

PÔVODNÁ PRÁCA

CHRONOKOZMOBIOLOGICKÁ ANALÝZA ARTIKULÁRNEJ CHONDROKALCINÓZY

J. ROVENSKÝ, M. MIKULECKÝ*, D. ŽITŇAN, R. MASÁROVÁ

CHRONOBIOLOGIC ANALYSIS OF ARTICULAR CHONDROCALCINOSIS

Výskumný ústav reumatických chorôb, Piešťany

Riaditeľ: prof. MUDr. J. Rovenský, DrSc.

*Ústav preventívnej a klinickej medicíny, Bratislava

Riaditeľ: prof. MUDr. T. Trnovec, DrSc.

Súhrn

Ciel: Skúmať, či sa v časovom slede záchvatov artikulárnej chondrokalcinózy, vrodenej metabolickej poruchy s kryštalizáciou kalciumpyrofosfátdihydrátu v kĺbových chrupkách, vyskytujú cykly porovnateľné s niektorými spoločensky a prírodne podmienenými periodicitami: kalendárnym rokom, sociálnym (7-dňovým) týždňom, tromi druhmi mesačných cyklov a cyklom slnečnej rotácie.

Pacienti: Spracovali sa kalendárne dátumy (alebo aspoň údaje o kalendárnom mesiaci) pri 74 (100) záchvatoch registrovaných za roky 1954–1995.

Metódy: Pozorované denné frekvencie sa zhrnuli na jeden ideálny cyklus (ročný, sedemdnňový, jeden z cyklov lunárnych a cyklus solárne-rotačný), previedli sa na kľzavé priemery (vždy z troch za sebou nasledujúcich hodnôt) a spracovali sa periodogramovou a kosinorovou analýzou.

Výsledky: Najviac atakov bolo na konci jesene a začiatkom zimy. V priebehu sociálneho týždňa, t.j. od pondelka do nedele, boli denné početnosti rozložené rovnomerne. Z lunisolárnych cyklov sa v slede denných frekvencií najvýraznejšie prejavil cyklus solárne-rotačný. Boli zreteľné aj paralelity s mesačnými cyklami. Harmonické komponenty týchto cyklov odpovedajú rytmom cirkaseptánnym a cirkadiseptánnym.

Diskusia: Pri porovnaní s inou kryštaloartropatiou – dnou – sa zistili chronobiologické rozdiely v súlade s patogenetickými odlišnosťami oboch ochorení. Na druhej strane sa našli podobnosti medzi kolísaním výskytu záchvatov chondrokalcinózy a cerebrovaskulárnych príhod v priebehu synodického mesiaca.

Záver: V porovnaní s dnou sa zdá, že záchvaty chondrokalcinózy môžu súvisieť viac s prírodnými a kozmogeofyzikálnymi faktormi a menej s okolnosťami spoločenského života. Znova sa potvrdzuje Déreerov objav, že prapôvod týždňového cyklu treba hľadať v prírodnom prostredí, v ktorom ľudia od nepamäti žijú.

Kľúčové slová: chondrocalcinosis articularis, činitele vyvolávajúce záchvat, sezónnosť, týždňový cyklus, slnečné a mesačné cykly, periodogramová a kosinorová analýza.

Summary

Aim: To investigate whether in time intervals of attacks of articular chondrocalcinosis – an inherited disorder with crystallization of calciumpyrophosphate dihydrate in articular cartilages – there are cycles comparable with some social and naturally conditioned periodicities, such as calendar year, social (7-days) week, three kinds of lunar cycles and cycle of solar rotation.

Patients: Calendar dates (or at least data upon calendar months) were analysed in 74 (100) arthritis attacks registered during 1954–1995.

