

Alteraciones circadianas del sistema cardiovascular

Eduardo Hernandes Fernandes, Daniel Coelho, José Roberto Missel Corrêa y Daniel Kumpinski

Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina.
Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Departamento de Fisiologia. Porto Alegre. Rio Grande do Sul. Brasil.

Las variaciones circadianas son conocidas desde hace tiempo porque influyen en los sistemas fisiológicos, entre ellos el cardiovascular. El estudio de los mecanismos con variación circadiana que alteran el funcionamiento del sistema cardiovascular y sus enfermedades ha aumentado mucho en los últimos años debido a su relevancia clínica.

A través de esos trabajos se puede conocer mejor su fisiopatología, la epidemiología y los factores implicados en las dolencias cardiovasculares. Así se ha hecho evidente la mayor incidencia de sucesos cardíacos por la mañana, así como los posibles mecanismos implicados en esa variación durante las horas del día. La presión arterial, los valores plasmáticos de catecolaminas y cortisol, la agregación plaquetaria y la acción del sistema fibrinolítico son los mecanismos implicados con mayor frecuencia.

A partir de estos conocimientos es posible diseñar nuevas estrategias terapéuticas que consideren el momento del día de mayor riesgo para la aparición de las complicaciones cardiovasculares.

Palabras clave: Ritmo circadiano. Infarto de miocardio. Catecolaminas. Agregación plaquetaria. Trombólisis.

(*Rev Esp Cardiol* 2000; 53: 117-122)

Circadian Alterations of the Cardiovascular System

Circadian variations have been known for a long time for the influence they have on the physiological systems, including the cardiovascular system. The study of the mechanisms with circadian variation that change the function of the cardiovascular system and its diseases has increased greatly in recent years due to its clinical prominence.

Through these studies, physiopathology, epidemiology and factors involved in cardiovascular diseases are more understandable. Thus, the incidence of cardiac events has been clearly associated with the morning hours, as well as the possible mechanisms involved in this variation during the daytime hours. The arterial blood pressure, plasma catecholamine levels and cortisol, platelet aggregation, and fibrinolytic system action are the most implicated mechanisms.

From this knowledge, it is possible to design new therapeutic strategies that should consider the time of the day of higher risk for the onset of cardiovascular events.

Key words: Circadian rhythms. Myocardial infarction. Catecholamines. Platelet aggregation. Thrombolysis.

(*Rev Esp Cardiol* 2000; 53: 117-122)

INTRODUCCIÓN

La organización temporal de un ser vivo se ve influida por la reacción a los estímulos ambientales y por los relojes internos. Esta segunda forma es la menos evidente, pero no por ello es la menos importante, y está determinada de manera endógena en todos los seres vivos. Esta constante presencia de los ritmos biológicos confirma su posible importancia, fundamental en la organización de los seres vivos en general, además de sugerir que, desde el punto de vista evolutivo, los seres vivos «incorporan» los sucesos ambientales.

Solamente aquellos sucesos de recurrencia regular, como el día y la noche, pueden haber sido incorporados por los organismos primitivos como una marca de tiempo relevante para su supervivencia, con el fin de prever cualquier cambio ambiental que pudiera ocurrir de manera inevitable. Así, estos organismos estarían mejor preparados para enfrentarse al cambio ambiental y, eventualmente, podrían prescindir de las señales externas para iniciar el proceso de ajuste interno a los posibles cambios de las condiciones ambientales. Ese mecanismo de anticipación es el ejemplo más general, elemental y evidente del funcionamiento de los «relojes biológicos» que encontramos en todos los seres vivos. Este fenómeno que proporciona modificaciones fisiológicas cíclicas en el período entre el día y la noche se denomina ritmo circadiano.

