι χημειούποδοχείς στα καρωτιδικά και τα αορτικά σωμάτια. Αυτοί διεγείρονται από τη χαμηλή τάση του οξυγόνου στο αίμα και επηρεάζουν όχι μόνο την αναπνοή αλλά έμμεσα και την κυκλοφορία. Σε πειράματα που έχουν γίνει σε σκύλους οι οποίοι ανέπνεαν με τεχνητή αναπνοή, η διέγερση των χημειούποδοχέων από την υποξία προκάλεσε αύξηση της συμπαθητικής αγγειοσυσπαστικής εκφόρτισης, βραδυκαρδία και ελάττωση της καρδιακής παροχής.<sup>30</sup> Αντίθετα, όταν τα πειραματόζωα είχαν δική τους αναπνοή, η υποξία προκάλεσε ταχυκαρδία, πιθανά δευτεροπαθώς λόγω της υπέρπνοιας, οδηγώντας στο συμπέρασμα ότι η ταχυκαρδία που παρατηρείται στη συστηματική υποξία δεν οφείλεται στους χημειούποδοχείς. Φυλογενετικά οι χημειούποδοχείς μπορεί να αποτελούν ένα πολύ αρχαίο μηχανισμό υποδοχέων, που είχε πολύ μεγάλη σημασία για τα αμφίβια ζώα. Οι υποδοχείς αυτοί πιθανά ανέλαβαν νέο ρόλο όταν τα ζώα αυτά εγκατέλειψαν το νερό. Συνοπτικά, μπορεί να λεχθεί, ότι η διέγερση των αρτηριακών υποδοχέων τάσης αναστέλλει τη συμπαθητική εκφόρτιση, ενώ η ενεργοποίηση των χημειούποδοχέων την αυξάνει. Και οι δύο κατηγορίες υποδοχέων πάντως διεγείρουν το παρασυμπαθητικό καρδιοανασταλτικό κέντρο.<sup>31</sup>



## Η ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗ ΤΟΥ ΚΑΡΔΙΟΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΚΑΙ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΣΤΗΝ ΑΣΚΗΣΗ

Κατά την άσκηση διάφοροι παράγοντες όπως ο φλεβικός τόνος, η θέση του σώματος, ο όγκος αίματος καθώς και το βάθος της αναπνοής ελέγχουν την επιστροφή του αίματος στην καρδιά. Η καρδιά ανταποκρίνεται, εξωθώντας στην αρτηριακή κυκλοφορία τον όγκο που επέστρεψε από τη φλεβική κυκλοφορία. Το ποσό αίματος, που εξωθεί σε κάθε παλμό η καρδιά, είναι ο όγκος παλμού, και το γινόμενο του όγκου παλμού επί την καρδιακή συχνότητα αποτελεί την καρδιακή παροχή ανά λεπτό.

### Προφόρτιο και όγκος παλμού

Η αύξηση του φλεβικού τόνου είναι πιθανά η πρώτη μεταβολή κατά την άσκηση που οφείλεται σε αυτόνομα αντανακλαστικά.<sup>32</sup> Αυτή η αύξηση του φλεβικού τόνου συμπιέζει το αίμα, που βρίσκεται μέσα στις μεγάλες φλέβες, ωθώντας το στη δεξιά καρδιά και αυξάνοντας την πίεση πλήρωσης αυτής. Στη φυσιολογική καρδιά η δεξιά κοιλία μπορεί να διασθεθεί αρκετά και να δεχθεί τον αυξημένο όγκο αίματος κατά τη φάση της διαστολής, με πολύ μικρή αύξηση στην πίεση πλήρωσης. Η καρδιακή παροχή αυξάνει άμεσα ως αποτέλεσμα της αυξημένης πλήρωσης (Νόμος Starling) και της ταχυκαρδίας. Σ' αυτή τη φάση η μεταβολή του όγκου παλμού ποικίλλει από άτομο σε άτομο.<sup>33</sup> Τα αντανακλαστικά των τασεοϋποδοχέων, όπως προκύπτει από πειράματα στα οποία έγινε απονεύρωση της καρδιάς, πιθανά αναστέλλονται.<sup>34</sup> Επειδή η καρδιά δεν μπορεί να εξωθήσει περισσότερη ποσότητα αίματος από αυτή που δέχεται, η αυξημένη φλεβική επιστροφή είναι σημαντική για την αύξηση της καρδιακής παροχής.

Εκτός από τη φλεβική σύσπαιση, η οποία αυξάνει την επιστροφή αίματος στην καρδιά μέσω του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, σημαντικό ρόλο έχει και η δράση των μυών κατά την άσκηση, ιδιαίτερα των κάτω άκρων που λειτουργούν ως αντλία και ωθούν το αίμα προς την καρδιά. Όταν αρχίζει η άσκηση, ο όγκος παλμού τείνει να αυξηθεί καθώς αυξάνει η φλεβική επιστροφή. Ωστόσο, καθώς η καρδιακή συχνότητα αυξάνει, παρατηρείται μέτρια αύξηση του όγκου παλμού, ο οποίος φθάνει στο μέγιστο στη μέση περίπου της μέγιστης άσκησης.<sup>35</sup> Η θέση του σώματος επηρεάζει σε μεγάλο βαθμό τον όγκο παλμού σε ηρεμία. Σε ύπια θέση η επιστροφή αίματος στη δεξιά καρδιά είναι μεγαλύτερη, διότι είναι πιο εύκολο για τις φλέβες να μετακινήσουν το αίμα, όταν αφαιρεθεί η βαρύτητα. Συνεπώς η αύξηση της καρδιακής παροχής από άσκηση σε ύπια θέση (π.χ. κολύμβηση) θα αναμενόταν να σχετίζεται με μεγαλύτερη αύξηση στον όγκο παλμού και μικρότερη αύξηση στην καρδιακή συχνότητα. Ωστόσο, σε χαμηλά επίπεδα άσκησης σε οριζόντια θέση, η καρδιακή συχνότητα



είναι αυτή που κυρίως συμβάλλει στην αύξηση της καρδιακής παροχής.<sup>36</sup> Επίσης, έχει δειχθεί, ότι κατά την έντονη φυσική άσκηση οι διαφορές στον όγκο παλμού, που σχετίζονται με τη θέση του σώματος, περιορίζονται σημαντικά.<sup>37</sup> Σε εξασκημένους αθλητές ο αυξημένος όγκος παλμού οφείλεται και στη σημαντική ελάττωση των περιφερικών αντιστάσεων.<sup>38</sup> Οι διαστάσεις των καρδιακών κοιλοτήτων σχετίζονται άμεσα με το διαστολικό όγκο και τη συσπαστικότητα. Η καρδιά γίνεται ελαφρώς μικρότερη στο μέγιστο της άσκησης, όμως ο όγκος παλμού διατηρείται, διότι ο συστολικός όγκος ελαττώνεται ακόμη περισσότερο από το διαστολικό.

### **Όγκος παλμού και εξάσκηση**

Μετά από παρατεταμένα προγράμματα άσκησης έχει παρατηρηθεί προοδευτική αύξηση στον όγκο παλμού,<sup>39</sup> που μπορεί να φθάσει 50%-75% πάνω από τον όγκο παλμού μη εκγυμνασμένων ανθρώπων.<sup>40</sup> Μ' αυτό τον τρόπο οι αθλητές που είναι γυμνασμένοι λειτουργούν με χαμηλότερη καρδιακή συχνότητα. Η αύξηση του όγκου παλμού φαίνεται να είναι η πιο σημαντική μέθοδος για την αύξηση της καρδιακής παροχής σε σχέση με τη μυοκαρδιακή κατανάλωση οξυγόνου. Ραδιοϊσοτοπικές μελέτες που έγιναν,<sup>41</sup> επιβεβαίωσαν προηγούμενες μελέτες σε φυσιολογικά άτομα και έδειξαν ότι ο αυξημένος όγκος παλμού και η καρδιακή παροχή, που παρατηρούνται σε φυσιολογικά άτομα, μπορεί ως ένα σημείο να επιτευχθούν και σε στεφανιαίους ασθενείς που εξασκούνται.<sup>42,43,44</sup>

### **Συσπαστικότητα**

Σύμφωνα με το νόμο του Starling, η δύναμη, με την οποία συστέλλεται η κοιλία, σχετίζεται με τη διαστολική διάμετρο αυτής. Επομένως, όσο περισσότερο αίμα εισρέει στην καρδιά κατά τη διαστολική φάση, τόσο περισσότερο εκτείνονται οι μυϊκές ίνες, αυξάνοντας έτσι τη δύναμη της συστολής. Κατά τη διεργασία αυτή καταναλώνεται περισσότερη ενέργεια. Ακόμη το αυξημένο μήκος της καρδιακής ίνας οδηγεί σε αυξημένο όγκο παλμού, εφ' όσον άλλοι παράγοντες, όπως η αρτηριακή πίεση αίματος, παραμένουν αμετάβλητοι.<sup>45</sup> Ως συσπαστικότητα μπορεί να ορισθεί η σχέση μεταβολής της δύναμης συστολής προς τη μεταβολή της διαστολικής διαμέτρου της κοιλίας.

Εκτός από την έκταση της μυϊκής ίνας και άλλοι παράγοντες επηρεάζουν τη συσπαστικότητα της κοιλίας. Οι κυκλοφορούσες κατεχολαμίνες είναι από τους σημαντικότερους. Αυξάνοντας την παραγωγή της αδενυλικής κυκλάσης, αυξάνουν την απελευθέρωση της τριφωσφορικής αδενοσίνης και έτσι αυξάνουν τη δύναμη της συστολής, το ποσό της δαπανώμενης ενέργειας και την καρδιακή συχνότητα.



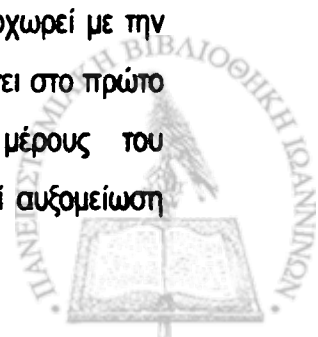
Ένας άλλος παράγοντας, είναι η αντίσταση των αγγείων μέσα από τα οποία η καρδιά ωθεί το αίμα. Η αντίσταση στους πνεύμονες, επειδή είναι πολύ χαμηλή στα υγιή άτομα, παίζει πολύ μικρό περιοριστικό ρόλο στην άσκηση. Η αντίσταση όμως στη συστηματική κυκλοφορία, όπως αυτή μετρείται από την πίεση του αίματος στη βραχιόνιο αρτηρία ή στην αορτή είναι εξαιρετικά σημαντική, διότι χρειάζεται μεγαλύτερη ενέργεια για να εξωθήσει η καρδιά το αίμα, όταν η αρτηριακή πίεση είναι 200 mm Hg, συγκρινόμενη με την ενέργεια για τα 100 mm Hg. Στα φυσιολογικά άτομα η αντίσταση στη ροή του αίματος ελαπώνεται, καθώς προχωρά η άσκηση, αν και αυτό δεν είναι άμεσα φανερό διότι η αρτηριακή πίεση αυξάνει συνήθως. Αυτό οφείλεται στο ότι η αρτηριακή πίεση είναι το γινόμενο της ροής αίματος επί τις περιφερικές αντιστάσεις. Όταν η καρδιά εξωθεί περισσότερο αίμα, η καρδιακή παροχή συνήθως αυξάνει περισσότερο από την ελάττωση των περιφερικών αντιστάσεων. Η χρόνια εξάσκηση έχει δείξει, ότι βελτιώνει τις ινότροπες ιδιότητες του μυοκαρδίου,<sup>46</sup> πιθανά λόγω μιας αύξησης στην ταχύτητα της ενζυμικής δραστηριότητας.<sup>47</sup>

### Η επίδραση της μυϊκής μάζας

Ο όγκος της μυϊκής μάζας έχει σημαντική επίδραση στην καρδιακή παροχή, διότι επηρεάζει το μέγεθος της φλεβικής επιστροφής από τους εργαζόμενους μύες. Διάφορες μελέτες, σχετικά με την άσκηση των άνω και κάτω άκρων, έχουν δείξει, ότι η άσκηση των άνω άκρων οδηγεί σε μεγαλύτερη αύξηση κατεχολαμινών και επομένως σε μεγαλύτερη αύξηση της καρδιακής συχνότητας απ' όσο παρατηρείται για ισοδύναμου έργου άσκηση μεγαλύτερου μύος.<sup>48</sup> Η υψηλότερη καρδιακή συχνότητα και το χαμηλότερο ποσό της φλεβικής επιστροφής παράγουν μικρότερο όγκο παλμού. Η άσκηση των κάτω άκρων χρησιμοποιεί το 40%-50% της ολικής μυϊκής μάζας, προκαλώντας μεγαλύτερη αύξηση στη φλεβική επιστροφή, σχετικά μικρότερο έργο, μικρότερη αύξηση στις κατεχολαμίνες και χαμηλότερη καρδιακή συχνότητα.<sup>49</sup>

### Καρδιακή συχνότητα

Η καρδιακή συχνότητα επηρεάζεται από πάρα πολλούς παράγοντες τόσο σωματικούς όσο και ψυχολογικούς, που εκφράζονται μέσα από το αυτόνομο νευρικό σύστημα, το παρασυμπαθητικό και το συμπαθητικό. Κατά τη διάρκεια της άσκησης η επίδραση του συμπαθητικού είναι πιο σημαντική καθώς ο τόνος του παρασυμπαθητικού υποχωρεί με την αύξηση του έργου.<sup>50</sup> Κατά την έναρξη της άσκησης η καρδιακή συχνότητα αυξάνει στο πρώτο δευτερόλεπτο, πιθανά λόγω απότομης αναστολής ενός σημαντικού μέρους του παρασυμπαθητικού τόνου.<sup>51</sup> Στην αρχή μάλιστα της άσκησης έχει περιγραφεί αυξομείωση



της καρδιακής συχνότητας στα πρώτα δευτερόλεπτα, που δείχνει ότι το αυτόνομο νευρικό σύστημα ψάχνει για την κατάλληλη ισορροπία.<sup>52</sup>

Όταν διεγείρεται ο φλεβόκομβος με ένα τεχνητό βηματοδότη, επιταχύνεται η καρδιακή συχνότητα χωρίς να αυξάνει η πίεση πλήρωσης και έτσι ο όγκος παλμού ελαττώνεται. Αυτό οδηγεί σε μια σταθερή μάλλον παρά αυξημένη καρδιακή παροχή από την αύξηση της καρδιακής συχνότητας. Αντίθετα, η χορήγηση αδρεναλίνης ή άλλων κατεχολαμινών αυξάνει τόσο την καρδιακή συχνότητα όσο και τη φλεβική επιστροφή, προκαλώντας μια καθαρή αύξηση της καρδιακής παροχής. Μελέτες που έγιναν σε σκυλιά, δείχνουν ότι περίπου 50% της επιταχυντικής αντίδρασης της καρδιάς οφείλεται στο συμπαθητικό σύστημα και κυρίως στη β-διέγερση,<sup>50</sup> ενώ και το δεξιό αστεροειδές γάγγλιο συμβάλλει σημαντικά.<sup>51</sup>

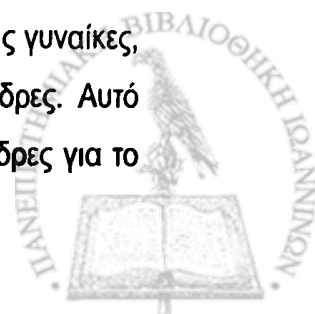
Η μέγιστη καρδιακή συχνότητα, που μπορεί να επιτύχει η καρδιά, σχετίζεται με την ηλικία. Η ανατομία και η φυσιολογία της καρδιακής λειτουργίας είναι έτσι σχεδιασμένες, ώστε, όταν αυξάνονται οι ανάγκες του σώματος, η καρδιά να μπορεί να επιταχύνει ως ένα προκαθορισμένο όριο, πέρα από το οποίο δεν μπορεί να αυξήσει την παροχή. Όταν κάποιος ξεπεράσει αυτό το όριο, τότε οι περιφερικοί ιστοί γίνονται ανοξικοί, παράγεται γαλακτικό οξύ, το οποίο με τη σειρά του καταστέλλει την καρδιακή λειτουργία, προκαλεί περιφερική αγγειοδιαστολή και ελαττώνει την αρτηριακή πίεση αίματος.

### **Επίδραση της ηλικίας**

Η γήρανση σχετίζεται με ένα σύνολο αλλαγών, μερικές από τις οποίες οφείλονται σε «φυσιολογική γήρανση», άλλες σε μη χρήση και άλλες σε εκφυλιστικές παθήσεις.<sup>53,54</sup> Η μέγιστη αερόβια ικανότητα ελαττώνεται 3%-8% κάθε δεκαετία.<sup>55</sup> Η ελάττωση αυτή οφείλεται κατά ένα μέρος στη μειωμένη καρδιακή συχνότητα.<sup>56</sup> Η μεταβολή στην καρδιακή παροχή που παρατηρείται στους ηλικιωμένους σε σχέση με τους νεώτερους οφείλεται περισσότερο σε ελάττωση της αρτηριοφλεβικής διαφοράς οξυγόνου παρά σε ελάττωση της καρδιακής λειτουργίας.<sup>57</sup> Η ελάττωση των καρδιακών υποδοχέων, η αύξηση της σκληρίας του μυοκαρδίου και η ελάττωση στην ταχύτητα συστολής δείχνουν ότι χρειάζεται η καρδιά να αυξήσει τον όγκο παλμού, για να αντισταθμίσει τις μεταβολές που προκαλεί η γήρανση.<sup>57,58</sup>

### **Η επίδραση του φύλου**

Έχει παρατηρηθεί ότι οι γυναίκες έχουν χαμηλότερη ικανότητα για άσκηση από ότι οι άνδρες με ίδιο βάρος.<sup>56</sup> Η αρτηριοφλεβική διαφορά οξυγόνου είναι χαμηλότερη στις γυναίκες, πιθανά λόγω χαμηλότερης συγκέντρωσης αιμοσφαιρίνης σε σχέση με τους άνδρες. Αυτό συνεπάγεται μεγαλύτερη καρδιακή παροχή στις γυναίκες σε σχέση με τους άνδρες για το ίδιο έργο.<sup>59</sup>





Το κλάσμα εξώθησης παραμένει σταθερό με την αυξανόμενη άσκηση στις γυναίκες, ενώ στους ασκούμενους άνδρες αυξάνει. Οι γυναίκες όμως εμφανίζουν μεγαλύτερη αύξηση στον διαστολικό όγκο από ότι οι άνδρες και έτσι επιτυγχάνουν παρόμοιους όγκους παλμού.<sup>57</sup>



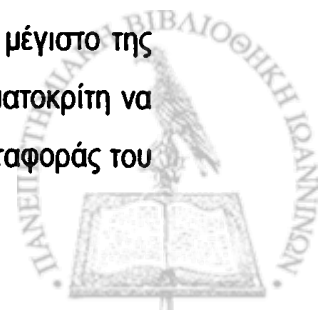
## ΕΞΩΚΑΡΔΙΑΚΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΤΗΣ ΑΣΚΗΣΗΣ

### Αναπόκριση του αυτόνομου νευρικού συστήματος

Η έναρξη της άσκησης σχετίζεται με ένα αριθμό μεταβολών τόσο στην καρδιά όσο και στα περιφερικά αγγεία, που οφείλονται κυρίως στο αυτόνομο νευρικό σύστημα. Με την έναρξη της άσκησης σημειώνεται μια άμεση υποχώρηση του μεγαλύτερου μέρους του παρασυμπαθητικού τόνου, η οποία προκαλεί αγγειοσύσπασση μέσω του συμπαθητικού κυρίως στις φλέβες. Η επικράτηση του συμπαθητικού σχετίζεται με μία αύξηση στην καρδιακή συχνότητα, στη συχνότητα των αναπνοών, με αύξηση στη φλεβική πίεση και στη συνέχεια με αύξηση στον κατά λεπτό αναπνεόμενο όγκο. Η δράση αυτή του συμπαθητικού προκαλεί αύξηση στις κατεχολαμίνες του πλάσματος. Η συγκέντρωση των κατεχολαμινών στο πλάσμα αυξάνει γραμμικά με τη διάρκεια της άσκησης και εκθετικά με την ένταση αυτής.<sup>60</sup> Στα πρώιμα στάδια της δυναμικής άσκησης το καρδιαγγειακό σύστημα δεν παρέχει αρκετό αίμα για να ικανοποιήσει τις αυξημένες μεταβολικές ανάγκες των μυών, δημιουργώντας ένα χρέος οξυγόνου. Εάν το επίπεδο της άσκησης είναι υπομέγιστο η καρδιακή παροχή προλαβαίνει μέσα σε λίγα λεπτά να δώσει τον απαιτούμενο όγκο αίματος για το έργο που έχει γίνει. Η ροή του αίματος όχι μόνο αυξάνεται, αλλά επίσης εμφανίζει και ανακατανομή με ελάττωση της ροής στο δέρμα, σπλάχνα και μη εργαζόμενους μύες και κατάλληλη ρύθμιση στους μύες που εργάζονται. Η αύξηση της μεταβολικής δραστηριότητας των ενεργοποιημένων ιστών αυξάνει την απόσπασση του οξυγόνου από το αίμα που αρδεύει τους μύες αυτούς, προκαλώντας μεγαλύτερη αρτηριοφλεβική διαφορά οξυγόνου στα αγγεία των εργαζόμενων μυών. Αν η εργαζόμενη μυϊκή ομάδα είναι μεγάλη, όπως συμβαίνει με τα κάτω άκρα, τότε η αρτηριοφλεβική διαφορά είναι αρκετά σημαντική, ώστε να μπορεί να ανιχνευθεί στο αίμα που επιστρέφει στην καρδιά.

### Αίμα και πλάσμα

Η εφίδρωση, την οποία προκαλεί η άσκηση, επιφέρει απώλεια του εξωκυττάριου υγρού και ελάττωση του όγκου του αίματος. Αυτή η ελάττωση αναπληρώνεται μερικά από τον ενδοκυττάριο χώρο και τους ηλεκτρολύτες. Ωστόσο, αυτή η ελάττωση στο πλάσμα προκαλεί υψηλότερη συγκέντρωση του αριθμού των ερυθρών αιμοσφαιρίων, της αιμοσφαιρίνης και των πρωτεϊνών του πλάσματος. Η εφίδρωση από μόνη της δεν μπορεί να δικαιολογήσει όμως την αύξηση του αιματοκρίτη, που παρατηρήθηκε μετά από δοκιμασία κόπωσης στο μέγιστο της άσκησης και επανήλθε 8 λεπτά μετά το πέρας αυτής.<sup>61</sup> Πιθανά η αύξηση του αιματοκρίτη να αποτελεί και αντίδραση προσαρμογής του οργανισμού στην αυξημένη ανάγκη μεταφοράς του



οξυγόνου στους εργαζόμενους μύες. Βέβαια, αν τελικά η απώλεια υγρών από την εφίδρωση και την αναπνοή είναι μεγάλη, τότε παρατηρείται τελικά και ελάττωση στην καρδιακή παροχή. Σε ποδοσφαιριστές κατά τη διάρκεια του παιχνιδιού καθώς και σε μαραθωνοδρόμους έχει αναφερθεί απώλεια σωματικού βάρους, που στους τελευταίους μπορεί να φθάσει και στο 7% του βάρους σώματος.<sup>62</sup> Η αναπλήρωση των υγρών που χάνονται, είναι σημαντική για τη βέλτιστη λειτουργία.<sup>63</sup>

### Λιπίδια

Δεν υπάρχει ομοφωνία για τις μεταβολές της χοληστερόλης κατά την άσκηση. Έχει αναφερθεί τόσο αύξηση όσο και ελάττωση στη συγκέντρωσή της.<sup>64</sup> Αν και μπορεί να υπάρχει αυξημένη κινητοποίηση της χοληστερόλης κατά την άσκηση, λίγες σημαντικές μεταβολές έχουν αναφερθεί.<sup>64,65,66</sup> Κατά τη δοκιμασία κόπωσης ωστόσο, έχει αναφερθεί σημαντική αύξηση στη χοληστερόλη κατά το τέλος της δοκιμασίας, η οποία επανήλθε σχετικά στα επίπεδα ηρεμίας 8 λεπτά μετά το τέλος της δοκιμασίας.<sup>61</sup> Παρόμοια συμπεριφορά εμφάνισαν και τα τριγλυκερίδια του πλάσματος κατά τη δοκιμασία κόπωσης,<sup>61</sup> αν και έχει αναφερθεί και πτώση των τριγλυκεριδίων με την άσκηση και επαναφορά στα επίπεδα ηρεμίας 48 ώρες μετά.<sup>67</sup> Αυτά τα λιπίδια, που μπορεί να είναι το ίδιο σημαντικά με τη χοληστερόλη στο σχηματισμό του αθηρώματος, μπορούν να ελαττωθούν μόνιμα με ένα σταθερό πρόγραμμα εξάσκησης.<sup>68</sup> Πρόσφατα δεδομένα υποδηλώνουν, ότι τριγλυκερίδια συνδέονται με τις λιποπρωτεΐνες υψηλής πυκνότητας (HDL) και καθώς αυτά ελαττώνονται οι HDL αυξάνουν.<sup>69</sup> Ακόμη με την εξάσκηση αυξάνει η κινητοποίηση των ελεύθερων λιπαρών οξέων και των γλυκερολών, που οδηγεί σε αύξηση των συγκεντρωσεών τους στο πλάσμα.<sup>69</sup>

### Πήξη του αίματος

Η αυξημένη πηκτικότητα του αίματος κατά την άσκηση είναι ένα φυσιολογικό φαινόμενο προσαρμογής.<sup>70</sup> Η άσκηση έχει βρεθεί, ότι βραχύνει τόσο το χρόνο πήξης όσο και το χρόνο ροής.<sup>71</sup> Ο αριθμός των αιμοπεταλίων επίσης αυξάνει σημαντικά τόσο κατά τη δοκιμασία κόπωσης<sup>61</sup> όσο και κατά τη διάρκεια ανταγωνιστικών παιχνιδιών, όπως το ποδόσφαιρο, όπου έχει αναφερθεί αύξηση των αιμοπεταλίων έως και 150%. Η αύξηση αυτή αντανάκλα αντίστοιχες αυξήσεις στους παράγοντες XI, XII και VIII, οι οποίοι αυξάνουν σχεδόν 100% με τη βραχεία εντατική άσκηση. Οι Green και συν έχουν αναφέρει επίσης αύξηση του παράγοντα ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων (Platelet Factor 4) κατά τη διάρκεια άσκησης στην οποία προκλήθηκε ισχαιμία του μυοκαρδίου.<sup>72</sup>



### Ινωδόλυση

Η άσκηση εκτός από την αύξηση της πηκτικότητας του αίματος σχετίζεται και με αύξηση της κυκλοφορούσας ινωδολυσίνης.<sup>73</sup> Έτσι, αν κάποιος τραυματιστεί κατά την άσκηση, το αίμα θα πήξει πιο γρήγορα, αλλά ο κίνδυνος για ενδοαγγειακή πήξη είναι ελαττωμένος. Αυτή η φυσιολογική αύξηση της ινωδολυσίνης κατά την άσκηση δεν παρατηρείται σε ασθενείς με τύπου IV υπερλιποπρωτεϊναιμία.<sup>74,75</sup> Σ' αυτούς τους ασθενείς, που πιθανά είναι επιρρεπείς σε στεφανιαία νόσο, η προστατευτική δράση της ινωδολυσίνης, η οποία θα μπορούσε να απομακρύνει εναποθέσεις ινικής από τον έσω χιτώνα των αγγείων, δεν υπάρχει. Διάφορες μελέτες έχουν δείξει, ότι η ινωδόλυση μπορεί να αυξηθεί μέχρι και επτά φορές μετά από δέκα λεπτά εντατικής άσκησης ή μετά από τριάντα λεπτά μέσης έντασης άσκησης.<sup>76,77</sup> Η ελαφρά άσκηση δεν φαίνεται να έχει σημαντική επίδραση στην ινωδόλυση.

### Θερμορύθμιση

Κατά την έκθεση στον ήλιο το ανθρώπινο σώμα πρέπει να αντιμετωπίσει άμεσα θερμικά φορτία που ανέρχονται σε 200W. Οι περισσότεροι άνθρωποι προσπαθούν να μειώσουν αυτό το φορτίο, αναζητώντας προστασία από τον ήλιο. Τα θερμικά φορτία, που παράγονται από την αυξημένη μεταβολική δραστηριότητα των μυών, μπορεί να ξεπεράσουν τα 800 W για σχετικά μεγάλο διάστημα, φθάνοντας μέχρι και τα 1000W για μικρά χρονικά διαστήματα. Αν δεν υπήρχαν θερμορυθμιστικοί μηχανισμοί, η μέση θερμοκρασία του σώματος θα ανέβαινε κατά ένα βαθμό Κελσίου για κάθε 5 έως 8 λεπτά άσκησης και θα έφτανε σε αρκετά υψηλή θερμοκρασία για να προκαλέσει εγκεφαλική βλάβη μέσα σε 15 λεπτά.<sup>78</sup> Χωρίς την ύπαρξη κατάλληλων μηχανισμών για την απομάκρυνση της θερμότητας η έντονη άσκηση θα περιοριζόταν στα 15-20 λεπτά.

Ο υποθάλαμος παίζει σημαντικό ρόλο στη θερμορύθμιση και ανταποκρίνεται στη θερμοκρασία του αίματος, κατευθύνοντας τους μηχανισμούς που προστατεύουν το ανθρώπινο σώμα (όπως η αύξηση της κυκλοφορίας του αίματος στο δέρμα). Μ' αυτό τον τρόπο επιτυγχάνει ισορροπία μεταξύ παραγωγής και απώλειας θερμότητας.<sup>79</sup> Οι κυριότεροι μηχανισμοί είναι η αναπνοή, η ακτινοβολία, η απαγωγή θερμότητας και τέλος η εφίδρωση. Η θερμοκρασία του περιβάλλοντος είναι σημαντικός παράγοντας στη ρύθμιση της σχέσης των ανωτέρω μηχανισμών. Το σύνολο της ενέργειας, που αποβάλλεται με αυτούς τους μηχανισμούς, είναι ίσο με την ενέργεια που παράγεται από το μεταβολισμό και την ενέργεια που απορροφάται από τον ήλιο. Σε υψηλά φορτία έργου η εφίδρωση είναι ο πιο σημαντικός μηχανισμός απώλειας θερμότητας. Στην πράξη μάλιστα η ικανότητα προς εφίδρωση, η οποία



διαφέρει από άτομο σε άτομο μπορεί να είναι ένας περιοριστικός παράγοντας στην ικανότητα για σκληρή άσκηση.

### **Ανακατανομή της αιματικής ροής**

Η σπλαγχνική ροή (ήπαρ, νεφρά, σπλάχνα) ελαττώνεται κατά 20% περίπου μετά από 3-4 λεπτά έντονης άσκησης σε σχέση με το επίπεδο ηρεμίας, καθώς περισσότερο αίμα κατευθύνεται στο δέρμα και στους εργαζόμενους μύες.<sup>80</sup> Αυτή η καθυστέρηση εξηγεί, γιατί η προθέρμανση είναι σημαντική για τη βέλτιστη απόδοση. Όταν δυο μυϊκές ομάδες ανταγωνίζονται η μία την άλλη για περισσότερη ροή, επιτυγχάνεται μικρότερη ισορροπία απ' ότι αν η άλλη ομάδα παρέμενε αδρανής.<sup>81,82,83</sup>

Κατά την άσκηση σε όρθια θέση οι μύες ανταγωνίζονται με το δέρμα για τη διαθέσιμη καρδιακή παροχή. Ακόμη όμως και με μεγάλη ροή αίματος η αύξηση που παρατηρείται στους ασκούμενους μύες είναι ελάχιστη, πιθανά λόγω της συμπίεσης που προκαλούν οι συσπασμένοι μύες στις φλέβες αλλά και στις αρτηρίες και επειδή η σύσπασση των φλεβών είναι πολύ έντονη.<sup>84</sup> Στο δέρμα όμως δεν παρατηρείται τέτοιο φαινόμενο και η επίδραση της βαρύτητας επιβαρύνει πολύ τους αντιρροπιστικούς μηχανισμούς. Αυτό συμβαίνει διότι σε όρθια θέση το 70% του αίματος βρίσκεται κάτω από το επίπεδο της καρδιάς και το 80% αυτού του όγκου βρίσκεται στις φλέβες, οι δερματικές φλέβες όμως, σε αντίθεση με τα αρτηρίδια, δεν μπορούν να συσπαστούν έντονα.<sup>85</sup>

### **Νεφρική λειτουργία**

Η νεφρική ροή αίματος ελαττώνεται κατά την άσκηση λόγω εκτροπής της προς τους ασκούμενους μύες. Η ελάτπωση αυτή έχει ως συνέπεια την ελάτπωση του όγκου των ούρων και της ικανότητας προς αποβολή των βλαβερών προϊόντων του αζώτου. Αυτός είναι και ένας από τους λόγους, που οι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, που αντιρροπείται οριακά, εμφανίζουν διούρηση κατά τη νύκτα, όταν οι μύες δεν εργάζονται. Σε αυτό το σημείο η ανακατανομή της ροής αυξάνει τη σπειραματική διήθηση.<sup>86</sup>

### **Λειτουργία του γαστρεντερικού συστήματος**

Η αιματική ροή στο γαστρεντερικό σωλήνα ελαττώνεται σχετικά κατά την άσκηση. Η ελάτπωση αυτή οδηγεί όχι μόνο σε μειωμένη έκκριση των ενζύμων της πέψης αλλά και σε ελαττωμένη κινητικότητα. Αυτές οι αλλαγές όμως είναι παροδικές και σπάνια επηρεάζουν τη συνολική λειτουργία. Η απορρόφηση υγρών από το γαστρεντερικό σωλήνα ελαττώνεται ιδιαίτερα, αν τα υγρά είναι υπέρτονα. Σε καταστάσεις χαμηλής καρδιακής παροχής η ελαττωμένη σπλαγχνική αιμάτωση μπορεί να προκαλέσει δυσπεπτικά ενοχλήματα, τα οποία



μπορεί να θεωρηθούν ως πρωτοπαθής διαταραχή, αν διαλάβει της προσοχής η καρδιακή ανεπάρκεια.<sup>86</sup>

### **Μύες**

Στους ασκούμενους μύες έχουν παρατηρηθεί αλλαγές στο μέγεθος και στο σχήμα λόγω αυξημένου όγκου αίματος σ' αυτούς. Οι αλλαγές αυτές είναι παροδικές και γρήγορα επανέρχονται στο φυσιολογικό αμέσως μετά τον τερματισμό της άσκησης. Επίσης, παρατηρείται μια τοπική αύξηση στη θερμοκρασία του ασκούμενου μύος, που εξαρτάται από τη δραστηριότητά του.<sup>86</sup>

### **Μεταβολικό κόστος της συστολής**

Όταν μια μυϊκή ομάδα υποβάλλεται σε ισομετρική άσκηση, η κατανάλωση οξυγόνου αυξάνει γραμμικά, αλλά το χρέος οξυγόνου αυξάνει σχεδόν εκθετικά.<sup>87</sup> Έτσι, καθώς αυξάνει η τάση του μύος, όλο και περισσότερο ποσοστό ενέργειας προέρχεται από αναερόβιες πηγές. Αυτό σχετίζεται πιθανά και με το γεγονός ότι η αιματική ροή στη μυϊκή ομάδα ελαττώνεται από την παρατεταμένη σύσπαση. Η ρυθμική σύσπαση σχετίζεται με καλύτερη αιμάτωση του μύος και μπορεί επομένως να διαρκεί για περισσότερο χρόνο από ότι η ισομετρική άσκηση. Η παρατεταμένη ισομετρική άσκηση είναι αυτοπεριοριζόμενη σε σημαντικό βαθμό, διότι εμποδίζει την αιματική ροή προς τους εργαζόμενους μύες.

