

Wiek badanego a wykrycie patologicznej zmienności rytmu zatokowego

Maciej Sosnowski, Janina Skrzypek-Wańha i Michał Tendera

III Katedra i Klinika Kardiologii Śląskiej Akademii Medycznej w Katowicach

Does an age adjustment is necessary for detection of a pathological HRV?

Introduction: Age-dependence of heart rate variability (HRV) is commonly known, however, guidelines regarding an adjustment of HRV indices for age, which may help to recognize an abnormally low HRV, are not provided. The aim of our study was to determine whether the age-adjustment of HRV measures is useful for detection of pathologically reduced HRV late after myocardial infarction (MI).

Material and methods: 332 patients, at least 3 months after indexed MI (83 F, 249 M aged 56 ± 10 years) were examined. In each patient an ambulatory 24-hour ECG was performed. Then, standard HRV analysis was performed in order to obtain mean RRI, SDNN and SDANN. A new index, HRV Fraction (HRVF), was calculated on the basis of numerical processing of a return map. Normal limits for analysed HRV parameters were taken from data of 247 healthy subjects. Age-related limits were obtained separately for 4 ranges of age: < 35, 35–44, 45–54 and ≥ 55 years. Abnormally low HRV was recognised if the value of certain parameter lied below 2.5 percentile of normal limit. The cut-off values reported in literature were taken into account as well.

Results: Abnormal RRI (< 648 ms) was observed in 16 patients (4.8%), while values lower than 750 ms in 60 subjects (18.1%). The SDNN values < 50 and < 70 ms were seen in 9 (2.7%) and 28 (8.4%), respectively, while SDNN < 100 ms u 111 patients (33.4%). The SDNN values below normal limit (89 ms) were found in 87 (26.2%), and lower than age-adjusted limits in 71 cases (21.4%). The SDANN values less than 40 ms or 55 ms were observed in 5 (1.5%) or 17 (5.1%) patients, respectively. The SDANN < 79 ms (normal limit) was present in 96 (28.9%), while below age-adjusted limits in 87 (26.2%) patients. The HRVF and age-adjusted HRV values below 2.5 percentile (35.8%) were seen in 78 (23.5%) and 66 (19.9%), respectively. In 118 patients with LVEF $\leq 35\%$, abnormal HRV values were seen often, mainly the indices cut-off below normal limit, and reached near 40%. Meanwhile, the same indices pointed out the reduced HRV more frequently ($\sim 20\%$) than for standardised cut-off measures in patients with LVEF > 35%, except for age-adjusted HRV fraction (10%).

Conclusions: The adjustment of HRV measures for age did not significantly influence the detection of a reduced HRV in patients late after myocardial infarction. However, age-related limits might improve sensitivity of analysed HRV indices, mainly the HRV fraction. Prognostic significance of age-adjusted limits requires further studies. (Folia Cardiol. 2002; 9: 37–44)

heart rate variability, normal limits, age, previous myocardial infarction

Adres do korespondencji: Dr med. Maciej Sosnowski
III Katedra i Klinika Kardiologii ŚIAM
ul. Ziołowa 47, 40–635 Katowice
Nadesłano: 27.11.2001 r. Przyjęto do druku: 10.12.2001 r.

Wstęp

Wiek jest istotnym czynnikiem warunkującym nasilenie zmienności rytmu zatokowego (HRV, *heart rate variability*). Wiąże się to ze zmianami unerwienia w obrębie serca towarzyszącymi starzeniu się, ujawniającymi się już około 35 rż. [1] Zmniejsza się gęstość adrenoreceptorów β_1 , ich proporcja względem adrenoreceptorów β_2 , zmniejsza się liczba receptorów β_1 w stanie wysokiej afinicji dla agonistów, obniża się ilość aktywowanej cykazy adenylowej w odpowiedzi na stymulację receptora β_2 [2]. Zmniejsza się ilość zakończeń sympatycznych [3]. Osłabiona jest reakcja chronotropowa na pobudzenie lub zahamowanie adrenergiczne [2]. Zmiany z wiekiem dotyczą też receptorów muskarynowych [4], na co wskazuje zmniejszona ujemna reakcja chronotropowa po małych dawkach atropiny i pirenzepiny, a bezpośrednio spadek gęstości receptorów M_2 , zmniejszone powinowactwo dla agonistów, osłabiona reakcja hamująca na pobudzenie aktywności adenylocykazy [4, 5].