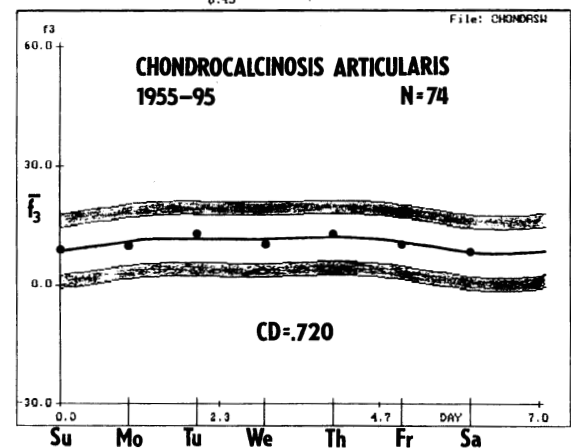
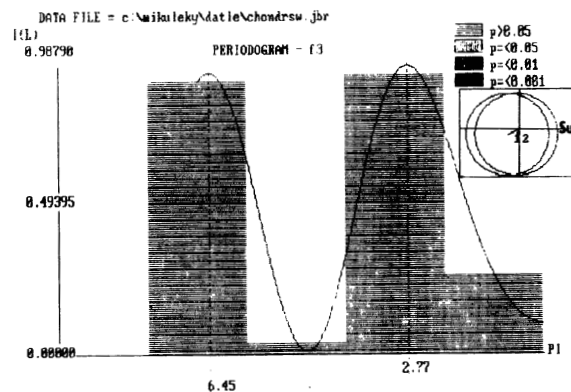
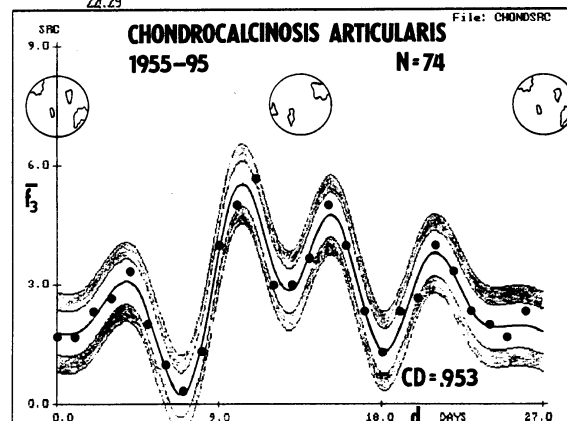
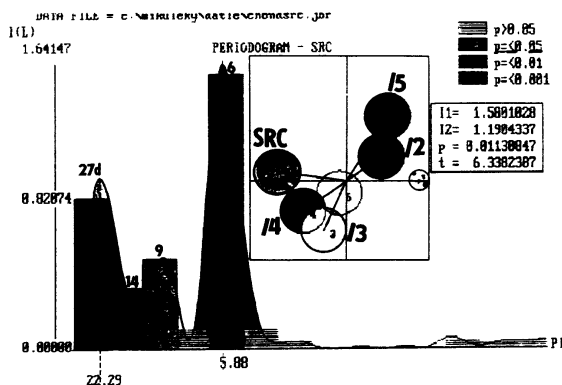
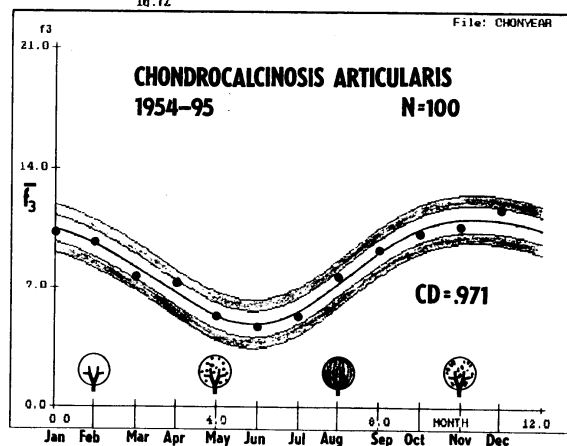
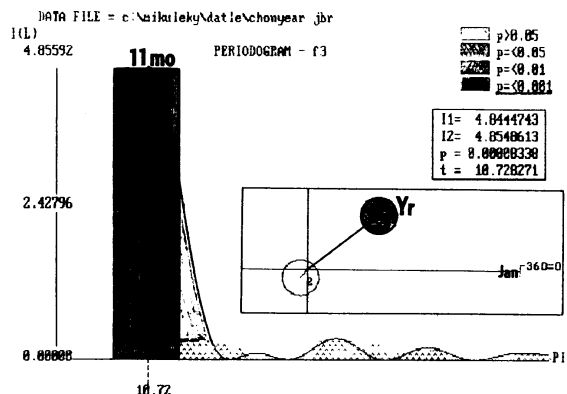
Methods: Observed daily frequencies were summarized into one ideal cycle (annual, 7-day, one from lunar cycles, and solar rotation) being transformed to moving averages (always from values followed each other), and evaluated by periodogram and cosinor analysis.