### **Χρήση ενεργειακών υποστρωμάτων στους ασκούμενους μύες**

#### **Ενεργειακό κόστος της άσκησης : Το βάδισμα σε σχέση με το τρέξιμο**

Από τις αρχές της δεκαετίας του 30, που έγινε δυνατή η μέτρηση της πρόσληψης οξυγόνου, ακολούθησε έντονο ενδιαφέρον για τη μέτρηση του μεταβολικού κόστους των διαφόρων δραστηριοτήτων. Ο ύπνος σχετίζεται με μεταβαλλόμενη πρόσληψη οξυγόνου, αλλά συνήθως ο μεταβολισμός κατά τον ύπνο είναι κατά μέσο όρο 10% λιγότερο από το συμβατικό βασικό μεταβολισμό του ανθρώπου, όταν αυτός είναι ξύπνιος. Οι ενεργειακές απαιτήσεις που σχετίζονται με τη βάδιση αυξάνουν γραμμικά μέχρι την ταχύτητα των 5,4 Km/h, ενώ σε μεγαλύτερες ταχύτητες η αύξηση αυτή έχει τη μορφή καμπύλης με απότομη προς τα επάνω κλίση.<sup>88,89</sup> Με την αύξηση του έργου η απόδοση των σκελετικών μυών ελαττώνεται και οι θερμιδικές απαιτήσεις αυξάνουν εκθετικά.<sup>62</sup> Αυτό μπορεί να αποδοθεί στο ότι σε μεγαλύτερες ταχύτητες στο βάδισμα ή τρέξιμο χρησιμοποιούνται και οι λιγότερο αποδοτικές λευκές ταχείες ίνες για να αυξήσουν το έργο των ερυθρών ινών. Το τρέξιμο μάλιστα σε τάπητα δαπανά περισσότερη ενέργεια, από ότι το περπάτημα με την ίδια κλίση και ταχύτητα.



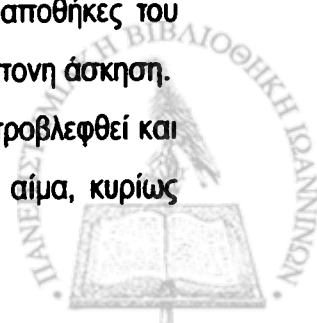
### Σταθερή κατάσταση και χρέος οξυγόνου

Με την έναρξη της άσκησης οι ανάγκες του σώματος συνήθως ξεπερνούν την πρόσληψη οξυγόνου για ένα μικρό διάστημα. Εάν το έργο είναι σχετικά μικρό, το χρέος οξυγόνου αποκαθίσταται γρήγορα, διότι ο οργανισμός παρέχει τη σωστή ποσότητα του οξυγόνου για το έργο που επιτελείται. Εάν το έργο συνεχίζει σε ένα σταθερό ρυθμό, τότε η πρόσληψη και η κατανάλωση οξυγόνου εξισορροπούνται. Αυτή η ισορροπία ονομάζεται σταθερή κατάσταση και κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας κόπωσης εκφράζεται από τη σταθερή καρδιακή συχνότητα. Κατά μέσο όρο ένα καλά εξασκημένο άτομο χρειάζεται 2 με 3 λεπτά για να φθάσει σε αυτό το σημείο ισορροπίας μετά από κάθε αύξηση στο έργο. Καθώς όμως ο ασκούμενος πλησιάζει στη μέγιστη ικανότητα άσκησης, αυτή η σταθερή κατάσταση σπάνια μπορεί να επιτευχθεί και το άτομο αθροίζει προϊόντα μεταβολισμού, όπως το γαλακτικό οξύ, που δείχνουν ότι το οξυγόνο το οποίο έχει χρησιμοποιηθεί είναι περισσότερο από αυτό που έχει παραδοθεί στους ιστούς.<sup>89</sup> Μετά το τέλος της άσκησης η πρόσληψη του οξυγόνου συνεχίζει σε μεγαλύτερο βαθμό από τη φάση ηρεμίας και σε λίγο χρόνο ξεπληρώνει το χρέος οξυγόνου που έχει δημιουργηθεί στον οργανισμό. Αυτό εκφράζεται με καρδιακή συχνότητα υψηλότερη από τη φάση ηρεμίας και με υψηλότερο βαθμό πρόσληψης οξυγόνου. Το μέγεθος του χρέους οξυγόνου εξαρτάται από τη διάρκεια του έργου και τη σχέση του με την κυκλοφορική και μεταβολική ικανότητα του ατόμου.

### Υδατάνθρακες

Το ηπατικό γλυκογόνο είναι το κύριο καύσιμο για το μυϊκό έργο. Το γλυκογόνο βρίσκεται σε αναλογία 50g/Kg στο ήπαρ. Επομένως σε ένα ήπαρ βάρους 1500 g. είναι διαθέσιμα 75 με 90 g. γλυκογόνου. Μετά από μία περίοδο 10-12 ωρών νηστείας σε ένα άτομο, το οποίο βρίσκεται σε κατάσταση ηρεμίας, το γλυκογόνο κινητοποιείται από το ήπαρ με ταχύτητα 50 g/Kg/min. Αυτή η κινητοποίηση μπορεί να συνεχίζεται για 24 –36 ώρες. Οι μύες από μόνοι τους περιέχουν 9 –16 g/Kg. Το ποσό αυτό μεταβάλλεται λίγο με το φύλο και την ηλικία, αλλά είναι κάπως μεγαλύτερο στους μύες των κάτω άκρων. Όταν οι μύες είναι σε κατάσταση ηρεμίας, πολύ μικρή ποσότητα από το αποθηκευμένο γλυκογόνο χρησιμοποιείται, ακόμη και μετά από παρατεταμένη νηστεία. Με την άσκηση όμως οι αποθήκες του γλυκογόνου αδειάζουν σχετικά γρήγορα, αν και το γλυκογόνο δεν μπορεί να μεταφερθεί από τον ένα μυ στον άλλο. Οι δίκαιτες, που είναι πλούσιες σε υδατάνθρακες, αυξάνουν τις αποθήκες του μυϊκού γλυκογόνου, ιδιαίτερα όταν, της λήψης υδατανθράκων, έχει προηγηθεί έντονη άσκηση.

Ο ρυθμός εκκένωσης της αποθήκης γλυκογόνου των μυών μπορεί να προβλεφθεί και επηρεάζεται και από την παροχή ουσιών καύσεως που μεταφέρονται με το αίμα, κυρίως



ηπατικό γλυκογόνο και ελεύθερα λιπαρά οξέα.<sup>90</sup> Όταν οι αποθήκες του μυϊκού γλυκογόνου αδειάσουν πλήρως, η ικανότητα για σημαντική άσκηση χάνεται προσωρινά μέχρι να ανανεωθούν οι αποθήκες αυτές.

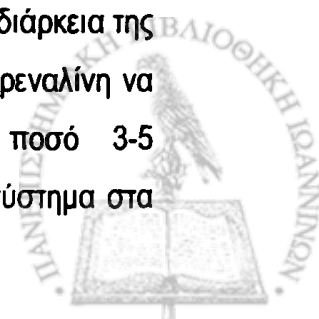
Οι ασκούμενοι μύες χρησιμοποιούν τη γλυκόζη του αίματος 15 φορές πιο γρήγορα από ότι σε ηρεμία, μετά από 10 λεπτά άσκησης και 35 φορές πιο γρήγορα μετά από 60 λεπτά άσκησης. Οι μύες που βρίσκονται σε ηρεμία χρησιμοποιούν τα ελεύθερα λιπαρά οξέα σχεδόν αποκλειστικά για τη θρέψη τους, αλλά μετά από 10 λεπτά άσκησης οι υδατάνθρακες κατά 90% έχουν αναλάβει αυτό το ρόλο. Με την πρόοδο της άσκησης το γλυκογόνο των μυών σταθερά πέφτει, ενώ η γλυκόζη που προέρχεται από το αίμα αυξάνει γρήγορα. Μετά από 40 λεπτά άσκησης το 75- 90% του οξειδωτικού μεταβολισμού των υδατανθράκων στους μύες προέρχεται από το αίμα, ενώ δεν φαίνεται να υπάρχει επιλεκτική ελάτπωση των αποθεμάτων γλυκόζης σε άλλους ιστούς πέρα από το ήπαρ.<sup>91</sup>

### Πρωτεΐνες

Τα αμινοξέα παίζουν ένα πολύ μικρό ρόλο στο μεταβολισμό των μυών σε κατάσταση ηρεμίας. Κατά τη διάρκεια της άσκησης, η αλανίνη μεταβολίζεται σε αξιοσημείωτο βαθμό αλλά είναι πιθανόν να συντίθεται από τον ίδιο το μύ. Η προέλευσή της είναι πιθανά από την αμμωνία, η οποία ελευθερώνεται κατά την άσκηση ή από το πυροσταφυλικό οξύ που ελευθερώνεται από τη διάσπαση της γλυκόζης. Το επίπεδο της αλανίνης στο αίμα αυξάνει παράλληλα με το επίπεδο του πυροσταφυλικού και είναι πιθανώς ένας έμμεσος δείκτης μεταβολισμού της γλυκόζης. Έτσι, η άποψη σύμφωνα με την οποία οι αθλητές έπρεπε να τρώνε τροφές πλούσιες σε πρωτεΐνες, πριν να αγωνισθούν, φαίνεται λανθασμένη, διότι είναι απαραίτητο να μεταφερθούν οι πρωτεΐνες στο ηπατικό και μυϊκό γλυκογόνο, πριν γίνουν σημαντικές για το μεταβολισμό.<sup>92</sup> Από την άλλη μεριά, πολλοί εξασκημένοι αθλητές τρώνε τροφές πλούσιες σε πρωτεΐνες με καλά αποτελέσματα. Αυτό είναι αναγκαίο, διότι ένα σημαντικό μέρος των πρωτεϊνών καταβολίζεται και χρειάζεται να αντικατασταθεί.<sup>93</sup>

### Λίπη

Ενας μέσος άνδρας 70 κιλών έχει κατά μέσο όρο 15 κιλά λίπους υπό τη μορφή λιπώδους ιστού και τριγλυκεριδίων. Αυτό αποτελεί 140Kcal, οι οποίες είναι αρκετές για να επιτρέψουν επιβίωση 2- 3 μηνών με πλήρη αποχή από το φαγητό και είναι από καιρό γνωστό, ότι ο λιπώδης ιστός αποτελεί την κύρια πηγή αποθηκευμένης ενέργειας. Κατά τη διάρκεια της άσκησης το συμπαθητικό νευρικό σύστημα διεγείρει την υδρόλυση, με τη νοραδρεναλίνη να διεγείρει την αδενυλική κυκλάση, σχηματίζοντας έτσι ένα αυξημένο ποσό 3-5 μονοφωσφορικής αδενοσίνης. Αυτή με τη σειρά της ενεργοποιεί το λιπολυτικό σύστημα στα





κύτταρα του λιπώδους ιστού, καταλύοντας την υδρόλυση των αποθηκευμένων τριγλυκεριδίων. Τα δεσμευμένα με αλβουμίνη ελεύθερα λιπαρά οξέα (FFA) μεταφέρονται στους ιστούς κυρίως στο ήπαρ και στους μύες. Αν και η δεξαμενή των FFA είναι συνήθως μικρή, η αναδιοργάνωσή τους είναι πολύ γρήγορη και ποικίλλει από 3 λεπτά (180 sec`s) σε ηρεμία ως τον υποδεκαπλασιασμό του χρόνου αυτού (18 sec`s) κατά την άσκηση.<sup>94</sup> Η κινητοποίηση τους από τα τριγλυκερίδια του πλάσματος και από τη λιπόλυση εξαρτάται από τη β-αδρενεργική δραστηριότητα.<sup>95</sup> Η χορήγηση ουσιών, όπως η ηπαρίνη<sup>96</sup> και η καφεΐνη,<sup>97,98</sup> που αυξάνουν τα FFA του πλάσματος, έχει δείξει ότι αυξάνουν τη χρησιμοποίησή τους από τους μύες και ελαττώνουν την πρόσληψη των υδατανθράκων καθώς αυξάνει το σάκχαρο του αίματος.<sup>96</sup>

### Ορμονικές μεταβολές κατά την κόπωση

Είναι γνωστό, ότι ένας αριθμός ενδοκρινικών συστημάτων είναι εξαιρετικά σημαντικός για τη φυσιολογία της άσκησης.<sup>99,100</sup> Η αυξημένη πρόσληψη της γλυκόζης με την άσκηση δεν ρυθμίζεται εξ ολοκλήρου με την ινσουλίνη, αφού έχει παρατηρηθεί και σε διαβητικά παιδιά με ανεπαρκή παραγωγή ινσουλίνης.<sup>94</sup> Ωστόσο, η ινσουλίνη *in vitro* είναι αποτελεσματική στην πρόσληψη της γλυκόζης. Οι κατεχολαμίνες κατέχουν ένα σημαντικό ρόλο στη χρήση των υδατανθράκων και των λιπιδίων και συμβάλλουν σε πολλές από τις μεταβολές της πηκτικότητας του αίματος που παρατηρούνται με την άσκηση.<sup>91</sup>

Τα επινεφρίδια είναι οι πιο σημαντικοί ενδοκρινείς αδένες, οι οποίοι επηρεάζουν την άσκηση. Η άσκηση προκαλεί μια αντίδραση προσαρμογής που σχετίζεται με μια αύξηση στην έκκριση των φλοιοεπινεφριδιακών ορμονών και υπερτροφία του φλοιού των επινεφριδίων.<sup>101</sup> Αν και η έκκριση των κατεχολαμινών είναι αυξημένη στα εξασκημένα άτομα, η χρησιμοποίηση των κατεχολαμινών είναι ακόμα πιο πολύ αυξημένη, ετσι ώστε οι κυκλοφορούσες κατεχολαμίνες στο μέγιστο της άσκησης είναι στην πραγματικότητα ελαττωμένες, σε σχέση με τα αντίστοιχα επίπεδα κατεχολαμινών σε ανθρώπους που ζουν καθιστική ζωή.<sup>102,103</sup> Ετσι, η χρησιμοποίηση των κατεχολαμινών πιο αποτελεσματικά κατά την άσκηση παρέχει ένα βαθμό προστασίας από αυτήν.<sup>104</sup>

Τα επίπεδα των αυξητικών ορμονών αυξάνονται μεν σε μέτριο αλλά ελαττώνονται σε έντονο έργο, χωρίς αυτό να αποδίδεται σε εξάντληση της υπόφυσης.<sup>105</sup> Πειράματα σε νεαρά ποντίκια έδειξαν, ότι η έντονη άσκηση καθυστέρησε την ανάπτυξή τους. Από την άλλη μεριά η φυσική άσκηση σε αγόρια εφηβικής ηλικίας έδειξε ότι αναπτύσσονται πιο γρήγορα σε σχέση με μη εξασκούμενα παιδιά της ίδια ηλικίας.<sup>106</sup> Φαίνεται ότι το τελικό αποτέλεσμα στην ανάπτυξη είναι πολύπλοκο και βρίσκεται υπό την επίδραση και άλλων παραγόντων.



## ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΑΡΡΥΘΜΙΩΝ

Η μελέτη του βασικού μηχανισμού των αρρυθμιών βασίσθηκε στη δυνατότητα καταγραφής του διαμεμβρανικού δυναμικού ενέργειας των μυοκαρδιακών κυττάρων με μικροηλεκτρόδια. Με βάση τις πληροφορίες αυτές οι Hoffman και Rosen<sup>107</sup> κατέταξαν τις αρρυθμίες σε δύο μεγάλες κατηγορίες: (α) Διαταραχές της παραγωγής και (β) Διαταραχές της αγωγής του ηλεκτρικού ερεθίσματος (πίνακας 1). Και οι δύο αυτές ανωμαλίες μπορούν να συνυπάρχουν, ενώ επίσης, η διαταραχή που πυροδοτεί μια εμμένουσα ταχυαρρυθμία, π.χ. μια έκτακτη συστολή, μπορεί να οφείλεται σε διαφορετικό μηχανισμό από εκείνον που συντηρεί την αρρυθμία.

### Πίνακας 1: Ταξινόμηση των μηχανισμών των αρρυθμιών

#### I. ΑΝΩΜΑΛΗ ΠΑΡΑΓΩΓΗ ΕΡΕΘΙΣΜΑΤΟΣ

##### A. Αυτοματισμός

1. Φυσιολογικός αυτοματισμός
  2. Παθολογικός αυτοματισμός
- ##### B. Πυροδοτούμενη δραστηριότητα
1. Πρώϊμες μετεκπολώσεις
  2. Οψιμες μετεκπολώσεις

#### II. ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΕΡΕΘΙΣΜΑΤΟΣ

- ##### A. Αποκλεισμός της αγωγής με "διαφυγή" από έκτοπο βηματοδότη
- ##### B. Μονοδρομικός αποκλεισμός και επανείσοδος
1. Τακτική (ordered) επανείσοδος: λειτουργική, ανισοτροπική, ανατομική
  2. Τυχαία (random) επανείσοδος
- ##### Γ. Ανάκλαση (reflection)

#### III. ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ ΚΑΙ ΑΓΩΓΗΣ ΤΟΥ ΕΡΕΘΙΣΜΑΤΟΣ

- ##### A. Παρασυστολία

#### IV. ΜΗΧΑΝΟΗΛΕΚΤΡΙΚΗ ΣΥΖΕΥΞΗ



## Διαταραχές παραγωγής του ερεθίσματος

### Φυσιολογικός Αυτοματισμός

Ο φυσιολογικός αυτοματισμός είναι μια ιδιότητα αρκετών ειδικών καρδιακών κυττάρων, των βηματοδοτών, με κύριο χαρακτηριστικό μιά αυτόματη μείωση του διαμεμβρανικού δυναμικού κατά τη διάρκεια της διαστολής, που ονομάστηκε διαστολική εκπόλωση ή εκπόλωση της φάσης 4.<sup>108,109</sup> Η διαστολική εκπόλωση είναι αποτέλεσμα μιας προοδευτικής μεταβολής της ισορροπίας μεταξύ των εσωμόλων εξωμόλων ρευμάτων ιόντων, έτσι ώστε το αλγεβρικό άθροισμα είναι ένα εσωμόλο ρεύμα που εκπολώνει τη μεμβράνη. Όταν η διαστολική εκπόλωση φθάσει τον ουδό του δυναμικού, ξεκινά ένα αυτόματο δυναμικό ενέργειας. Τα βηματοδοτικά κύτταρα βρίσκονται στο φλεβόκομβο, σε κάποιες άλλες περιοχές των κόλπων (τελική ακρολοφία και μεσοκολπικό διάφραγμα), στην περιοχή της κολποκοιλιακής σύνδεσης, και στο εξειδικευμένο σύστημα ενδοκοιλιακής αγωγής.<sup>110,111</sup> Ο φλεβόκομβος είναι ο πρωτεύων βηματοδότης της φυσιολογικής καρδιάς και πυροδοτεί με ένα ευρύ φάσμα συχνοτήτων, που κυμαίνονται μεταξύ 40 περίπου ανά λεπτό κατά τον ύπνο και 200 ανά λεπτό κατά τη διάρκεια μέγιστης κόπωσης.

Οι μεταβολές της καρδιακής συχνότητας οφείλονται σε μεταβολές της ισορροπίας μεταξύ παρασυμπαθητικών και συμπαθητικών ώσεων προς την καρδιά. Η διέγερση του πνευμονογαστρικού προκαλεί αύξηση του μέγιστου διαστολικού δυναμικού (υπερπόλωση) και μείωση της κλίσης της διαστολικής εκπόλωσης. Και οι δυο αυτές μεταβολές ελαττώνουν το ρυθμό παραγωγής ερεθισμάτων. Η διέγερση του συμπαθητικού προκαλεί αύξηση της συχνότητας κυρίως μέσω ενίσχυσης της κλίσης της διαστολικής εκπόλωσης. Ο ενδογενής ρυθμός παραγωγής ερεθισμάτων είναι μεγαλύτερος στο φλεβόκομβο και προοδευτικά ελαττώνεται στους κόλπους, την κολποκοιλιακή σύνδεση και το σύστημα His - Purkinje. Η επικράτηση του φλεβοκομβικού ρυθμού στη φυσιολογική καρδιά οφείλεται σε δύο λόγους. Ο πρώτος είναι ότι οι λανθάνοντες βηματοδότες διεγείρονται από τα ερεθίσματα του φλεβοκόμβου, πριν η διαστολική εκπόλωσή τους φθάσει τον ουδό. Ένας πιο σημαντικός παράγων είναι, ότι η διαστολική εκπόλωση των λανθανόντων βηματοδοτών αναστέλλεται από τις επαναλαμβανόμενες διεγέρσεις από το φλεβόκομβο. Αυτή η αναστολή ονομάζεται καταστολή από υπερκέρση.<sup>112</sup>

### Αρρυθμίες που προκαλούνται από φυσιολογικό αυτοματισμό

Μεταβολές στη συχνότητα της παραγωγής ερεθισμάτων από το φλεβόκομβο, προκαλούμενες είτε από μεταβολές της δραστηριότητας του αυτόνομου νευρικού συστήματος



είτε από νόσο του φλεβοκόμβου, έχουν ως αποτέλεσμα φλεβοκομβική βραδυκαρδία ή ταχυκαρδία.

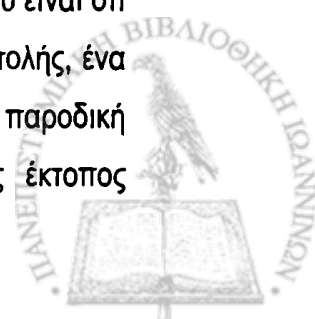
Η έκτοπη βηματοδοτική δραστηριότητα γίνεται εμφανής μόνο, όταν αρθεί η καταστολή από υπερκέραση. Αυτό μπορεί να συμβεί, όταν ο φλεβοκομβικός ρυθμός μειωθεί σημαντικά χαμηλότερα από την ενδογενή συχνότητα του έκτοπου, ή όταν υπάρχει αποκλεισμός της αγωγής του ερεθίσματος. Υπάρχει μια ιεράρχηση στους ενδογενείς ρυθμούς από τους δευτερεύοντες βηματοδότες, με υψηλότερη συχνότητα στους κολπικούς και χαμηλότερη στο περιφερικό σύστημα Purkinje.<sup>113</sup>

Έκτοπη βηματοδοτική δραστηριότητα μπορεί επίσης να παρουσιασθεί και με φυσιολογική παραγωγή και αγωγή του ερεθίσματος, όταν μία τοπική συμπαθητική διέγερση ενισχύσει την κλίση της διαστολικής εκπόλωσης δευτερευόντων ή τριτευόντων βηματοδοτών.<sup>114</sup> Άλλοι μηχανισμοί, οι οποίοι προκαλούν ενίσχυση του αυτοματισμού έκτοπων βηματοδοτών, είναι η παρατεταμένη υποξία, ο τοξικός δακτυλιδισμός,<sup>115</sup> η υποκαλιαιμία,<sup>116</sup> και η οξεία διάταση των μυοκαρδιακών κυττάρων.<sup>117</sup> Η τελευταία φαίνεται πως προκαλείται μέσω ειδικών διαύλων ιόντων νατρίου, που ενεργοποιούνται από τη διάταση. Τέτοιοι δίαυλοι έχουν περιγραφεί για τους σκελετικούς μυς,<sup>118</sup> φαίνεται όμως ότι παρόμοιοι δίαυλοι υπάρχουν και στο μυοκάρδιο,<sup>119</sup> χωρίς πάντως να έχει διευκρινισθεί ο ρόλος τους στην αρρυθμογένεση. Άλλοι συγγραφείς έχουν παρατηρήσει μη ειδικούς διαύλους ιόντων, που ενεργοποιούνται με την οξεία διάταση και αναστέλλονται με γαδολίνιο.<sup>120</sup>

### Παθολογικός αυτοματισμός

Τα εργατικά κολπικά και κοιλιακά μυοκύτταρα δεν έχουν φυσιολογικά αυτόματη διαστολική εκπόλωση, ακόμη κι όταν δεν διεγερθούν από άλλα ερεθίσματα για μεγάλο διάστημα. Ωστόσο, όταν το διαμεμβρανικό δυναμικό ηρεμίας τους ελαττωθεί σημαντικά, κάτι που μπορεί να συμβεί σε ορισμένες παθολογικές καταστάσεις όπως η παρατεταμένη ισχαιμία, τα κύτταρα αυτά εμφανίζουν αυτόματη διαστολική εκπόλωση, εμφανίζοντας τον αποκαλούμενο παθολογικό αυτοματισμό. Οι ίνες του Purkinje που σε φυσιολογικά επίπεδα διαμεμβρανικού δυναμικού ηρεμίας έχουν φυσιολογικό αυτοματισμό, σε μειωμένα επίπεδα έχουν επίσης και παθολογικό αυτοματισμό.<sup>121</sup>

Μια σημαντική διαφορά μεταξύ φυσιολογικού και παθολογικού αυτοματισμού είναι ότι ο δεύτερος δεν υπόκειται σε υπερκέραση ρυθμού.<sup>122</sup> Ως αποτέλεσμα της μη καταστολής, ένα παθολογικό έκτοπο κέντρο μπορεί να διεγείρει την καρδιά ακόμη και μετά παροδική επιβράδυνση του φλεβοκόμβου ή μετά από μία περιστασιακή παύση. Ένας έκτοπος



βηματοδότης με φυσιολογικό αυτοματισμό θα παρέμενε σιωπηρός κατά τη διάρκεια παροδικών φλεβοκομβικών παύσεων λόγω της καταστολής από υπερκέραση.

Συνοπτικά μπορεί να λεχθεί, ότι στις αρρυθμίες που προκαλούνται από ενίσχυση του φυσιολογικού αυτοματισμού ανήκουν η φλεβοκομβική ταχυκαρδία και μερικές ιδιοπαθείς κοιλιακές αρρυθμίες. Η πιό κοινή αρρυθμία, η κοιλιακή έκτακτοσυστολική αρρυθμία, οφείλεται συχνότερα σε φυσιολογικό αυτοματικό κέντρο στο σύστημα Ρυγκίη, αλλά όλοι οι άλλοι μηχανισμοί αρρυθμιών μπορούν να προκαλέσουν έκτακτες κοιλιακές συστολές. Τέλος, ο φυσιολογικός αυτοματισμός είναι υπεύθυνος για τις συστολές διαφυγής που ακολουθούν τους αποκλεισμούς αγωγής. Ο παθολογικός αυτοματισμός μπορεί να είναι η αιτία αρκετών έκτοπων κολπικών και κοιλιακών ταχυκαρδιών και επιταχυμένων κοιλιακών ρυθμών που συμβαίνουν τις πρώτες μέρες του εμφράγματος.

#### Πυροδοτούμενη δραστηριότητα

Ο όρος πυροδοτούμενη δραστηριότητα<sup>123</sup> αναφέρεται στις αρρυθμίες που προκαλούνται από μετεκπολώσεις, δηλαδή εκπολώσεις επαναληπτικές, που ακολουθούν την άνοδο ενός προηγούμενου δυναμικού ενεργείας. Οι μετεκπολώσεις που συμβαίνουν κατά τη διάρκεια της αναπόλωσης του προηγούμενου δυναμικού λέγονται πρώϊμες, ενώ εκείνες που συμβαίνουν, όταν η επαναπόλωση έχει ολοκληρωθεί, λέγονται όψιμες. Ανάλογα με το μέγεθος του δυναμικού τους οι μετεκπολώσεις μπορούν να μείνουν υποουδικές ή αντίθετα να φθάσουν τον ουδό ερεθίσματος και να προκαλέσουν ένα ή περισσότερα δυναμικά ενεργείας.<sup>124,125</sup>

Αρρυθμίες που προκαλούνται από πρώϊμες μετεκπολώσεις ευνοούνται από καταστάσεις που προκαλούν παράταση της διάρκειας του δυναμικού ενεργείας όπως η βραδυκαρδία, η υποκαλιαίμια, αντιαρρυθμικά φάρμακα της ομάδας III και συγγενείς καταστάσεις με μακρό QT.<sup>126,127</sup>

Οι όψιμες μετεκπολώσεις ευνοούνται από ενδοκυτάρια υπερφόρτιση ιόντων ασβεστίου, όπως συμβαίνει σε ενίσχυση της αδρενεργικής δραστηριότητας, ισχαιμία, επαναιμάτωση και τοξικό δακτυλιδισμό.<sup>128,129,130</sup>



## Διαταραχές αγωγής του ερεθίσματος

### Μονοδρομικός αποκλεισμός και επανείσοδος

Φυσιολογικά, το ηλεκτρικό ερέθισμα παράγεται στο φλεβόκομβο και αφού εκπολώσει διαδοχικά το κολπικό και κοιλιακό μυοκάρδιο σταματά να επεκτείνεται γιατί περιβάλλεται από ανερέθιστο πλέον μυοκάρδιο. Σε ορισμένες παθολογικές καταστάσεις, το ερέθισμα μετά τη πλήρη εκπόλωση κόλπων και κοιλιών συνεχίζει τη διαδρομή του διεγείροντας εκ νέου το μυοκάρδιο μετά το τέλος της ανερέθιστης περιόδου του. Η επαναληπτική αυτή διέγερση ονομάζεται επανείσοδος του ερεθίσματος. Απαραίτητες συνθήκες για τη δημιουργία διέγερσης από επανείσοδο είναι η ύπαρξη μιάς περιοχής μονοδρομικού αποκλεισμού στην πορεία του ηλεκτρικού ερεθίσματος και η δυνατότητα επέκτασής του από μια άλλη περιοχή με μειωμένη ταχύτητα αγωγής, ώστε επιστρέφοντας αντίδρομα από την οδό του μονοδρομικού αποκλεισμού, να συναντήσει την περιοχή εκκίνησης μετά το τέλος της ανερέθιστης περιόδου της. Ο μονοδρομικός αποκλεισμός προκαλείται είτε από τοπικές διαφορές της ανερέθιστης περιόδου της μεμβράνης,<sup>131</sup> ή από ανομοιογένεια στην εξάπλωση του ερεθίσματος.<sup>132</sup> Ο όρος διατεταγμένη επανείσοδος (ordered reentry) αναφέρεται σε ανατομικό ή λειτουργικό κύκλωμα επανεισοδου με σταθερή εντόπιση και μέγεθος, ενώ ο όρος τυχαία επανείσοδος (random reentry) περιλαμβάνει λειτουργικά κυκλώματα μεταβαλλόμενης εντόπισης και μεγέθους.

Αρρυθμίες που προκαλούνται από μηχανισμό επανεισοδου είναι οι υπερκοιλιακές αρρυθμίες των ασθενών με έκτοπα κολποκοιλιακά δεμάτια,<sup>133</sup> η εμμένουσα κοιλιακή ταχυκαρδία και η κοιλιακή μαρμαρυγή σε ασθενείς με οξεία ισχαιμία ή επουλωμένο έμφραγμα,<sup>134,135</sup> ο πτερυγισμός και η μαρμαρυγή των κόλπων,<sup>136,137,138</sup> και η παροξυσμική υπερκοιλιακή ταχυκαρδία.<sup>139</sup>

## Μικτές διαταραχές παραγωγής και μετάδοσης

### Παρασυστολία

Ενας έκτοπος βηματοδότης είναι δυνατόν να προστατεύεται από την υπερκέραση ρυθμού του πρωτεύοντα βηματοδότη, αν περιβάλλεται από μια ζώνη κατεσταλμένου ιστού που έχει μερικά εκπολωθεί και προκαλεί αποκλεισμό εισόδου. Μέσα σ' αυτή τη ζώνη της μειωμένης διεγερσιμότητας, η ένταση ενός φλεβοκομβικού ερεθίσματος ελαττώνεται σε τέτοιο



βαθμό, ώστε δεν μπορεί να φθάσει στις αυτοματικές ίνες. Οι ιδιότητες αυτής της ζώνης πρέπει να είναι ασύμμετρες, με την έννοια ότι η αγωγή προς τα έξω να είναι δυνατή, έστω και διαλείπουσα.<sup>140</sup>

## Μηχανοηλεκτρική Σύζευξη

Όπως προαναφέρθηκε, οι διαταραχές παραγωγής και μετάδοσης του ηλεκτρικού ερεθίσματος είναι οι δύο κύριοι γνωστοί μηχανισμοί αρρυθμιογένεσης. Τα τελευταία χρόνια, στην προσπάθεια να εξηγηθεί γιατί ασθενείς με διατεταμένη καρδιά είναι πιο επιρρεπείς σε σοβαρές κοιλιακές αρρυθμίες, μελετήθηκε η επίδραση που μπορούν να έχουν μεταβολές της μηχανικής φόρτισης του μυοκαρδίου πάνω στις ηλεκτρικές ιδιότητές του και ο πιθανός ρόλος τους στην πρόκληση αρρυθμιών.