Dada la importancia de este mecanismo biológico, apareció, con la evolución, un perfeccionamiento de su control, siendo más preciso en los mamíferos debido

Correspondencia: Dr. E. Hernandes Fernandes.
Rua São Vicente 105/401
Bairro: Rio Branco CEP: 90630180.
Porto Alegre - Rio Grande do Sul/Brasil.
Correo electrónico: eduardohf@myway.com.br.
Website: <http://www.eduardofernanandes.cbj.net>

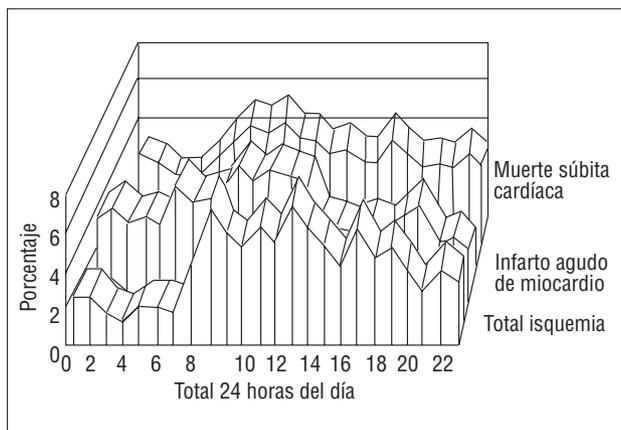


Fig. 1. Distribución de episodios cardíacos.

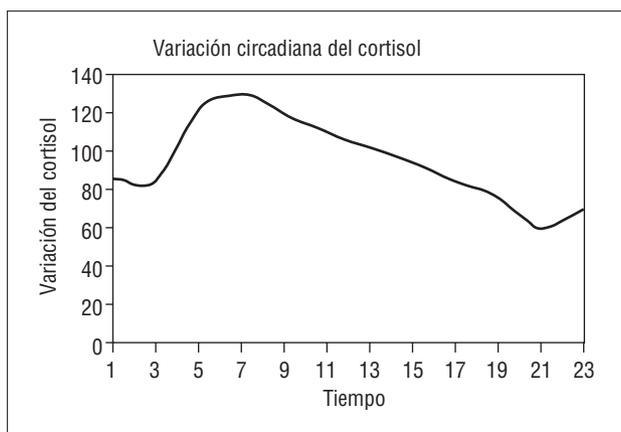


Fig. 2. Variación circadiana del cortisol.

al lugar en el eje hipotálamo-hipofisario. Este mecanismo tiene una íntima relación con el sistema neuroendocrino y profundas influencias en otras partes del organismo.

Teniendo en cuenta su amplia actuación en los sistemas fisiológicos, se demostraron más recientemente sus efectos cardiovasculares en la cardiopatía isquémica¹ y el infarto de miocardio², observándose que todos esos episodios se presentan con mayor incidencia durante la mañana (fig. 1). Esto ha despertado el interés por identificar los factores responsables de esas variaciones, porque no sólo pueden facilitar pistas sobre los mecanismos de desencadenamiento de los eventos cardíacos, sino porque también pueden conducir a la racionalización de terapias dirigidas a influir en su variación circadiana.

En estudios realizados con el objetivo de identificar esos factores, se observó que durante las primeras horas de la mañana tienen lugar alteraciones como el aumento de la agregación plaquetaria³, de la presión arterial⁴, de la frecuencia cardíaca⁵, de la secreción de catecolaminas⁶, del tono simpático⁷, y de los valores

plasmáticos de cortisol⁸. En resumen, este trabajo tiene como objetivo demostrar cómo las variaciones circadianas de los mecanismos anteriormente mencionados influyen en las enfermedades cardiovasculares.