Results: Most of arthritis attacks occurred at the end of autumn and at the beginning of winter. During social week, i.e. from Monday till Sunday, their daily occurrence was distributed regularly. From lunar-solar cycles it was the solar-rotation one which in the sequence of daily frequencies appeared to be the most marked. Some paralelism with lunar cycles was also observed. Harmonic components of these cycles corresponded well with the circaseptan and circadiseptan rhythm.

Discussion: In comparison with another crystallopathy – gout – some chronobiologic differences in accordance with pathogenetic distinctions of these diseases were found. On the other side, some similarity between fluctuation of arthritic attacks in chondrocalcinosis and cerebrovascular strokes during synodic month was revealed.

Conclusion: Arthritis attacks in chondrocalcinosis, when compared with gout, seem to be connected more with natural and cosmogeophysical factors and less with conditions of social life. So far Déreer's discovery is being confirmed again that the ancient origin of weekly cycle is to be looked for in natural circumstances where people have been living from time immemorial.

Key words: chondrocalcinosis articularis, factors provoking attacks, seasonality, weekly rhythm, solar and lunar cycles, periodogram and cosinor analysis.

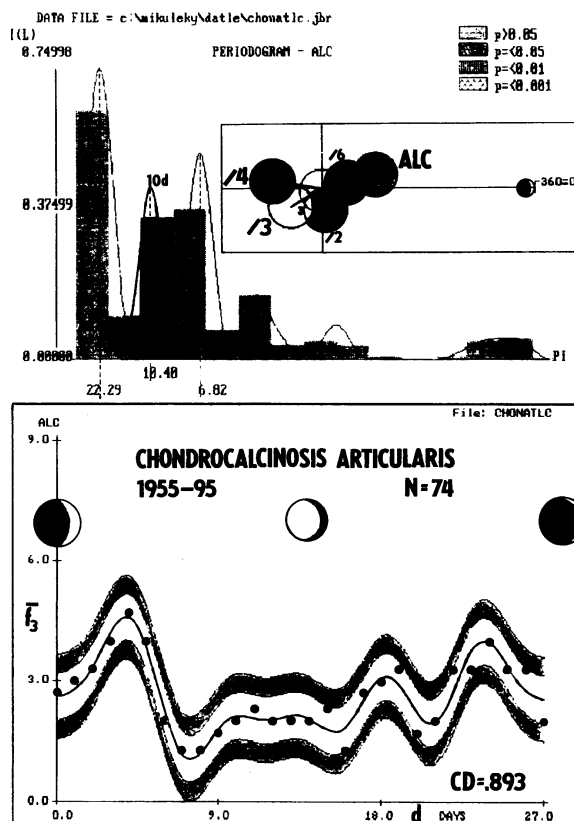
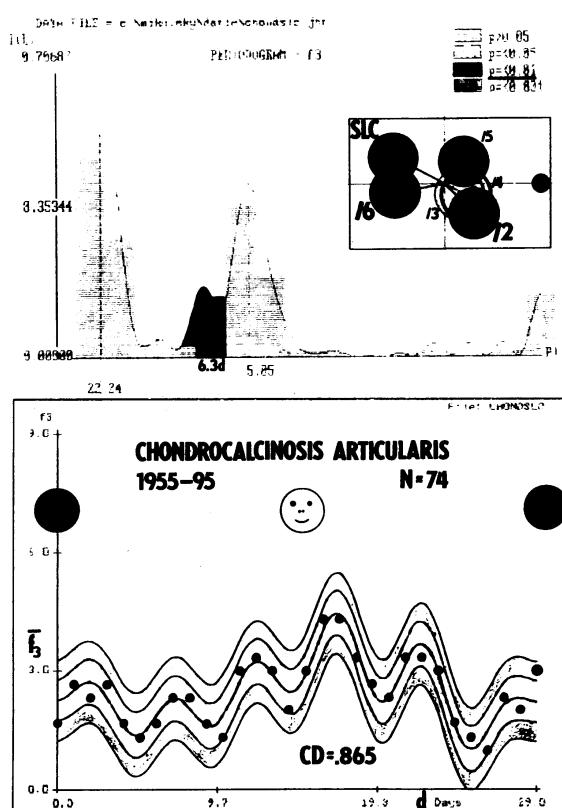