Είχε επισημανθεί πριν από αρκετές δεκαετίες, ότι υπάρχει κάποια συσχέτιση μεταξύ μυοκαρδιακής διάτασης<sup>141</sup> ή αρτηριακής πίεσης<sup>142</sup> και κοιλιακών εκτάκτων συστολών, χωρίς όμως η σχέση αυτή να διερευνηθεί συστηματικά. Πιο πρόσφατα, μετά την παρατήρηση του Stauch<sup>143</sup> σε απομονωμένες καρδιές βατράχων, σύμφωνα με την οποία η διάρκεια του διαστήματος QT είναι μεγαλύτερη κατά την ισομετρική συστολή σε σύγκριση με την ισοτονική, μία σειρά μελετών απέδειξαν τη λειτουργία ενός ανατροφοδοτικού μηχανισμού μεταξύ μυοκαρδιακής συστολής και ηλεκτρικής διέγερσης. Σήμερα, στον όρο ανάδραση σύσπασης-διέγερσης ή μηχανοηλεκτρική ζεύξη περιλαμβάνονται οι μεταβολές των ηλεκτροφυσιολογικών ιδιοτήτων του μυοκαρδίου που προκαλούνται από (ή ακολουθούν) μεταβολές της μηχανικής φόρτισης.<sup>144</sup> Οι ηλεκτροφυσιολογικές αυτές μεταβολές παρατηρήθηκαν αρχικά σε παρασκευάσματα μυοκαρδιακού ιστού,<sup>141</sup> αργότερα σε απομονωμένες ακέραιες καρδιές<sup>145,146,147</sup> και στη συνέχεια *in vivo*, τόσο σε πειραματόζωα όσο και σε ανθρώπους.<sup>148,149</sup>

Οι ηλεκτροφυσιολογικές παράμετροι που μελετήθηκαν περισσότερο είναι η διάρκεια της αναπόλωσης των κοιλιών εκφρασμένης είτε ως μονοφασικό δυναμικό ενεργείας ή ως ανερέθιστη περίοδος ή ως ηλεκτροκαρδιογραφικό διάστημα QT. Η μηχανική φόρτιση του μυοκαρδίου είτε με τη μορφή της μυοκαρδιακής διάτασης ή με αύξηση της αρτηριακής πίεσης μεταβάλλει τη διάρκεια του δυναμικού ενεργείας σύμφωνα με τους περισσότερους ερευνητές, αν και υπάρχει ασυμφωνία για το είδος της μεταβολής (πίνακας 2).



Πίνακας 2: Επίδραση της μηχανικής φόρτισης στη διάρκεια της αναπόλωσης (ανερέθιστη περίοδος ή μονοφασικό δυναμικό ενεργείας ή διάστημα QT).<sup>150</sup>

(Με την έγκριση του συγγραφέα).

Επιμήκυνση	Χωρίς μεταβολή	Βράχυνση
Benditt	Dominguez	Calkins
Coulshed	Hansen	Coulshed
Denardo	Sideris	Dean
Gornick		Franz
Klein		Lab
Taggart		Lerman
Yano		Levine
		Martin
		Reiter
		Spear
		Suton
		Taggart
		Yamashita

Μιά άλλη ηλεκτροφυσιολογική παράμετρος, που έχει μελετηθεί (αν και σε πολύ μικρότερη έκταση) σε σχέση με τη μηχανική φόρτιση, είναι η ταχύτητα αγωγής του ερεθίσματος. Όπως και για τη διάρκεια του δυναμικού ενεργείας, τα αποτελέσματα των διαφόρων μελετών δεν είναι ομόφωνα. Συγκεκριμένα, οι Reiter και συν<sup>151</sup> δεν βρήκαν μεταβολή του χρόνου αγωγής προκαλώντας οξεία κοιλιακή διάταση σε απομονωμένες καρδιές κουνελιών, οι Spear και Moore<sup>152</sup> διατείνοντας τον απομονωμένο κοιλιακό μυ ποντικών προκάλεσαν μείωση της ταχύτητας αγωγής, ενώ αντίθετα, οι Dominguez και Fozzard<sup>153</sup> τεντώνοντας τις ίνες Purkinje προκάλεσαν αύξηση της ταχύτητας αγωγής.

Ο μηχανισμός με τον οποίο οι μεταβολές της μηχανικής φόρτισης προκαλούν αντίστοιχες ηλεκτροφυσιολογικές μεταβολές δεν είναι γνωστός. Η πιθανότερη ερμηνεία βασίζεται στη θεωρία των Hansen και συν<sup>120</sup> σύμφωνα με την οποία στο μυοκάρδιο υπάρχουν δίαυλοι ιόντων που ενεργοποιούνται, όταν οι μυοκαρδιακές ίνες διαταθούν





παροδικά κατά την πρώιμη διαστολική περίοδο (stretch receptors). Η ενεργοποίηση των διαύλων αυτών προκαλεί αρρυθμίες με μηχανισμό που δεν έχει διευκρινισθεί, ενώ η δράση τους αναστέλλεται με γαδολίνιο. Το γαδολίνιο είναι ανταγωνιστής των διαύλων ασβεστίου. Φαίνεται όμως ότι η ανασταλτική δράση του στους τασεο-ευαίσθητους διαύλους ασκείται με άλλο μηχανισμό δεδομένου ότι δεν παρατηρήθηκε ανάλογη δράση και στους άλλους γνωστούς ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου, τη νιφεδιπίνη και τη βεραπαμίλη. Παρ' όλα αυτά ο ρόλος των ιόντων ασβεστίου στη μηχανοηλεκτρική σύζευξη πιστεύεται ότι είναι σημαντικός.<sup>154</sup>

Η κλινική σημασία της μηχανοηλεκτρικής σύζευξης απέχει πολύ από το να θεωρηθεί ξεκαθαρισμένη. Η παθολογική κατάσταση στην οποία υπάρχουν ενδείξεις ότι η μηχανοηλεκτρική σύζευξη συμμετέχει στη πρόκληση κοιλιακών αρρυθμιών είναι η καρδιακή ανεπάρκεια είτε αυτή οφείλεται σε σφαιρική είτε σε τμηματική μείωση της κοιλιακής συσπαστικότητας. Πειραματικές εργασίες τόσο σε απομονωμένο καρδιακό μυ όσο και σε ακέραιη καρδιά, έδειξαν ότι μεταβολές της μηχανικής φόρτισης του μυοκαρδίου, ανάλογες με αυτές που παρατηρούνται στην καρδιακή ανεπάρκεια, μεταβάλλουν τη διάρκεια του δυναμικού ενεργείας και προκαλούν μετεκπολώσεις. Πιο συγκεκριμένα, η κλιμακωτή διάταση του καρδιακού μυ βραχύνει το δυναμικό ενεργείας και προκαλεί αυτόματες μετεκπολώσεις αυξανόμενης έντασης μέχρι να εμφανισθεί αυτόματη δραστηριότητα.<sup>145,155,156,157,158,159</sup> Επίσης, η οξεία αύξηση του μεταφορτίου της αριστερής κοιλίας της καρδιάς χοίρων βραχύνει τη διάρκεια του δυναμικού ενεργείας,<sup>160</sup> ενώ η απόφραξη της πνευμονικής αρτηρίας σκύλων προκαλεί μετεκπολώσεις που αυξάνονται προοδευτικά μέχρι τον ουδό πρόκλησης αυτόματων κοιλιακών εκτακτοσυστολών.<sup>161</sup>

Όσον αφορά την ανθρώπινη καρδιά, η μείωση του μεταφορτίου με νιτρώδες αμύλιο σε υγιείς εθελοντές προκάλεσε παράταση του διαστήματος QT,<sup>162</sup> ενώ αντίθετα η αύξηση του μεταφορτίου της δεξιάς κοιλίας κατά τη διαδερμική βαλβιδοπλαστική της πνευμονικής προκάλεσε βράχυνση του δυναμικού ενεργείας.<sup>148</sup> Επίσης, μελέτη σε ασθενείς αποσυνδεδεμένους από την εξωσωματική κυκλοφορία μετά από αορτοστεφανιαία παράκαμψη<sup>149</sup> έδειξε ισχυρή συσχέτιση μεταξύ της συστολικής αρτηριακής πίεσης και της διάρκειας του μονοφασικού δυναμικού ενεργείας της αριστερής κοιλίας. Όσο υψηλότερη ήταν η αρτηριακή πίεση τόσο βραχύτερη η διάρκεια του μονοφασικού δυναμικού ενεργείας και αντιστρόφως. Μεταγενέστερη μελέτη σε ασθενείς, που υποβλήθηκαν σε διαγνωστικό καθετηριασμό για τον έλεγχο στεφανιαίας νόσου,<sup>163</sup> έδειξε ότι μεταβολές της μηχανικής φόρτισης της καρδιάς με τη δοκιμασία Valsalva μεταβάλλουν τη διάρκεια του δυναμικού ενεργείας συχνά σε διαφορετική κατεύθυνση σε ασθενείς με τμηματική δυσκινησία συγκριτικά

με ασθενείς με φυσιολογική συσπαστικότητα. Οι μεταβολές αυτές είναι μία δυνητική αρρυθμιολογία αιτία, προκαλώντας ηλεκτρική ανομοιογένεια του μυοκαρδίου κατά τη φάση της επαναπόλωσης και ευνοώντας τη δημιουργία κυκλώματος επανεισόδου.

Πρόσφατα, μια μελέτη στεφανιαίων ασθενών, έδειξε ότι η παρουσία τμηματικών διαταραχών του μυοκαρδίου της αριστεράς κοιλίας, προδιαθέτει στην εμφάνιση κοιλιακών έκτοπων παλμών κατά τη διάρκεια αύξησης της συστολικής αρτηρικής πίεσης, πιθανά λόγω ηλεκτροφυσιολογικής και μηχανικής ανομοιογένειας.<sup>164</sup>

## **ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΡΥΘΜΟΥ ΚΑΙ ΑΓΩΓΗΣ ΣΤΗ ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ ΚΟΠΩΣΗΣ**

### **Σύνδρομο νοσούντος φλεβοκόμβου (Χρονότροπη ανεπάρκεια)**

Υπάρχει ένα ετερογενές σύνολο απόμων, που συχνά έχει ασυνήθιστα χαμηλή καρδιακή συχνότητα ηρεμίας. Μερικοί έχουν συμπτώματα και άλλοι δεν γνωρίζουν ότι έχουν τέτοια διαταραχή. Πολλοί από αυτούς έχουν διαγνωσθεί, ότι έχουν σύνδρομο νοσούντος φλεβοκόμβου. Όταν η χαμηλή καρδιακή συχνότητα ηρεμίας αποτυγχάνει να αυξηθεί φυσιολογικά με την άσκηση, αυτό ονομάζεται «χρονότροπη ανεπάρκεια». Ωστόσο, η κατανόηση αυτών των συνδρόμων δεν είναι πλήρης, διότι η χαμηλότερη από το φυσιολογικό καρδιακή συχνότητα στην άσκηση μπορεί να είναι ένας προστατευτικός μηχανισμός για την ισχαιμία, εξασφαλίζοντας μεγαλύτερη διαστολική περίοδο για την άρδευση του μυοκαρδίου. Έχει βρεθεί ότι η ελαττωμένη ανταπόκριση της καρδιακής συχνότητας στην άσκηση ανιχνεύει ένα σύνολο ασθενών με φτωχή λειτουργία αριστεράς κοιλίας και σοβαρή στεφανιαία νόσο, που υπόκεινται σε αυξημένο κίνδυνο για μελλοντικά στεφανιαία συμβάντα.<sup>165,166</sup>

Οι Abbot και συν<sup>167</sup> μελέτησαν 16 ασθενείς με σύνδρομο νοσούντος φλεβοκόμβου, επιβεβαιωμένο ηλεκτροφυσιολογικά, οι οποίοι είχαν επηρεασμένη ανταπόκριση στην άσκηση με ποδήλατο. Η χορήγηση ατροπίνης αύξησε τη χρονότροπη ανταπόκριση σε φυσιολογικά επίπεδα σε χαμηλό έργο, αλλά στη μέγιστη κόπωση η καρδιακή συχνότητα παρέμενε χαμηλότερη από το φυσιολογικό, υποδηλώνοντας ότι η βαγοτονία δεν ήταν ο μόνος υπεύθυνος μηχανισμός.

### **Υπερκοιλιακές αρρυθμίες**

Αν και οι κοιλιακές αρρυθμίες τείνουν να ελαττωθούν με την υποχώρηση του τόνου του παρασυμπαθητικού, που συνοδεύει την έναρξη της άσκησης, κατά την πρώιμη φάση της ανάνηψης, τόσο αυτές όσο και οι πλανώμενοι βηματοδότες τείνουν να επανεμφανισθούν, χωρίς να έχουν ιδιαίτερη κλινική σημασία. Η απώλεια του κοιλιακού λακτίσματος όμως οδηγεί



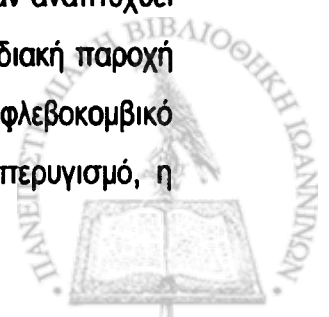
σε απώλεια του όγκου παλμού από 5%-30% ανάλογα με την ενδοτικότητα της αριστεράς κοιλίας και την καρδιακή συχνότητα. Από το 1912 ο Sir Thomas Lewis<sup>168</sup> παρατήρησε πτώση στην καρδιακή παροχή και στην πίεση της αορτής με την έναρξη της κολπικής μαρμαρυγής, ενώ οι αναφορές από τους Karlan και συν<sup>169</sup> καθώς και από τους Killip και Baer<sup>170</sup> καθιέρωσαν την άποψη, ότι η κολπική συστολή είναι σημαντική στην καρδιακή λειτουργία. Επομένως, ο φλεβόκομβος δεν καθορίζει μόνο τη χρονότροπη ανταπόκριση στο αυξημένο μεταβολικό φορτίο, αλλά επίσης η κατάλληλα χρονοθετημένη κολπική συμβολή στην πλήρωση της κοιλίας είναι σημαντική για τη βέλτιστη λειτουργία σε υψηλά επίπεδα έργου. Ο επιπολασμός των υπερκοιλιακών αρρυθμιών οποιασδήποτε μορφής ποικίλλει από 4% έως 18% ανάλογα με το επιλεγμένο δείγμα μελέτης.<sup>171</sup> Σε υγιείς εθελοντές έχει αναφερθεί επιπολασμός 5%, ενώ σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο ο επιπολασμός των υπερκοιλιακών αρρυθμιών μπορεί να φτάσει το 40%. Ο επιπολασμός αυξάνει επίσης με την ηλικία.<sup>172</sup>

### **Κολπικές έκτακτες συστολές**

Οι κολπικές έκτακτες συστολές συχνά εμφανίζονται σε χαμηλά επίπεδα έργου και έχουν λίγη κλινική σημασία. Καθώς η άσκηση αυξάνει, συνήθως υποχωρούν και μπορεί κατόπιν να εμφανισθούν κατά τη φάση της ανάνηψης. Οι υπερκοιλιακές έκτακτες συστολές όμως μπορεί να είναι ένα βοηθητικό στοιχείο στην ανίχνευση της ισχαιμίας. Όταν η έκτακτη κολπική συστολή εμφανίζει κατάσπαση του διαστήματος ST, είναι ενδεικτικό ισχαιμίας. Οι Μιχαηλίδης και συν<sup>173</sup> ανέφεραν ευαισθησία 74% και ειδικότητα 84% από αυτό το εύρημα. Οι ίδιοι συγγραφείς ανέφεραν ότι το κύμα R στις υπερκοιλιακές συστολές είναι υψηλότερο από τις φυσιολογικά αγόμενες στους ισχαιμικούς ασθενείς. Στους φυσιολογικούς το πρώιμο κύμα R είναι βραχύτερο από ότι στην προηγούμενη συστολή. Ένα αυξημένο ή αμετάβλητο κύμα R στις έκτακτες υπερκοιλιακές συστολές έχει ευαισθησία 79% και ειδικότητα 90% σε αυτούς που εμφάνισαν πρώιμες υπερκοιλιακές συστολές στην άσκηση για τη διάγνωση ισχαιμίας.<sup>174</sup>

### **Κολπική μαρμαρυγή ή πτερυγισμός**

Η παροξυσμική κολπική μαρμαρυγή ή πτερυγισμός παρατηρείται συχνά και μπορεί να σχετίζεται με στεφανιαία νόσο, ρευματική καρδιοπάθεια, θυρεοτοξίκωση ή μυοκαρδίτιδα. Συχνά επίσης απαντάται και σε άτομα οποιασδήποτε ηλικίας, που δείχνουν κατά τα άλλα φυσιολογικά. Αν και συνήθως δεν μπορεί να γίνει κάποια ειδική διάγνωση, όταν αναπτυχθεί αυτή η αρρυθμία, διαταράσσει ωστόσο την καρδιακή λειτουργία, αφού η καρδιακή παροχή ελατώνεται σε σχέση με άτομα με την ίδια κοιλιακή ανταπόκριση αλλά σε φλεβοκομβικό ρυθμό. Υποβάλλοντας σε κόπωση έναν ασθενή με κολπική μαρμαρυγή ή πτερυγισμό, η



κοιλιακή ανταπόκριση τείνει να επιταχυνθεί πολύ γρήγορα, πιθανά λόγω ανεπαρκούς πλήρωσης της αριστεράς κοιλίας, που οδηγεί σε ελαπτωμένο όγκο παλμού.

Οι αλλαγές του διαστήματος ST οι οποίες σχετίζονται με ισχαιμία είναι παρόμοιες με αυτές που παρατηρούνται στο φλεβοκομβικό ρυθμό και μπορεί να παρατηρηθούν στη ρευματική καρδιοπάθεια και άλλες καρδιακές παθήσεις. Σ' αυτές τις περιπτώσεις η κατάσπαση του διαστήματος ST μπορεί να σημαίνει δυσλειτουργία της αριστεράς κοιλίας λόγω πρωτοπαθούς μεταβολής του μυός, παρά λόγω συνυπάρχουσας στεφανιαίας νόσου.<sup>175</sup> Επίσης, το πολύ βραχύ διαστολικό διάστημα μπορεί να προκαλεί υπενδοκάρδια ισχαιμία λόγω ελαπτωμένου χρόνου άρδευσης των στεφανιαίων σε μία κατά τα άλλα φυσιολογική κοιλία. Η εμφάνιση κοιλιακής μαρμαρυγής ή ππερυγισμού δεν σημαίνει απαραίτητα την ύπαρξη της στεφανιαίας νόσου ως αίτιο, αν και σε ηλικιωμένους ασθενείς με στεφανιαία νόσο εμφανίζεται συχνότερα. Επίσης, μπορεί να σημαίνει ότι μόνιμη κοιλιακή μαρμαρυγή θα εμφανισθεί αργότερα.<sup>175</sup>

#### **Παροξυσμική κοιλιακή ταχυκαρδία (ΠΚΤ)**

Η εμφάνιση δύο ή τριών συστολών υπό μορφή ριπών κοιλιακής ή κομβικής ταχυκαρδίας παρατηρείται περιστασιακά με την κόπωση, αλλά η εμμένουσα παροξυσμική κοιλιακή ταχυκαρδία είναι σχετικά σπάνια. Οι Graboys και Wright ανέφεραν 29 ασθενείς με εμμένουσα ΠΚΤ σε 3000 δοκιμασίες κόπωσης, στις οποίες υποβλήθηκαν 207 ασθενείς για έλεγχο κοιλιακών αρρυθμιών.<sup>176</sup> Ο Gough μελέτησε 880 δοκιμασίες κόπωσης, από τις οποίες οι 315 ανήκαν σε κλινικά υγιή άτομα. Σε 11 ασθενείς παρατήρησε κοιλιακή ταχυκαρδία, σε 9 κομβική, ενώ σε δύο βρήκε κοιλιακή μαρμαρυγή σε βραχείες ριπές. Όλοι, εκτός από έναν, ανατάχθηκαν αυτόματα μέσα σε 90 sec's.<sup>177</sup> Η εμφάνιση υπερκοιλιακής ταχυκαρδίας σε άσκηση δεν σχετίστηκε με αυξημένη θνησιμότητα, αλλά με αυξημένη πιθανότητα για επόμενη υπερκοιλιακή ταχυκαρδία.<sup>178</sup> Όταν εμφανισθεί ΠΚΤ στην κόπωση, παρατηρείται συχνά κατάσπαση του ST, η οποία πολλές φορές, αλλά όχι πάντα, σχετίζεται με ισχαιμία.

#### **Κοιλιακές αρρυθμίες**

##### **Κοιλιακές έκτακτες συστολές σε ηρεμία**

Αξιοσημείωτη διαφωνία υπάρχει όσον αφορά τη σημασία των κοιλιακών έκτοπων παλμών σε ηρεμία. Οι Fisher και Tyroler μελέτησαν 1212 λευκούς εργάτες και συμπέραναν ότι, αν και υπάρχει μια αύξηση στην επίπτωση των πρώιμων κοιλιακών συστολών από 2% σε 15% ανα έτος με την αύξηση της ηλικίας, δεν μπορούσαν στατιστικά να προβλέψουν την πιθανότητα του αιφνίδιου θανάτου ή του εμφράγματος του μυοκαρδίου.<sup>179</sup> Η σύγκριση των



στεφανιογραφιών μεταξύ ασθενών που εμφάνιζαν πρώιμες κοιλιακές συστολές σε σχέση με αυτούς που δεν είχαν, έδειξε ότι η αρρυθμία σχετιζόταν με πιο προχωρημένη νόσο.<sup>180</sup> Οι Rodstein και συν μελέτησαν 712 ασφαλισμένους με κοιλιακές έκτακτες συστολές για μέσο διάστημα 18 ετών. Δεν παρατηρήθηκε μεταβολή στη θνητότητα ούτε και όταν συγκρίθηκαν οι άνω των 40 ετών με τους νεότερους. Ωστόσο, όταν η άσκηση προκάλεσε αύξηση στον αριθμό των αρρυθμιών και στις δυο ομάδες παρατηρήθηκε αύξηση της θνητότητας.<sup>181</sup> Υπάρχουν όμως αναφορές που υποστηρίζουν ότι η ύπαρξη αρρυθμιών σε ηρεμία αυξάνει τον κίνδυνο για αιφνίδιο θάνατο μέχρι και στο τριπλάσιο.<sup>182</sup> Οι Alexander και συν παρακολούθησαν 539 άτομα με έκτακτες κοιλιακές συστολές σε ηρεμία και ανέφεραν ότι σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο υπήρχε μια μικρή αλλά στατιστικά σημαντική αύξηση στη θνητότητα, που σχετιζόταν με την παρουσία κοιλιακών έκτακτων συστολών.<sup>183</sup> Η ανίχνευση έκτακτων κοιλιακών συστολών στο ΗΚΓ 24ωρης καταγραφής σε φυσιολογικά άτομα είναι συνήθως καλοήθης.<sup>184</sup> Οι συχνές πολύμορφες κοιλιακές έκτακτες συστολές αποτελούν κίνδυνο για αυτούς που έχουν φτωχή λειτουργία κοιλίας. Από την άλλη μεριά, όταν οι εκτακτοσυστολές εμφανίζονται σε άτομα με σημαντική κοιλιακή δυσλειτουργία, είναι συχνά προάγγελοι προβλημάτων. Το ίδιο αποδείχθηκε ότι ισχύει και για τις κοιλιακές έκτακτες συστολές, που καταγράφονται κατά τη δοκιμασία κόπωσης.<sup>185</sup>

### **Κοιλιακές αρρυθμίες στην κόπωση**

Οι κοιλιακές αρρυθμίες συνήθως προκαλούνται από την αύξηση των κατεχολαμινών. Η απότομη απόσυρση του τόνου του παρασυμπαθητικού πιθανά παίζει επίσης ένα σημαντικό ρόλο. Σε ορισμένες περιπτώσεις ο μηχανισμός της επανεισόδου και της πυροδοτούμενης δραστηριότητας παίζει επίσης κάποιο ρόλο. Σε κλινικά φυσιολογικά άτομα η μέγιστη κόπωση παράγει κοιλιακές αρρυθμίες στο 36%-42% συνήθως σε υψηλό φορτίο έργου. Σε στεφανιαίους ασθενείς το ποσοστό αυτό φθάνει το 50%-60%. Γενικά, οι στεφανιαίοι ασθενείς εκδηλώνουν κοιλιακές αρρυθμίες σε χαμηλότερη καρδιακή συχνότητα, οι οποίες αναπαράγονται ευκολότερα απ' ό,τι αυτές που παρατηρούνται σε κλινικά φυσιολογικά άτομα. Έχει αποδειχθεί μάλιστα ότι, όταν οι δοκιμασίες κόπωσης γίνονται διαδοχικά την ίδια ημέρα, η δεύτερη δοκιμασία παράγει σημαντικά λιγότερες κοιλιακές έκτακτες συστολές.<sup>186</sup> Οι κοιλιακές έκτακτες συστολές, που εμφανίζονται κατά την κόπωση, έχουν μελετηθεί σε εν ενεργεία ασυμπτωματικούς αστυνομικούς<sup>187</sup> και σε μέλη πληρωμάτων αεροπλάνων<sup>188</sup> και βρέθηκε ότι δεν επηρεάζουν τη θνητότητα και θνησιμότητα. Αυτά τα δεδομένα πιστεύεται ότι ισχύουν για όλους τους ασυμπτωματικούς ασθενείς.



### **Κοιλιακές έκτακτες συστολές (ΚΕΣ) σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο**

Οι κοιλιακές έκτακτες συστολές είναι πιο συχνές (10%-40%) στους ασθενείς με στεφανιαία νόσο απ' ό τι στους υγιείς.<sup>189</sup> Σε 1237 ασθενείς που εμφάνισαν ΚΕΣ πριν, κατά τη διάρκεια ή μετά τη δοκιμασία κόπωσης και οι οποίοι είχαν παραπεμφθεί για σύνδρομο θωρακικού άλγους, παρατηρήθηκε ότι οι ΚΕΣ σχετίζονταν με μέτρια αύξηση στην θνητότητα και θνησιμότητα συγκριτικά με το φυσιολογικό πληθυσμό.<sup>185</sup> Το ίδιο παρατηρούνταν ακόμη και όταν οι ασθενείς δεν εμφάνιζαν ισχαιμική πτώση του ST διαστήματος. Όμως, όταν οι στεφανιαίοι ασθενείς εμφάνιζαν κατάσπαση του ST, η θνητότητα και ο αριθμός των στεφανιαίων συμβάντων σχεδόν διπλασιάστηκε. Επίσης, οι «δυσοίωνες» ΚΕΣ αύξαιναν τον κίνδυνο περίπου στο διπλάσιο. Ως «δυσοίωνες» χαρακτηρίστηκαν οι πολύμορφες, οι επαναλαμβανόμενες και επίσης η κοιλιακή ταχυκαρδία.

Οι Sami και συν<sup>190</sup> ανέφεραν ότι από 1400 στεφανιαίους ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη CASS, η θνησιμότητα ήταν 29% σε 130 ασθενείς που εμφάνιζαν κοιλιακές αρρυθμίες σε σύγκριση με 25% θνησιμότητα στον πληθυσμό που δεν εμφάνιζε κοιλιακές αρρυθμίες. Οι ΚΕΣ μετά από έμφραγμα μυοκαρδίου έχουν δείξει επίσης ότι, όταν σχετίζονται με ελαφρά νόσο και καλή λειτουργία αριστεράς κοιλίας, έχουν λιγότερη κλινική σημασία. Όταν όμως οι ΚΕΣ καταγράφονται σε ασθενείς με χαμηλό κλάσμα εξωθήσεως, έχουν χειρότερη πρόγνωση από ότι σε ασθενείς με καλό κλάσμα εξωθήσεως.<sup>189</sup> Ο βαθμός ισχαιμίας (π.χ νόσος τριών αγγείων) επίσης είχε μεγαλύτερη επίπτωση για πιο σοβαρές κοιλιακές αρρυθμίες.<sup>191</sup>

Οι Mc Henry και συν<sup>192</sup> ανέφεραν ότι οι στεφανιαίοι ασθενείς εμφανίζουν κοιλιακές αρρυθμίες στην κόπωση σε ποσοστό 27% σε σύγκριση με 7% των ατόμων που είχαν φυσιολογικά στεφανιαία αγγεία. Ακόμη οι ασθενείς που ελάμβαναν δακτυλίτιδα, βρέθηκε να έχουν μεγαλύτερη επίπτωση κοιλιακών αρρυθμιών.<sup>191,193</sup> Σε 383 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε δυναμικό σπινθηρογράφημα καρδιάς με θάλλιο καθώς και στεφανιογραφία, και από τους οποίους οι 162 είχαν κοιλιακές αρρυθμίες στην άσκηση, βρέθηκε ότι ισχαιμία ήταν πιο πιθανό να παρατηρηθεί σε αυτούς που εμφάνιζαν κοιλιακές αρρυθμίες. Ακόμη οι αρρυθμίες αυτές ήταν χρήσιμες για την πρόβλεψη επακόλουθων καρδιακών συμβάντων.<sup>194</sup>

### **Κατάργηση των αρρυθμιών με την άσκηση**

Η εμφάνιση των αρρυθμιών με την άσκηση έχει μελετηθεί αρκετά, αλλά η κατάργηση της έκτοπης δραστηριότητας είναι λιγότερο γνωστή. Οι μηχανισμοί που είναι υπεύθυνοι γι' αυτό είναι η υψηλή καρδιακή συχνότητα, που προκαλεί αναστολή της διαστολικής εκπόλωσης (φάση 4) των δευτερευόντων κέντρων,<sup>195,196</sup> παρέχοντας ένα μέτρο καταστολής μέσω



υπερκέρασης, και ο ελαττωμένος αυτοματισμός του συστήματος Purkinje, που σχετίζεται με τη γρήγορη διέγερση.<sup>197</sup>

Είναι σύνηθες να βλέπει κανείς νεαρούς, φαινομενικά υγιείς ανθρώπους, που έχουν ΚΕΣ σε ηρεμία αλλά όχι κατά τη διάρκεια της άσκησης. Αυτά τα άτομα δεν έχουν άλλα στοιχεία καρδιακής διαταραχής εκτός από ΚΕΣ σε ηρεμία. Ο Boume το 1977 πρότεινε, ότι αυτός ο τύπος της αρρυθμίας ήταν καλοήθης.<sup>198</sup> Ωστόσο οι Udal και Ellestad<sup>185</sup> ανέφεραν, ότι οι ασθενείς, που παραπέμπονταν για δοκιμασία κόπωσης και των οποίων οι ΚΕΣ ελαπώνονταν ή καταργούνταν με την άσκηση, είχαν αναλογία καρδιακών συμβάντων παρόμοια με αυτούς που οι ΚΕΣ εμφανίζονταν με την άσκηση. Οι Helfant και συν επίσης ανέφεραν μια σημαντική επίπτωση στεφανιαίας νόσου σε μια μικρή ομάδα ασθενών, των οποίων οι ΚΕΣ καταστέλλονταν με την άσκηση.<sup>199</sup> Οι Mc Henry και συν ανέφεραν ακόμη, ότι το 42% των στεφανιαίων ασθενών εμφάνιζε καταστολή των ΚΕΣ με την άσκηση.<sup>192</sup> Διαπιστώνεται λοιπόν, ότι στους στεφανιαίους ασθενείς, όπως και στους φυσιολογικούς, οι ΚΕΣ μπορεί να καταστέλλονται, και για αυτό το λόγο το συγκεκριμένο εύρημα δεν σημαίνει ότι ο ασθενής είναι ελεύθερος νόσου.

### **Κοιλιακές έκτακτες συστολές (ΚΕΣ) κατά την ανάνηψη**

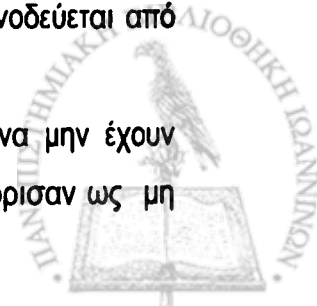
Καθώς η καρδιακή συχνότητα επιβραδύνεται γρήγορα κατά τη διάρκεια της ανάνηψης από την άσκηση, οι ΚΕΣ εμφανίζονται συχνά και συνήθως δεν έχουν σημαντική κλινική σημασία. Ωστόσο, σ' αυτή τη περίοδο οι μεταβολικές ρυθμίσεις της καρδιάς μπορεί να μην είναι οι κατάλληλες. Επομένως, περιστασιακά σοβαρές διαταραχές ρυθμού μπορεί να εμφανισθούν. Έχει αναφερθεί, ότι ο κίνδυνος από αρρυθμία κατά τη διάρκεια της επιβράδυνσης από την άσκηση (cool down period) μπορεί να είναι σημαντικός.

Οι κατεχολαμίνες μπορούν να αυξηθούν μέχρι και 10 φορές πάνω από το φυσιολογικό και αυτές οι ορμονικές διακυμάνσεις μπορεί να ελαχιστοποιηθούν με τη βαθμιαία επιβράδυνση από την άσκηση.<sup>200</sup> Ακόμη και νεαρά φυσιολογικά άτομα χωρίς αποδεδειγμένη καρδιοπάθεια περιστασιακά μπορεί να εμφανίσουν κοιλιακή ταχυκαρδία ή και μαρμαρυγή μετά από άσκηση (π.χ. ο Μαραθωνοδρόμος Φειδιππίδης).

### **Κοιλιακή Ταχυκαρδία (ΚΤ)**

Ως κοιλιακή ταχυκαρδία είχε αρχικά ορισθεί η εμφάνιση τριών διαδοχικών ΚΕΣ, ενώ σήμερα ο όρος χρησιμοποιείται για τέσσερις ή και περισσότερες ΚΕΣ και συνοδεύεται από τον όρο «μη εμμένουσα», εφ' όσον η ταχυκαρδία διαρκεί λιγότερο από 30 sec's.