CORTISOL

La concentración de cortisol en el plasma responde a la elevación y al descenso de la concentración plasmática de la ACTH que ocurre varias veces al día. La secreción de cortisol presenta un pico de concentración a primeras horas de la mañana, al despertarse, y desciende hasta valores próximos a cero al acostarse. La mitad de la concentración de cortisol (fig. 2) que es liberada durante el día se secreta en ese pico, antes del amanecer, momento en el cual también se produce activación simpática. El aumento diurno de la adrenalina se inicia antes de levantarse y alcanza un pico entre las siete y las nueve horas. El cortisol presenta una periodicidad semejante a la de las catecolaminas, aunque en diferente escala de tiempo. Además, se ha comprobado que en el período comprendido entre las cinco y las nueve de la mañana, con pico a las siete horas, existe una estrecha correlación entre la secreción de cortisol y la de catecolaminas.

Además, la acción vasoconstrictora de las catecolaminas sobre las arteriolas sólo ocurre normalmente en presencia de cortisol⁸.

Los mecanismos que activan las neuronas de la CRH son los mismos que activan las neuronas adrenérgicas en el hipotálamo. Esto provoca la liberación de noradrenalina, que refuerza la activación del CRH. De este modo, tiene lugar un aumento de los valores plasmáticos de cortisol, mientras que la estimulación adrenérgica aumenta los valores de las catecolaminas, preparando al organismo para una respuesta al estrés, tanto en el metabolismo de la glucosa, como en la acción sobre el sistema vascular. De esta forma, esas hormonas preparan el organismo para el inicio de las actividades matutinas, momento en el que se producen sus picos.

El cortisol también aumenta la liberación plasmática de la ADH en la neurohipófisis y del angiotensinógeno en el hígado, elevando la presión arterial y el gasto cardíaco.

AUMENTO MATUTINO DE LA AGREGACIÓN PLAQUETARIA

Diferentes estudios han demostrado la existencia de un aumento significativo de la agregación plaquetaria, íntimamente asociado con el aumento de las cantidades plasmáticas de adrenalina y noradrenalina, con un pico de secreción entre las 6 y las 9 horas de la mañana³. Este aumento matutino de la agregación plaquetaria se debe a algunos componentes intrínsecos del proceso de despertar y asumir la posición erecta del

cuerpo, un proceso acompañado por la activación del sistema nervioso simpático³.

Geoffrey et al estudiaron la cantidad de adrenalina y ADP necesaria para inducir la agregación plaquetaria en el período comprendido entre las 06.30 y las 11.00 h, y comprobaron que eran menores y, por tanto, que existía un aumento de la agregabilidad durante el período comprendido entre las 08.00 y las 09.30 h. En el mismo estudio, se confirmó la presencia de un aumento de la agregación plaquetaria durante el período comprendido entre las 06.00 y las 09.00 h³.

En estos mismos estudios se observó que la angiotensina II podía ser otro mediador de la agregación plaquetaria, ya que presenta su mayor concentración plasmática en las mismas horas del día. Sin embargo, no se observó aumento de la agregación plaquetaria cuando los individuos investigados permanecieron inactivos.

FACTORES FIBRINOLÍTICOS

La actividad plasmática del activador y del inhibidor tisular del plasminógeno, que puede ser modificada por el estrés, sufre una fluctuación circadiana (fig. 3). En estudios realizados en individuos sanos, los valores de la actividad del inhibidor del plasminógeno alcanzaron su pico de concentración entre las 24 y las 6 h de la mañana, mientras que sus valores más bajos se verificaron alrededor de las 6 de la tarde. Por el contrario, los valores de la actividad del activador tisular del plasminógeno alcanzaron su pico de concentración hacia las 6 de la tarde y sus valores menores entre la media noche y las 6 de la mañana⁹. Estos datos refuerzan el papel de los agentes fibrinolíticos en la oscilación circadiana de la distribución del infarto agudo de miocardio a lo largo del día. Es durante la mañana cuando se registran los valores plasmáticos más elevados del inhibidor del plasminógeno y los valores plasmáticos menores de sus activadores, por lo que existe una mayor probabilidad de que ocurra una obstrucción trombótica vascular por las mañanas, facilitando la aparición de accidentes isquémicos cardiovasculares¹⁰.