Nie dziwi zatem, że większość autorów obserwuje zmniejszanie wskaźników HRV wraz z wiekiem [6–10]. Spadek ten ma charakter wykładniczy. Spośród parametrów czasowych najwcześniejszy spadek dotyczy pNN50, szybkie zmniejszanie się dotyka głównie osoby w wieku < 40. rż., późniejsze zmiany są niewielkie: stopniowe zmniejszanie się wraz z wiekiem dotyczy wskaźnika rMSSD, który do 60. rż. obniża się o około 50%, podczas gdy pNN50 wynosi 24% wartości u osób młodych. Do tego wieku SDNN i SDANN obniżają się o 30%, w największym stopniu między 2. a 3. dekadą życia [8]. Indeks SDNN jest jedynym parametrem HRV zmniejszającym się liniowo, sięgając po 90. rż. 60% wartości spotykanych u osób < 20. rż. [8].

Pomimo powszechnego uznania zależności HRV od wieku, żadne wytyczne dotyczące uwzględnienia poprawki odnośnie wieku badanego w wykrywaniu patologicznie niskiej HRV nie zostały jak dotąd ogłoszone. Normy wskaźników czasowych proponowane w standardach NASPE i ESC z 1996 roku pomijają wpływ wieku [11]. Być może wynika to z faktu, że SDNN i SDANN są parametrami czasowymi, których dolne wartości norm dla wieku > 65 lat nie sięgają u osób zdrowych wartości wskazujących na zagrożenie zgonem [8]. Jednak u 25%, 12% i 4% badanych powyżej 65. rż. wartości takie stwierdzano dla pozostałych wskaźników, odpowiednio dla indeksu SDNN, rMSSD i pNN50 [8]. Celem niniejszej pracy było określenie przydatności norm wybranych parametrów HRV skorygowanych względem wieku w wykrywaniu patologicznej HRV

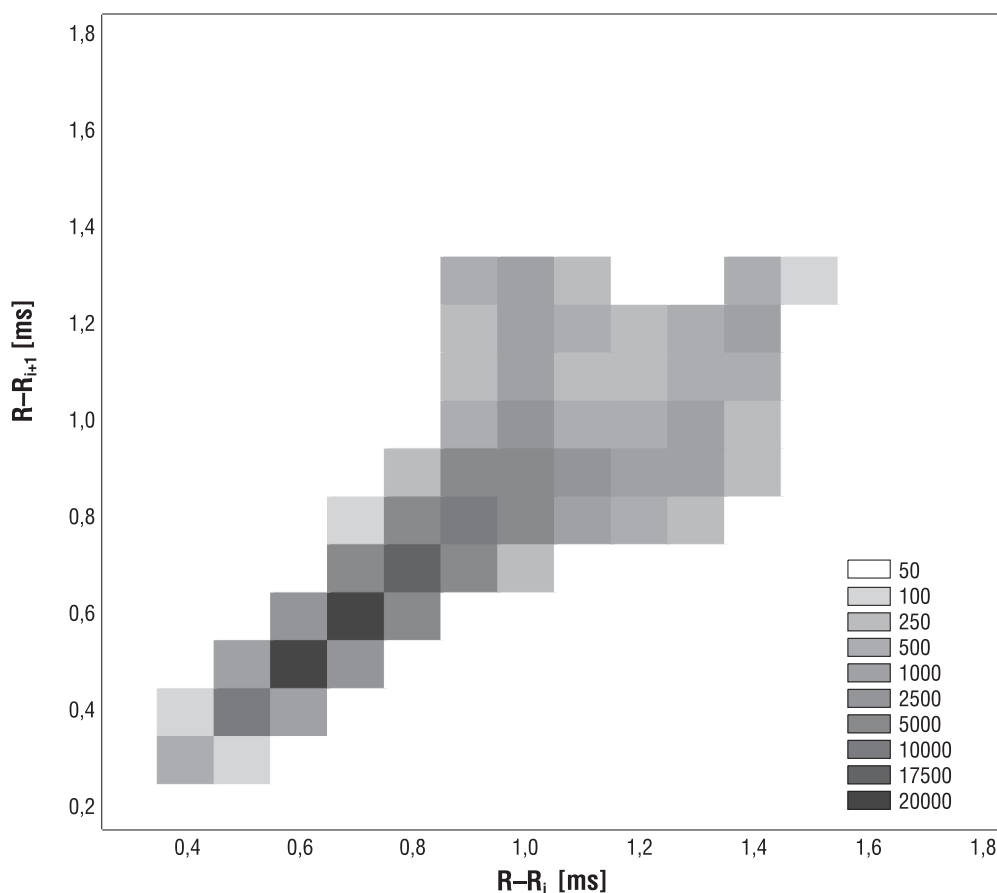
u chorych w późnym okresie po zawale serca (MI, *myocardial infarction*).