Μικρές ριπές μη εμμένουσας ΚΤ, ιδιαίτερα σε φυσιολογικά άτομα, μπορεί να μην έχουν σοβαρές επιπτώσεις. Οι Yang και συν<sup>201</sup> παρακολούθησαν 55 ασθενείς και όρισαν ως μη



εμμένουσα ΚΤ τρεις ή περισσότερες ΚΕΣ και ως εμμένουσα ΚΤ τις πέντε ΚΕΣ. Σε μέσο διάστημα παρακολούθησης 26 μηνών η θνητότητα ήταν 18% ανά έτος για αυτούς που εμφάνισαν ΚΤ και 2,5% ανά έτος για αυτούς που δεν εμφάνισαν ΚΤ.

### **Εμμένουσα κοιλιακή ταχυκαρδία στην άσκηση**

Η εμμένουσα κοιλιακή ταχυκαρδία (ΚΤ που διαρκεί περισσότερο από 30 sec's) στην κόπωση με τάπητα είναι σχετικά σπάνια στα εργαστήρια κοπώσεων. Όταν όμως αφορά ομάδες ασθενών, που παραπέμφθηκαν με κοιλιακή ταχυκαρδία ή κοιλιακή μαρμαρυγή ως το πρωταρχικό τους σύμπτωμα, το 30%-60% ανέπτυξε κοιλιακή ταχυκαρδία.<sup>202</sup> Αν και υπάρχουν και μερικές αντίθετες αναφορές, τα περισσότερα στοιχεία υποδηλώνουν, ότι η εμμένουσα κοιλιακή ταχυκαρδία ή μεγάλες ριπές κοιλιακής ταχυκαρδίας ακόμη και μη εμμένουσας, υποδηλώνουν σοβαρή υποκείμενη νόσο. Λόγω του ότι η κοιλιακή ταχυκαρδία μπορεί να εκφυλίζεται σε κοιλιακή μαρμαρυγή, αποτελεί προφανώς ένα λόγο για άμεση διακοπή της άσκησης. Αν ο ασθενής μεταπέσει σε φλεβοκομβικό ρυθμό πολύ γρήγορα, υπάρχει λιγότερος κίνδυνος. Ωστόσο, αυτός ο ρυθμός θα πρέπει να θεωρείται επικίνδυνος, διότι εμφανίζεται συνήθως σε έδαφος ισχαιμίας ή μυοκαρδιοπάθειας. Οι β-αποκλειστές είναι χρήσιμοι στον έλεγχο της κοιλιακής ταχυκαρδίας, όταν δεν υπάρχει εμφανής καρδιακή νόσος μετά από λεπτομερή έλεγχο. Στη μελέτη παρακολούθησης των Ellestad και Udal<sup>185</sup> η θνητότητα ήταν 12% για χρονικό διάστημα 5 ετών στην ομάδα της κοιλιακής ταχυκαρδίας και όταν η κοιλιακή ταχυκαρδία αναλύθηκε μόνη της ανεξάρτητα από άλλους παράγοντες κινδύνου, η θνητότητα στα 5 χρόνια ήταν 37%. Επομένως όσο πιο ευερέθιστη είναι η κοιλία, τόσο πιο σοβαρές είναι οι επιπτώσεις.

### **Η δοκιμασία κόπωσης στην αξιολόγηση της αυτόματης κοιλιακής ταχυκαρδίας**

Η δοκιμασία κόπωσης είναι ένα σημαντικό μέρος του ελέγχου που γίνεται σε ασθενείς με αιφνίδιο θάνατο. Περίπου το 30% των ασθενών αυτών θα αναπτύξει κοιλιακή ταχυκαρδία, αν κάνει μέγιστη κόπωση. Αυτοί που εμφανίζουν αυτόματη κοιλιακή ταχυκαρδία είναι πιο πιθανό να εμφανίσουν κοιλιακή αρρυθμία και στην άσκηση σε σύγκριση με αυτούς που δεν εμφανίζουν αυτόματη κοιλιακή ταχυκαρδία.<sup>203</sup> Αν και η ισχαιμία θα ήταν ένα πολύ λογικό αίτιο για την κοιλιακή ταχυκαρδία που προκαλείται στην κόπωση, έχει αναφερθεί ότι ισχαιμία μετρήσιμη με κατάσπαση ST διαστήματος είναι υπεύθυνη για το 10% ή και λιγότερο των περιπτώσεων κοιλιακής ταχυκαρδίας.<sup>204</sup> Ακόμη, η εμφάνιση κοιλιακής ταχυκαρδίας κατά την κόπωση δεν προβλέπεται ικανοποιητικά από την ηλεκτροφυσιολογική μελέτη.





### **Η αναπαραγωγή του κοιλιακού έκτοπου ρυθμού**

Έχει παρατηρηθεί από πειράματα, ότι οι κοιλιακές έκτακτες συστολές (ΚΕΣ) συχνά εμφανίζονται με την έναρξη της ισχαιμίας. Επομένως οι ΚΕΣ ή η κοιλιακή ταχυκαρδία (ΚΤ) μπορεί να είναι «ισχαιμικό ισοδύναμο» και θα μπορούσε να αναπαράγεται εύκολα, όμως αυτό δεν φαίνεται να συμβαίνει.

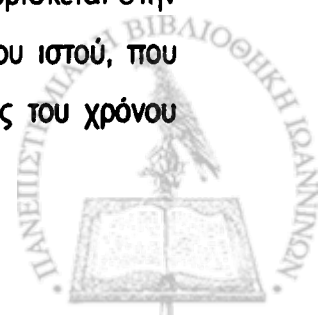
Οι Faris και συν ανέφεραν, ότι η κοιλιακή αρρυθμία αναπαραγόταν σε 50% των κλινικά φυσιολογικών ατόμων μετά από διάστημα 3 ετών.<sup>205</sup> Οι Sheps και συν επανέλαβαν τη δοκιμασία κόπωσης μετά από 45 λεπτά και διαπίστωσαν, ότι στη δεύτερη κόπωση η κοιλία ήταν σημαντικά λιγότερο ευερέθιστη.<sup>186</sup> Οι Jelinec και Lowh ανέφεραν, ότι οι ΚΕΣ αναπαράγονταν σε ποσοστό 30% ενώ η ΚΤ σε ποσοστό 50%.<sup>206</sup> Επομένως, όταν η δοκιμασία κόπωσης χρησιμοποιείται για να αξιολογήσει την αποτελεσματικότητα ενός αντιαρρυθμικού φαρμάκου, το ποσοστό της αναξιοπιστίας της πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψη.

Η κόπωση ωστόσο υπερτερούσε σε σχέση με το ΗΚΓ 24ωρης παρακολούθησης, όπου αναφέρθηκαν ποσοστά αναπαραγωγής της αρρυθμίας περίπου 10% από τους ίδιους ερευνητές.<sup>206</sup> Οι μελέτες των Ryan<sup>207</sup> και συν, και Glasser<sup>208</sup> και συν έδειξαν, ότι για την ανίχνευση των κοιλιακών αρρυθμιών το ΗΚΓ 24ωρης καταγραφής γενικά ξεπέρασε τη δοκιμασία κόπωσης. Αυτό οφείλεται πιθανά στο ότι πολλά γεγονότα πέρα από την άσκηση προκαλούν ερεθισμό στις κοιλίες, όπως οι μεταβολές του pH ή του τόνου του συμπαθητικού.

### **Διαταραχές αγωγής**

Κατά την άσκηση υπάρχει μια αύξηση στον τόνο του συμπαθητικού και ταυτόχρονη ελάττωση στον τόνο του παρασυμπαθητικού. Η αυξημένη συμπαθητική δραστηριότητα εκδηλώνεται κατά κάποιο τρόπο και με αύξηση της συχνότητας εκφόρτισης του φλεβοκόμβου, που αυξάνει τον αριθμό των ερεθισμάτων που φθάνουν στον κολποκοιλιακό κόμβο. Επειδή η βράχυνση της ανερέθιστης περιόδου δεν είναι γραμμική σε συνάρτηση με τον καρδιακό κύκλο, μπορεί ο καρδιακός κύκλος με την ταχυκαρδία να γίνει βραχύτερος από την ανερέθιστη περίοδο του κολποκοιλιακού κόμβου και να προκληθεί κολποκοιλιακός αποκλεισμός. Από την άλλη, η αύξηση του τόνου του συμπαθητικού βραχύνει την ανερέθιστη περίοδο όλου του μυοκαρδίου, διευκολύνοντας την κολποκοιλιακή αγωγή.

Η ελάττωση του παρασυμπαθητικού τόνου επειδή βραχύνει μόνο την ανερέθιστη περίοδο των υπερκοιλιακών ιστών, διευκολύνει την αγωγή όταν το πρόβλημα βρίσκεται στην κολποκομβική και όχι στην κομβοκοιλιακή σύνδεση. Η κόπωση του αγωγίμου ιστού, που προκαλείται από την αυξημένη κυκλοφορία και το σχετικά μεγαλύτερο μέρος του χρόνου



αγωγής που καταλαμβάνεται από την ανερέθιστη περίοδο, μπορεί να μετριάσουν τα αποτελέσματα της αυξημένης συμπαθητικής διέγερσης.<sup>209</sup>

### **Πρώτου βαθμού κολποκοιλιακός αποκλεισμός**

Ο πρώτου βαθμού κολποκοιλιακός αποκλεισμός σε ηρεμία συχνά εξαφανίζεται με την άσκηση λόγω της υποχώρησης του παρασυμπαθητικού. Το ίδιο αποτέλεσμα μπορεί να προκληθεί και με χορήγηση ατροπίνης.<sup>202</sup> Η ανάπτυξη ενός παρατεταμένου διαστήματος PQ μετά την άσκηση έχει αναφερθεί σε ασθενή με νόσο τριών αγγείων από τους Glasser και Clark, που ανέφεραν ότι σε 2000 δοκιμασίες κόπωσης μόνο τρεις ασθενείς εμφάνισαν κολποκοιλιακό αποκλεισμό.<sup>210</sup> Φαίνεται ότι αυτό το σπάνιο φαινόμενο πιθανά έχει μικρή κλινική σημασία.

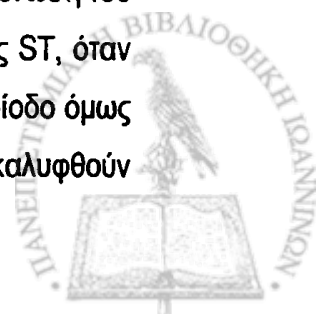
### **Δευτέρου βαθμού κολποκοιλιακός αποκλεισμός**

Ο Lepeschin και συν<sup>211</sup> ανέφεραν μια περίπτωση δευτέρου βαθμού κολποκοιλιακού αποκλεισμού τύπου II μετά από έγχυση νορεπινεφρίνης. Ο Bakst<sup>212</sup> ανέφερε 74 χρόνο στεφανιαίο ασθενή με πρώτου και κατά περιόδους δεύτερου βαθμού κολποκοιλιακό αποκλεισμό σε ηρεμία. Τόσο η δοκιμασία κόπωσης όσο και η χορήγηση ατροπίνης προκάλεσαν κολποκοιλιακό αποκλεισμό τύπου II. Το διάστημα PR δεν μεταβαλλόταν με καμία από τις δύο παρεμβάσεις, όταν η φλεβοκομβική συχνότητα ξεπερνούσε τις 68 σφ/λεπτό. Ο Gilchrist<sup>213</sup> επισήμανε ότι ο κολποκοιλιακός αποκλεισμός τύπου I βελτιώνεται με την άσκηση, ενώ ο τύπου II χειροτερεύει. Το αποτέλεσμα αυτό ενισχύθηκε από τον Rozanski,<sup>214</sup> που δήλωσε ότι η αύξηση του τόνου του συμπαθητικού θα αυξήσει την αγωγή μέσα στον κολποκοιλιακό κόμβο αλλά δεν θα έχει καμία επίδραση σε ιστούς κάτω από αυτό το επίπεδο. Πάντως, αν και ο δευτέρου βαθμού κολποκοιλιακός αποκλεισμός είναι ένδειξη για διακοπή της κόπωσης, δεν είναι πιθανό να δημιουργήσει σοβαρά προβλήματα. Όταν υπάρχει αποκλεισμός σκέλους, η κόπωση συνηθέστερα επιδεινώνει την κολποκοιλιακή αγωγή, ενώ χωρίς αποκλεισμό σκέλους τη βελτιώνει.<sup>215</sup>

### **Δεσμίδικός Αποκλεισμός**

#### Αριστερός πρόσθιος ημισκελικός αποκλεισμός

Οι Oliveros και συν<sup>216</sup> ανέφεραν δύο περιπτώσεις, στις οποίες ο πρόσθιος ημισκελικός αποκλεισμός κατά την άσκηση συσχετίστηκε με σημαντικού βαθμού στένωση του πρόσθιου κατιόντα. Και οι δύο ασθενείς είχαν τυπική κατάσπαση του διαστήματος ST, όταν αποκαταστάθηκε η φυσιολογική αγωγή κατά την περίοδο ανάνηψης. Κατά την περίοδο όμως που ο ημισκελικός αποκλεισμός ήταν παρών, οι διαταραχές αυτές έτειναν να συγκαλυφθούν



στο μετωπιαίο επίπεδο και σε κάποιο βαθμό και στις προκάρδιες απαγωγές. Ο ημιαποκλεισμός μπορεί να οφειλόταν σε παροδική ισχαιμία του διαφράγματος, διότι σε μία περίπτωση μετά από αορτοστεφανιαία παράκαμψη η αγωγή του ερεθίσματος έγινε φυσιολογική.<sup>217</sup>

#### Αριστερός οπίσθιος ημισκελικός αποκλεισμός

Ο Bobba και συν<sup>218</sup> ανέφεραν τέσσερις περιπτώσεις σε 100 ασθενείς, στις οποίες πρότειναν ότι ο οπίσθιος σκελικός αποκλεισμός εμφανίσθηκε κατά την άσκηση, προκαλώντας μεταβολή του άξονα από 0 σε περίπου 110 μοίρες. Η κατάσπαση του ST αναπτύχθηκε στις κλασσικές απαγωγές V4, V5 έτσι ώστε η αναγνώριση των ισχαιμικών αλλαγών γινόταν με τον ίδιο τρόπο, όπως και στους ασθενείς με φυσιολογικό άξονα.

#### Συχνεξάρτητος αποκλεισμός σκέλους

Ο Sandberg<sup>202</sup> ανέφερε εννέα περιπτώσεις αποκλεισμού σκέλους που προκλήθηκε με την άσκηση, εκ των οποίων οι δυο είχαν μορφολογία RBBB. Στα νεαρά άτομα (ηλικίας μεταξύ 30 και 40 έτη) η διαταραχή αυτή εμφανίσθηκε σε υψηλά φορτία έργου και χωρίς διαταραχές του διαστήματος ST. Ο Sandberg δεν συσχέτισε αυτή τη διαταραχή με την ύπαρξη στεφανιαίας νόσου. Σήμερα ωστόσο υπάρχουν στοιχεία που υποδηλώνουν ότι σε ασθενείς που ανήκουν στην ηλικιακή ομάδα της στεφανιαίας νόσου η διαταραχή αυτή οφείλεται συχνά σε ισχαιμία.<sup>218</sup> Την άποψη αυτή ενίσχυσαν οι Wayne και συν,<sup>219</sup> οι οποίοι ανέφεραν ότι οι 14 από 16 ασθενείς μέσης ηλικία 59 έτη, με συχνεξάρτητο αποκλεισμό σκέλους είχαν στεφανιαία νόσο.

Η αυτόματη εμφάνιση σκελικού αποκλεισμού κατά την άσκηση ή σε υπέρπνοια μπορεί να οφείλεται σε σύνδρομο προδιέγερσης (WPW). Η αναγνώριση του συνδρόμου αυτού είναι πολύ σημαντική διότι η κατάσπαση του ST που παρατηρείται δεν οφείλεται σε ισχαιμία, ενώ παράλληλα το βραχύ PQ διάστημα και το κύμα δέλτα είναι εύκολο να διαφύγουν της προσοχής. Ο Kattus<sup>220</sup> περιέγραψε μια περίπτωση ασθενούς με μεταβαλλόμενο RBBB, ο οποίος είχε ισχαιμία στις φυσιολογικά αγόμενες συστολές, αλλά όχι και σε αυτές που άγονταν με αποκλεισμό.

#### Αποκλεισμός δεξιού σκέλους (RBBB)

Η αξιοπιστία της κατάσπασης του ST, που προκαλείται στην κόπωση σε ασθενείς με RBBB, έχει αμφισβητηθεί.<sup>220</sup> Ωστόσο, αν και το ευρύ κύμα S κάνει την αναγνώριση του σημείου J πιο δύσκολη, οι μεταβολές στις πλάγιες προκάρδιες απαγωγές θεωρούνται



αξιόπιστες.<sup>221,222</sup> Πιθανά, η ευαισθησία των μεταβολών του ST να είναι ελαττωμένη παρουσία RBBB. Όμως, όταν εκδηλώνεται στις πλάγιες προκάρδιες απαγωγές, έχει κλινική σημασία.

### Αποκλεισμός αριστερού σκέλους

Γενικά, ο αποκλεισμός αριστερού σκέλους σχετίζεται με επηρεασμένη λειτουργικότητα αριστεράς κοιλίας και φτωχή πρόγνωση. Η παρουσία της διαταραχής αυτής στο ΗΚΓ ηρεμίας κάνει δύσκολη την ερμηνεία του κατά την κόπωση. Οι Cooksey και συν<sup>223</sup> ανέφεραν ότι κατάσπαση του ST διαστήματος στην κόπωση κατά 1,5 χιλιοστά επιπλέον από την ηρεμία θα μπορούσε να υποδηλώνει ισχαιμία. Από την άλλη μεριά, οι Whinney και Froelicher<sup>224</sup> δεν βρήκαν σημαντικές μεταβολές στην κατάσπαση του ST σε αυτούς που είχαν στεφανιαία νόσο, όταν μελέτησαν 31 ασυμπτωματικούς άνδρες. Οι Orzan και συν<sup>225</sup> μελέτησαν 30 ασθενείς με στεφανιαία νόσο και 27 χωρίς και βρήκαν επίσης ότι η κατάσπαση του διαστήματος ST με την άσκηση έχει μικρή αξία στην ανίχνευση στεφανιαίας νόσου.

### **Τρίτου βαθμού κολποκοιλιακός αποκλεισμός**

Σε ηλικιωμένους ασθενείς με γνωστή ή αναμενόμενη στεφανιαία νόσο ο τρίτου βαθμού κολποκοιλιακός αποκλεισμός σε ηρεμία είναι σχετική αντένδειξη για δοκιμασία κόπωσης. Τα ηλεκτρογραφήματα από το δεμάτιο του His έχουν δείξει ότι ο αποκλεισμός μπορεί να είναι εγγύς, μέσα στο δεμάτιο του His ή περιφερικότερα. Ο συγγενής αποκλεισμός παρατηρείται συνήθως εγγύς του δεματίου του His. Οι ασθενείς με στεφανιαία νόσο, που αναπτύσσουν πλήρη κολποκοιλιακό αποκλεισμό στην κόπωση, είναι γενικά παραδεκτό ότι έχουν φτωχή πρόγνωση. Από την άλλη μεριά, όταν ο συγγενής αποκλεισμός υπάρχει σε δραστήριους νεαρούς ασθενείς, η δοκιμασία κόπωσης μπορεί να γίνει. Όταν οι ασθενείς πάντως εμφανίσουν πλήρη κολποκοιλιακό αποκλεισμό κατά τη δοκιμασία κόπωσης, η δοκιμασία πρέπει να διακοπεί αμέσως.<sup>226</sup>

### **Σύνδρομο προδιέγερσης (σύνδρομο WPW)**

Οι ασθενείς με σύνδρομο WPW εμφανίζουν κατάσπαση του διαστήματος ST, όταν το ερέθισμα άγεται μέσα από το παραπληρωματικό δεμάτιο. Όταν το πρόσθετο δεμάτιο άγει σποραδικά, η κατάσπαση του ST εμφανίζεται μετά από κάθε κύμα δέλτα. Ο στεφανιογραφικός έλεγχος αυτών των ασθενών έδειξε φυσιολογικά στεφανιαία αγγεία.<sup>227</sup> Ο Sandberg<sup>202</sup> ανέφερε 35 περιπτώσεις ασθενών με σύνδρομο προδιέγερσης που υποβλήθηκαν σε δοκιμασία κόπωσης. Διαπίστωσε ότι η άσκηση μπορεί να φέρει στην επιφάνεια το κύμα δέλτα και την προδιέγερση, μπορεί να το καταστείλει και να επανεμφανισθεί στην ανάνηψη, ή μπορεί να μην επηρεάσει καθόλου την παρουσία ή



απουσία του συνδρόμου. Ο Gazes<sup>228</sup> ανέφερε επίσης ότι οι 20 από τους 23 ασθενείς με σύνδρομο προδιέγερσης εμφάνισαν κατάσπαση του διαστήματος ST κατά την άσκηση 1 mph ή και περισσότερο. Γενικά οι ασθενείς με επιταχυμένη αγωγή, που εκδηλώνεται με την άσκηση, θα πρέπει να θεωρούνται χωρίς στεφανιαία νόσο, εκτός αν εμφανίζουν στηθάγχη ή έχουν άλλους παράγοντες κινδύνου.



## ΣΥΝΟΨΗ

Είναι ήδη γνωστό από πειραματικές και κλινικές μελέτες ότι ή οξεία φόρτιση πίεσης της αριστερής ή της δεξιάς κοιλίας, ανεξάρτητα από τις ηλεκτροφυσιολογικές μεταβολές που προκαλεί, ευνοεί την ανάπτυξη κοιλιακών αρρυθμιών, ενώ αντίθετα η μείωση της αρτηριακής πίεσης ασκεί αντιαρρυθμική δράση.<sup>14,15,16</sup>

Από την άλλη μεριά η αύξηση της καρδιακής συχνότητας δρα αντιαρρυθμικά, προκαλώντας καταστολή από υπερκέραση καθώς και ελαττωμένο αυτοματισμό στο σύστημα του Purkinje λόγω της γρήγορης διέγερσης.<sup>17,197</sup>

Σε κλινικά φυσιολογικά άτομα η μέγιστη κόπωση παράγει κοιλιακές αρρυθμίες στο 36%-42%, συνήθως σε υψηλό φορτίο έργου, ενώ σε στεφανιαίους ασθενείς το ποσοστό αυτό φθάνει το 50%-60%. Γενικά οι στεφανιαίοι ασθενείς εκδηλώνουν κοιλιακές αρρυθμίες σε χαμηλότερη καρδιακή συχνότητα, οι οποίες αναπαράγονται ευκολότερα απ' ότι αυτές που παρατηρούνται σε κλινικά φυσιολογικά άτομα.<sup>186</sup>

Η εμφάνιση των αρρυθμιών με την άσκηση έχει μελετηθεί αρκετά, αλλά η κατάργηση της έκτοπης δραστηριότητας είναι λιγότερο γνωστή. Οι μηχανισμοί που είναι υπεύθυνοι γι' αυτό είναι η υψηλή καρδιακή συχνότητα, που προκαλεί αναστολή της διαστολικής εκπόλωσης (φάση 4) των δευτερευόντων κέντρων,<sup>195,196</sup> παρέχοντας ένα μέτρο καταστολής μέσω υπερκέρασης, και ο ελαττωμένος αυτοματισμός του συστήματος Purkinje, που σχετίζεται με τη γρήγορη διέγερση.<sup>197</sup>

Είναι σύνθηες να βλέπει κανείς νεαρούς, φαινομενικά υγιείς ανθρώπους που έχουν ΚΕΣ σε ηρεμία αλλά όχι κατά τη διάρκεια της άσκησης. Αυτά τα άτομα δεν έχουν άλλα στοιχεία καρδιακής διαταραχής εκτός από ΚΕΣ σε ηρεμία. Ο τύπος της αρρυθμίας θεωρείται καλοήθης.<sup>198</sup> Ωστόσο, έχουν διατυπωθεί και αντίθετες απόψεις.<sup>185</sup>

Η επίδραση της αύξησης της συστολικής αρτηριακής πίεσης (ΣΑΠ) κατά την κόπωση σε ασθενείς με ήπια υπέρταση και κοιλιακούς έκτοπους παλμούς σε ηρεμία δεν έχει μελετηθεί. Η αύξηση της ΣΑΠ κατά τη δοκιμασία κόπωσης θα μπορούσε να επιδεινώνει προϋπάρχουσα κοιλιακή έκτοπη δραστηριότητα, ενώ η αύξηση της καρδιακής συχνότητας (ΚΣ) κατά την κόπωση καθώς και η χορήγηση αντιυπερτασικής αγωγής θα μπορούσε να την ελαττώνει.

Στην παρούσα μελέτη θα ελεγχθεί αν:

- Η αλληλεπίδραση σχετικών αυξήσεων της ΣΑΠ και ΚΣ επηρεάζει τη φάση της δοκιμασίας κόπωσης στην οποία εμφανίζονται κοιλιακές αρρυθμίες.
- Η αντιυπερτασική αγωγή προλαβαίνει την αρρυθμογόνο δράση της δοκιμασίας κόπωσης.



**ΥΛΙΚΟ**

Η παρούσα ανακοίνωση αφορά στην μελέτη όλων όσων οι αιτήσεις τους είναι αποδεκτές  
από την Επιτροπή Διαδικασίας Κλινικής του Π.Π.Ε.Υ. Ιωαννίνων, μετά από την  
έγκριση της Επιτροπής για την έγκριση και την ανάρτηση των αιτήσεων, σύμφωνα με  
το πρόγραμμα κλινικής.

**ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

Ηλικία μικρότερη των 70 ετών.

Παθολογικός ελάττωμα στο ηλεκτροκαρδιογράφημα ημύριου με κοιλιακό  
έκτοπα ρυθμό.

Ελάττωμα στην μνήμη (απόδο I της II από MMSE) ή στην οπτική  
αίσθηση (απόδο I της II από Hsp-10) κλπ.

**Επιμέτρηση αποκλίσεων**

Αποκλιση από τη μελέτη κλινική είναι σπάνια ή δοκιμάσι θα μπορούσε να  
περιλάβει κλινικές επιπλοκές. Συγκεκριμένα αποκλίσεις ενδεχόμενες που:

- 1. Είχαν οξύ εμφραγμα μαζαριόλου (< 15 ημέρες).
- 2. Υπέρταση από κείνη υποκαρδίδα ή περικαρδίδα (< 1 μήνα).
- 3. Εμφραγμα συμπίεσης ή υπερταστικές επιπλοκές.
- 4. Εμφραγμα γαστρικής κοιλίας ή κοιλιακό, αρρυθμίες κλπ πριν τη δοκιμασία σπινθηρογράφησης  
(κοιλιακό υπερταστικό, κοιλιακό υπερταστικό, υπερκαρδία, ταχυκαρδία, κοιλιακή ταχυκαρδία).



## ΥΛΙΚΟ

Υποψήφιοι για συμμετοχή στη μελέτη ήταν όλοι οι ασθενείς που προσήλθαν στα εξωτερικά ιατρεία της καρδιολογικής κλινικής του Π.Π.Γ.Ν. Ιωαννίνων (από 1/6/95 έως 30/10/96) με ένδειξη την εκτίμηση και διερεύνηση αισθήματος παλμών, εφόσον πληρούσαν τα παρακάτω κριτήρια :

### Κριτήρια επιλογής

Ηλικία μικρότερη των 75 ετών.

Φλεβοκομβικός ρυθμός στο ηλεκτροκαρδιογράφημα ηρεμίας με τουλάχιστον ένα κοιλιακό έκτοπο παλμό.

Ελαφρά έως μέτρια υπέρταση (στάδιο I έως II κατά NHANES III) με βάση τη συστολική αρτηριακή πίεση, δηλαδή 140 mm Hg-180 mm Hg.

### Κριτήρια αποκλεισμού

Αποκλείσθηκαν από τη μελέτη ασθενείς στους οποίους η δοκιμασία θα μπορούσε να περικλείει κινδύνους επιπλοκών. Συγκεκριμένα αποκλείσθηκαν ασθενείς που:

- 1.Είχαν οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου (< 15 ημέρες).
- 2.Υπέφεραν από οξεία μυοκαρδίτιδα ή περικαρδίτιδα (<1 μήνα).
- 3.Εμφάνιζαν συμπτώματα ή σημεία ασταθούς στηθάγχης.
- 4.Εμφάνιζαν γρήγορες κοιλιακές ή κοιλιακές αρρυθμίες αμέσως πριν τη δοκιμασία κόπωσης (κοιλιακός πτερυγισμός, κοιλιακή μαρμαρυγή, υπερκοιλιακή ταχυκαρδία, κοιλιακή ταχυκαρδία).





5.Είχαν δευτέρου ή τρίτου βαθμού κοιλιοκοιλιακό αποκλεισμό ή έπασχαν από γνωστή σοβαρή νόσο στελέχους.

6.Είχαν νόσο σε οξεία φάση, δηλαδή λοίμωξη, υπερθυρεοειδισμό ή σοβαρή αναιμία.

7.Είχαν προβλήματα βάρδισης.

8.Είχαν κλινικά συμπτώματα, ακροαστικά και εργαστηριακά ευρήματα σοβαρού βαθμού στένωσης αορτής.

9. Είχαν σοβαρή υπέρταση ηρεμίας (240/130 mm Hg).

10.Είχαν ιδιοπαθή υπερτροφική υποαορτική στένωση ή ασύμμετρη υπερτροφία διαφράγματος.

11. Είχαν σοβαρή κατάσπαση του διαστήματος ST (>1 mm) σε ηρεμία.

12. Είχαν συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια μη αντιρροπούμενη (με οιδήματα κάτω άκρων ή ρόγγους στις βάσεις των πνευμόνων).



Ο πίνακας 1 δείχνει τα χαρακτηριστικά των ασθενών που εξετάστηκαν.

Πίνακας 1: Αναλυτικός πίνακας κλινικών χαρακτηριστικών των ασθενών της μελέτης.

(Σ/Φ= στεφανιογραφία, Δ/Κ=δοκιμασία κόπωσης).

Α/α	φύλλο	ηλικία	πάθηση	Max ST V5 Προ-μετά (mm)	Μέθοδος διάγνωσης
1	A	44	Δυσκινησία-1 Αγγείο	2-2	Σ/Φ
2	A	60	Δυσκινησία-2 Αγγεία	3-3	Σ/Φ
3	A	68	N.1 Αγγείου	1-1	Σ/Φ
4	A	62	Ακινησία-3 Αγγεία	2-2	Σ/Φ
5	A	62	Πρόπτωση Μιτροειδούς	1-1	Σ/Φ
6	A	74	-	0-0	-
7	A	57	-	0-0	
8	A	58	N.1 Αγγείου	0-0	Σ/Φ
9	A	69	-	0-0	
10	A	58	Στεφ.νόσος	1-1	Δ/Κ
11	A	66	Στεφ.νόσος	1-1	Δ/Κ
12	Θ	51	-	0-0	
13	A	56	-	0-0	
14	A	56	Στεφ.νόσος	2-2	Δ/Κ
15	A	65	-	0-0	
16	A	37	-	0-0	
17	A	56	Στεφ.νόσος	1-1	Δ/Κ
18	Θ	47	Στεφ.νόσος	1-1	Δ/Κ
19	A	42	-	0-0	
20	Θ	71	-	0-0	
21	A	64	-	0-0	
22	A	65	-	0-0	
23	A	48	-	0-0	
24	A	69	Στεφ.νόσος	3-2	Δ/Κ
25	A	63	Στεφ.νόσος	1-1	Δ/Κ
26	A	49	-	0-0	
27	A	70	Στεφ.νόσος	2-2	Δ/Κ
28	A	67	-	0-0	
29	Θ	48	-	0-0	
30	A	71	-	0-0	



## ΜΕΘΟΔΟΣ

Όλοι οι ασθενείς (4 γυναίκες και 26 άνδρες ηλικίας  $59,1 \pm 10$  ετη) υποβλήθηκαν σε δοκιμασία κόπωσης, αφού προηγουμένως είχαν διακόψει κάθε αντιαρρυθμική ή αντιυπερτασική αγωγή που πιθανά ελάμβαναν για χρόνο πενταπλάσιο του χρόνου υποδιπλασιασμού του φαρμάκου.

### Δοκιμασία κόπωσης

Οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε δοκιμασία κόπωσης με πρωτόκολλο Bruce. Για την εκτέλεση των δοκιμασιών κόπωσης χρησιμοποιήθηκε η συσκευή της Marquet - Max1. Η δοκιμασία κόπωσης διακοπτόταν, όταν διαπιστωνόταν οτιδήποτε από τα παρακάτω:

Κολπική ταχυκαρδία, κολπική μαρμαρυγή ή κολπικός πτερυγισμός.

Εμφάνιση εμμένουσας κοιλιακής ταχυκαρδίας.

Εναρξη κολποκοιλιακού αποκλεισμού, είτε δευτέρου είτε τρίτου βαθμού.

Κατάσπαση του διαστήματος ST μεγαλύτερη από ή ίση με 3 mm.

Προϋπάρχουσα κατάσπαση ST, που επιδεινωνόταν προοδευτικά με μέτρια άσκηση.

Ανάσπαση του διαστήματος ST μεγαλύτερη από ή ίση με 2 mm στις προκάρδιες ή κατώτερες απαγωγές, που δεν είχαν κύμα Q σε ηρεμία.

Μείωση της καρδιακής συχνότητας ή της αρτηριακής πίεσης αίματος στα πλαίσια της συνεχιζόμενης άσκησης.

Εμφάνιση δύσπνοιας, κόπωσης ή αισθήματος ζάλης, που ανάγκαζε τον ασθενή να διακόψει την άσκηση.

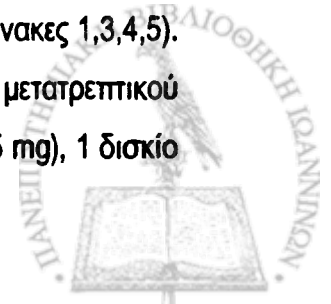
Εμφάνιση σοβαρού μυοσκελετικού πόνου, όπως συμβαίνει σε περιπτώσεις αρθρίτιδας ή διαλείπουσας χλωότητας.