RITMOS CIRCADIANOS DE LA PRESIÓN ARTERIAL

La monitorización continua de la presión arterial durante el día ha revelado una variabilidad característica y modelos cardíacos reproducibles. Los valores de presión arterial son más altos durante el día y alcanzan una meseta que se extiende desde las seis hasta las dieciocho horas⁴.

La presión arterial desciende entonces de forma continua durante las horas de la noche para alcanzar sus valores más bajos aproximadamente hacia la medianoche o después de que el individuo va a dormir. Estos valores nocturnos bajos aumentan entonces len-

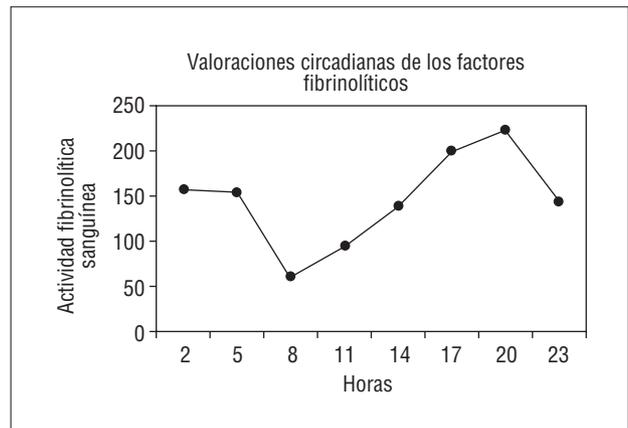


Fig. 3. Variaciones circadianas de los factores fibrinolíticos.

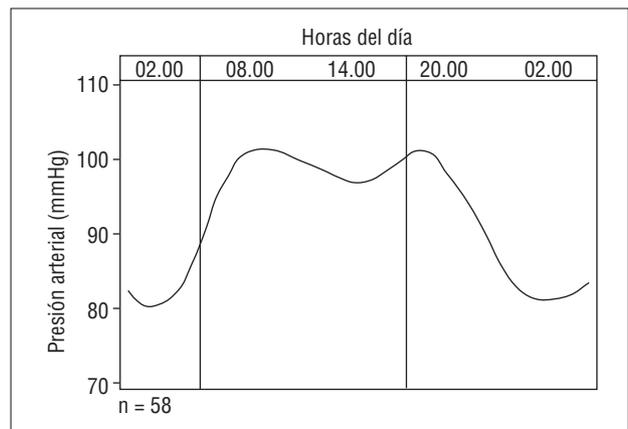


Fig. 4. Variaciones circadianas de la presión arterial.

tamente durante las primeras horas de la madrugada, frecuentemente mientras el paciente aún está durmiendo, hasta aproximadamente las cinco de la mañana. Al despertar y adoptar la postura erecta se produce un abrupto y acentuado aumento de los valores de presión arterial (fig. 4). Resulta interesante la observación de que los pacientes con alguna forma secundaria de hipertensión, generalmente, no tienen variaciones circadianas de su presión arterial. Estudios recientes de monitorización de la presión en los que se han utilizado agujas intraarteriales han demostrado que los valores de la presión arterial medidos a lo largo de las 24 h son reproducibles, aunque se estudien en días alternos de semanas diferentes⁴. Hallazgos similares se han obtenido con técnicas no invasivas en pacientes ambulatorios, mientras realizaban sus actividades diarias. Debe recordarse que pueden producirse variaciones individuales de un día de monitorización a otro, especialmente si hay diferencias en el tipo de actividad realizada durante esos días. En individuos que cambian su horario de trabajo de diurno a nocturno, el patrón circadiano tiende a invertirse al