V nadväznosti na predchádzajúce práce o rôznych cykloch v časovom výskyte dnových záchvatov (7, 11) sa sústreďujeme sa ďalšiu kryštaloartropatiu – artikulárnu chondrokalcinózu (CCA). Jej pôvodný a úplný opis pochádza zo Slovenska (13). Podstata spočíva v prítomnosti kryštálov kalciumpyrofosfátdihydrátu (CPPD) v kĺbových chrupkách prejavujúcej sa skiagraficky ako pyrofosfátová kalcifikácia (12, 14, 16). Jej pôvod sa pripisuje vrodenej, prípadne indukovanej poruche zložiek základnej hmoty, pravdepodobne proteoglykanov (1, 10). Pričasnej – polyartikulár-

Obr. 1. Rozloženie atakov chondrokalcinózy v priebehu kalendárneho roka. Dole: mesačné početnosti prípadov ako kĺzavé priemery ($\bar{f}_3$) v závislosti od kalendárnych mesiacov roka. N – rozsah výberu, CD – koeficient determinácie, t.j. pomer rozptylu vysvetleného regresiou k celkovému rozptylu. Zakreslené sú koridory 95 % spoľahlivosti (užší) a 95 % tolerancie okolo aproximujúcej funkcie. Vpravo hore: tzv. Halbergove hodiny ukazujúce významné periodické zložky (Y – rok) ako elipsy 95 % spoľahlivosti pre amplitúdy (radiálne) versus akrofázy (cirkulárne). Vľavo hore: Fisherov periodogram s dĺžkami periód (mo – mesiac) signifikantných zložiek.

Obr. 2. Obdoba obrázku 1 pre dni týždňa od nedele (Su) do soboty (Sa).

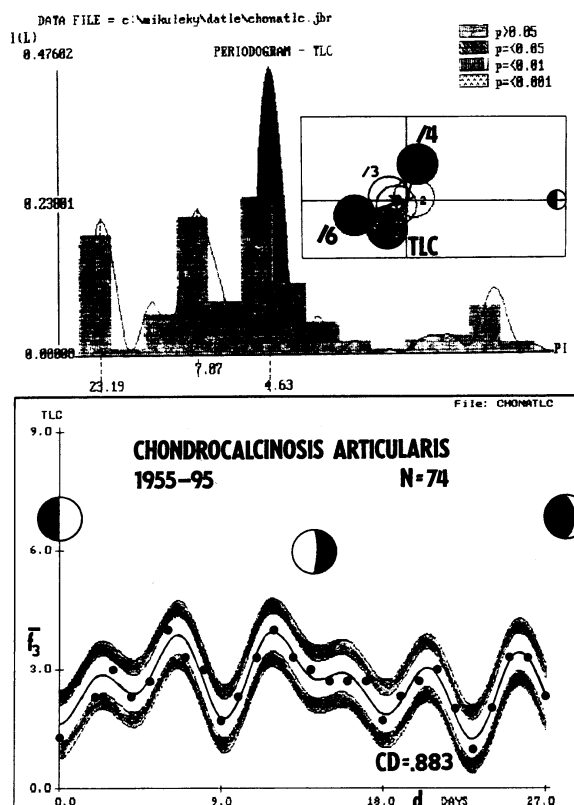
Obr. 3. Analógia obrázku 1 pre solárne-rotálny týždeň. Jeho začiatok bol určený medzinárodnou dohodou.



nej CCA sú náporý artritídy indukovanej kryštálmi CPPD časté a postihujú prevažne veľké kĺby horných a dolných končatín. Pri neskorej – oligoartikulárnej forme sa objavujú pomerne zriedkavo a predovšetkým na kolenách.

Mechanizmus vzniku artritických epizód či záchvatov pri CCA je dobre známy: spočíva vo vlastnostiach kryštálov CPPD vyvolať zápal. Pravda, menej známe sú vnútorné a vonkajšie faktory, ktoré sa môžu zúčastňovať na vzniku a periodicite akútneho artritického syndrómu.