Εμφάνιση απότομης αύξησης της συστολικής ή διαστολικής αρτηριακής πίεσης, που συνοδεύονταν από πονοκέφαλο ή θάμβος όρασης.

Ο ασθενής είχε επιτύχει μέγιστη προβλεπόμενη συχνότητα (ΜΠΣ) για την ηλικία του, η οποία υπολογιζόταν ως :  $ΜΠΣ = 220 - \text{ηλικία του ασθενούς}$ .

Μετά την πρώτη αυτή δοκιμασία κόπωσης χορηγήθηκαν σε 9 από τους ασθενείς για μια εβδομάδα υδραλαζίνη (25 mg χ 3) και σταθερός συνδυασμός υδροχλωροθειαζίδης (50 mg) – αμιλοριδης (5 mg), 1/2 δισκίο μέρα παρά μέρα (ασθενείς 1 έως 9 στους πίνακες 1,3,4,5).

Σε 21 από τους ασθενείς χορηγήθηκε σταθερός συνδυασμός αναστολέα μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (20 mg κουϊναπρίλης) και υδροχλωροθειαζίδη (12,5 mg), 1 δισκίο κάθε ημέρα (ασθενείς 10-30 στους πίνακες 1,3,4,5).



Οι ασθενείς, στους οποίους χορηγήθηκε η αγωγή, είχαν εμφανίσει έστω και ένα κοιλιακό έκτοπο παλμό στη διάρκεια της δοκιμασίας κόπωσης. Μετά την πάροδο μιας εβδομάδας επαναλήφθηκε για δεύτερη φορά η δοκιμασία κόπωσης σε όλους τους ασθενείς.

Πριν από κάθε δοκιμασία κόπωσης έγινε αιμοληψία για προσδιορισμό ηλεκτρολυτών του ορού.

### Μετρήσεις

Στη διάρκεια της δοκιμασίας κόπωσης γινόταν μέτρηση της συστολικής αρτηριακής πίεσης (ΣΑΠ) 2-3 φορές στο λεπτό με τη μέθοδο της περιχειρίδας και η μέτρηση αναγραφόταν στο χαρτί του ηλεκτροκαρδιογραφήματος τη στιγμή που γινόταν. Κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας κόπωσης υπήρχε συνεχής καταγραφή του ηλεκτροκαρδιογραφήματος. Από τη συνεχή εγγραφή των παραμέτρων της κόπωσης στη συσκευή Marquet-Max1 μετρήθηκαν μετά το πέρας της δοκιμασίας:

Η ΣΑΠ 2-3 φορές ανά λεπτό.

Η ΚΣ τις στιγμές που μετρήθηκε η ΣΑΠ.

Το επίπεδο του τμήματος ST στην απαγωγή V5 τις στιγμές που μετρήθηκε η ΣΑΠ (ST) σε mm.

Η μέγιστη πτώση του τμήματος ST στην απαγωγή V5.

Το χρονικό διάστημα t μεταξύ των διαδοχικών μετρήσεων της ΣΑΠ σε δευτερόλεπτα.

Ο αριθμός των κοιλιακών έκτοπων παλμών (ΚΕΠ) μεταξύ δυο διαδοχικών μετρήσεων της ΣΑΠ.

Η συνολική διάρκεια της δοκιμασίας κόπωσης (T) σε δευτερόλεπτα, και ο συνολικός αριθμός των κοιλιακών έκτοπων παλμών (ΣΚΕΠ) σ' όλη τη διάρκεια της δοκιμασίας κόπωσης.

### Ανάλυση των ευρημάτων

Απο τις παραπάνω μετρήσεις υπολογίσθηκαν:

- Η συχνότητα των ΣΚΕΠ (ΝΣΚΕΠ), ως:

$$ΝΣΚΕΠ = ΣΚΕΠ \times 60/T$$

- Η συχνότητα των ΚΕΠ (ΝΚΕΠ) κάθε φορά, ως:

$$ΝΚΕΠ = ΚΕΠ \times 60/t$$

που αποδόθηκε στη ΣΑΠ και ΚΣ που υπήρχε στην αρχή του διαστήματος t.

- Η τιμή των ΣΑΠ και ΚΣ των ασθενών σε ύπτια θέση πριν από την έναρξη της πρώτης και δεύτερης κόπωσης (ΣΑΠ<sub>miñ</sub> και ΚΣ<sub>miñ</sub>, αντίστοιχα).

- Η μέγιστη τιμή των ΣΑΠ και ΚΣ των ασθενών που παρατηρήθηκε κατά τη δοκιμασία κόπωσης (ΣΑΠ<sub>max</sub> και ΚΣ<sub>max</sub>, αντίστοιχα).



- Η μέση τιμή των ΣΑΠ και ΚΣ του συνόλου των μετρήσεων των ασθενών (ΣΑΠ mean και ΚΣ mean, αντίστοιχα).

Στον πίνακα που ακολουθεί παραθέεται η ερμηνεία των ακρωνυμίων που χρησιμοποιήθηκαν στη μελέτη και οι ορισμοί τους .

Πίνακας 2: Σημασία και ορισμοί των ακρωνυμίων.

Ακρωνύμιο	Σημασία	Ορισμός
ΣΑΠ	Συστολική αρτηριακή πίεση	
ΚΣ	Καρδιακή συχνότητα	
t	Χρόνος	Χρονικό διάστημα μεταξύ δυο διαδοχικών μετρήσεων της ΣΑΠ σε sec`s
ΚΕΠ	Κοιλιακοί έκτοποι παλμοί	Αριθμός ΚΕΠ μεταξύ δύο διαδοχικών μετρήσεων της ΣΑΠ
T	Συνολικός χρόνος	Ολική διάρκεια της δοκιμασίας κόπωσης σε sec`s
ΣΚΕΠ	Άθροισμα κοιλιακών έκτοπων παλμών	Ο συνολικός αριθμός των κοιλιακών έκτοπων παλμών σε όλη τη διάρκεια της δοκιμασίας κόπωσης
ΝΣΚΕΠ	Η συχνότητα των ΣΚΕΠ	$ΝΣΚΕΠ = ΣΚΕΠ \times 60/T$
ΝΚΕΠ	Η συχνότητα των ΚΕΠ κάθε φορά	$ΝΚΕΠ = ΚΕΠ \times 60/t$
ΣΑΠ min	Συστολική αρτηριακή πίεση ηρεμίας (ύπτια θέση)	
ΚΣ min	Καρδιακή συχνότητα ηρεμίας (ύπτια θέση)	
ΣΑΠ max	Η μέγιστη συστολική αρτηριακή πίεση που παρατηρήθηκε κατά τη δοκιμασία	
ΚΣ max	Η μέγιστη καρδιακή συχνότητα που παρατηρήθηκε κατά τη δοκιμασία	
ΣΑΠ mean	Μέση συστολική αρτηριακή πίεση της κάθε δοκιμασίας	$ΣΑΠ\ mean = (ΣΑΠ1 + ΣΑΠ2 + \dots + ΣΑΠ\ n) / n$
ΚΣ mean	Μέση καρδιακή συχνότητα της κάθε δοκιμασίας	$ΚΣ\ mean = (ΚΣ1 + ΚΣ2 + \dots + ΚΣ\ n) / n$



Σε κάθε δοκιμασία κόπωσης, στην οποία υποβάλλονταν οι ασθενείς, εξετάσθηκε η σχέση της αύξησης της αρτηριακής πίεσης και της καρδιακής συχνότητας με την αύξηση ή ελάττωση των ΝΚΕΠ αντίστοιχα. Για τον σκοπό αυτό χρησιμοποιήθηκε η γραμμική πολλαπλή παλινδρόμηση με ανεξάρτητες μεταβλητές τη Συστολική Αρτηριακή Πίεση (ΣΑΠ) και Καρδιακή Συχνότητα (ΚΣ) και εξαρτώμενη τη συχνότητα των κοιλιακών έκτοπων παλμών (ΝΚΕΠ). Στατιστικά σημαντικές θεωρήθηκαν για κάθε ανεξάρτητη μεταβλητή (ΣΑΠ και ΚΣ) τιμές  $p < 0,05$ . Στο σύνολο των κοπώσεων των ασθενών εξετάσθηκε επίσης η σχέση της αύξησης της ΣΑΠ και ΚΣ με την αύξηση ή ελάττωση των ΝΣΚΕΠ αντίστοιχα. Για το σκοπό αυτό χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος  $\chi^2$  με δύο βαθμούς ελευθερίας.

Ακόμη εξετάσθηκε η επίδραση της αντιυπερτασικής θεραπείας στην ολική συχνότητα των ΚΕΠ, συγκρίνοντας τις κοπώσεις των ασθενών προ και μετά τη θεραπεία με τη μέθοδο student-t test κατά ζεύγη. Συγκεκριμένα αναλύθηκαν με τη μέθοδο t-test κατά ζεύγη οι διαφορές των παραμέτρων ΣΑΠ min, ΣΑΠ mean, ΣΑΠ max, ΚΣ min, ΚΣ mean, ΚΣ max και ΝΣΚΕΠ μετά και πριν από τη χορήγηση της αντιυπερτασικής αγωγής.



## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στον πίνακα 3 παραθέτονται τα αποτελέσματα της μεταβολής της πίεσης και της καρδιακής συχνότητας σε σχέση με τη συχνότητα των ΚΕΠ (ΝΚΕΠ), που αναλύθηκαν με τη μέθοδο της πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης (στατιστικά σημαντικές θεωρήθηκαν τιμές  $P < 0,05$ ).

**ΠΙΝΑΚΑΣ 3: Συσχέτιση ΝΚΕΠ με τη συστολική πίεση (ΣΑΠ) και την καρδιακή συχνότητα (ΚΣ).**

Α/Α	Συσχέτιση με ΣΑΠ		Συσχέτιση με ΚΣ	
	Μεταβλητή r	P <	Μεταβλητή r	P <
1 προ	0,034	ΜΗΣΣ	-0,005	ΜΗΣΣ
1 μετά	0,018	ΜΗΣΣ	-0,018	ΜΗΣΣ
2 προ	0,645	0,0005	-0,782	0,0001
2 μετά	-0,952	ΜΗΣΣ	-0,32	ΜΗΣΣ
3 προ	-0,094	ΜΗΣΣ	0,045	ΜΗΣΣ
3 μετά	-0,197	ΜΗΣΣ	0,413	ΜΗΣΣ
4 προ	-0,293	ΜΗΣΣ	0,073	ΜΗΣΣ
4 μετά	0,008	ΜΗΣΣ	0,385	0,01
5 προ	0,058	ΜΗΣΣ	-0,044	ΜΗΣΣ
5 μετά	0,087	ΜΗΣΣ	-0,065	ΜΗΣΣ
6 προ	0,092	0,02	-0,108	0,02
6 μετά	-0,082	ΜΗΣΣ	0,095	ΜΗΣΣ
7 προ	0,307	ΜΗΣΣ	-0,274	ΜΗΣΣ
7 μετά	-0,578	ΜΗΣΣ	-0,195	ΜΗΣΣ
8 προ	-0,306	0,004	-0,172	ΜΗΣΣ
8 μετά	0,44	ΜΗΣΣ	-2,631	0,004
9 προ	-0,054	ΜΗΣΣ	0,161	0,04
9 μετά	0,121	ΜΗΣΣ	-0,175	ΜΗΣΣ
10 προ	0,102	0,009	-0,091	0,02
10 μετά	0,104	0,009	-0,141	0,002
11 προ	-0,024	ΜΗΣΣ	-0,021	ΜΗΣΣ
11 μετά	-0,314	ΜΗΣΣ	0,06	ΜΗΣΣ
12 προ	-1,29	0,02	-0,301	ΜΗΣΣ
12 μετά	-0,323	ΜΗΣΣ	-0,243	ΜΗΣΣ
13 προ	0,367	ΜΗΣΣ	-0,577	0,01
13 μετά	-1,18	0,001	0,277	ΜΗΣΣ
14 προ	-0,011	ΜΗΣΣ	-0,008	ΜΗΣΣ
14 μετά	0,025	ΜΗΣΣ	-0,01	ΜΗΣΣ
15 προ	0,45	0,04	-0,333	ΜΗΣΣ
15 μετά	-1,116	ΜΗΣΣ	1,415	0,03
16 προ	-0,307	ΜΗΣΣ	0,337	ΜΗΣΣ
16 μετά	0,19	ΜΗΣΣ	-0,19	ΜΗΣΣ



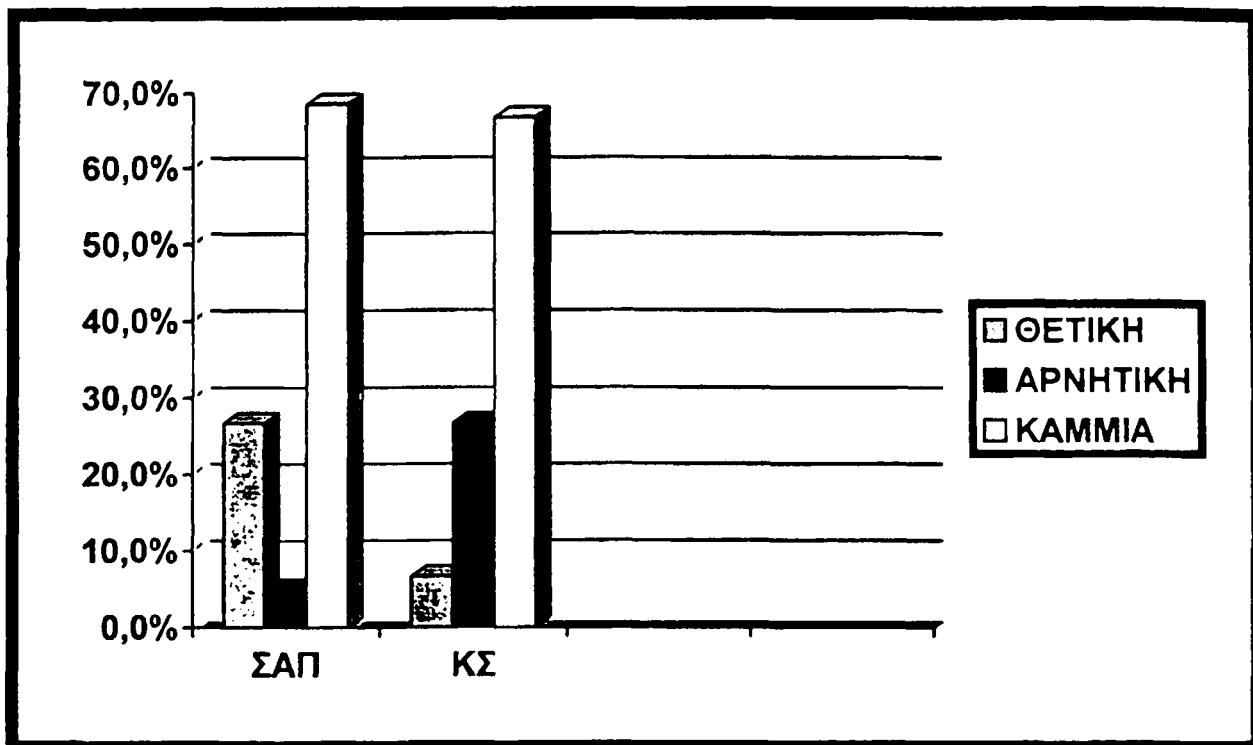
17 προ	0,102	ΜΗΣΣ	-0,2	0,04
17 μετά	0,047	0,0003	-0,067	0,0001
18 προ	0,452	0,009	-0,67	0,0004
18 μετά	1,16	0,01	-1,51	0,001
19 προ	-0,123	ΜΗΣΣ	0,07	ΜΗΣΣ
19 μετά	0,012	ΜΗΣΣ	0,032	ΜΗΣΣ
20 προ	0,095	0,04	-0,18	0,0001
20 μετά	0,179	0,008	-0,186	ΜΗΣΣ
21 προ	0,047	0,02	-0,01	ΜΗΣΣ
21 μετά	0,05	ΜΗΣΣ	0,009	ΜΗΣΣ
22 προ	0,712	ΜΗΣΣ	-1,061	0,02
22 μετά	0,449	ΜΗΣΣ	-0,33	ΜΗΣΣ
23 προ	0,001	ΜΗΣΣ	0,01	ΜΗΣΣ
23 μετά	0,327	0,01	-0,2	ΜΗΣΣ
24 προ	-0,266	ΜΗΣΣ	-0,28	ΜΗΣΣ
24 μετά	0,13	ΜΗΣΣ	-0,66	0,001
25 προ	0,554	0,001	-0,482	0,0001
25 μετά	0,386	0,0006	-0,44	0,003
26 προ	0,023	ΜΗΣΣ	0,004	ΜΗΣΣ
26 μετά	-0,256	ΜΗΣΣ	0,24	ΜΗΣΣ
27 προ	0,02	ΜΗΣΣ	-0,01	ΜΗΣΣ
27 μετά	0,003	ΜΗΣΣ	-0,03	ΜΗΣΣ
28 προ	-0,122	ΜΗΣΣ	-0,055	ΜΗΣΣ
28 μετά	0,031	0,004	-0,036	0,01
29 προ	0,286	0,04	-0,249	ΜΗΣΣ
29 μετά	0,038	ΜΗΣΣ	0,264	ΜΗΣΣ
30 προ	-0,348	ΜΗΣΣ	-0,607	ΜΗΣΣ
30 μετά	-0,212	ΜΗΣΣ	0,929	0,0001

Από τον ανωτέρω πίνακα προκύπτει ότι η συχνότητα των ΚΕΠ (ΝΚΕΠ) παρουσίασε θετική συσχέτιση με τη συστολική ΑΠ σε 16 (26,7%) δοκιμασίες κόπωσης, αρνητική σε 3 (5%) και μη σημαντική σε 41 (68,5%) δοκιμασίες κόπωσης.

Σε σχέση με την ΚΣ η συχνότητα των ΚΕΠ (ΝΚΕΠ) εμφάνισε θετική συσχέτιση σε 4 (6,7%) δοκιμασίες κόπωσης, αρνητική σε 16 (26,7%) και μη σημαντική σε 40 δοκιμασίες κόπωσης (66,7%).







### Επίδραση της ΑΠ και ΚΣ στη ΝΚΕΠ

Από τις παραπάνω τιμές, συγκρίνοντας τις δύο κατανομές, προκύπτει  $\chi^2=16,012$ , και  $p<0,0005$  για δυο βαθμούς ελευθερίας. Στο σύνολο των κοπώσεων επομένως η ΝΚΕΠ εμφάνισε σημαντική θετική ή καμμία συσχέτιση με την ΑΠ και σημαντική αρνητική ή καμμία συσχέτιση με την ΚΣ.

Στον πίνακα 4 παραθέτονται οι τιμές της μέγιστης (ΣΑΠ max), μέσης (ΣΑΠ mean) και ελάχιστης (ΣΑΠ min) συστολικής πίεσης (ηρεμίας) των ασθενών προ και μετά τη χορήγηση της αντιυπερτασικής αγωγής για κάθε ασθενή ξεχωριστά. Επίσης, η ολική συχνότητα των ΚΕΠ (ΝΣΚΕΠ) προ και μετά τη χορήγηση αντιυπερτασικής αγωγής.

Πίνακας 4: Τιμές μέγιστης, μέσης, ελάχιστης ΣΑΠ και ολικής συχνότητας των ΚΕΠ προ και μετά χορήγηση αντιυπερτασικής αγωγής.

A. A	ΣΑΠ max προ	ΣΑΠ max μετά	ΣΑΠ mean προ	ΣΑΠ mean μετά	ΣΑΠ min προ	ΣΑΠ min μετά	ΝΣΚΕΠ προ	ΝΣΚΕΠ μετά
1	148,3	200	135,926	165,227	120	110	0,4077	1,60214
2	183,3	158,3	151,852	142,8	123,3	130	12,2727	20
3	195	220	171,957	203,4	140	163,3	0,97622	3,76712
4	213,3	196,6	198,889	171,6	170	143,3	3,79447	25,4634
5	188,3	180	168,958	159,583	140	135	1,133	1,224
6	220	210	196,8	182,759	166,6	160	1,151	2,806
7	245	210	212,167	190,968	190	166,6	19,035	16,681
8	220	218,3	187,143	166,4	143,3	130	13,82	21,6

9	213,3	218,3	188,75	184,412	156,6	158,3	4,564	2,058
10	213,3	193,3	184,34	155,93	136,6	130	1,59	2,82
11	233,3	166,6	200,5	152,1	150	140	12,9	20,77
12	160	176,6	140	150,76	125	130	14,7	8,58
13	180	153,3	161,81	137,85	130	120	11,09	15,93
14	226,6	220	197,368	205,55	163	176,6	0,33	0,412
15	170	170	145	160,9	120	150	3,72	6,85
16	196,6	193,3	147,95	145,9	130	110	5,43	4,27
17	230	200	196,25	167,77	176,6	126,6	1,63	0,63
18	178,3	160	163,21	141,25	143,3	120	7,95	10,34
19	173,3	183,3	135	149,09	110	130	13,13	14,12
20	185	200	173,6	171,87	143,3	140	5,31	2,67
21	220	226,6	195,26	186,95	170	156,6	2,72	2,22
22	195	183,3	167,25	165	143,3	150	19,37	15,4
23	186,6	180	155,33	140,33	130	120	0,24	1,89
24	196,6	210	179,37	185,3	170	160	4,73	8,66
25	173,3	200	154,21	163	140	130	6,91	5,85
26	200	160	168	148,82	146,6	140	14,3	14,9
27	245	250	224,16	215,833	196,6	180	0,62	0,21
28	230	216,6	217	184,66	200	150	2,85	0,45
29	190	170	164,28	143	126,6	121,6	16,34	17,66
30	203,3	216,6	182,35	177,89	163,3	140	28,36	12,62

Στον πίνακα 5 παραθέτονται οι τιμές της μέγιστης (ΚΣ max), μέσης (ΚΣ mean) και ελάχιστης (ΚΣ min) καρδιακής συχνότητας (ηρεμίας) των ασθενών προ και μετά τη χορήγηση της αντιυπερτασικής αγωγής για κάθε ασθενή ξεχωριστά. Επίσης η ολική συχνότητα των ΚΕΠ (ΝΣΚΕΠ) προ και μετά τη χορήγηση αντιυπερτασικής αγωγής.

Πίνακας 5: Τιμές μέγιστης, μέσης, ελάχιστης ΚΣ και ολικής συχνότητας των ΚΕΠ προ και μετά χορήγηση αντιυπερτασικής αγωγής.

A. A	ΚΣ max προ	ΚΣ max μετά	ΚΣ mean προ	ΚΣ mean μετά	ΚΣ min προ	ΚΣ min μετά	ΝΣΚΕΠ προ	ΝΣΚΕΠ μετά
1	160,6	162	131,407	131,773	98	107	0,4077	1,60214
2	144,3	150,3	107,222	123,32	76	103	12,2727	20
3	154	132,6	106,304	108,2	77	77,6	0,97622	3,76712
4	135,6	157	110,278	133,56	92	103	3,79447	25,4634
5	142,6	110,6	112,708	84,75	83,3	55,6	1,133	1,224
6	125,3	140,3	102,24	108,448	85	80,3	1,151	2,806
7	147,3	169	118,7	127,903	89,3	105	19,035	16,681
8	132,6	160,3	135,429	139,36	105	124,6	13,82	21,6
9	135,6	149,3	113,25	120,294	85,3	103,3	4,564	2,058
10	149	145,3	111,65	114,25	84,3	87,6	1,59	2,82
11	151,6	143,3	116,95	113,31	79,3	87	12,9	20,77
12	143,3	141,3	111,8	114,23	83,6	83	14,7	8,58

13	135,3	130,6	111,13	107,52	88,3	93	11,09	15,93
14	130,3	100,3	108,52	78,77	82	56,3	0,33	0,412
15	96	95,6	80,57	82,27	66,3	67,3	3,72	6,85
16	165	164	126,72	126,36	100	99,3	5,43	4,27
17	132	131	106,06	97,61	79,6	71	1,63	0,63
18	113,3	123,6	95,71	98,93	75,6	79	7,95	10,34
19	145,3	144,6	107,2	108,45	81	81,6	13,13	14,12
20	130	120,3	99,05	99,87	76	80	5,31	2,67
21	110,3	117,6	91,1	86,26	63	58	2,72	2,22
22	150	148,3	122,65	120,65	101,6	96,6	19,37	15,4
23	146	149,3	101,13	102,93	70,3	72,6	0,24	1,89
24	140,6	144	118,75	122,6	96,6	99,6	4,73	8,66
25	135,3	121	105,05	92,5	78	71,6	6,91	5,85
26	120,3	128,3	96,26	109,11	77	83,3	14,3	14,9
27	117,6	131,6	101,66	114,6	81	96,3	0,62	0,21
28	144,6	140,6	125,6	117,73	97	90,3	2,85	0,45
29	146,3	135	121,71	114,53	89,6	86,3	16,34	17,66
30	113,6	118,66	92,76	89,52	69	67	28,36	12,62

Στον πίνακα 6 παραθέτονται οι μέσες τιμές των βασικών παραμέτρων που αναφέρονται στους πίνακες 4 και 5 αλλά στο σύνολο των ασθενών καθώς και οι μεταβολές τους.

Πίνακας 6: Μεταβολές ελάχιστης, μέσης, μέγιστης ΣΑΠ και ΚΣ, καθώς και ολικής συχνότητας των ΚΕΠ (ΝΣΚΕΠ) μετά τη χορήγηση αντιυπερτασικής αγωγής.

Παράμετρος	προ	μεταβολή	Στατιστική σημασία
ΣΑΠ min	148,8±23,4 mm Hg	-8,2±17,9 mm Hg	P<0,05
ΣΑΠ mean	175,4±24,2 mm Hg	-8,25±18,4 mm Hg	P<0,05
ΣΑΠ max	200,4±24,9 mm Hg	-5,72±23,2 mm Hg	P ΜΗΣΣ
ΚΣ min	83,6±10,8/min	1,87±11,5/min	P ΜΗΣΣ
ΚΣ mean	109,6±12,6/min	0,0013±10,9/min	P ΜΗΣΣ
ΚΣ max	136,4±15,6/min	0,402±13,8/min	P ΜΗΣΣ
ΝΣΚΕΠ	7,7±7,2/min	1,03±5,9/min	P ΜΗΣΣ

Όπως προκύπτει από τον πίνακα 6, μετά τη χορήγηση της αντιυπερτασικής αγωγής η πίεση ηρεμίας (ΣΑΠ min) αλλά και η μέση πίεση (ΣΑΠ mean) όλων των μετρήσεων κατά την άσκηση, ήταν σημαντικά χαμηλότερες (-8,2±17,9 και -8,25±18,4 mm Hg αντίστοιχα) απ'ότι πριν τη χορήγηση της αντιυπερτασικής αγωγής (148,8±23,4 και 175,4±24,2 mm Hg

αντίστοιχα). Η μέγιστη πίεση (ΣΑΠ max) όμως, η καρδιακή συχνότητα ηρεμίας (ΚΣ-min), καθώς και η μέση (ΚΣ mean) και μέγιστη (ΚΣ max) καρδιακή συχνότητα δεν εμφάνισαν σημαντικές μεταβολές μετά τη χορήγηση της αντιυπερτασικής αγωγής. Δεν ήταν σημαντική επίσης η μεταβολή της ΝΣΚΕΠ.

Στη συνέχεια οι ασθενείς διαχωρίστηκαν σε 2 ομάδες. Στην πρώτη ομάδα (ομάδα Α) τέθηκαν οι ασθενείς που εμφάνισαν ελάττωση της ΝΣΚΕΠ στη δεύτερη κόπωση, και στη δεύτερη (ομάδα Β) οι ασθενείς που εμφάνισαν αύξηση της ΝΣΚΕΠ. Στον πίνακα 7 παραθέτονται οι τιμές της μέγιστης (ΣΑΠ max), μέσης (ΣΑΠ mean) και ελάχιστης (ΣΑΠ min) συστολικής πίεσης (ηρεμίας) των ασθενών της ομάδος Α.

Πίνακας 7 (Ομάδα Α-ελάττωση ΝΣΚΕΠ): Τιμές ελάχιστης, μέσης και μέγιστης ΣΑΠ προ και μετά τη χορήγηση αντιυπερτασικής αγωγής στους ασθενείς που εμφάνισαν ελάττωση της ΝΣΚΕΠ στη δεύτερη κόπωση.

A. A	ΣΑΠ min προ	ΣΑΠ min μετά	ΣΑΠ mean προ	ΣΑΠ mean μετά	ΣΑΠ max προ	ΣΑΠ max μετά
7	190	166,6	212,167	190,968	245	210
9	156,6	158,3	188,75	184,412	213,3	218,3
12	125	130	140	150,76	160	176,6
16	130	110	147,95	145,9	196,6	193,3
17	176,6	126,6	196,25	167,77	230	200
20	143,3	140	173,6	171,87	185	200
21	170	156,6	195,26	186,95	220	226,6
22	143,3	150	167,25	165	195	183,3
25	140	130	154,21	163	173,3	200
27	196,6	180	224,16	215,83	245	250
28	200	150	217	184,66	230	216,6
30	163,3	140	182,35	177,89	203,3	216,6

Στον πίνακα 8 παραθέτονται οι τιμές της μέγιστης (ΣΑΠ max), μέσης (ΣΑΠ mean) και ελάχιστης (ΣΑΠ min) συστολικής πίεσης (ηρεμίας) των ασθενών της ομάδος Β.



Πίνακας 8 (Ομάδα Β- αύξηση ΝΣΚΕΠ): Τιμές ελάχιστης, μέσης και μέγιστης ΣΑΠ προ και μετά τη χορήγηση αντιυπερτασικής αγωγής στους ασθενείς που εμφάνισαν αύξηση της ΝΣΚΕΠ στη δεύτερη κόπωση.

A. A	ΣΑΠ min προ	ΣΑΠ min μετά	ΣΑΠ mean προ	ΣΑΠ mean μετά	ΣΑΠ max προ	ΣΑΠ max μετά
1	120	110	135,926	165,227	148,3	200
2	123,3	130	151,852	142,8	183,3	158,3
3	140	163,3	171,957	203,4	195	220
4	170	143,3	198,889	171,6	213,3	196,6
5	140	135	168,958	159,583	188,3	180
6	166,6	160	196,8	182,759	220	210
8	143,3	130	187,143	166,4	220	218,3
10	136,6	130	184,34	155,93	213,3	193,3
11	150	140	200,5	152,1	233,3	166,6
13	130	120	161,81	137,85	180	153,3
14	163	176,6	197,368	205,55	226,6	220
15	120	150	145	160,9	170	170
18	143,3	120	163,21	141,25	178,3	160
19	110	130	135	149,09	173,3	183,3
23	130	120	155,33	140,33	186,6	180
24	170	160	179,37	185,3	196,6	210
26	146,6	140	168	148,82	200	160
29	126,6	121,6	164,28	143	190	170

Στον πίνακα 9 παραθέτονται συγκριτικά οι μεταβολές της ελάχιστης, μέσης και μέγιστης πίεσης στις δύο ομάδες.

Πίνακας 9: Σύγκριση των μεταβολών της ελάχιστης, μέσης και μέγιστης ΣΑΠ μεταξύ των δυο ομάδων.

	Ομάδα Α Μείωση ΝΣΚΕΠ	Ομάδα Β Αύξηση ΝΣΚΕΠ	Στατιστική σημασία
ΣΑΠ min	-16,4±18,8 mm Hg P <0,05	-2,75±15,4 mm Hg P ΜΗΣΣ	p<0,05
ΣΑΠ mean	-7,82±13,3 mm Hg P ΜΗΣΣ	-8,54±21,5 mm Hg P ΜΗΣΣ	p ΜΗΣΣ
ΣΑΠ max	-0,43±18,9 mm Hg P ΜΗΣΣ	-9,25±25,5 mm Hg P ΜΗΣΣ	p ΜΗΣΣ

Το αρνητικό πρόσημο σημαίνει ελάττωση της πίεσης κατά τη δεύτερη κόπωση.



Όπως προκύπτει από τον πίνακα 9, στην ομάδα που παρουσίασε ελάττωση της ΝΣΚΕΠ είχε προκληθεί σημαντικά μεγαλύτερη ελάττωση της πίεσης ηρεμίας.

Οι ασθενείς διαχωρίστηκαν επίσης με βάση τη μεταβολή της ελάχιστης, μέσης και μέγιστης πίεσης κατά τη δεύτερη κόπωση σε δύο ακόμη ομάδες. Η πρώτη ομάδα (ομάδα Α') περιελάμβανε τους ασθενείς που εμφάνισαν ελάττωση των αντίστοιχων τιμών της πίεσης κατά τη δεύτερη κόπωση. Η δεύτερη ομάδα (ομάδα Β') περιελάμβανε τους ασθενείς που εμφάνισαν αύξηση των αντίστοιχων τιμών της πίεσης (δηλαδή της ελάχιστης, μέσης και μέγιστης ΑΠ). Οι δύο ομάδες συγκρίθηκαν ως προς τη μεταβολή της ΝΣΚΕΠ.

Στον πίνακα 10 παραθέτονται συγκριτικά οι μεταβολές της ΝΣΚΕΠ στις δύο ομάδες.

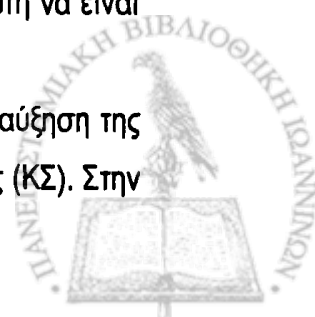
Πίνακας 10: Σύγκριση των μέσων μεταβολών ( $\pm$ SD) της ΝΣΚΕΠ για κάθε παράμετρο ΣΑΠ μεταξύ των ομάδων Α' και Β'.