Material i metody

Badaniami objęto 332 chorych z przewlekłą chorobą wieńcową, którzy przebyli MI, leczonych w III Klinice Kardiologii Śląskiej Akademii Medycznej (co najmniej 3 miesiące po wystąpieniu ostrego MI, średnio 18 miesięcy). Grupę tę stanowiło 83 kobiety i 249 mężczyzn w wieku średnio 56 ± 10 lat (27–77 lat). Pośród nich 105 było leczonych zachowawczo, 149 poddanych uprzednio pomostowaniu tętnic wieńcowych (co najmniej 6 miesięcy od zabiegu), a 78 chorych — przezskórnej angioplastyce wieńcowej (co najmniej 3 miesiące od interwencji). U 203 chorych (61%) współistniało pierwotne nadciśnienie tętnicze, u 186 (56%) i 60 (18%) obserwowano odpowiednio zaburzenia przemiany lipidowej i węglowodanowej. Większość (286 osób — 86%) stanowiły osoby palące tytoń obecnie lub w przeszłości. U przeszło 3/4 liczby badanych stwierdzano klasę wydolności I–II wg NYHA (256 chorych), a u 2/3 klasę wydolności wieńcowej I–II wg CCS (226 osób). Upośledzenie czynności skurczowej lewej komory odnotowano u 118 chorych (34%) jako frakcję wyrzutową lewej komory (LVEF, *left ventricular ejection fraction*) $\leq 35\%$ oraz u 110 (33%) jako zwiększenie wymiaru końcoworozkurczowego lewej komory > 60 mm w badaniu echokardiograficznym (wykonywanym aparatem HP Sonos 2500). W czasie badania chorzy otrzymywali leki zgodnie z zaleceniami lekarzy prowadzących. U 212 chorych (64%) stosowano leki β -adrenolityczne.

U każdego badanego rejestrowano 24-godzinny EKG. Zapisy poddano standardowej analizie HRV, wykorzystując system analizy holterowskiej Excel 2 firmy Oxford. Określano: RRI — średni odstęp R–R [ms], SDNN — odchylenie standardowe wszystkich normalnych RRI [ms], SDANN — odchylenie standardowe średniego RRI z 5-minutowych okresów [ms] oraz nowy wprowadzony przez autorów wskaźnik HRV — frakcję HRV [HRVF].

W celu obliczenia HRVF analizie poddano wszystkie prawidłowo zarejestrowane pobudzenia w zakresie 200–1800 ms. Zapis cyfrowy odstępów R–R analizowano za pomocą oryginalnego algorytmu opracowanego przez jednego z autorów (M.S.) [12]. Pozwala on na uwidocznienie zmienności pobudzeń serca jako funkcji cyklu poprzedzającego (mapa powrotu). Pole mapy powrotu podzielono na 256 kwadratów o boku 0,1 s (pole kwadratu 0,01 s²) (ryc. 1). W każdym z kwadratów obliczano liczbę



Rycina 1. Mapa powrotu opisująca zależność danego odstępu R-R ($R-R_{i+1}$) od poprzedzającego ($R-R_i$) podzielona na 256 kwadratów o boku 0,1 s. W każdym z nich określa się liczbę par odstępów, co odpowiada rozkładowi gęstości par odstępów. Dwie największe wartości z dowolnych pól, wypełnionych na diagramie na czarno, wykorzystuje się do obliczenia frakcji HRV