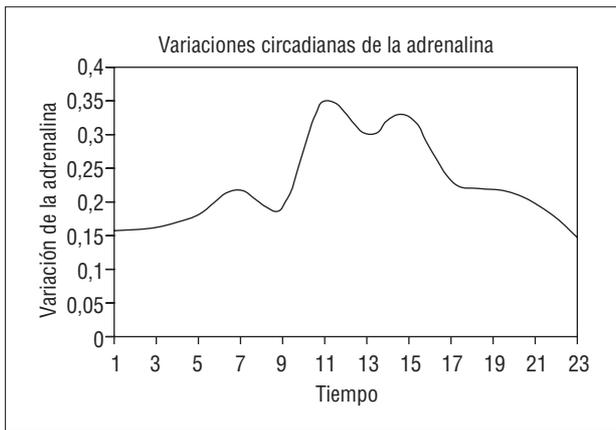


Fig. 5. Variaciones circadianas de la adrenalina.

cabo de pocos días, observándose mayores valores durante la noche¹¹.

El principal determinante del patrón circadiano parece ser el sistema nervioso simpático. En estudios en los que se hicieron mediciones seriadas de catecolaminas plasmáticas durante las 24 h se indica que los valores de noradrenalina y adrenalina siguen un patrón similar al de la presión arterial.

El aumento de la actividad simpática durante el despertar puede ser un factor importante en la producción de un agudo y rápido aumento de la presión arterial por la mañana¹². Es interesante destacar el aumento de la presión arterial antes del despertar, hecho que no ha sido constatado con la frecuencia cardíaca, que presenta su pico matinal justo después de despertarse el individuo. Sin embargo, la frecuencia cardíaca presenta una variación a lo largo del día en individuos hipertensos similar a la de los individuos con presión arterial normal, de forma anómala a la de la presión arterial. La frecuencia cardíaca sufre un aumento brusco durante la mañana hasta alcanzar un pico, alrededor del mediodía, cayendo entonces de manera progresiva hasta alcanzar su valor más bajo a las cuatro de la madrugada, empezando, posteriormente a aumentar después del despertar.

CATECOLAMINAS

Por ser la adrenalina la catecolamina con mayor actividad sobre el sistema cardiovascular, será utilizada aquí como ejemplo, ya que, además, sus variaciones circadianas son iguales a las de las demás⁶. Por la propia función de las catecolaminas, existe una íntima relación entre ésta y las demás respuestas, como el aumento de la presión arterial, siendo éstas las responsables de la respuesta simpática, que es muy necesaria en situaciones ergotrópicas en las que una mayor necesidad de nutrientes y oxígeno para el organismo exige un mayor esfuerzo del corazón, así como alteraciones

circulatorias. Así, después del despertar, el organismo pasa por una situación de estrés debido a una rápida transición de un estado de bajo metabolismo a un estado de metabolismo más alto en el momento del despertar, para lo cual se necesita una respuesta neuroendocrina adecuada¹³. De esta forma, se produce un aumento inicial de la secreción de catecolaminas con el fin de ajustar el sistema cardiovascular a la nueva situación. Debido a esa necesidad, durante las horas en las que el individuo permanece despierto, la concentración plasmática de catecolaminas se mantiene más elevada durante el día que durante la noche. Aun así, la concentración plasmática de catecolaminas no se mantiene constante durante las horas del día, variando considerablemente de acuerdo con las necesidades metabólicas, como, por ejemplo, durante el ejercicio físico (fig. 5).

La noradrenalina liberada por las terminaciones simpáticas actúa sobre las fibras musculares cardíacas, aumentando la fuerza contráctil, la frecuencia de despolarización del nódulo sinusal y la velocidad de propagación a través del nódulo sinoatrial. Induce, por tanto, un aumento de la fuerza, de la frecuencia y de la rapidez de contracción del corazón. Al actuar sobre los vasos de resistencia y de capacidad, y sobre los riñones, la estimulación simpática provoca un aumento del tono vascular y de la secreción de renina, respectivamente. Esas dos acciones, directa e indirecta, que actúan sobre la resistencia vascular periférica total, junto con la mayor fuerza de contracción del corazón, son las responsables del pico matinal de los valores de la presión arterial sistémica¹⁴.