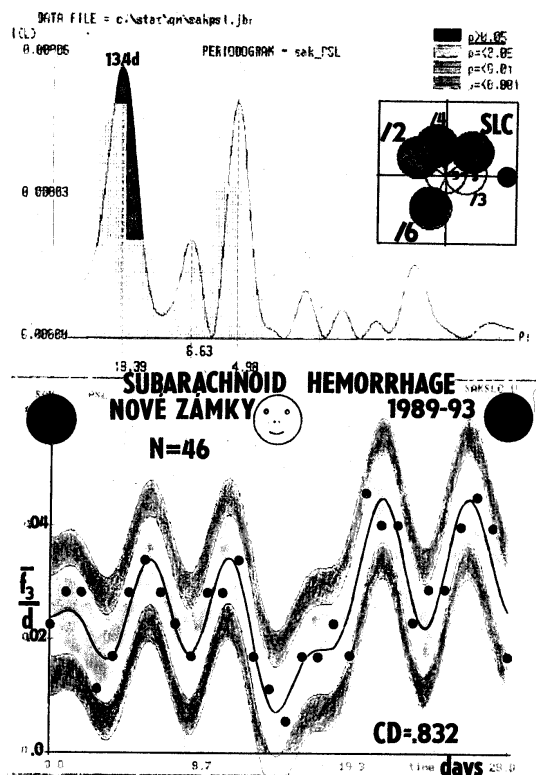
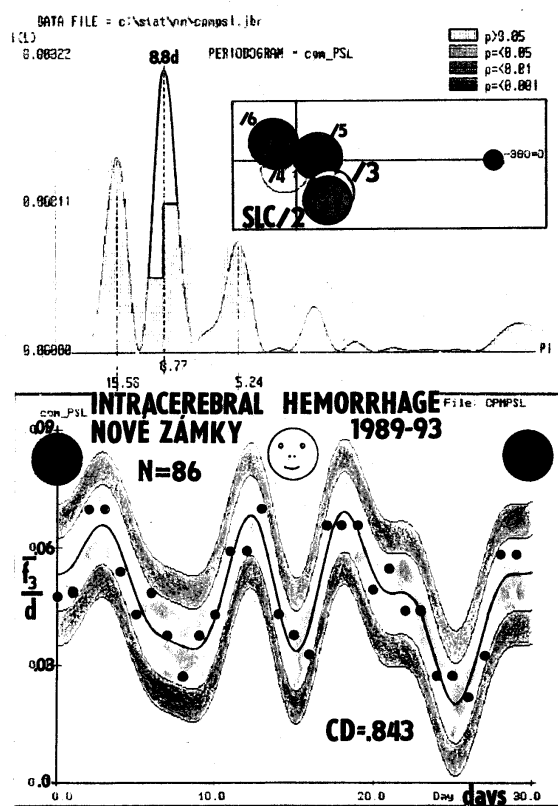
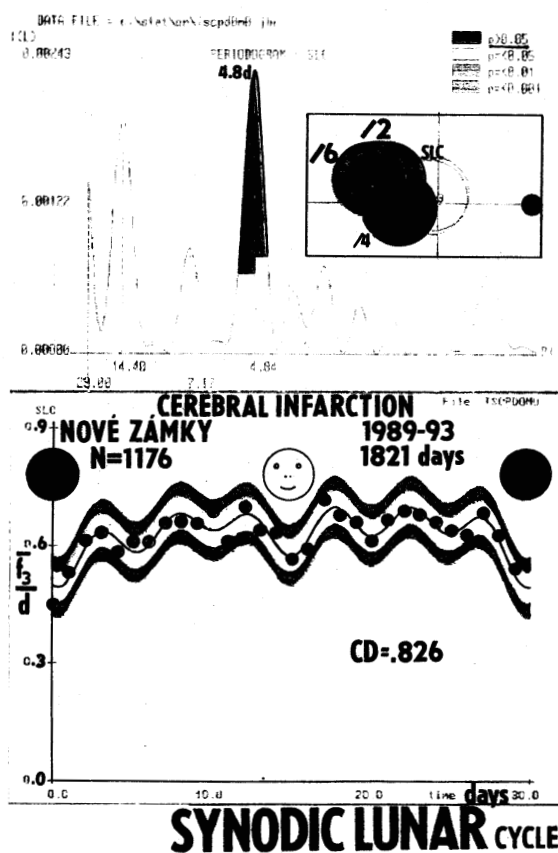
Táto štúdia sa snažila – podobne ako v prípade dny – priblížiť sa k poznaniu týchto faktorov pátraním po periodickom výskyte atakov chondrocalcinózy v priebehu známych kozmogeofyzikálnych cyklov – roku, troch typov lunárnych cyklov a jedného solárne-rotačného cyklu – a jedného zo základných cyklov ľudského života – dlhým vývojom spoločnosti fixovaného týždňového cyklu. V prie-



Obr. 4. Obdoba obrázku 1 pre synodický mesačný cyklus. Nový čierne, spln v bežne používanej štylizácii.