	Ομάδα Α' Μείωση παραμέτρων ΣΑΠ	Ομάδα Β' Αύξηση παραμέτρων ΣΑΠ	Στατιστική σημασία
ΣΑΠ min	1,31 $\pm$ 6,47/min (n=22) P ΜΗΣΣ	0,26 $\pm$ 4,42/min (n=8) P ΜΗΣΣ	p ΜΗΣΣ
ΣΑΠ mean	1,18 $\pm$ 6,72/min (n=22) P ΜΗΣΣ	0,61 $\pm$ 3,18/min (n=8) P ΜΗΣΣ	p ΜΗΣΣ
ΣΑΠ max	2,66 $\pm$ 5,89/min (n=18) P <0,10	-1,82 $\pm$ 5,37/min (n=11) P ΜΗΣΣ	p <0,05

Το αρνητικό πρόσημο σημαίνει ελάττωση της ΝΣΚΕΠ κατά τη δεύτερη κόπωση.

Όπως προκύπτει από τον πίνακα 10 και στις δύο ομάδες παρατηρήθηκε αύξηση της ΝΣΚΕΠ κατά τη δεύτερη κόπωση ανεξάρτητα από τη μεταβολή της πίεσης ηρεμίας και μέσης πίεσης εκτός από την ομάδα με αύξηση της ΣΑΠ max. Η αύξηση της μέγιστης πίεσης (ομάδα Β') συνοδεύτηκε παραδόξως από ελάττωση της ΝΣΚΕΠ χωρίς ωστόσο η μεταβολή αυτή να είναι σημαντική.

Οι ασθενείς διαχωρίστηκαν επίσης σε 2 ομάδες με βάση την ελάττωση ή αύξηση της ΝΣΚΕΠ σε συνδυασμό με τις αντίστοιχες παραμέτρους της καρδιακής συχνότητας (ΚΣ). Στην



πρώτη ομάδα (ομάδα Γ) τέθηκαν οι ασθενείς που εμφάνισαν ελάττωση της ΝΣΚΕΠ στη δεύτερη κόπωση και στη δεύτερη (ομάδα Δ) οι ασθενείς που εμφάνισαν αύξηση της ΝΣΚΕΠ. Στον πίνακα 11 παραθέτονται οι τιμές της μέγιστης (ΚΣ max), μέσης (ΚΣ mean) και ελάχιστης (ΚΣ min) καρδιακής συχνότητας (ηρεμίας) των ασθενών της ομάδος Γ.

Πίνακας 11 (ομάδα Γ- ελάττωση ΝΣΚΕΠ): Τιμές ελάχιστης, μέσης και μέγιστης ΚΣ προ και μετά τη χορήγηση αντιυπερτασικής αγωγής στους ασθενείς που εμφάνισαν ελάττωση της ΝΣΚΕΠ στη δεύτερη κόπωση.

A.A	ΚΣ min προ	ΚΣ min μετά	ΚΣ mean προ	ΚΣ mean μετά	ΚΣ max προ	ΚΣ max μετά
7	89,3	105	118,7	127,903	147,3	169
9	85,3	103,3	113,25	120,294	135,6	149,3
12	83,6	83	111,8	114,23	143,3	141,3
16	100	99,3	126,72	126,36	165	164
17	79,6	71	106,06	97,61	132	131
20	76	80	99,05	99,87	130	120,3
21	63	58	91,1	86,26	110,3	117,6
22	101,6	96,6	122,65	120,65	150	148,3
25	78	71,6	105,05	92,5	135,3	121
27	81	96,3	101,66	114,6	117,6	131,6
28	97	90,3	125,6	117,73	144,6	140,6
30	69	67	92,76	89,52	113,6	118,66

Στον πίνακα 12 παραθέτονται οι τιμές της μέγιστης (ΚΣ max), μέσης (ΚΣ mean) και ελάχιστης (ΚΣ min) καρδιακής συχνότητας (ηρεμίας) των ασθενών της ομάδος Δ.

Πίνακας 12 (ομάδα Δ - αύξηση ΝΣΚΕΠ): Τιμές ελάχιστης, μέσης και μέγιστης ΚΣ προ και μετά τη χορήγηση αντιυπερτασικής αγωγής στους ασθενείς που εμφάνισαν αύξηση της ΝΣΚΕΠ στη δεύτερη κόπωση.

A.A	ΚΣ min προ	ΚΣ min μετά	ΚΣ mean προ	ΚΣ mean μετά	ΚΣ max προ	ΚΣ max μετά
1	98	107	131,407	131,773	160,6	162
2	76	103	107,222	123,32	144,3	150,3
3	77	77,6	106,304	108,2	154	132,6
4	92	103	110,278	133,56	135,6	157
5	83,3	55,6	112,708	84,75	142,6	110,6
6	85	80,3	102,24	108,448	125,3	140,3
8	105	124,6	135,429	139,36	132,6	160,3
10	84,3	87,6	111,65	114,25	149	145,3
11	79,3	87	116,95	113,31	151,6	143,3
13	88,3	93	111,13	107,52	135,3	130,6
14	82	56,3	108,52	78,77	130,3	100,3
15	66,3	67,3	80,57	82,27	96	95,6

18	75,6	79	95,71	98,93	113,3	123,6
19	81	81,6	107,2	108,45	145,3	144,6
23	70,3	72,6	101,13	102,93	146	149,3
24	96,6	99,6	118,75	122,6	140,6	144
26	77	83,3	96,26	109,11	120,3	128,3
29	89,6	86,3	121,71	114,53	146,3	135

Στον πίνακα 13 παραθέτονται συγκριτικά οι μεταβολές της ελάχιστης, μέσης και μέγιστης καρδιακής συχνότητας στις δύο ομάδες.

Πίνακας 13: Σύγκριση των μεταβολών της ελάχιστης, μέσης και μέγιστης ΚΣ μεταξύ των δυο ομάδων.

	Ομάδα Γ Μείωση ΝΣΚΕΠ	Ομάδα Δ Αύξηση ΝΣΚΕΠ	Στατιστική σημασία
ΚΣ min	1,5±9,57/min P ΜΗΣΣ	2,1±12,9/min P ΜΗΣΣ	p ΜΗΣΣ
ΚΣ mean	-0,57±7,58/min P ΜΗΣΣ	0,38± 12,8/min P ΜΗΣΣ	p ΜΗΣΣ
ΚΣ max	2,3±10,4/min P ΜΗΣΣ	-0,88±15,8/min P ΜΗΣΣ	p ΜΗΣΣ

Το αρνητικό πρόσημο σημαίνει ελάττωση της ΚΣ κατά τη δεύτερη κόπωση.

Οι ασθενείς διαχωρίστηκαν επίσης με βάση τη μεταβολή της ελάχιστης, μέσης και μέγιστης καρδιακής συχνότητας (ΚΣ) κατά τη δεύτερη κόπωση σε δύο ακόμη ομάδες. Η πρώτη ομάδα (ομάδα Γ) περιελάμβανε τους ασθενείς που εμφάνισαν ελάττωση των αντίστοιχων τιμών της ΚΣ κατά τη δεύτερη κόπωση. Η δεύτερη ομάδα (ομάδα Δ) περιελάμβανε τους ασθενείς που εμφάνισαν αύξηση των αντίστοιχων τιμών της καρδιακής συχνότητας (δηλαδή της ελάχιστης, μέσης και μέγιστης ΚΣ). Οι δύο ομάδες συγκρίθηκαν ως προς τη μεταβολή της ΝΣΚΕΠ.

Στον πίνακα 14 παραθέτονται συγκριτικά οι μεταβολές της ΝΣΚΕΠ στις δύο ομάδες.



Πίνακας 14: Σύγκριση των μέσων μεταβολών ( $\pm$ SD) της ΝΣΚΕΠ για κάθε παράμετρο ΚΣ μεταξύ των ομάδων Γ' και Δ'.

	Ομάδα Γ'	Ομάδα Δ'	Στατιστική σημασία
	Μείωση παραμέτρων ΚΣ	Αύξηση παραμέτρων ΚΣ	
ΚΣmin	-2,4 $\pm$ 4,7/min (n=12) P <0,10	3,32 $\pm$ 5,64/min (n=18) P <0,05	$\rho$ <0,05
ΚΣ mean	-0,96 $\pm$ 5,63/min (n=12) P ΜΗΣΣ	2,37, $\pm$ 5,9/min (n=18) P ΜΗΣΣ	$\rho$ ΜΗΣΣ
ΚΣ max	0,24 $\pm$ 3,42/min (n=16) P ΜΗΣΣ	1,93 $\pm$ 7,9/min (n=14) P ΜΗΣΣ	$\rho$ ΜΗΣΣ

Το αρνητικό πρόσημο σημαίνει ελάττωση της ΝΣΚΕΠ κατά τη δεύτερη κόπωση.

Από τον πίνακα 14 προκύπτει ότι, στους ασθενείς που παρατηρήθηκε αύξηση της καρδιακής συχνότητας ηρεμίας μετά τη χορήγηση της αντιυπερτασικής αγωγής, παρατηρήθηκε και σημαντική αύξηση της συχνότητας των ΚΕΠ κατά την κόπωση. Συνολικά λοιπόν, η αύξηση της καρδιακής συχνότητας εμφάνισε έναν διπλό ρόλο. Ενώ κατά τη δοκιμασία κόπωσης η αύξηση της ΚΣ έδρασε αντιαρρυθμικά, η αυξημένη ΚΣ ηρεμίας σχετίσθηκε με αύξηση της συχνότητας των ΚΕΠ, και επομένως εκδήλωσε αρρυθμιογόνο δράση.

Σε 13 από τους 30 ασθενείς που υποβλήθηκαν στη μελέτη παρατηρήθηκε πτώση του διαστήματος ST στην απαγωγή V5 κατά την πρώτη κόπωση 1,6 $\pm$ 0,8 mm και κατά τη δεύτερη κόπωση στους ίδιους ασθενείς 1,53 $\pm$ 0,67 mm, ( $\rho$  ΜΗΣΣ). Κανείς από αυτούς τους ασθενείς δεν εμφάνισε κλινικά στηθάγχη.

Στον πίνακα 15 παραθέτονται οι τιμές της ΝΣΚΕΠ των ασθενών προ και μετά τη χορήγηση αντιυπερτασικής αγωγής καθώς και η μεταβολή του διαστήματος ST στην απαγωγή V5.



Πίνακας 15: Τιμές της ολικής συχνότητας των ΚΕΠ (ΝΣΚΕΠ) των ασθενών προ και μετά χορήγηση αντιυπερτασικής αγωγής και μέγιστη μεταβολή του διαστήματος ST (απαγωγή V5) αντίστοιχα.

A.A	ΝΣΚΕΠ προ	Πτώση ST προ(mm)	ΝΣΚΕΠ μετά	Πτώση ST μετά(mm)
1	0,4077	2	1,60214	2
2	12,2727	3	20	3
3	0,97622	1	3,76712	1
4	3,79447	2	25,4634	2
5	1,133	1	1,224	1
6	1,151	0	2,806	0
7	19,035	0	16,681	0
8	13,82	0	21,6	0
9	4,564	0	2,058	0
10	1,59	1	2,82	1
11	12,9	1	20,77	1
12	14,7	0	8,58	0
13	11,09	0	15,93	0
14	0,33	2	0,412	2
15	3,72	0	6,85	0
16	5,43	0	4,27	0
17	1,63	1	0,63	1
18	7,95	1	10,34	1
19	13,13	0	14,12	0
20	5,31	0	2,67	0
21	2,72	0	2,22	0
22	19,37	0	15,4	0
23	0,24	0	1,89	0
24	4,73	3	8,66	2
25	6,91	1	5,85	1
26	14,3	0	14,9	0
27	0,62	2	0,21	2
28	2,85	0	0,45	0
29	16,34	0	17,66	0
30	28,36	0	12,62	0

Από τον παραπάνω πίνακα προκύπτει ότι η ολική συχνότητα των ΚΕΠ (ΝΣΚΕΠ) αυξήθηκε σε 8 (26,7%) ασθενείς που δεν παρουσίασαν πτώση του διαστήματος ST και σε 10 (33,3%) που εμφάνισαν ισχαιμία. Ελατώθηκε αντίστοιχα σε 9 (30%) ασθενείς χωρίς ισχαιμία και σε 3 (10%) με ισχαιμία.

Από τις παραπάνω τιμές συγκρίνοντας τις 2 κατανομές προκύπτει  $\chi^2=1,63$  και  $p$  ΜΗΣΣ. Η ισχαιμία επομένως δεν φαίνεται να έπαιξε κάποιο ιδιαίτερο ρόλο στην όποια μεταβολή της ΝΣΚΕΠ κατά τη δεύτερη κόπωση.



Σημαντικές μεταβολές στους ηλεκτρολύτες του ορού των ασθενών μεταξύ των δύο δοκιμασιών κόπωσης δεν παρατηρήθηκαν.

Στον πίνακα 16 παραθέτονται οι μεταβολές των ηλεκτρολυτών μετά τη χορήγηση της αντιυπερτασικής αγωγής.

Πίνακας 16: Μεταβολές των ηλεκτρολυτών μετά τη χορήγηση αντιυπερτασικής αγωγής.

Ηλεκτρολύτης	προ	μεταβολή	Στατιστική σημασία
Na+	146,5±9,06 meq/L	-0,73±9,7	P ΜΗΣΣ
K+	4,35±0,4 meq/L	-0,109±0,38	P ΜΗΣΣ
Ca ++	9,46±0,75 mg/dl	-0,12±0,92	P ΜΗΣΣ
Mg ++	2,05±0,31 meq/L	-0,01±0,17	P ΜΗΣΣ

Το αρνητικό πρόσημο σημαίνει ελάττωση μετά τη χορήγηση της αντιυπερτασικής αγωγής.

Στον πίνακα 17 παραθέεται ο χρόνος άσκησης των ασθενών προ και μετά τη χορήγηση της αντιυπερτασικής αγωγής.

Πίνακας 17: Χρόνος άσκησης (σε sec`s) των ασθενών προ και μετά τη χορήγηση της αντιυπερτασικής αγωγής.

A.A	Πριν χορήγηση αντιυπερτασικής αγωγής	Μετά χορήγηση αντιυπερτασικής αγωγής
1	405	431
2	506	577
3	397	496
4	487	378
5	540	476
6	540	618
7	627	756
8	455	588
9	462	503
10	635	615
11	488	528
12	240	388
13	575	720
14	488	473
15	156	104
16	756	756
17	485	616
18	407	440
19	792	766



20	373	427
21	450	621
22	484	552
23	540	564
24	226	284
25	441	492
26	420	496
27	237	218
28	221	420
29	641	495
30	586	630

Στο σύνολο των ασθενών η χορήγηση αντιϋπερτασικής αγωγής αύξησε τον χρόνο άσκησης ( $468,66 \pm 118,8$  sec's προ της αγωγής) σημαντικά στη δεύτερη κόπωση (αύξηση του χρόνου κατά  $45,6 \pm 81$  sec's,  $p < 0,01$ ).

Στον πίνακα 18 παραθέτονται οι μέσες μεταβολές ( $\pm$  SD) των ΣΑΠ min, ΣΑΠ mean, ΣΑΠ max, ΚΣ min, ΚΣ mean, ΚΣ max και ΝΣΚΕΠ των ασθενών που έλαβαν υδραλαζίνη (25 mg χ 3) και σταθερό συνδυασμό υδροχλωροθειαζίδης (50 mg) – αμιλορίδης (5 mg), 1/2 δισκίο μέρα παρά μέρα, και των ασθενών που έλαβαν σταθερό συνδυασμό αναστολέα μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (20 mg κουϊναπρίλης) και υδροχλωροθειαζίδη (12,5 mg), 1 δισκίο κάθε ημέρα.

**Πίνακας 18: Μέσες μεταβολές των ΣΑΠ min, ΣΑΠ mean, ΣΑΠ max, ΚΣ min, ΚΣ mean, ΚΣ max και ΝΣΚΕΠ μεταξύ των δύο ομάδων (υδραλαζίνης –κουϊναπρίλης).**

Παράμετρος	Υδραλαζίνη-διουρητικό (n=9)	Κουϊναπρίλη- διουρητικό (n=21)	Στατιστική σημασία διαφοράς
ΣΑΠ min	- 5,9 $\pm$ 15,3 mm Hg P ΜΗΣΣ	-19,8 $\pm$ 19,1mm Hg P <0,05	P ΜΗΣΣ
ΣΑΠ mean	- 5,03 $\pm$ 21,3 mm Hg P ΜΗΣΣ	-9,64 $\pm$ 17,4 mm Hg P <0,05	P ΜΗΣΣ
ΣΑΠ max	- 1,66 $\pm$ 26,4 mm Hg P ΜΗΣΣ	-7,46 $\pm$ 22,1 mm Hg P <0,05	P ΜΗΣΣ
ΚΣ min	7,6 $\pm$ 16,4/min P ΜΗΣΣ	-0,59 $\pm$ 8,02/min P ΜΗΣΣ	P ΜΗΣΣ
ΚΣ mean	4,45 $\pm$ 14,1/min P ΜΗΣΣ	1,9 $\pm$ 8,9/min P ΜΗΣΣ	P ΜΗΣΣ

ΚΣ max	5,94±20,3/min P ΜΗΣΣ	1,97±9,6/min P ΜΗΣΣ	P ΜΗΣΣ
ΝΣΚΕΠ	4,22±7,5/min P ΜΗΣΣ	- 0,33±4,7/min P ΜΗΣΣ	P ΜΗΣΣ

Όπως προκύπτει από τον παραπάνω πίνακα και στις δυο ομάδες παρατηρήθηκε πτώση της πίεσης. Η υδραλαζίνη αύξησε την ΚΣ min και τη ΝΣΚΕΠ σε σχέση με την κουιναπρίλη που προκάλεσε μικρή ελάττωση στις αντίστοιχες παραμέτρους, χωρίς ωστόσο η διαφορά αυτή να είναι σημαντική.



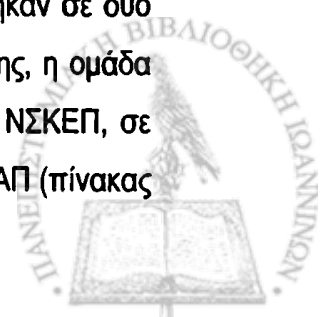
## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η παρούσα μελέτη εξετάζει την επίδραση που έχει η οξεία αύξηση της αρτηριακής πίεσης που προκαλείται με την κόπωση, στην επιδείνωση προϋπάρχουσας κοιλιακής έκτοπης δραστηριότητας. Επίσης, μελετά τη δράση της συνοδού αύξησης της καρδιακής συχνότητας (ΚΣ) κατά την κόπωση στην έκτοπη δραστηριότητα των κοιλιών. Το ιδιαίτερο χαρακτηριστικό αυτής της μελέτης είναι ότι για την αύξηση της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) και της ΚΣ στους ασθενείς, δεν χρησιμοποιήθηκε φαρμακευτική ουσία αλλά η δοκιμασία κόπωσης. Κατά τη δοκιμασία κόπωσης παρατηρούνται μεταβολές τόσο στην ΑΠ όσο και στην καρδιακή συχνότητα στο σύντομο χρονικό διάστημα που διαρκεί και οφείλονται στη φυσιολογική ανταπόκριση του οργανισμού στην άσκηση.

### Κύρια ευρήματα

Η αύξηση της ΑΠ είχε αρρυθμιολόγο δράση σε 26% των δοκιμασιών κόπωσης, ενώ στο ίδιο ποσοστό εμφάνισε αντιαρρυθμική δράση η αύξηση της καρδιακής συχνότητας. Η αρτηριακή πίεση κατά τη δεύτερη κόπωση, που οι ασθενείς είχαν λάβει αντιυπερτασική αγωγή, εμφάνισε σημαντική ελάττωση στην τιμή ηρεμίας καθώς και στη μέση τιμή ( $p < 0,05$ ), ενώ η μέγιστη τιμή της δεν εμφάνισε σημαντική μεταβολή. Αυτό μπορεί κατά ένα μέρος να δικαιολογηθεί από το γεγονός ότι υπό αγωγή οι ασθενείς βελτίωσαν το χρόνο άσκησης τους σημαντικά ( $p < 0,01$ ) κατά τη δεύτερη κόπωση.

Η καρδιακή συχνότητα δεν παρουσίασε σημαντική μεταβολή κατά τη δεύτερη κόπωση σε καμία από τις τρεις παραμέτρους της (ηρεμίας, μέση και μέγιστη συχνότητα). Η συχνότητα των κοιλιακών έκτοπων παλμών (ΝΣΚΕΠ) στο σύνολο των ασθενών κατά τη δεύτερη κόπωση δεν εμφάνισε σημαντική μεταβολή, ενώ μάλιστα σημειώθηκε κάποια μικρή (μη σημαντική) αύξηση μετά τη χορήγηση της αντιυπερτασικής αγωγής παρόλο που ελαττώθηκαν η μέση πίεση και η πίεση ηρεμίας (πίνακας 6). Όταν όμως οι ασθενείς διαχωρίστηκαν σε δύο ομάδες, ανάλογα με την ελάττωση ή αύξηση της ΝΣΚΕΠ κατά τη δεύτερη κόπωση (πίνακες 7,8), παρατηρήθηκε ότι στην ομάδα που εμφάνιζε ελάττωση της ΝΣΚΕΠ, ήταν σημαντικά ( $p < 0,05$ ) μεγαλύτερη η μείωση της πίεσης ηρεμίας (πίνακας 9,  $-16,4 \pm 18,8$  mm Hg) σε σχέση με την ομάδα που εμφάνιζε αύξηση της ΝΣΚΕΠ κατά τη δεύτερη κόπωση ( $-2,75 \pm 15,4$  mm Hg). Το αντίστροφο ωστόσο δεν φάνηκε να ισχύει, δηλαδή, όταν οι ασθενείς διαχωρίστηκαν σε δύο ομάδες ανάλογα με την ελάττωση ή αύξηση της ΣΑΠ ηρεμίας, μέσης και μέγιστης, η ομάδα που παρουσίασε ελάττωση της ΣΑΠ δεν παρουσίασε σημαντική ελάττωση της ΝΣΚΕΠ, σε σχέση με την ομάδα που παρουσίασε αύξηση της αντίστοιχης παραμέτρου της ΣΑΠ (πίνακας



10). Παραδόξως μάλιστα, η ομάδα που εμφάνισε αύξηση της μέγιστης πίεσης κατά τη δεύτερη κόπωση εμφάνισε ελάττωση της ΝΣΚΕΠ, η οποία ωστόσο δεν ήταν σημαντική.

Μελετήθηκε επίσης η μεταβολή της ΚΣ στους ασθενείς που εμφάνισαν ελάττωση ή αύξηση της ΝΣΚΕΠ κατά τη δεύτερη κόπωση (πίνακες 11,12). Μεταξύ των ασθενών των δύο ομάδων δεν παρατηρήθηκε αξιόλογη μεταβολή στις παραμέτρους της ΚΣ (ΚΣ min, ΚΣ mean, ΚΣ max, πίνακας 13). Ωστόσο, όταν εξετάσθηκε η μεταβολή της ΝΣΚΕΠ στους ασθενείς που εμφάνισαν ελάττωση ή αύξηση της ΚΣ (ΚΣ min, ΚΣ mean, ΚΣ max), κατά τη δεύτερη κόπωση, παρατηρήθηκε ότι οι ασθενείς που εμφάνιζαν αύξηση της καρδιακής συχνότητας ηρεμίας (ΚΣ min) κατά τη δεύτερη κόπωση, εμφάνισαν και αύξηση της ΝΣΚΕΠ (πίνακας 14). Αυτό πιθανά να οφείλεται στο ότι οι ασθενείς αυτοί εμφάνιζαν σε μεγαλύτερο βαθμό ενεργοποίηση του συμπαθητικού συστήματος πριν από την έναρξη της δεύτερης κόπωσης. Επομένως, η αύξηση της ΚΣ κατά τη δοκιμασία κόπωσης μπορεί να ασκεί αντιαρρυθμική ή καμία επίδραση. Ωστόσο η αυξημένη ΚΣ ηρεμίας είναι προάγγελος αυξημένης συχνότητας κοιλιακών έκτοπων παλμών.

Τέλος, η εμφάνιση ισχαιμίας του μυοκαρδίου δεν επηρέασε την όποια μεταβολή της ΝΣΚΕΠ κατά τη δεύτερη κόπωση, η δε χορήγηση αντιυπερτασικής αγωγής δεν προκάλεσε σημαντικές μεταβολές στους ηλεκτρολύτες του ορού των ασθενών (πίνακες 15,16).

### Σύγκριση με άλλες μελέτες

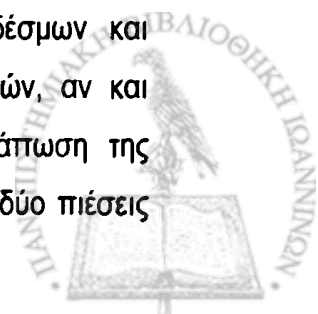
Είναι από καιρό γνωστό ότι η διάταση του μυοκαρδιακού μυ, <sup>141,117</sup> ή μια αύξηση στην πίεση των κοιλιών <sup>142,229</sup> μπορούν να προκαλέσουν κοιλιακούς έκτοπους παλμούς. Πρόσφατα, το ενδιαφέρον στη μηχανοηλεκτρική σύζευξη έχει ανανεωθεί και σε μια σειρά μελετών οι Lab και συνεργάτες έχουν δείξει ότι η μηχανική φόρτιση του μυοκαρδίου έχει σημαντικά ηλεκτροφυσιολογικά αποτελέσματα. <sup>144,154, 230</sup> Σε μία μελέτη που περιελάμβανε 24 ασθενείς ο Σιδερός και συν<sup>16</sup> παρατήρησαν ότι σε 11 από αυτούς, οι οποίοι εμφάνιζαν κοιλιακούς έκτοπους παλμούς η έγχυση νιτροπρωσικού νατρίου, προκαλούσε υπόταση και ελάττωση ή εξαφάνιση των κοιλιακών έκτοπων παλμών. Αντίθετα, σε 13 ασθενείς που δεν εμφάνιζαν κοιλιακούς έκτοπους παλμούς, η αύξηση της πίεσης που προκλήθηκε με έγχυση μεταραμινόλης (η οποία συνεχιζόταν μέχρι η ΣΑΠ να φθάσει τα 200 mm Hg ή να εμφανισθεί ένας ΚΕΠ), προκάλεσε σε 12 από αυτούς την εμφάνιση τουλάχιστον ενός ΚΕΠ, ενώ σε 8 εμφάνισε 13 ή περισσότερους ΚΕΠ συνήθως υπό τη μορφή διδυμίας. Η χορήγηση κινιδίνης στην ίδια μελέτη δεν εμπόδισε την εμφάνιση των ΚΕΠ, ενώ εμπόδισε την εμφάνιση του επιταχυμένου ιδιοκοιλιακού ρυθμού σε έναν ασθενή.



Σε πειραματικό επίπεδο η οξεία μεταβολή της ΑΠ μελετήθηκε σε 14 αναισθητοποιημένους σκύλους.<sup>15</sup> Για την αύξηση της ΑΠ χρησιμοποιήθηκε δεξαμενή αρτηριακής πίεσης, απόφραξη της αορτής ή έγχυση μεταραμινόλης. Αντίστροφα για την πτώση της ΑΠ χρησιμοποιήθηκε η αρτηριακή αιμορραγία. Στη μελέτη αυτή κάθε φορά που προκαλούνταν αύξηση της ΑΠ, εμφανιζόταν καρδιακή αρρυθμία, και κάθε φορά που προκαλούνταν πτώση της ΑΠ η καρδιακή αρρυθμία εξαφανιζόταν. Ο πιο συχνός τύπος αρρυθμίας στη μελέτη αυτή ήταν οι ΚΕΠ συνήθως υπό μορφή διδυμίας. Η επόμενη πιο κοινή διαταραχή ρυθμού ήταν ο κολποκοιλιακός αποκλεισμός ιδιαίτερα όταν μια σταθερή συχνότητα διατηρούνταν με κολπική βηματοδότηση. Η πίεση, στην οποία εμφανιζόταν η αρρυθμία, διέφερε σημαντικά μεταξύ των πειραματόζων. Ωστόσο, ήταν σημαντικά χαμηλότερη, όταν είχε προηγηθεί απολίνωση στεφανιαίας αρτηρίας και σημαντικά υψηλότερη, όταν είχε προηγηθεί έγχυση λιδοκαΐνης. Η συχνότητα εμφάνισης των ΚΕΠ με την αύξηση της ΑΠ ήταν σημαντικά υψηλότερη σε 10 πειραματόζωα, τα οποία είχαν χαμηλή καρδιακή συχνότητα, χαμηλότερη σε 2 και μη σημαντική σε 14. Η καρδιακή συχνότητα στη μελέτη αυτή εμφάνισε αντίστροφη σχέση με τη συχνότητα εμφάνισης των ΚΕΠ, σε σημαντικό αριθμό πειραματόζων. Η πειραματική αυτή παρατήρηση επιβεβαιώθηκε και από τη δική μας μελέτη όπου η αύξηση της ΚΣ συσχετίσθηκε με ελάττωση της ΝΣΚΕΠ σε 16 δοκιμασίες κόπωσης, αύξηση της ΝΣΚΕΠ σε 4 και μη σημαντική σε 40 δοκιμασίες κόπωσης.

Σε πειραματική μελέτη<sup>231</sup> επίσης εξετάσθηκε, αν η αύξηση της πίεσης στην αορτή ή η συνακόλουθη αύξηση στο μεταφόρτιο της αριστεράς κοιλίας είναι αυτή που ευθύνεται κυρίως για την γέννηση των πιεσεξάρτητων αρρυθμιών. Στη μελέτη αυτή χρησιμοποιήθηκαν 17 αναισθητοποιημένοι σκύλοι στους εννέα από τους οποίους προκαλούνταν αύξηση της κλίσης πίεσης εκατέρωθεν της αορτικής βαλβίδας ή αύξηση της πίεσης στην αορτή εμποδίζοντας τη ροή του αίματος στην ανιούσα αορτή. Στους υπόλοιπους επτά προκαλούνταν αύξηση της μέσης αορτικής πίεσης με ελάττωση ταυτόχρονα της πίεσης του αριστερού κόλπου. Τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής έδειξαν πως, όταν αυξάνεται η ΑΠ, είναι η αύξηση του μεταφορτίου της αριστεράς κοιλίας κυρίως και όχι η αύξηση της αορτικής πίεσης από μόνη της ή του προφορτίου που ασκούν αρρυθμιογόνο δράση στις κοιλίες.

Η αρρυθμιογόνος δράση του προφορτίου και του μεταφορτίου μελετήθηκε επίσης σε 13 άλλα πειραματόζωα (αναισθητοποιημένους σκύλους), στα οποία γινόταν περίδεση των κοιλιών, στη συνέχεια έγχυση μεταραμινόλης, κατόπιν αφαίρεση των επιδέσμων και αναρρόφηση των κοιλιών σε ένα πλαστικό δοχείο.<sup>232</sup> Η περίδεση των κοιλιών, αν και προκάλεσε σημαντική αύξηση της διαστολικής πίεσης, με συνακόλουθη ελάττωση της συστολικής, δεν προκάλεσε αρρυθμία. Η έγχυση μεταραμινόλης αύξησε και τις δύο πιέσεις





(συστολική και διαστολική) των κοιλιών και προκάλεσε αρρυθμία σε 6 από τα 13 πειραματόζωα, ενώ η αφαίρεση των επιδέσμων, η οποία προκάλεσε ακόμη μεγαλύτερη αύξηση στη συστολική πίεση με ελάττωση της διαστολικής, ακολουθήθηκε από αρρυθμία σε 10 από τα 13 πειραματόζωα. Η αναρρόφηση των κοιλιών προκάλεσε ελάττωση και των δύο πιέσεων και εξαφάνιση των αρρυθμιών. Η μελέτη αυτή έδειξε επίσης ότι η αύξηση του προφορτίου δεν προκαλεί εμφάνιση αρρυθμιών, ενώ η αύξηση της συστολικής ΑΠ προκαλεί αρρυθμίες, οι οποίες σταθερά εξαλείφονται με την ελάττωση της. Στη μελέτη μας η αύξηση του προφορτίου που αναμένεται κατά την διάρκεια της κόπωσης (φλεβική σύσπαση, μυϊκές αντλίες) συνυπήρχε με αυξημένη αρτηριακή πίεση και καρδιακή συχνότητα. Όταν κατά την ανάνηψη ο ασθενής ελάμβανε ύπτια θέση (αυξημένη φλεβική επιστροφή λόγω αφαίρεσης βαρύτητας), η κατά τεκμήριο επιπλέον αύξηση του προφορτίου συνυπήρχε με αυξημένη ΑΠ, έτσι ώστε να μην μπορεί να αποδοθεί αρρυθμιογόνος επίδραση στην αύξηση του προφορτίου από μόνη της.