Finalmente, al actuar sobre la médula adrenal, la estimulación simpática induce la secreción de catecolaminas hacia el torrente sanguíneo, lo que tiene casi los mismos efectos que la estimulación simpática. Debido a las mayores necesidades de oxígeno durante el día, la concentración plasmática normal de catecolaminas permanece también más alta en comparación con las horas nocturnas, presentando los niveles máximos en las primeras horas de la mañana.

VARIACIÓN CIRCADIANA DE LOS ACCIDENTES CARDIOVASCULARES

Un importante avance en el estudio de los ritmos circadianos de la isquemia miocárdica transitoria fue el advenimiento de los sistemas de monitorización ambulatoria del ECG, lo que hizo posible la grabación y reproducción de los cambios del segmento ST durante las actividades normales de los sujetos. Estos estudios han demostrado que entre el 70 y 80% de los episodios transitorios de descenso del segmento ST son silenciosos y ocurren con frecuencia durante las actividades normales de individuos con enfermedad coronaria. También aquí se ha comprobado que la mayoría de los episodios isquémicos ocurren durante las primeras ho-

ras de la mañana. Estos episodios comienzan alrededor de las 8 de la mañana, alcanzando una meseta hacia las 13 h y, disminuyen gradualmente a continuación. El menor número de episodios isquémicos tiene lugar durante la noche. Otros estudios, como el de Zorzosa et al², han demostrado que la mayor proporción de episodios isquémicos suceden dentro de las dos primeras horas después del despertar por la mañana.

INFARTO DE MIOCARDIO

Muller et al¹⁵ demostraron la distribución circadiana del infarto de miocardio tras analizar los datos del estudio MILLIS (Multicenter Investigation of Limitation of Infarct Size). Incluso utilizando diferentes marcadores del inicio del infarto, como el dolor torácico o elevación inicial de las CK en el plasma, se obtuvieron resultados parecidos, existiendo un riesgo tres veces mayor durante las horas comprendidas entre las 7 y las 12 h de la mañana, en comparación con los períodos de madrugada. En el Worcester Heart Study, se constató que el 26% de los pacientes con infarto de miocardio percibieron el inicio de los síntomas dentro de las dos horas después de despertar. Es de destacar que el pico de máxima incidencia de infarto de miocardio por la mañana parece ser independiente de la severidad de la enfermedad arterial coronaria y de la función ventricular izquierda¹⁶.

MUERTE CARDÍACA SÚBITA

Un estudio realizado en Massachusetts¹⁷ demostró la existencia de un modelo circadiano de muerte cardíaca súbita muy similar al modelo circadiano de la isquemia miocárdica transitoria y del infarto de miocardio. Posteriormente, el Framingham Heart Study confirmó estos resultados al demostrar que existía un riesgo aumentado en un 70% en la incidencia de muerte cardíaca súbita entre las 7 y las 9 horas de la mañana¹⁸.

ACCIDENTE VASCULAR CEREBRAL

Al igual que los accidentes isquémicos coronarios, el accidente vascular cerebral sigue un patrón circadiano, presentando una mayor incidencia por la mañana. El estudio del ritmo circadiano del AVC isquémico presenta limitaciones derivadas de las dificultades para determinar el momento exacto del principio del AVC, ya que los datos obtenidos se refieren al momento de aparición de los síntomas después del despertar¹⁴.

CONCLUSIÓN

Durante las primeras horas de la mañana tienen lugar alteraciones fisiológicas, como el aumento de la presión arterial, la agregación plaquetaria y la secreción de catecolaminas. La acentuación matinal de

esos procesos fisiológicos, actuando sobre la placa vulnerable de ateroma puede, aisladamente o en conjunto, contribuir a explicar la mayor incidencia del infarto de miocardio durante este horario, por varios mecanismos.