Obr. 5. Obdoba obrázku 1 pre anomalistický mesačný cyklus od perigea (Mesiace je o niečo väčší) k ďalšiemu perigeu.

Obr. 6. Obdoba obrázku 1 pre tropický lunárny cyklus od najvyššej polohy Mesiaca na oblohe k ďalšej najvyššej polohe.



behu týchto periód a ich harmonických fáz (polovice, tretiny až šestiny) sa totiž cyklicky menia niektoré parametre prostredia dôležité pre život, napríklad geomagnetická aktivita a lunisolárna gravitácia, ale aj spôsob života (striedajúci sa režim práce a odpočinku, stravovacie návyky a podobené). Súbežnosť medzi vyšším alebo nižším výskytom záchvatov CCA v určitej fáze vyššieho alebo nižšieho cyklu a stavom tej-ktorej premennej (napr. geomagnetickej aktivity alebo teploty) by azda mohla navodiť konkrétnejšie úvahy o faktoroch provokujúcich vznik záchvatov.

MATERIÁL A METÓDY

Rozvetvené príbuzenstvo chorých, u ktorých sa včasná CCA vyskytla, sa priebežne sleduje od roku 1955 (15). Do konca roku 1995 sa zaregistrovalo 74 záchvatov so známym kalendárnym dátumom začiatku záchvatu a ďalších 26, pri ktorých bolo možné zistiť iba mesiac artritckej epizódy.

Obr. 7. Obdoba obrázku 4 pre dni začiatku encefalomalácie.

Obr. 8. Obdoba obrázku 4 pre dni začiatku mozgového krvácania.

Obr. 9. Obdoba obrázku 4 pre dni začiatku subarachnoidálneho krvácania.

Tab. 1. Porovnanie dny (D) a chondrokalcinózy (C) v štatistickej významnosti (*) jednotlivých cyklov (/1) a ich harmonických (/2 až /6), v načasovaní maxim a minim výskytu a v kvalite regresnej aproximácie.

Cyklus	Štatistická významnosť		Maximum výskytu (deň cyklu)		Minimum výskytu (deň cyklu)		Koeficient determinácie	
	D	C	D	C	D	C	D	C
RC/1	*	*	105	320	255	165	0,958	0,971
TC/1	*	—	streda	utorok	sobota	sobota	0,995	0,720
/2	—	—						
SR/1	*	*	27	11	15	8	0,785	0,953
/2	—	*						
/3	—	*						
/4	*	*						
/5	*	*						
/6	*	—						
SL/1	*	*	15	18	28	26	0,969	0,865
/2	—	*						
/3	*	*						
/4	*	*						
/5	*	*						
/6	*	*						
AL/1	*	*	28	5	3	8	0,848	0,893
/2	*	*						
/3	*	*						
/4	—	*						
/5	—	—						
/6	—	*						
TL/1	*	*	14	13	0	24	0,841	0,883
/2	—	—						
/3	*	*						
/4	*	—						
/5	*	—						
/6	—	*						

Označenie jednotlivých cyklov: RC = ročný, TC = týždenný, SR = solárne-rotačný, SL = synodický lunárny, AC = anomalistický lunárny, TL = tropický lunárny.

Výsledné časové rady sa upravili na plexogramy podľa rozličných, t.j. ročných, týždňových a lunisolárnych periód. Spracovali sa kĺzavé priemery vždy z troch za sebou nasledujúcich pozorovaní. Štatistická významnosť prítomnosti periodických zložiek sa testovala periodogramovou (4) a kosinorovou regresnou (2) metódou. Pri realizácii výpočtov sa použili pôvodné programy (5, 9). Testy sa robili na hladine štatistickej významnosti $\alpha = 0,05$.