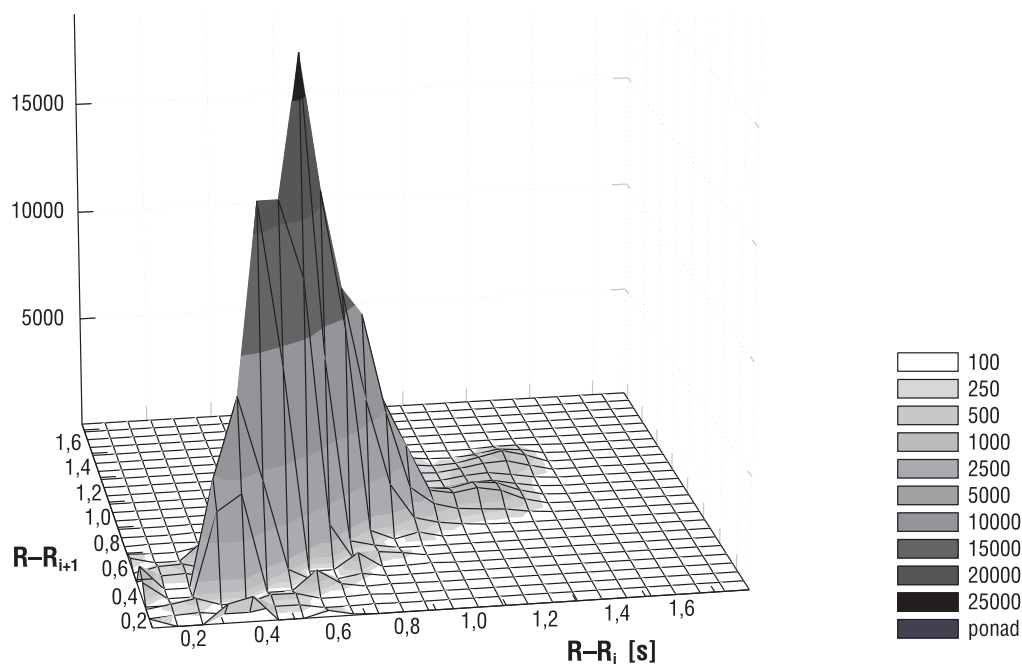
Figure 1. Return map, which is a plot of any R-R interval ($R-R_{i+1}$) against the preceding one (RR_i), is divided into 256 boxes of 0.1 seconds interval each. In each box the number of paired R-R intervals is counted. Two highest figures from any boxes, indicated by black-filled boxes in the figure, are drawn for calculation of the HRV fraction

punktów równych ilości danych różnic kolejnych odstępów R-R. Dzięki temu uzyskano trójwymiarową mapę powrotu, ukazującą położenie punktów i ich gęstość (ryc. 2). Frakcję HRV obliczano zgodnie ze wzorem:

$$\text{HRVF} [\%] = 1 - \frac{N_1 + N_2}{RR - RR_{50}}$$

gdzie: N_1 i N_2 — 2 największe liczby z dowolnych kwadratów mapy powrotu, RR — liczba wszystkich analizowanych pobudzeń, RR_{50} — liczba wszystkich sąsiadujących pobudzeń różniących się o więcej niż 50 ms. Normy wymienionych para-

metrów uzyskano na podstawie badań 247 zdrowych osób. Zakres normy (95% przedział ufności) oraz średnia \pm odchylenie standardowe (wartości w nawiasie) wynoszą odpowiednio: dla RRI — 648–1024 ms ($0,803 \pm 0,094$ ms), dla SDNN — 89–218 ms (146 ± 36 ms), dla SDANN — 79–243 ms (138 ± 41 ms), a dla HRVF — 33,8–67,7% ($53,5 \pm 8,5\%$). Oddzielnie określono normy dla zakresu wieku < 35 rż., 35–44 rż., 45–54 rż. i ≥ 55 rż. Podano je w tabeli 1. Za patologicznie niską wartość każdego z parametrów uznano wartość mniejszą od 2,5 percentyla zakresu obserwowanego u osób zdrowych. Określono również częstość patologicznie niskich wartości wskaźników, które,



Rycina 2. Trójwymiarowa mapa powrotu przedstawia podobną zależność jak na rycinie 1, przy czym oś pionowa obrazuje liczbę (gęstość) par R-R

Figure 2. Three-dimensional return map shows the same relationship, as in the figure 1, but the density (counts) of R-R pairs in the boxes is indicated on the vertical axis