Por ejemplo, un pico de presión actuando sobre la placa vulnerable podría causar su rotura. El mayor tono vascular que ocurre durante la mañana puede empeorar la reducción del flujo sanguíneo producido por una estenosis arterial. Mayor presión arterial y mayor tono arterial pueden conducir a un mayor estrés del flujo, aumentando la posibilidad de rotura de la placa y predisponiendo a una mayor deposición plaquetaria en la superficie vascular. La viscosidad sanguínea aumentada, la agregación plaquetaria acentuada (resultante de la adopción de la posición erecta) y la insuficiente acción antagonista del sistema fibrinolítico endógeno durante estas horas pueden producir un estado de relativa hipercoagulabilidad¹⁴. Esta tendencia protrombótica puede contribuir a la progresión de una pequeña trombosis mural hacia una oclusión arterial. Además, en este período matinal, los altos valores circulantes de cortisol pueden contribuir a aumentar la sensibilidad de las coronarias a la acción de las catecolaminas que se encuentran muy elevadas después del acto de levantarse.

A pesar de que la incidencia de infarto de miocardio es mayor durante las primeras horas de la mañana, es probable que estos procesos fisiológicos que estarían funcionando como factores desencadenantes del infarto, también existan en otras horas del día¹⁹. Así, este pico matinal podría simplemente explicarse por el sincronismo de esos factores. En otras horas del día, la incidencia de esos potenciales factores desencadenantes se distribuye de manera aleatoria, sin que se observen otros picos prominentes.

Las implicaciones clínicas del reconocimiento de un ciclo circadiano de presentación del infarto de miocardio se reflejan en la importancia que se puede dar a intervenciones farmacológicas para una mejor protección en momentos de mayor riesgo. Quizá medicaciones antiisquémicas de larga duración, o que eviten perder su acción durante la mañana, sean de utilidad clínica. Aún no se han llevado a cabo estudios que confirmen esta hipótesis.

Es importante tener en cuenta que la prevención del infarto de miocardio por la mañana disminuiría tan sólo una pequeña porción del total de infartos de miocardio, ya que la mayoría se producen en otras horas del día. Así, el reconocimiento de la existencia de la variación circadiana en la incidencia de infarto de miocardio apenas provee la base para una teoría más amplia que la del desencadenamiento de los infartos por algún factor.

La investigación de los relojes biológicos está aportando nuevos parámetros a tener en cuenta en la práctica diaria en el patrón de prescripción de los medica-

mentos. La práctica habitual de prescribir medicamentos tres veces al día junto con las comidas o en intervalos regulares a lo largo del día, puede no sólo ser ineficaz sino también contraproducente y hasta incluso perjudicial.

Las evidencias actuales de que ciertas enfermedades cuyos síntomas presentan un ritmo circadiano responden mejor cuando los medicamentos son administrados de manera coordinada a este ritmo. Medicamentos para el asma, la epilepsia, el cáncer, las enfermedades cardiovasculares y las alergias han mostrado obtener mejores resultados y con menores efectos colaterales cuando se administraron en horarios particulares. Según los datos publicados por Lamberg en *American Pharmacy*, los procesos fisiológicos circadianos alteran la absorción, distribución, metabolismo y excreción de los medicamentos. Como resultado, las dosis deberían ser ajustadas de acuerdo con las necesidades de los tejidos y órganos diana en los diferentes períodos del día. El horario preciso de administración de medicamentos contra el cáncer, por ejemplo, puede literalmente producir la diferencia entre la vida y la muerte.

En este contexto es necesario reeducar la práctica médica sobre las limitaciones de las prácticas tradicionales de prescripción y sobre el mayor potencial de beneficios a obtener con administración de medicamentos en el horario más adecuado posible.