VÝSLEDKY

Pri CCA sa podobne ako pri dne vyskytuje výrazná sezonalita. Je tu však rozdiel v tom, že záchvaty CCA nie sú najčastejšie v apríli, ale v novembri až januári (obr. 1).

Obe choroby – dna a CCA – sa výrazne líšia aj v rozložení atakov v priebehu sociálneho týždňa, teda od pondelka do nedele. Kým pri dne boli častejšie okolo utoroka a stredu, pre CCA sú rozdelené na jednotlivé dni v týždni rovnomerne (obr. 2).

Pri dne bol spomedzi lunisolárnych cyklov najvýraznejší synodický lunárny cyklus. Pri CCA však dominuje solárne rotačný cyklus odpovedajúci tzv. Bartelsovej otočke Slnka s dĺžkou periódy 27 dní (obr. 3). Štatisticky významná je aj jeho 2. harmonická, ktorá odpovedá cyklu cirkadiseptánnemu (približne dvojtýždňovému), a jeho 3.–5. harmonická, korešpondujúce s periódami 5,4–9 dní, teda so spektrom cirkaseptánov.

Významné paralelity sa našli aj medzi jednotlivými druhmi lunárnych cyklov a výskytom atakov CCA. Aj tu sú výz-

namné niektoré harmonické predstavujúce podobnosť s cirkadiseptánmi a cirkaseptánmi. V porovnaní s dnou sa priebeh dennej početnosti záchvatov javí v synodickom a anomalistickom cykle obrátený: pre CCA sa pri syzygiách, t.j. pri splne a nove (obr. 4), a pri perigea (obr. 5), keď je Mesiac Zemi najbližšie, pozorovalo menej záchvatov, kým pri dne to bolo naopak. Pomerný pokoj sa registroval pre ataky CCA aj v tej fáze tropického mesačného cyklu, keď Mesiac u nás stojí na oblohe najvyššie (obr. 6). V tom existuje analógia s dnou.

Podrobné porovnanie získaných výsledkov je v tabuľke 1.

DISKUSIA

Hlavné rozdiely medzi časovým výskytom záchvatov dny a artikulárnej chondrokalcinózy možno zhrnúť nasledovne: Dna vrcholí na jar, chondrokalcinóza na konci jesene a začiatku zimy. Dna sa prejavuje viac uprostred týždňa, kým chondrokalcinóza nemá žiaden predilekčný deň týždňa. Napokon sa zdá, že dna sa prejavuje viac pri zvýšenej lunisolárnej príťažlivosti (keď sú Slnko a Mesiac v jednej línii a ak je Mesiac Zemi najbližšie), kým pri chondrokalcinóze to bolo naopak; pri nej sa možno výraznejšie uplatňuje vplyv kolísajúcej geomagnetickej aktivity, azda v nejakjej súbežnosti s rotáciou Slnka.

Tieto chronokozmobiologické rozdielnosti môžu súvisieť s biochemickými a biofyzikálnymi osobitosťami oboch ochorení. Kým pri dne závisí patogenetický proces od celkovej metabolickej poruchy ovplyvňovanej aj viacerými vonkajšími vplyvmi, a teda spôsobom života včítane stravovania, genéza chondrokalcinotického ataku sa zdá pomerne izolovanou záležitosťou postihnutých chrupiek. Preto možno vystupuje viac do popredia vplyv chladu pri poslednom uvedenom ochorení. Rovnakú príčinu môže mať stálosť výskytu pyrofosfátových záchvatov v priebehu týždňa – od pondelka do nedele. Hypoteticky väčšia zviazanosť atakov dny so zmenami gravitácie a záchvatov chondrokalcinózy s výkyvmi geomagnetickej aktivity vyžaduje podrobnejšie fyzikálno-chemické štúdie.

Naše údaje a ich chronobiometrická analýza znova potvrdzujú plodnosť koncepcie cirka(multi)septánov, ako ju prioritne formuloval Dérer (3).

Tvar synodicko-lunárneho plexogramu pre záchvaty chondrokalcinózy, najmä pomerný pokoj pri splnoch a novoch, sme pozorovali pri viacerých ochoreniach (6), v poslednom čase napríklad aj pri troch typoch mozgovej porážky (16) (obr. 7–9). Pravdepodobnosť, že by išlo o náhodnú zhodu, je preto minimálna a prakticky zanedbateľná.