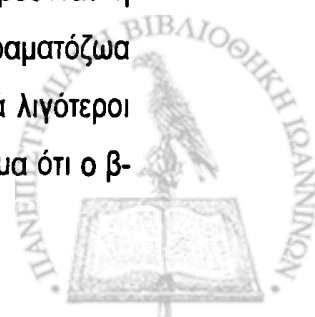
Η χορήγηση αντιυπερτασικής αγωγής για την αντιμετώπιση των πρώιμων κοιλιακών συστολών μελετήθηκε σε 42 ασθενείς με σκοπό να εκτιμηθεί το όριο της ΑΠ πάνω από το οποίο εμφανίζονται ΚΕΠ, το αποτέλεσμα της χρόνιας αντιυπερτασικής θεραπείας στους ΚΕΠ, και η πιθανότητα να προβλεφθεί το αντιαρρυθμικό αποτέλεσμα της από του στόματος αντιυπερτασικής αγωγής με μία άμεση δοκιμασία. Στην πιλοτική αυτή μελέτη<sup>233</sup> σε 24 ασθενείς που εμφάνιζαν τουλάχιστον 1 ΚΕΠ σε ηλεκτροκαρδιογραφική παρακολούθηση 10 λεπτών σε ηρεμία, χορηγήθηκε ενδοφλέβια νιτροπρωσσικό νάτριο. Από την ελάττωση της ΑΠ που ακολούθησε παρατηρήθηκε πλήρης εξάλειψη των ΚΕΠ σε 16 περιπτώσεις, και ελάττωση στις υπόλοιπες 8 περιπτώσεις. Σε 15 άλλους ασθενείς, οι οποίοι δεν εμφάνιζαν ΚΕΠ σε ηρεμία, χορηγήθηκε μεταραμινόλη, προκειμένου να επιτευχθεί αύξηση της ΑΠ και εμφάνιση ΚΕΠ. Σε 13 περιπτώσεις εμφανίσθηκαν ΚΕΠ σε επίπεδο ΣΑΠ  $169,0 \pm 27,0$  mm Hg. Η οριακή τιμή της ΣΑΠ, κάτω από την οποία δεν εμφανιζόταν ΚΕΠ, παρουσίασε μεγάλη διακύμανση μεταξύ των δύο ομάδων από 75 έως 210 mm Hg. Στη συνέχεια σε 11 από τους ασθενείς της ομάδας του νιτροπρωσσικού, σε 3 της ομάδας της μεταραμινόλης και σε άλλους 3 ασθενείς εφαρμόστηκε ΗΚΓ 24ωρης (Holter ρυθμού) καταγραφής. Κατόπιν, χορηγήθηκε αντιυπερτασική αγωγή για μια εβδομάδα (αμιλοριδία 5 mg + υδροχλωροθειαζίδα 50 mg και μεθυλντόπα όπου κρινόταν απαραίτητο), και επαναλαμβάνονταν η εξέταση. Στο δεύτερο ΗΚΓ 24 ωρης καταγραφής η ελάττωση της ΣΑΠ, που είχε προκληθεί, σχετίσθηκε με σημαντικά λιγότερους ΚΕΠ κατά τη διάρκεια του 24 ώρου.

Το Holter ρυθμού χρησιμοποιήθηκε επίσης και για τη μελέτη της σχέσης μεταξύ του κικκάδιου ρυθμού της ΣΑΠ, της ΚΣ και της επίπτωσης των ΚΕΠ, καθώς και για να



επιβεβαιωθεί ότι ελαττώνοντας τη ΣΑΠ με ένα διουρητικό μπορεί επίσης να ελαττωθεί και η συχνότητα των ΚΕΠ.<sup>234</sup> Στη μελέτη αυτή 34 περιπατητικοί ασθενείς με ΚΕΠ και συστολική πίεση  $131,33 \pm 17,46$  mm Hg είχαν 24ωρη παρακολούθηση ρυθμού και πίεσης (Holter ρυθμού-πίεσης), αφού προηγουμένως διέκοψαν κάθε αντιαρρυθμικό και αντιυπερτασικό φάρμακο για μια εβδομάδα. Στη συνέχεια έλαβαν για μια εβδομάδα σταθερό συνδυασμό διουρητικού (αμιλορίδη 5 mg + υδροχλωροθειαζίδη 50 mg) σε δόση ανάλογη με το επίπεδο της ΣΑΠ και η εξέταση επαναλήφθηκε. Τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής έδειξαν ότι, όταν οι ασθενείς μελετήθηκαν ως ομάδα, υπήρχε μια ανεξάρτητη θετική συσχέτιση μεταξύ της ΣΑΠ και των ΚΕΠ, ενώ η ΚΣ εμφανίστηκε ως μη σημαντικός αρνητικός παράγων για τους ΚΕΠ. Σε ατομικό επίπεδο όμως, ανεξάρτητη θετική συσχέτιση της ΣΑΠ με τους ΚΕΠ παρατηρήθηκε μόνο σε 8 ασθενείς, ενώ σε 4 παρατηρήθηκε αρνητική συσχέτιση. Αν και η ΣΑΠ διακυμάνθηκε συμμετρικά γύρω από την ημερήσια μέση τιμή της, η αντίστοιχη καμπύλη των ΚΕΠ ήταν εξαιρετικά ασύμμετρη με πολύ υψηλή επίπτωση (εως  $2,56 \pm 0,52$  SD) για ένα μάλλον βραχύ διάστημα ( $9,41 \pm 3,56$  ώρες πάνω από το μέσο όρο) και χαμηλή επίπτωση (εως  $1,26 \pm 0,49$  SD) για τις υπόλοιπες 14,59 ώρες κάτω από το μέσο όρο. Απότομες αυξήσεις στους ΚΕΠ (μεγαλύτερες από μια σταθερή απόκλιση/ώρα) εμφανίστηκαν από μια έως έξι φορές ανα ημέρα σε κάθε άτομο, σημαντικά πιο συχνά με υψηλή παρά με χαμηλή ΣΑΠ. Μετά τη χορήγηση διουρητικού η ΣΑΠ ελαττώθηκε σημαντικά με αντίστοιχη σημαντική ελάττωση των ΚΕΠ και σημαντική αύξηση της ΚΣ. Στη δική μας μελέτη η ελάττωση της ΣΑΠ ηρεμίας σχετίστηκε με σημαντική ελάττωση των ΚΕΠ κατά την κόπωση, ενώ η ΚΣ εμφάνισε σημαντική αρνητική συσχέτιση με τη συχνότητα των ΚΕΠ, όταν μελετήθηκαν οι ασθενείς ξεχωριστά. Ωστόσο, όταν οι ασθενείς μελετήθηκαν ως ομάδα, η αύξηση της ΚΣ ηρεμίας εμφάνισε θετική σημαντική συσχέτιση με τη συχνότητα των ΚΕΠ, αντανακλώντας πιθανά αυξημένη διέγερση του συμπαθητικού συστήματος.

Η ικανότητα του β-αδρενεργικού αποκλεισμού στην πρόληψη του αρρυθμογόνου αποτελέσματος της αύξησης της ΣΑΠ μελετήθηκε σε 9 πειραματόζωα (αναισθητοποιημένους σκύλους), στους 7 από τους οποίους χορηγήθηκε ενδοφλέβια προπρανολόλη ( $0,2$  mg/Kg) και στους άλλους 2 έγινε εκτομή του αστεροειδούς γαγγλίου.<sup>235</sup> Πριν και μετά τον β-αποκλεισμό η ΣΑΠ αυξανόταν με κατάλληλους χειρισμούς (χορήγηση μεταραμινόλης ή χρησιμοποίηση δεξαμενής πίεσης) και σε ταυτόχρονη καταγραφή της ΣΑΠ με το ΗΚΓ παρατηρούσαν η εμφάνιση κοιλιακής αρρυθμίας. Μετά τον β-αποκλεισμό διαπιστώθηκε ότι σε 3 πειραματόζωα ήταν αδύνατο να προκληθεί αρρυθμία, ενώ στα υπόλοιπα οι ΚΕΠ ήταν σημαντικά λιγότεροι και εμφανιζόταν σε μεγαλύτερες τιμές ΣΑΠ. Οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι ο β-



αδρενεργικός αποκλεισμός έχει κάποια αντιαρρυθμική δράση στις πιεσεξάρτητες αρρυθμίες. Η δράση αυτή οφείλεται κατά ένα μέρος στο αντιυπερτασικό αποτέλεσμα του β-αποκλεισμού και κατά ένα μέρος στο αντιαρρυθμικό αποτέλεσμα για μια δεδομένη τιμή ΣΑΠ. Στη δική μας μελέτη οι ασθενείς που είχαν αυξημένη επίπτωση ΚΕΠ κατά την κόπωση είχαν αυξημένη ΣΑΠ ηρεμίας (σε σχέση με την ομάδα που εμφάνισε ελάτπωση της επίπτωσης των ΚΕΠ) καθώς και αυξημένη ΚΣ ηρεμίας. Αυτό σημαίνει ότι οι κοιλιακές αρρυθμίες που εμφανίστηκαν θα μπορούσαν να οφείλονται κατά ένα μέρος στην αυξημένη ΣΑΠ και κατά ένα μέρος στην αυξημένη αδρενεργική διέγερση.

### Κλινική σημασία

Οι κοιλιακοί έκτοποι παλμοί αποτελούν μια πολύ κοινή ενόχληση στην καθ' ημέρα κλινική πράξη ή και ένα πολύ κακό σημάδι ανάλογα με την κλινική κατάσταση. Κυρίως, η διαστολική φόρτιση της καρδιάς, όπως συμβαίνει στη καρδιακή ανεπάρκεια, και κυρίως η συστολική φόρτιση, όπως συμβαίνει στην υπέρταση, μπορεί να σχετίζονται με την εμφάνιση ΚΕΠ. Τα πειραματικά δεδομένα έχουν δείξει ότι είναι η συστολική μάλλον παρά η διαστολική φόρτιση που προκαλεί την εμφάνιση κοιλιακών αρρυθμιών.<sup>232,231</sup> Σε ασθενείς με ιστορικό ΚΕΠ, οι αυτόματες κίρκαδιανές αυξήσεις της ΣΑΠ σχετίζονται με την εμφάνιση εκτακτοσυστολών. Από τη στιγμή που θα εμφανισθούν οι ΚΕΠ, τείνουν να αυτοσυντηρούνται παρά την ακόλουθη ελάτπωση της πίεσης.<sup>234</sup>

Η υπέρταση συχνά σχετίζεται με κοιλιακές αρρυθμίες.<sup>235</sup> Οι μηχανισμοί της αρρυθμιογένεσης μπορεί να διαφέρουν αρκετά μεταξύ της χρόνιας σταθερής υπέρτασης και της απότομης αύξησης της πίεσης. Οι κοιλιακές αρρυθμίες στη χρόνια υπέρταση έχουν συσχετισθεί με την κοιλιακή υπερτροφία,<sup>236</sup> τη διάταση ή και τα δύο. Ωστόσο, οξείες μεταβολές στην πίεση εμφανίζονται και στους υπερτασικούς ασθενείς και μπορεί να προκαλούν αρρυθμίες. Η απότομη ελάτπωση της πίεσης έχει δείξει ότι έχει ένα παροδικό αντιαρρυθμικό αποτέλεσμα σε περιπτώσεις με κοιλιακούς έκτοπους παλμούς.<sup>15,233,237</sup> Υπάρχουν ωστόσο στοιχεία, ότι και η χρόνια ελάτπωση της πίεσης με συνηθισμένα αντιυπερτασικά σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να έχει αντιαρρυθμική δράση. Η κλονιδίνη,<sup>238</sup> η νιφεδιπίνη (αλλά όχι η βεραπαμίλη),<sup>239</sup> η καπτοπρίλη,<sup>240</sup> και η εναλαπρίλη<sup>241</sup> έχουν δείξει ότι ελατώνουν την κοιλιακή έκτοπη δραστηριότητα κάτω από συγκεκριμένες συνθήκες. Οι Nordrehaug και Vollset<sup>242</sup> παρατήρησαν ελάτπωση στις κοιλιακές αρρυθμίες, η οποία σχετιζόταν με την άσκηση σε μετεμφραγματικούς ασθενείς με ελαφρά καρδιακή ανεπάρκεια, που ελάμβαναν μπεναζεπρίλη. Το αποτέλεσμα αυτό δεν παρατηρήθηκε όταν χρησιμοποιήθηκε υδροχλωροθειαζίδη. Ωστόσο, η ελάτπωση της ΑΠ ήταν μεγαλύτερη με τη

μπεναζεπρίλη (5,2 mm Hg, έναντι 0,15 mm Hg με την υδροχλωροθειαζίδη), που εξηγεί πιθανά τα παραπάνω ευρήματα.

Τα αποτελέσματα της μελέτης μας έδειξαν, ότι η οξεία αύξηση της αρτηριακής πίεσης σε συνήθη γιά την καθημερινή δραστηριότητα επίπεδα μέσω της δοκιμασίας κόπωσης μπορεί να προκαλέσει ή να επιδεινώσει έκτοπη κοιλιακή δραστηριότητα. Αν και δεν είναι γνωστή η συχνότητα και η κλινική σημασία των αρρυθμιών αυτών, είναι πιθανό ότι η μείωση της συστολικής φόρτισης της αριστερής κοιλίας μπορεί να προσφέρει μιά εναλλακτική θεραπευτική προσέγγιση, δεδομένης της περιορισμένης αποτελεσματικότητας των κλασσικών αντιαρρυθμικών φαρμάκων. Στη δική μας μελέτη η χορήγηση της από του στόματος αντιϋπερτασικής αγωγής - ανεξάρτητα από το χορηγούμενο συνδυασμό (κουϊναπρίλης και υδροχλωροθειαζίδης ή υδραλαζίνης και υδροχλωροθειαζίδης-αμιλορίδης) – στους ασθενείς που προκάλεσε τη μεγαλύτερη ελάττωση της ΑΠ (-16,4 mm Hg) παρατηρήθηκε ελάττωση των κοιλιακών αρρυθμιών που σχετίζονται με την κόπωση, σε σύγκριση με τους ασθενείς που εμφάνισαν μικρότερη ελάττωση της ΑΠ (-2,75 mm Hg).

### Περιορισμοί μελέτης

Η αύξηση της αρτηριακής πίεσης στη μελέτη μας έγινε με τη δοκιμασία κόπωσης που προκαλεί παράλληλα και αύξηση του συμπαθητικού τόνου, που ενδεχομένως θα μπορούσε να ευθύνεται για μέρος των αρρυθμιών που καταγράφηκαν. Οι ασθενείς, οι οποίοι είχαν αυξημένη καρδιακή συχνότητα ηρεμίας, εμφάνισαν σημαντικά μεγαλύτερη συχνότητα των ΚΕΠ, που συνηγορεί για τη δράση του συμπαθητικού. Από την άλλη μεριά, οι ασθενείς που εμφάνισαν ελάττωση της συχνότητας των ΚΕΠ, είχαν σημαντικά χαμηλότερη ΑΠ (ηρεμίας) αλλά όχι και σημαντικά χαμηλότερη ΚΣ (ηρεμίας), η οποία πάντως ήταν σχετικά ελαττωμένη. Επομένως, η δράση του συμπαθητικού δεν μπορεί να θεωρηθεί ως ο κύριος υπεύθυνος για την αύξηση ή ελάττωση της συχνότητας των ΚΕΠ κατά τη δεύτερη κόπωση που ακολούθησε την αντιϋπερτασική αγωγή.

### Συμπεράσματα

- Η αύξηση της αρτηριακής πίεσης κατά τη δοκιμασία κόπωσης προκαλεί την επιδείνωση έκτοπης κοιλιακής δραστηριότητας σε ασθενείς με ήπια υπέρταση και ιστορικό κοιλιακών έκτοπων παλμών.

- Το επίπεδο της αρτηριακής πίεσης που εμφανίζεται η αρρυθμογόνος δράση είναι μέσα σε επίπεδα συνήθη για ορισμένες καθημερινές δραστηριότητες.



• Η αύξηση της καρδιακής συχνότητας κατά τη δοκιμασία κόπωσης ασκεί αντιαρρυθμική δράση, ενώ η αυξημένη καρδιακή συχνότητα ηρεμίας συνοδεύεται από αυξημένη έκτοπη κοιλιακή δραστηριότητα.

• Η χορήγηση αντιϋπερτασικής αγωγής προκαλεί ελάττωση των κοιλιακών έκτοπων παλμών σε ασθενείς που τους μειώνει σημαντικά την αρτηριακή πίεση ηρεμίας.



## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

**Εισαγωγή:** Η αύξηση της πίεσης του αίματος (ΑΠ) ελαττώνει την καρδιακή συχνότητα (ΚΣ) μέσω του μηχανισμού των τασεοϋποδοχέων και προκαλεί κοιλιακή έκτοπη δραστηριότητα μέσω του μηχανοηλεκτρικού φαινομένου. Η αύξηση στην ΚΣ τείνει να ελαττώσει τη συχνότητα των πεισεξάρτητων κοιλιακών έκτοπων παλμών (ΚΕΠ) πιθανά λόγω καταστολής από υπερκέρωση. Η αύξηση της συμπαθητικής δραστηριότητας όμως τείνει να αυξήσει και τις τρεις παραμέτρους, ΑΠ, ΚΣ, και ΚΕΠ, υπερνικώντας τόσο το αρνητικό ΑΠ-ΚΣ αντανάκλαστικό των τασεοϋποδοχέων όσο και το αρνητικό ΚΣ-ΚΕΠ αποτέλεσμα. Το αποτέλεσμα της άσκησης στους ΚΕΠ μελετάται σε σχέση με τις ανωτέρω παραμέτρους.

**Υλικό-μέθοδος:** Τριάντα ασθενείς με ιστορικό ΚΕΠ και ελαφρά υπέρταση υποβλήθηκαν σε δοκιμασία κόπωσης (πρωτόκολλο Bruce), ενώ καταγραφόταν η συστολική (Σ) ΑΠ (μέθοδος περιχειρίδος) 2-3 φορές / λεπτό με ταυτόχρονη συνεχή καταγραφή του ηλεκτροκαρδιογραφήματος. Η δοκιμασία επαναλήφθηκε μετά πάροδο μιας εβδομάδας και αφού οι ασθενείς είχαν λάβει αντιϋπερτασική θεραπεία (υδραλαζίνη + αμιλορίδη – υδροχλωροθειαζίδη 9 ασθενείς, ή ένα αναστολέα ΜΕΑ + υδροχλωροθειαζίδη σε 21 περιπτώσεις). Η ΚΣ μετρήθηκε τις στιγμές που μετρήθηκε και η ΑΠ. Η επίπτωση των ΚΕΠ (ο αριθμός των ΚΕΠ διαιρούμενος με τον χρόνο μεταξύ δυο διαδοχικών μετρήσεων ΑΠ-ΚΣ) σχετίστηκε με τη μέση τιμή των αντιστοίχων τιμών των ΑΠ και ΚΣ (πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση).

**Αποτελέσματα:** Η επίπτωση των ΚΕΠ σχετίστηκε θετικά με τη ΣΑΠ ( $p < 0,05$ ) σε 16 δοκιμασίες κόπωσης, αρνητικά σε 3 και μη σημαντικά σε 41. Σχετικά με την ΚΣ, εμφάνισε θετική συσχέτιση σε 4, αρνητική σε 16 και μη σημαντική σε 40. ( $\chi^2=16,012, p < 0,0005$ ).

Μετά την αντιϋπερτασική αγωγή, η ΣΑΠ ηρεμίας αλλά και η μέση ΣΑΠ όλων των μετρήσεων κατά τη διάρκεια της άσκησης ήταν σημαντικά χαμηλότερη ( $-8,2 \pm 17,9$  και  $-8,25 \pm 18,4$  mm Hg αντίστοιχα) απ' ό τι πριν ( $148,8 \pm 23,4$  και  $175,4 \pm 24,2$  mm Hg αντίστοιχα). Η μέγιστη ΣΑΠ, η ΚΣ ηρεμίας, η μέση και μέγιστη ΚΣ δεν μεταβλήθηκαν σημαντικά μετά τη θεραπεία (τιμές προ θεραπείας αντίστοιχα : μέγιστη ΣΑΠ  $200,4 \pm 24,9$  mm Hg, ΚΣ  $83,6 \pm 10,8, 109,6 \pm 12,6, 136,4 \pm 15,6$ /min και επίπτωση ΚΕΠ  $7,7 \pm 7,2$ /min). Ωστόσο οι ασθενείς στους οποίους παρατηρήθηκε ελάττωση της επίπτωσης των ΚΕΠ στη δεύτερη κόπωση, είχαν μεγαλύτερη ελάττωση της ΣΑΠ ηρεμίας ( $-16,4 \pm 18,8$  mm Hg) απ' ό τι οι ασθενείς στους οποίους η επίπτωση των ΚΕΠ αυξήθηκε ( $-2,75 \pm 15,4$  mm Hg,  $p < 0,05$ ). Καμία διαφορά δεν παρατηρήθηκε σε οποιαδήποτε παράμετρο μεταξύ αυτών που έλαβαν υδραλαζίνη και αυτών που έλαβαν αναστολέα ΜΕΑ.

**Συμπέρασμα:** Η επίπτωση των ΚΕΠ στην κόπωση τείνει να επηρεάζεται θετικά από τη ΣΑΠ και αρνητικά από την ΚΣ, αν και άλλοι παράγοντες, όπως το αυτόνομο νευρικό σύστημα μπορούν επίσης να συμμετέχουν. Ένα ισχυρό αντιϋπερτασικό αποτέλεσμα μπορεί να ασκεί προστατευτική δράση έναντι της κοιλιακής έκτοπης δραστηριότητας κατά την άσκηση.



## Relationship between exercise testing and premature ventricular contractions.

Vasilios G. Hatzioannidis

### SUMMARY

**Introduction:** An increase in blood pressure (BP) reduces heart rate (HR) by a baroreflex mechanism and causes ventricular ectopy by the mechano-electrical phenomenon. An increase in HR tends to reduce the incidence of pressure-related ventricular ectopic beats (VEB) possibly due to overdrive suppression. An increase in the sympathetic activity, however tends to increase all three parameters, i.e. BP, HR and VEB's, overcoming both the negative BP-HR baroreflex effect and the negative HR-VEB effect. The effect of exercise on VEB's is examined in relation to the 3 parameters mentioned above.

**Material-Methods:** Thirty patients with a history of VEB's and mild hypertension underwent an exercise test (Bruce protocol) while their systolic (S) BP was measured (cuff method) about 2-3 times/min and the ECG was continuously recorded. In 30 patients the test was repeated following one week antihypertensive treatment (Hydralazine + amiloride - hydrochlorothiazide, 9 pts, or an ACE inhibitor + hydrochlorothiazide, 21 cases). The HR was measured at the moments the BP was measured. The VEB incidence (number of VEB's divided by the time between successive BP-HR measurements) was related to the mean of the corresponding HR and BP values (multiple regression analysis).

**Results:** The VEB incidence was correlated with the SBP positively ( $p < 0,05$ ) in 16 exercise tests, negatively in 3 and not significantly in 41; it was correlated with the HR positively in 4, negatively in 16 and non significantly in 40 ( $\chi^2 = 16,012, p < 0,0005$ ). Following the antihypertensive treatment the resting and the mean SBP of all measurements during exertion were significantly lower ( $-8,2 \pm 17,9$  and  $-8,25 \pm 18,4$  mm Hg respectively) than before ( $148,8 \pm 23,4$  and  $175,4 \pm 24,2$  mm Hg respectively). The maximal SBP, the resting, mean and maximal HR and the VEB incidence did not change significantly after treatment (values before treatment respectively: SBP maximal  $200,4 \pm 24,9$  mm Hg, HR  $83,6 \pm 10,8, 109,6 \pm 12,6, 136,4 \pm 15,6$ /min and VEB incidence  $7,7 \pm 7,2$ /min). However, those in whom the VEB incidence was reduced in the post-treatment test, had a greater SBP reduction ( $-16,4 \pm 18,8$  mm Hg) than those in whom the VEB incidence was increased ( $-2,75 \pm 15,4$  mm Hg,  $p < 0,05$ ). No difference was observed in any parameter between those treated with hydralazine and ACE inhibitors.

**Conclusion:** It is concluded that the VEB incidence on exertion tends to be affected positively by the SBP and negatively by HR, although other factors, like autonomic nervous system, may also be involved. A strong antihypertensive effect may exert a protective action against ventricular ectopy during exercise.



- 1 Bigger, JT Jr, et al :Ventricular arrhythmias in ischemic heart disease :Mechanism, prevalence, significance, and management. *Prog Cardiovasc Dis* 19:255,1977.
- 2 Fariw, JV, et al: Prevalence and reproducibility of exercise-induced ventricular arrhythmias during maximal exercise testing in normal men. *Am J Cardiol* 37:617,1976.
- 3 Young,DZ,et al: Safety of maximal exercise testing in patients at high risk for ventricular arrhythmia. *Circulation* 70 :184-191,1984.
- 4 The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators. Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. *N Engl J Med* 321: 406-412,1989.
- 5 CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 316: 1429-1435,1987.
- 6 Fletcher RD, Cintron GB, Johnson G et al. Enalapril decreases prevalence of ventricular tachycardia in patients with chronic congestive heart failure. *Circulation* 87 (Suppl VI): VI49-VI55,1993.
- 7 SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 325: 293-302,1991.
- 8 AIRE (Acute Infarction Ramipril Efficacy) Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet* 342: 821-828,1993.
- 9 Pfeffer MA, Brawnwald E, Moye LA, Basta L, Brown Jr. EJ, Cuddy TE, Davis BR, Geltman EM, Goldman S, Flaker GC, Klein M, Lamas GA, Packer M, Rouleau JL, Rutherford J, Wertheimer JH, Hawkins M on behalf of the SAVE Investigators. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the Survival and Ventricular Enlargement Trial. *N Engl J Med* 327: 669-677,1992.
- 10 Cleland JGF, Dargle HJ, Hodsman GP, Ball SG, Robertson JIS, Moe JJ, East BW, Robertson I, Murray GD, Gillen G. Captopril in heart failure. A double blind controlled trial. *Br Heart J* 52: 530-535,1984.
- 11 Webster MWI, Fitzpatrick MA, Nicholls MG, Ikram H, Wells JE. Effect of enalapril on ventricular arrhythmias in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 56: 566-569,1985.
- 12 Lab MJ. Contraction-excitation feedback in myocardium: physiological basis and clinical relevance. *Circ Res* 50: 757-766,1982.





- <sup>13</sup> Dean JW, Lab MJ. Arrhythmia in heart failure: Role of mechanically induced changes in electrophysiology. *Lancet* i: 1309-1312,1989.
- <sup>14</sup> Σιδεράς ΔΑ, Τουμανίδης ΣΤ, Χρυσός ΔΝ, Μερτζανίδης ΕΤ, Βάρδας ΠΕ, Μουλόπουλος ΣΔ. Η επίδραση των μεταβολών της αρτηριακής πίεσης στον καρδιακό ρυθμό. *Ελλ Καρδιολ Επιθ* 26: 52-57,1985.
- <sup>15</sup> Sideris DA, Chrysos DN, Maliaras GK, Michalis LK, Mouloupoulos SD. Effect of acute hypertension on the cardiac rhythm. Experimental observations. *J Electrocardiol* 21: 183-191,1988.
- <sup>16</sup> Sideris DA, Kontoyannis DA, Michalis L, Adractas A, Mouloupoulos SD. Acute changes in blood pressure as a cause of cardiac arrhythmias. *Eur Heart J* 8: 45-52,1987.
- <sup>17</sup> Jones SB, Euler DE, Hardie E, Randal WC, Brynjolfsson G: Comparison of SA nodal and subsidiary pacemaker function and location in the dog. *Am J Physiol* 234:H 471-H 476,1978.
- <sup>18</sup> Per-Olof Astrand, MD, Kaare Rodahl, MD:TextBook of work physiology, 3d Edition,McGraw-Hill Book Company:p159,1996.
- <sup>19</sup> Folkow,B and E.Neil : "Circulation " Oxford University Press, London,1971
- <sup>20</sup> Grande,P-O., P.Borgstrom, and S.Mellander: On the nature of basal vascular tone in Cat skeletal muscle and its dependence on transmural pressure stimuli. *Acta Physiol Scand.*, 107:369,1979.
- <sup>21</sup> Nilson,H.: Adrenergic Nervous Control of Resistance and Capacitance Vessels, *Acta Physiol Scand.*,124 (Suppl.541),1985.
- <sup>22</sup> Per-Olof Astrand, MD, Kaare Rodahl, MD:TextBook of work physiology, 3d Edition, McGraw-Hill Book Company:p161,1996.
- <sup>23</sup> Ekblom, B.,A. Kilblom, and J. Soltysiak: Physical Training, Bradycardia and Autonomic Nervous System. *Scand J.Clin Lab. Invest.* 32:251,1973.
- <sup>24</sup> Shepherd, J.T., and P.M.Vanhoute:"The human cardiovascular system", Raven Press, New York 1979.
- <sup>25</sup> Per-Olof Astrand, MD, Kaare Rodahl, MD:TextBook of work physiology, 3d Edition, McGraw-Hill Book Company:p162,1996.
- <sup>26</sup> Korner, P.I.: Intergrative Neural Cardiovascular Control, *Physiol Rev.*, 51:312,1971.
- <sup>27</sup> Heymans, C., and E.Neil : Reflexogenic Areas of the Cardiovascular System," Churchill, London,1958.
- <sup>28</sup> Kirchheim, H.R.: Systemic Arterial Baroreceptor Reflexes, *Physiol Rev.*,56:100,1976.



- 
- <sup>29</sup> Per-Olof Astrand, MD, Kaare Rodahl, MD:TextBook of work physiology, 3d Edition, McGraw-Hill Book Company:p164,1996.
- <sup>30</sup> Daly, M. de B.: Reflex Circulatory and Respiratory Responses to Hypoxia, in F. Dickens and E.Neil (eds).“ Oxygen in the Animal Organism,” p.267, Pergamon Press, New York,1964.
- <sup>31</sup> Per-Olof Astrand, MD, Kaare Rodahl, MD:TextBook of work physiology, 3d Edition,McGraw-Hill Book Company:p168,1996.
- <sup>32</sup> Clausen, LP: Circulatory adjustments of dynamic exercise and effects of physical training in normal subjects and in patients with coronary artery disease. Prog Cardiovasc Dis 18:459-495,1976.
- <sup>33</sup> Brutsaert, DL and Sonnenblick, EH: Cardiac muscle mechanics in the evaluation of myocardial contractility. Prog Cardiovascular Dis 16:337-361,1973.
- <sup>34</sup> McRitchie, RJ, et al: Roles of arterial baroreceptors in mediating cardiovascular response to exercise. Am J Physiol 230:85, 1976.
- <sup>35</sup> Sheffield, LT, Holt, JH, and Reeves, TJ: Exercise graded by heart rate in electrocardiographic testing for angina pectoris. Circulation 32:622, 1965.
- <sup>36</sup> Horwitz, DL, Atkins, ML ,and Leshin, SJ : Role of the Frank -Starling mechanism in exercise. Circ Res 31:868-875,1972.
- <sup>37</sup> Chapman, CB, Fisher, NJ, and Sproule, BJ: Behavior of stroke volume at rest and during exercise in human beings. J Clin Invest 30:1208,1960.
- <sup>38</sup> Bates, DV: Commentary on cardiorespiratory determinants of cardiovascular fitness. Can Med Assoc J 96:704,1967.
- <sup>39</sup> Samoff, HJ and Mitchel, JS : The regulation of the performance of the heart. Am J Med 30: 747-771,1961.
- <sup>40</sup> Brawnwald, E, et al: An analysis of the cardiac response to exercise. Circ Res 20-21 (suppl):44-58,1967.
- <sup>41</sup> Sherps, DS,et al: Effect of a physical conditioning program upon left ventricular ejection fraction determined serially by a non invasive technique. Cardiology 64:256, 1979.
- <sup>42</sup> Hindman, MC and Wallace, AG: Radionuclide exercise studies. In Cohen, LS, Mock MB, and Ringqvist SI (eds): Physical Conditioning and cardiovascular rehabilitation. John Wiley & Sons, New York, p 33,1981.
- <sup>43</sup> Wallace, AG, et al: Effects of exercise training on ventricular function in coronary disease [abstract]. Circulation II. 1970.



- 44 Roskamm, H: Optimum patterns of exercise for healthy adults. *Can Med Assoc J* 96:895, 1967.
- 45 Harrison, DC, et al. Studies on cardiac dimensions in an intact, unanesthetized man. *Effects of exercise. Circ Res* 13:460-467, 1967.
- 46 Penpargkul, S and Scherer, J: The effects of physiological training upon the mechanical and metabolic performance of the heart. *J Clin Invest* 49: 1959, 1970.
- 47 Scherer, J: Physical training and intrinsic cardiac adaptations. *Circulation* 47:677, 1973.
- 48 Finkelstein, LJ, Spitzer, JJ, and Scott, Jc :Society for the study of atherosclerosis :Myocardial uptake of free fatty acids in dogs. *Circulation* 22:679, 1960.
- 49 Petro, JK, Hollander, AP, and Bouman, LM: Instantaneous cardiac acceleration in man induced by a voluntary muscle contraction. *J Appl Physiol* 29:794, 1970.
- 50 Fagraeus, L and Linnarsson, D: Autonomic origin of heart rate fluctuations at the onset of muscular exercise. *J Appl Physiol* 40:679, 1976.
- 51 Schwartz, PJ and Stone, HL: Effects of unilateral stellectomy upon cardiac performance during exercise in dogs. *Circ Res* 44:637, 1979.
- 52 Robinson, S : Experimental studies of physical fitness. *Arbeits-physiologic.* 10:251, 1930.
- 53 Manyari, DE, et al: Left ventricular diastolic function in a population of healthy elderly adults. *J Am Geriatr Soc* 33:758-763, 1985.
- 54 Hossack, KF and Bruce, RA: Maximal cardiac function in sedentary normal men and women: Comparison of age related changes. *J Appl Physiol* 53 :799-804, 1982.
- 55 Rodeheffer, RJ, et al :Exercise cardiac output is maintained with advancing age in healthy human subjects: Cardiac dilatation and increased stroke volume compensate for a diminished heart rate. *Circulation* 69 :203-213, 1984.
- 56 Astrand, I: Aerobic work capacity in men and women with special reference to age. *Acta Physiol Scand* 169 (Suppl): 1-92, 1960.
- 57 Higgenbotham, MB, et al :Sex-related differences in the normal cardiac response to upright exercises. *Circulation* 70: 357-366, 1984.
- 58 Glagov, S et al: Heart rates during 24 hours of unusual activity. *J Appl Physiol* 29:799, 1970.
- 59 Pollock, MI: How much exercise is enough? *Phys Sportsmed* 6: 4, 1978.
- 60 Duester, PA, et al: Hormonal and metabolic responses of untrained, moderately trained and highly trained men to three exercise intensities. *Metabolism* 38:141-148, 1989.