En el futuro, otras investigaciones facilitarán, sin duda alguna, argumentos más sólidos que induzcan a coordinar la realización de pruebas y procedimientos médicos con las influencias todavía no bien conocidas de los relojes biológicos.

BIBLIOGRAFÍA

- Mulcahy D, Keegan J, Cunningham D, Quyyumi A, Park A, Fox K et al. Circadian variation of total ischemic burden and its alteration with anti-anginal agents. *Lancet* 1998; 2: 755-759.
- Zorrosa J, Smith M, Little W. Effect of activity on circadian variation in time of onset of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1992; 69: 1.089-1.090.
- Tofler GH, Brizinsky D, Schafer AI, Czeisler CA, Rutherford JD, Willich SN et al. Concentrated morning increased in platelet aggregability and the risk of myocardial infarction and sudden cardiac death. *N Engl J Med* 1987; 316: 1.514-1.518.
- Millar-Craig MW, Bishop CN, Raftery EB. Circadian variation of blood pressure. *Lancet* 1978; 1: 795-797.
- Nanthakumar K, Newman D, Paquette M, Greene M, Rakovich G, Dorian P. Circadian variation of sustained ventricular tachycardia in patients subject to standard adrenergic blockade. *Am Heart J* 1997; 134: 752-757.
- Willich SN, Goldberg RJ, Maclure M, Perriello L, Muller JE. Increased onset of sudden cardiac death in the first three hours after awakening. *Am J Cardiol* 1993; 71: 1.455-1.456.
- Mulcahy D, Purcell H, Fox K. Should we get up in the morning? Observations on circadian variation in cardiac events. *Br Heart J* 1991; 65: 299-301.
- Muller JE, Tofler GH, Stone PH. Circadian variation and triggers of onset of acute cardiovascular disease. *Circulation* 1989; 79: 733-743.
- Rosing DR, Brakman P, Redwood DR, Goldstein RE, Beiser D, Astrup T et al. Blood fibrinolytic activity in man: diurnal variation and the response to varying intensities of exercise. *Circ Res* 1970; 27: 171-184.
- Andreotti F, Davies GJ, Hackett DR, Khan MI, De Bart ACW, Aber VR et al. Major circadian fluctuations in fibrinolytic factors and possible relevance to time of onset of myocardial infarction, sudden cardiac death and stroke. *Am J Cardiol* 1988; 62: 635-637.
- Middlekauff HR, Sontz ER. Morning sympathetic nerve activity is not increased in humans: implications for mechanisms underlying the circadian pattern of cardiac risk. *Circulation* 1995; 91: 2.549-2.555.
- Valkama JO, Huikuri HV, Linnaluoto MK, Takkunen JT. Circadian variation of ventricular tachycardia in patients with coronary artery disease. *Int J Cardiol* 1992; 34: 173-178.
- Kamath MV, Fallen EL. Diurnal variations of neurocardiac rhythms in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1991; 68: 155-160.
- Valle GA, Lemberg L. Circadian influence in cardiovascular disease-part two. *Chest* 1990; 98: 218-221.
- Muller JE, Stone PH, Turi ZG, Rutherford JD, Czeisler CA, Parker C et al. Circadian variation in the frequency of onset of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1985; 313: 1.315-1.322.
- Rocco MB, Barry J, Campbell S. Circadian variation of transient myocardial ischemia in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1987; 75: 395-400.
- Muller JE, Ludmer PL, Willich SN, Tofler GH, Aylmer G, Klansky I et al. Circadian variation in the frequency of sudden cardiac death. *Circulation* 1987; 75: 131-138.
- Willich SN. Epidemiologic studies demonstrating increased morning incidence of sudden cardiac death. *Am J Cardiol* 1990; 66: 15-17.
- Willich SN, Maclure M, Mittleman M, Arntz HJ, Muller JE. Sudden cardiac death: support of a role of triggering in causation. *Circulation* 1993; 87: 1.442-1.450.