Aké závery pre prax vyplývajú z našej práce? Najdôležitejší povedie k naliehavej rade chorým vystríhať sa chladu. Pre ďalší výskum si treba želať, aby sa východiskový,

teda chronobiologický prístup viac udomácnil v myslení lekárov. Azda by sa tak podarilo získať ďalšie údaje. Pre chondrokalcinózu však táto nádej platí prevažne v medzinárodnom meradle: náš ústav má na toto zriedkavé ochorenie faktický monopol v rámci Slovenska.

LITERATÚRA

1. Bjelle, A.: The glycosaminoglycans of articular cartilage in calcium pyrophosphate dihydrate (CPPD) crystal deposition disease (chondrocalcinosis or pyrophosphate arthropathy). *Calc Tissue Res*, 12, 1973, s. 37–46.
2. Bingham, Ch., Arbogast, B., Cornélissen, G.G., Lee, J.K., Halberg, F.: Inferential statistical methods for estimating and comparing cosinor parameters. *Chronobiologia*, 9, 1982, s. 397–439.
3. Dérer, L.: Rhythm and proliferation with special reference to the six day rhythm of blood leukocyte count. *Neoplasma*, 7, 1960, s. 117–134.
4. Fisher, R.A.: Tests of significance in harmonic analysis. *Proc Roy Soc London, Ser. A*, 125, 1929, s. 54–59.
5. Kubáček, L., Valach, A., Mikulecký, M.: Time series analysis with periodic components. Computer program manual. Bratislava, ComTel 1997.
6. Mikulecký, M. (Ed.): Moon and living matter. Košice, Slovak Medical Society 1993.
7. Mikulecký, M., Valachová, A., Rovenský, J., Bošmanský, K., Máliš, F.: Chronobiológia dnavého záchvatu. II. Mesačné a solárne rotačné cykly. *Rheumatologia*, 10, 1996, s. 75–82.
8. Mikulecký, M., Kováč, M., Valachová, A.: Cerebral stroke in Nové Zámky district: cosmic parallelism? (Comenius Orbis pictus for the ic-tus). S. 97–102. In: Mikulecký, M. (Ed.): Chronobiology and its roots in the cosmos. High Tatras, Slovak Medical Society 1997.
9. Ondrejka, P.: PeriProb. Periodogram analysis with p values calculation. Computer program manual. Bratislava, ComTel 1997.
10. Ryan, L.M., Kurup, I., McCarty, D.J., Cheung, H.S.: Cartilage inorganic pyrophosphate elaboration is independent of sulphated glycoaminoglycan synthesis. *Arthritis Rheum*, 33, 1990, s. 235–240.
11. Valachová, A., Rovenský, J., Bošmanský, K., Masárová, R., Mikulecký, M.: Chronobiológia dnavého záchvatu. I. Ročné a týždenné cykly. *Rheumatologia*, 10, 1996, s. 27–31.
12. Žitňan, D., Sifaj, Š.: Mnohopočetná familiárna kalcifikácia artikulárnych chrupiek. *Bratisl lek Listy*, 28, 1958, s. 217–224.
13. Žitňan, D., Sifaj, Š., Schultz, P. et al.: Chondrocalcinosis articularis. Section I. Clinical and radiological study. *Ann Rheum Dis*, 22, 1963, s. 142–152.
14. Žitňan, D.: Chondrocalcinosis articularis. Martin, Osveta 1985, 191 s.
15. Žitňan, D., Lukáč, J., Rovenská, E., Žlnay, D.: What is the fate of families with occurrence of primary articular chondrocalcinosis observed in Slovakia since 1955. *Acta Pistaniana*, 11, 1993, s. 41–48.
16. Žitňan, D.: Súčasné názory na mechanizmus účinku mikrokryštálov pri kryštaloartropatiách. S. 213–226. In: Rovenský, J. a spol. (Eds.): Reumatológia v teórii a praxi IV. Martin, Osveta 1996.

Do redakcie došlo 12.1.1998.

Adresa autora: Prof. MUDr. J. Rovenský, DrSc., Výskumný ústav reumatických chorôb, Nábřeží I. Krasku 4, 921 01 Piešťany, Slovensko.