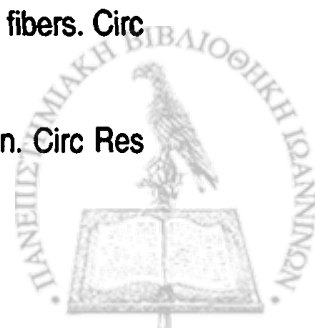
- <sup>61</sup> Hatzioannidis V.G., M.Elisaf, G.Hassiotis, A.J.Salahas, I.Goudevenos and D.A.Sideris : The effects of exercise testing on hematological, biochemical and electrolyte parameters. *Eur J Int Med* 7:191-194,1996.
- <sup>62</sup> Donovan, CB and Brooks, GA :Muscular efficiency during steady rate exercise.*J Appl Physiol* 43:431,1977.
- <sup>63</sup> Sandvik, L, et al: Physical fitness as a predictor of mortality among healthy, middle aged, Norwegian men. *N Engl J Med* 328:533,1993.
- <sup>64</sup> Fox, SM, Naughton, Jp, and Haskell, WL : Physical activity and the prevention of coronary heart disease. *Ann Clin Res* 3:404, 1971.
- <sup>65</sup> Holloszy JO, et al :Effects of a six month program of endurance exercise on the serum lipids of middle aged men. *Am J Cardiol* 14:657, 1965.
- <sup>66</sup> Shane, SR: Relation between serum lipids and physical conditionig. *Am J Cardiol* 18:540,1966.
- <sup>67</sup> Skinner, JS et al: Effects of a six month program of endurance exercise on work tolerance, serum lipids and balisto cardiograms of fifteen middle-aged men. In Karvonen, MJ (ed): *Physical Activity and the Heart* . Charles C thomas, Springfield,IL,1967.
- <sup>68</sup> Robinson, S, et al: Physiological aging of champion runners. *J Appl Physiol* 41(1):46,1976.
- <sup>69</sup> Kannel, WB: Recent findings of Framingham Study. *Res Staff Phys* 16:68,1978.
- <sup>70</sup> Egeberg, O: The effect of exercise on the blood clotting system. *Scand J Clin Lab Invest* 15:8,1963.
- <sup>71</sup> Ikkala, RR, Myllyla, SA and Sarajas, TE: Proceedings of the institute of Medicine of Chicago. In Kattus, AA :*Role of exercise in the management of Ischemic Heart Disease*.Chicago,1970.
- <sup>72</sup> Green LH, Serropian E, Handin R I: Platelet activation during exercise induced myocardial ischemia. *N Engl J Med* 302:193-97,1980.
- <sup>73</sup> Iatridis, SG and Ferguson, JH: Effect of physical exercise on blood clotting and fibrinolysis. *J Appl Physiol* 18:337,1963.
- <sup>74</sup> Astrup, I: Effects of physical activity on blood coagulation and fibrinolysis. In Naughton, JP and Hellerstein, HN (eds): *Exercise Testing and Exercise Training in Coronary Heart Disease*. Academic Press, New York,1973.
- <sup>75</sup> Epstein, S, et al: Impaired fibrinolytic responses to exercise in patients with Type IV hyperlipoproteinemia. *Lancet* 2:631, 1970.



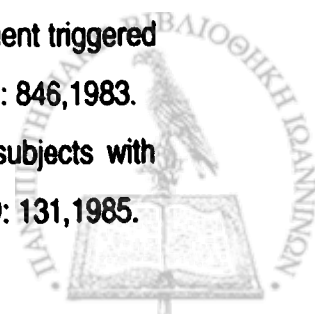
- <sup>76</sup> Eckstein, RA: Effect of exercise and coronary artery narrowing in coronary collateral circulation. *Circ Res* 5:230, 1967.
- <sup>77</sup> Menon, IS, Burke, F and Dewar, HA: Effect of strenuous and graded exercise on fibrinolytic activity. *Lancet* 1:700,1967.
- <sup>78</sup> Nadel, ER : Problems with Temperature Regulation During Exercise. Academic Press, New York,1977.
- <sup>79</sup> Nakayama,T, et al: Thermal stimulation and electrical activity of single units of the preoptic region. *Am J Physiol* 204:1122-1126,1963.
- <sup>80</sup> Bergman, HL, et al : Enzymatic and circulatory adjustments to physical training in middle aged men. *Eur J Clin Invest* 3:414,1973.
- <sup>81</sup> Clause, JP, et al :Central and peripheral circulatory changes after training of the arms or legs. *Am J Physiol* 225:675,1973.
- <sup>82</sup> Josenhans, WT: Muscular factor. *Can Med assoc J* 96:842,1967.
- <sup>83</sup> Saltin, B, et al : Response to exercise after bed rest and after training : A longitudinal study of adaptive changes in oxygen transport and body composition. *Circulation* 37(7) :VII-1,1968.
- <sup>84</sup> Blomqvist, CG and Saltin, B: Cardiovascular adaptations to physical training. *Ann Rev Physiol* 45:169-189, 1983.
- <sup>85</sup> Bjurstedt H, et al : Orthostatic reactions during recovery from exhaustive exercise of short duration. *Acta Physiol Scand* 119: 25-31, 1983.
- <sup>86</sup> Myrvin H. Ellestad : Stress testing :Principles and Practice ,Edition 4, F.A. davis Company, Philadelphia 1996.
- <sup>87</sup> Astrand, O and Rodahl, K :Textbook of work physiology. McGraw – Hill, New York 1970.
- <sup>88</sup> Passmore, R and Durmin, JVGA :Human energy expenditure. *Physiol Rev* 35:801,1955.
- <sup>89</sup> Pollock, ML and Willmore, JH: Exercise in Health and Disease, Ed 2. WB Sawnders, Philadelphia, 1990.
- <sup>90</sup> Saltin, B and Astrand, O :Maximal oxygen uptake in athletes. *J Appl Physiol* 23 :353, 1967.
- <sup>91</sup> Felig, P and Wahren, J: Fuel homeostasis in exercice. *N Engl J Med* 293 :1078, 1975.
- <sup>92</sup> Ahlborg, G,et al: Substrate turnover during prolonged exercise in man : Splachnic and leg metabolism of glucose, free fatty acids and amino acids. *J Clin Invest* 53:1080,1974.
- <sup>93</sup> Hall, RR : Physical fitness or activity as predictors of ischemic heart disease. *Int Med Alert*, April 52-531993.
- <sup>94</sup> Wahren, J: Substrate utilization by exercising muscle in man. *Prog Cardiovasc Dis* 2:255,1973.



- 
- <sup>95</sup> Yoshimura, H et al. Anemia during hard physical training and its casual mechanics. *World Rev Nutr Diet* 35:1-86, 1980.
- <sup>96</sup> Hickson, RC, et al : Effects of increased plasma fatty acids on glycogen utilization and endurance. *J Appl Physiol* 43 :829,1977.
- <sup>97</sup> Warrenberg, HP, et al: Acute adaptation in adrenergic control of lipolysis during exercise. *Am J Physiol* 253 : E 383-E 390, 1987.
- <sup>98</sup> Costill, DL: Effects of elevated plasma FFA and insulin in muscle glycogen usage during exercise. *Am J Physiol* 243:695, 1977.
- <sup>99</sup> Kraemer, WJ,et al : Effects of high intensity cycle exercise on sympathoadrenal – medullary response patterns. *J Appl Physiol* 70: 8-14,1991.
- <sup>100</sup> Kjaer, M, et al : Role of motor center activity for hormonal changes and substrate mobilization in exercising man. *Am J Physiol* 253 :R687-R695,1987.
- <sup>101</sup> Selye H: *The stress of Life*. Mc-Graw-Hill, New York 1956.
- <sup>102</sup> Duster, PA, et al: Hormonal and metabolic responses of untrained and moderately trained men in three exercise intensities. *Metabolism* 338:141-148,1989.
- <sup>103</sup> Kjaer, M et al: The effect of exercise on epinephrine turnover in trained and untrained men. *J Appl Physiol* 59;1061-1067,1985.
- <sup>104</sup> Prokop, L: *Adrenals and sport*. *J Sport Med* 3:115,1963.
- <sup>105</sup> Hartley, LH, et al: Multiple hormonal responses to graded exercise in relation to physical training. *J Appl Physiol* 33 :602,1972.
- <sup>106</sup> Ekblom, B: Effects of training in adolescents boys. *J Appl Physiol* 27 :350,1969.
- <sup>107</sup> Hoffman BF, Rosen MR. Cellular mechanisms for cardiac arrhythmias. *Circ Res* 49: 1,1981.
- <sup>108</sup> Draper MH, Weidmann S. Cardiac resting and action potentials recorded with an intracellular microelectrode. *J Physiol* 115: 79,1951.
- <sup>109</sup> West TC. Ultramicroelectrode recording from the cardiac pacemaker. *J Pharmacol Exp Ther* 115: 283,1955.
- <sup>110</sup> Hoffman BF, Cranefield PF. *Electrophysiology of the heart*. New York: Mcgraw-Hill, 1960.
- <sup>111</sup> Rozanski GJ, Lipsius SL. Electrophysiology of functional subsidiary pacemakers in canine right atrium. *Am J Physiol* 249: H594,1985.
- <sup>112</sup> Vassalle M. Electrogenic suppression of automaticity in sheep and dog Purkinje fibers. *Circ Res* 27: 361,1970.
- <sup>113</sup> Vassalle M. The relationship among cardiac pacemakers: overdrive suppression. *Circ Res* 41: 269,1977.



- 114 Vassalle M, Levine MJ, Stuckey JH. On the sympathetic control of ventricular automaticity: the effects of stellate ganglion stimulation. *Circ Res* 23: 249,1968.
- 115 Rosen MR, Gelband H, Merker C, Hoffman BF. Mechanisms of digitalis toxicity: effects of ouabain on phase four of canine Purkinje fiber transmembrane potential. *Circulation* 47: 681,1973.
- 116 Vassalle M. Cardiac pacemaker potentials at different extra- and intracellular K concentration. *Am J Physiol* 208: 770,1965.
- 117 Dudel J, Trautwein W. Das Aktionspotentials und Mechanogramm des Herzmuskels unter dem Einfluss der Dehnung. *Cardiologia* 25: 344-362,1954.
- 118 Guharay F, Sachs F. Stretch-activated single ion channel currents in tissue-cultured embryonic chick skeletal muscle. *J Physiol (Lond)* 352: 658,1984.
- 119 Kent RL, Hooper JK, Cooper G. Load responsiveness of protein synthesis in adult mammalian myocardium: role of cardiac deformation linked to sodium influx. *Circ Res* 64: 74,1989.
- 120 Hansen DE, Borganelli M, Stacy GP Jr, Taylor LK. Dose-dependent inhibition of stretch-induced arrhythmias by gadolinium in isolated canine ventricles. Evidence for a unique mode of antiarrhythmic action. *Circ Res* 69, 820-831,1991.
- 121 Hauswirth O, Noble D, Tsien RW. The mechanism of oscillatory activity at low membrane potentials in cardiac Purkinje fibers. *J Physiol* 200: 255,1969.
- 122 Hoffman BF, Dangman KH. Are arrhythmias caused by automatic impulse generation? In: Paes de Carvalho A, Hoffman BF, Lieberman M, eds. *Normal and Abnormal Conduction in the Heart*. Mount Kisco NY: Futura Publishing Co., Inc.:429, 1982.
- 123 Cranefield PF. *The Conduction of the Cardiac Impulse: The Slow Response and Cardiac Arrhythmias*. Mount Kisco, NY: Futura Publishing Co., Inc.: 207, 1975.
- 124 Wit AL, Rosen MR. Afterdepolarizations and triggered activity: distinction from automaticity as an arrhythmogenic mechanism. In: Fozzard HA, et al., eds. *The Heart and Cardiovascular System*. Scientific Foundations. New York: Raven Press: 2113, 1991.
- 125 Cranefield PF, Aronson RS. *Cardiac Arrhythmias: Triggered Activity and Related Mechanisms*. Mount Kisco, NY: Futura Publishing Co., Inc., 1988.
- 126 Brachmann J, Scherlag BJ, Rosenstraukh LV, Lazzara R. Bradycardia dependent triggered activity: relevance to drug-induced multiform ventricular tachycardia. *Circulation* 68: 846,1983.
- 127 Bonatti V, Rolli A, Botti G. Monophasic action potential studies in human subjects with prolonged ventricular repolarization and long QT syndrome. *Eur Heart J*: 6 Suppl D: 131,1985.



- <sup>128</sup> Ferrier GR, Moffat MP, Lukas A. Possible mechanisms of ventricular arrhythmias elicited by ischaemia followed by reperfusion: studies on isolated canine ventricular tissues. *Circ Res* 56: 184,1985.
- <sup>129</sup> Malfato G, Rosen TS, Rosen MR. The response to overdrive pacing of triggered atrial and ventricular arrhythmias in the canine heart. *Circulation* 77: 1139,1988.
- <sup>130</sup> Ferrier GR, Saunders JH, Mendez C. A cellular mechanism for the generation of ventricular arrhythmias by acetylcholinesterase inhibitors. *Circ Res* 32: 600,1973.
- <sup>131</sup> Han J, Moe GL. Nonuniform recovery of excitability of ventricular muscle. *Circ Res* 14: 44,1964.
- <sup>132</sup> Overholt ED, Joyner RW, Veenstra RD, Rawling D, Wiedmann R. Unidirectional block between Purkinje and ventricular layers of papillary muscles. *Am J Physiol* 247: H584,1984.
- <sup>133</sup> De la Fuente D, Sasyniuk BI, Moe GK. Conduction through a narrow isthmus in isolated canine atrial tissue: a model of the WPW syndrome. *Circulation* 44: 803,1971.
- <sup>134</sup> Janse MJ, Wit AL. Electrophysiological mechanisms of ventricular arrhythmias resulting from myocardial ischemia and infarction. *Physiol Rev* 69: 1049,1989.
- <sup>135</sup> Wit AL, Janse MJ. *The Ventricular Arrhythmias of Ischemia and Infarction. Electrophysiological mechanisms.* Mount Kisco, NY: Futura Publishing, Co. Inc., 1993.
- <sup>136</sup> Wells JJJ, MacLean WA, James TN, Waldo AL. Characterization of atrial flutter: Studies in man after open heart surgery using fixed atrial electrodes. *Circulation* 60:665-673,1979.
- <sup>137</sup> Moe GK, Abildskov JA. Atrial fibrillation as a self-sustaining arrhythmia independent of focal discharge. *Am Heart J* 58: 59,1959.
- <sup>138</sup> Allesie MA, Lammers WJEP, Bonke FIM, Hollen J. Experimental evaluation of Moe's multiple wavelet hypothesis of atrial fibrillation. In Zipes DP, Jalife JJ,eds. *Cardiac Arrhythmias.* New York: Grune and Stratton: 265, 1985.
- <sup>139</sup> Janse MJ, Van Capelle FJL, Freud GE, Durrer D. Circus movement within the AV node as a basis for supraventricular tachycardia as shown by multiple microelectrode recording in the isolated rabbit heart. *Circ Res* 28: 403,1971.
- <sup>140</sup> Moe GK, Jalife J. A mathematical model of parasystole and its application to clinical arrhythmias. *Circulation* 56: 968,1977.
- <sup>141</sup> Knol P. *Über die Veränderungen der Herzschlages bei reflektorischer Erregung des vasomotorischen Nervensystemes so wie bei Steigerung des intrakardialen Druckes überhaupt.* Sitzber Akad Wiss. Wien 66: 195-250,1872.
- <sup>142</sup> White PD. *Heart Disease.* New York: The MacMillan Co.,: 856-857, 1948.

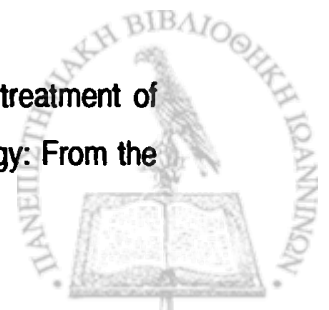




- <sup>143</sup> Stauch Von M. Die QT-Zeit des Isolierten Froschhertzen bei Isotonischer und Isometrischer Kontraktion. *Z Sur Krieslaufforschung* 49: 986-998,1960.
- <sup>144</sup> Lab MJ. Contraction-excitation feedback in myocardium: physiological basis and clinical relevance. *Circ Res* 50: 757-766,1982.
- <sup>145</sup> Stauch Von M. Electromechanische beziehungen am isolierten Frosch Herzen. (Das monophasische aktionpotential bei isotonischer und isometrischer kontraktion). *Arch Kreislaufforschung* 49: 1-14,1966.
- <sup>146</sup> Lab MJ. Is there mechano-electric transduction in cardiac muscle? The monophasic action potential of frog ventricle during isometric and isotonic contraction with calcium deficient perfusion (abstr). *S Afr J Med Sci* 33: 60,1968.
- <sup>147</sup> Calkins H, Maughan WL, Kass DA, Sagawa K, Levine JH. Electrophysiological effect of volume load in isolated canine hearts. *Am J Physiol* 256: H1697-H1706,1989.
- <sup>148</sup> Levine JH, Guarnieri T, White RI, Kadish AH, Calkins H, Kan JS. Changes in myocardial repolarization in patients undergoing balloon valvuloplasty for congenital pulmonary stenosis: evidence for contraction-excitation feedback in human. *Circulation* 77: 70-77,1988.
- <sup>149</sup> Taggart P, Sutton PMI, Treasure T, Lab M, O' Brien W, Runnalls M, Swanton H, Emanuel RW. Monophasic action potentials at discontinuation of cardiopulmonary bypass: evidence for contraction-excitation feedback in man. *Circulation* 77, No 6: 1266-1275,1988.
- <sup>150</sup> Sideris DA. High blood pressure and ventricular arrhythmias. *Eur Heart J* 14: 1548-1551,1993.
- <sup>151</sup> Reiter MJ, Synhorst DR, Mann DE. Electrophysiological effects of acute ventricular dilatation in the isolated rabbit heart. *Circ Res* 62: 554-562,1988.
- <sup>152</sup> Spear JF, Moore EN. Stretch-induced excitation and conduction disturbances in the isolated rat myocardium. *J Electrocardiol* 5: 15-24,1972.
- <sup>153</sup> Dominguez G, Fozzard HA. Effect of stretch on conduction velocity and cable properties of cardiac Purkinje fibers. *Am J Physiol* 237: C119-C124,1979.
- <sup>154</sup> Lab MJ, Allen DG, Orchard CH. The effects of shortening on myoplasmic calcium concentration and on the action potential in mammalian ventricular muscle. *Circul Res* 55: 825-829,1984.
- <sup>155</sup> Lab MJ. The effect on the left ventricular action potential of clamping the aorta. *J Physiol Lond* 202: 73-74P,1969.
- <sup>156</sup> Lab MJ. Mechano-electric interaction in cardiac muscle (PhD thesis). London: University of London: 1974.



- <sup>157</sup> Lab MJ. Mechanically dependent changes in action potentials recorded from the intact frog ventricle. *Circ Res* 42: 519-528,1978.
- <sup>158</sup> Lab MJ. Depolarization produced by mechanical changes in normal and abnormal myocardium. *J Physiol Lond* 284: 143-144P,1978.
- <sup>159</sup> Covell JW, Lab MJ, Pavalec R. Mechanical induction of paired action potentials in intact heart in situ. *J Physiol Lond* 320: 34P,1981.
- <sup>160</sup> Jones CM, Lab MJ. Increased afterload reduces monophasic action potential duration in porcine left ventricle in situ. *J Physiol Lond* 365: 62P,1985.
- <sup>161</sup> Covell JW, Lab MJ, Pavalec R. Mechanical induction of paired action potentials in intact heart in situ. *J Physiol Lond* 320: 34P,1981.
- <sup>162</sup> Ford EL, Campbell NP. Effect of myocardial shortening velocity on duration of electrical and mechanical systole. *Br Heart J* 44: 179-183,1980.
- <sup>163</sup> Taggart P, Sutton P, John R, Lab M, Swanton H. Monophasic action potential recordings during acute changes in ventricular loading induced by the Valsalva manoeuvre. *Br Heart J* 67: 221-229. -24,1992.
- <sup>164</sup> Segmental wall motion abnormalities alter vulnerability to ventricular ectopic beats associated with acute increases in aortic pressure in patients with underlying coronary artery disease. *HEART*, Vol 79, No 3, p268-273, March 1998. -
- <sup>165</sup> Ellestad, MH and Wan, MKC: Predictive implications of stress testing : Follow-up of 2700 subjects after maximum treadmill stress testing. *Circulation* 51:363,1975.
- <sup>166</sup> Chib, CF, et al : Chronotropic incompetence in exercise testing. *Clin Cardiol* 2:12-18,1979.
- <sup>167</sup> Abbot, JA, et al: Graded exercise testing in patients with sinus node dysfunction. *Am J Med* 62: 330,1977.
- <sup>168</sup> Lewis, T: Fibrillation of the auricles: Its effects upon the circulation. *J Exp Med* 16:395, 1912.
- <sup>169</sup> Kaplan, MA, Gray, RE, and Iseri, LT: Metabolic and hemodynamic responses to exercise during atrial fibrillation and sinus rhythm. *Am J Cardiol* 22:543, 1968.
- <sup>170</sup> Killip, T and Baer, RA: Hemodynamic effects after reversion from atrial fibrillation to sinus rhythm by precordial shock. *J Clin Invest* 45:658, 1966.
- <sup>171</sup> Jelinec, MV and Lown, B: Exercise testing for exposure of cardiac arrhythmia. *Prog Cardiovasc Dis* 16:497-522, 1974.
- <sup>172</sup> McHenry, PL: Clinical role of exercise testing for detection, evaluation, and treatment of ventricular arrhythmias. In Zipes, D and Jalife, RB (eds): *Cardiac Electrophysiology: From the cell to bedside*, WB Saunders, Philadelphia, pp 832-83,1990.



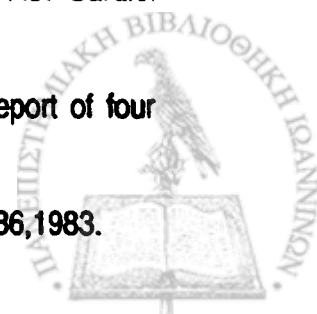
- 173 Michaelides, AP, et al: Significance of ST segment depression in exercise-induced supraventricular extrasystoles. *Am Heart J* 117:1035-40,1989.
- 174 Michaelides, AP, et al: Significance of R wave changes in exercise induced supraventricular extrasystoles. *J Electrocardiol* 26:197-206,1993.
- 175 Myrvin H. Ellestad : *Stress testing :Principles and Practice* ,Edition 4, F.A. davis Company, p.298 Philadelphia 1996.
- 176 Graboys, TB and Wright, RF: Provocation of supraventricular tachycardia during exercise stress testing. *Cardiovasc Rev Rep* 1(1):57-58,1980.
- 177 Gough, AS: Exercise testing for detecting changes in cardiac rhythm and conduction. *Am J Cardiol* 30:741-746, 1972.
- 178 Mauer, MS, Fleg, JL and Shefrin, EA: Exercise induced supraventricular tachycardia in apparently healthy volunteers [abstract]. *J Am Coll Cardiol* 19:35A, 1992.
- 179 Fisher,FD and Tyroler, HA :Relationship between ventricular premature contractions in routine electrocardiograms and subsequent death from coronary heart disease. *Circulation* 47:712,1963.
- 180 Goldschlager, N, Selzer, A, and Cohn, K: Treadmill stress tests as indicators of presence and severity of coronary artery disease. *Ann Intern Med* 85 :227,1976.
- 181 Rodstein, M, Wolloch, L, and Gubner, RS : A mortality study of the significance of extrasystoles in an insured population. *Trans Assoc Life Ins Med Dir Am* 54 :91, 1971.
- 182 Lown, B and Wolf, M: Approaches to sudden death from coronary heart disease. *Circulation* 44 :130,1971.
- 183 Alexander,S, Desai, DC, and Hershberg, IH : Resting PVCs and their influence on mortality. *Am Cardiol Conference*, February 1973.
- 184 Buckingham, TA, Labovitz, Aj, and Kennedy, HL : The clinical significance of ventricular arrhythmias in apparently healthy subjects. *Pract Cardiol* 9 (8):37-46,1983.
- 185 Udall, JA and Ellestad, MH: Predictive implications of ventricular premature contractions associated with treadmill stress testing : A follow-up of 6,500 patients after maximum treadmill stress testing. *Circulation* 56:985-989,1977.
- 186 Sheps, DC, et al: Decreased frequency of exercise induced ventricular ectopic activity in the second of two consecutive treadmill tests. *Circulation* 55 :892, 1977.
- 187 Mc Henry,PL, Morris, SN, and Kavalier, M: Exercise induced arrhythmia : Recognition, classification, and clinical significance. *Cardiovasc Clin* 6:245, 1974.



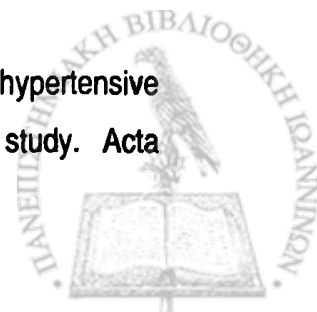
- 188 Froelicher, VF, et al: Epidemiologic study of asymptomatic men screened by maximal treadmill testing for latent coronary artery disease. *Am J Cardiol* 34:770,1974.
- 189 Weiner, DA, et al :Ventricular arrhythmias during exercise testing : Mechanisms, response to coronary bypass surgery and prognostic significance. *Am J Cardiol* 53:1553-1557,1984.
- 190 Sami, M, et al : Significance of exercise induced ventricular arrhythmias in stable coronary disease. *Am J Cardiol* 54:1182-1188,1984.
- 191 Galiff, RM, et al :Prognostic value of ventricular arrhythmias associated with treadmill exercise testing in patients studied with cardiac catheterization for suspected ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol* (6) :1060-1067,1983.
- 192 Mc Henry, PL et al :Comparative studies of exercise- induced ventricular arrhythmias in normal subjects and in patients with documented coronary artery disease. *Am J Cardiol* 37:609,1976.
- 193 Gough, AS and McConnel, D: Analysis of transient arrhythmias and conduction disturbances occurring during submaximal treadmill exercise testing. *Prog Cardiovasc Dis* XIII (3): 293-307,1970.
- 194 Marieb, MA, et al: Clinical relevance of exercise-induced ventricular arrhythmias in suspected coronary disease. *Am J Cardiol* 66:172-178,1990.
- 195 Vassale M: Electrogenic suppression of automaticity in sheep and dog Purkinje fibers. *Circ Res*; 27:361-377,1970.
- 196 Vassale M: The relationship among cardiac pacemakers. Overdrive suppression. *Circ Res*; 41:269-277,1977.
- 197 Myrvin H. Ellestad : *Stress testing :Principles and Practice*, Edition 4, F.A. Davis Company, p.301 Philadelphia 1996.
- 198 Bourne,G : An attempt at the clinical classification of premature ventricular beats. *Q J Med* 20:219,1977.
- 199 Helfant, RH, et al: Exercise related ventricular premature complexes in coronary heart disease. *Ann Intern Med* 80:589,1974.
- 200 Dimsdale, J :Etiology of post exercise sudden death. *Discover* 514:10,1984.
- 201 Yang, JC, Wesley, RC and Froelicher, VF: Ventricular tachycardia during routine treadmill testing. *Arch Intern Med* 151 :349-353,1991.
- 202 Sandberg, L : Studies in electrocardiogram changes during exercise tests. *Acta Med Scand* (suppl) 169:365,1969.



- <sup>203</sup> Graboys, TB, et al: Long term survival of patients with malignant ventricular arrhythmias. *Am J Cardiol*;50:437,1982.
- <sup>204</sup> Castle, LW, et al: Ventricular fibrillation and coronary atherosclerosis with normal maximal exercise test: Report of a case. *Cleve Clin Q* 39 :163,1973.
- <sup>205</sup> Faris, JV, et al :Prevalence and reproducibility of exercise-induced ventricular arrhythmias during maximal exercise testing in normal men. *Am J Cardiol* 37:617, 1976.
- <sup>206</sup> Jelinec, MV and Lown, B: Exercise stress testing for exposure of cardiac arrhythmia. *Prog Cardiovasc Dis* 16:497,1974.
- <sup>207</sup> Ryan, M, Lown, B and Horn, H: Comparison of ventricular ectopic activity during 24 hour monitoring and exercise testing in patients with coronary heart disease [abstract]. *N Engl J Med* 292:224,1975.
- <sup>208</sup> Glasser, SP, Clark, PI and Applebaum, H: The occurrence of frequent complex arrhythmias detected by ambulatory monitoring in a healthy elderly population. *Chests* 75:565,1979.
- <sup>209</sup> Myrvin H. Ellestad : *Stress testing :Principles and Practice*, Edition 4, F.A. Davis Company, p.304 Philadelphia 1996.
- <sup>210</sup> Glasser, SP and Clark, PI: *The clinical approach to exercise testing*. Harper & Row, New York , p 158,1980.
- <sup>211</sup> Lepschkin, E, et al : Effect of nifedipine and norepinephrine on the electrocardiograms of 100 normal subjects. *Am J Cardiol* 5:594,1960.
- <sup>212</sup> Bakst, A, Goldberg, B, and Shamroth, L: Significance of exercise induced second degree atrioventricular block. *Br Heart J* 37:984, 1975.
- <sup>213</sup> Gilchrist, AR : Clinical aspects of high grade heart block. *Scott Med J* 3:53, 1958.
- <sup>214</sup> Rozanski, JJ et al : Paroxysmal second degree atrioventricular block induced by exercise. *Heart Lung* 9 (5):887-890,1980.
- <sup>215</sup> S.D. Mouloupos, J.Darsinos and D.A. Sideris : Atrioventricular block response to exercise and intraventricular conduction at rest. *British Heart J*:34:998-1002, 1972.
- <sup>216</sup> Oliveros, RS, et al :Intermittent left anterior hemiblock during treadmill exercise test. *Chest* 72:492, 1977.
- <sup>217</sup> Gergueira-Gomes, M, et al: Repolarization changes in left anterior hemiblock *Adv Cardiol* 14:148, 1975.
- <sup>218</sup> Bobba, P, Salerno, JA, and Casari, A: Transient left posterior hemiblock: Report of four cases induced by exercise test. *Circulation* 44:931,1972.
- <sup>219</sup> Wayne, VS et al: Exercise induced bundle branch block. *Am J Cardiol* 52:283-286,1983.



- 220 Kattus, AA: Exercise electrocardiography : Recognition of the ischemic response: false positive and negative patterns. Am J Cardiol 33:726,1974.
- 221 Johnson, S, et al: The diagnostic accuracy of exercise ECG testing in the presence of complete RBBB [abstract].Circulation 51,52 (111):48,1975.
- 222 Tanaka,T, et al :Diagnostic value of exercise-induced ST segment depression in patients with RBBB. Am J Cardiol 41:670,1978.
- 223 Cooksey, JD, Parker BM, and BAHL, OP: The diagnostic contribution of exercise testing in left bundle branch block. Am Heart J 88: 482, 1974.
- 224 Whinnery, JE and Froelicher,V: Acquired BBB and its response to exercise testing in asymptomatic aircrewmembers: A review with case reports. Aviat Space Environ Med 43:1217, 1976.
- 225 Orzan, F, et al: Is the treadmill exercise test useful for evaluating coronary artery disease in patients with complete LBBB? Am J Cardiol 42:36, 1978.
- 226 Myrvin H. Ellestad : Stress testing :Principles and Practice, Edition 4, F.A. Davis Company, p.312 Philadelphia 1996.
- 227 Cooch, AS and Evans, JM :Extended applications of exercise electrocardiography. Med Ann DC 38:80, 1969.
- 228 Gazes, PC: False positive exercise test in the presence of Wolff-Parkinson-White syndrome. Am Heart J 78 :13,1969.
- 229 Holzmann M : Die Rhythmus- storungen des Herzens (einschliesslich der intramuralen Leitungstorungen und der inneren Medizin. Berlin-Gottingen-Heidelberg :Springer-Verlag,; 2er Teimn, 37,1960.
- 230 Lab MJ : Contribution of mechanoelectric coupling to ventricular arrhythmias during reduced perfusion. Int J Microcirc Clin Exp;8:433-42,1989.
- 231 Sideris DA; Toumanidis ST; Kostis EB; Diakos A; Mouloupoulos SD. Arrhythmiogenic effect of high blood pressure: some observations on its mechanism. Cardiovasc Res 23 (11) p983-92,1989.
- 232 Sideris DA;Pappas S;Siongas K; Grekas G; Argyri –Greka O; Koundouris E; Foussas S. Effect of preload and afterload on ventricular arrhythmogenesis. J Electrocardiol 28 (2) p147-152, Apr 1995.
- 233 Sideris DA; Kontoyannis DA; Diakos A; Kontoyannis SA;Mouloupoulos SD Antihypertensive treatment for the managemnet of premature ventricular complexes. Pilot study. Acta Cardiol43(6) p663-75,1988.



- 234 Sideris DA; Toumanidis ST; Anastasiou-Nana M; Zakopoulos N; Kitsiou A; Tsagarakis K; Mouloupoulos SD; The circadian profile of extrasystolic arrhythmia; its relationship to heart rate and blood pressure. *Int J Cardiol* 34(1) p21-31, Jan 1992.
- 235 Sideris DA; Toumanidis ST; Kostis EB; Spyropoulos G; Mouloupoulos SD. ; Effect of adrenergic blockade on pressure-related ventricular arrhythmias. *Acta Cardiol* 46 (2) p215-25, 1991.
- 236 McLenachan JM, Henderson E, Morris KI, Dargie HJ : Ventricular arrhythmias in patients with hypertensive left ventricular hypertrophy. *N Eng J Med*; 317:787-92, 1987.
- 237 Sideris DA: The importance of blood pressure in the emergence of arrhythmias. *Eur Heart J*; 8 (Suppl D):129-31, 1987.
- 238 Gillis RA, Dionne RA, Standaert F: Suppression by clonidine (St-155) of cardiac arrhythmias induced by digitalis. *J Pharmacol Exp Ther*; 182:218-26, 1972.
- 239 Loaldi A, Pepi M, Agostoni PG: 24-hour ambulatory electrocardiographic monitoring. Effects of load manipulation with atenolol, verapamil, and nifedipine. *Br Heart J*; 50:118-26, 1983.
- 240 Cleland JGF, Dargie HJ, Hodsman GP et al: Captopril in heart failure: a double blind controlled trial. *Br Heart J*; 52:530-5, 1984.
- 241 Webster MWI, Fitzpatrick A, Nichols MG, Ikram H, Wells JE: Effect of enalapril on ventricular arrhythmias in congestive heart failure. *Am J Cardiol*; 56: 566-9, 1985.
- 242 Nordrehaug JE, Vollset SE : Reduction of exercise induced ventricular arrhythmias in mild symptomatic heart failure by benazepril. *Am Heart J*; 125:771-6, 1993.