Tabela 1. Normy analizowanych wskaźników HRV w zależności od wieku

Table 1. Normal limits of analysed HRV parameters in relation to age

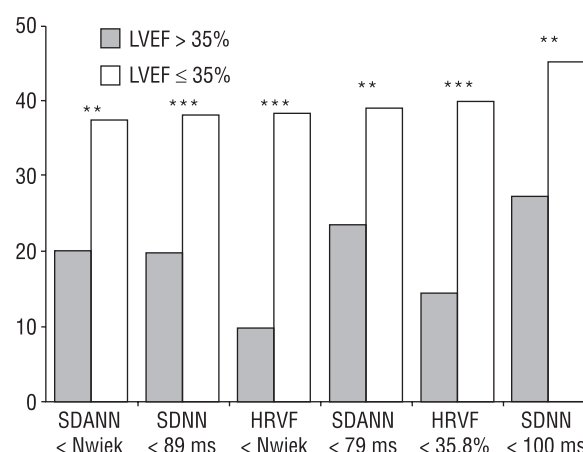
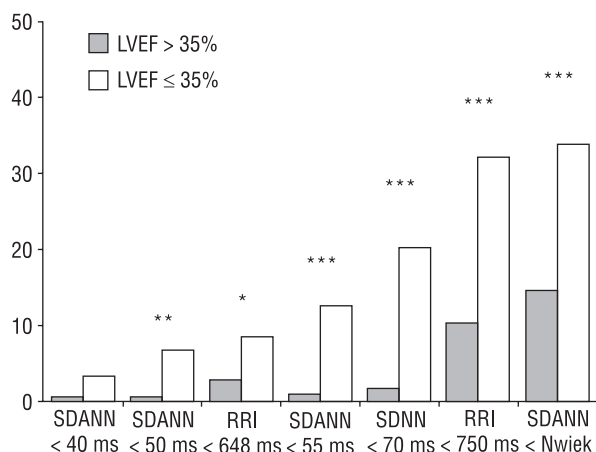
Parametr	Średnia	Percentyl 2,5%	Percentyl 97,5%
Wiek < 35 rż.			
SDNN	189	117	289
SDANN	161	96	260
HRVF	59	50	73
Wiek 35–44 rż.			
SDNN	152	91	218
SDANN	141	79	211
HRVF	55	38	71
Wiek 45–54 rż.			
SDNN	143	89	216
SDANN	133	79	213
HRVF	53	36	67
Wiek ≥ 55 rż.			
SDNN	133	89	190
SDANN	126	76	195
HRVF	50	33	64

odcięte zgodnie z danymi w piśmiennictwie, oznaczają zwiększone ryzyko zgonu i powikłań arytmicznych [13–18].

W obliczeniach wykorzystano pakiet statystyczny Statistica for Windows (firmy Stat-Soft Polska). W celu porównania rozkładu wyników jakościowych zastosowano test zgodności χ^2 .

Wyniki

Patologiczne RRI < 648 ms obserwowano u 16 (4,8%) chorych, natomiast wartości RRI < 750 ms u 60 (18,1%) badanych ($p < 0,001$). Wartości SDNN < 50 ms lub < 70 ms obserwowano odpowiednio u 9 (2,7%) i 28 (8,4%) chorych, natomiast SDNN < 100 ms — u 111 chorych (33,4%). Wartości SDNN < 89 ms stwierdzono u 87 (26,2%), a poniżej normy uwzględniającej wiek u 71 (21,4%) pacjentów. Wskaźnik SDANN < 40 ms i < 55 ms obserwowano odpowiednio u 5 (1,5%) i 17 (5,1%) chorych, SDANN poniżej normy (niezależnie od wieku) występowało u 96 osób (28,9%), a poniżej normy dla wieku u 87 osób (26,2%). Frakcję HRV < 35,8% (< 2,5 percentyla u zdrowych) obserwowano u 78 chorych (23,5%), a poniżej normy wiekowej — u 66 pacjentów (19,9%). Częstość war-



Rycina 3. Występowanie patologicznej HRV w zależności od wartości progowej analizowanych parametrów w podgrupach chorych z niską i zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF); Nwiek — wartość dolnej granicy normy według wieku; * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$, test χ^2

Figure 3. Prevalence of abnormal HRV in relation to the cut-off value of analysed parameters in the subgroups with low and preserved LVEF

tości wskaźników o uznanej wartości prognostycznej (SDNN i SDANN) była wyższa w razie przyjęcia wyższych wartości odcinających, natomiast częstości wskaźników, dla których wartość patologiczną definiowano jako znajdującą się w przedziale poniżej 2,5 percentyla, nie różniły się istotnie.

Odpowiednie częstości u 118 chorych z LVEF $\leq 35\%$ oraz u 214 chorych z LVEF $> 35\%$ przedstawiono na rycinie 3. Wynika z niej, że wszystkie analizowane parametry wskazujące na patologiczną HRV, z wyjątkiem SDANN < 40 ms, występowały istotnie częściej u chorych z LVEF $\leq 35\%$. Wskaźniki obarczające rokowanie (RRI < 250 ms, SDNN < 70 ms, SDANN < 55 ms) występowały odpowiednio 3–14 razy częściej w grupie chorych z niską LVEF. Wartość SDNN < 100 ms występowała u 2/5 chorych z niską LVEF, jednocześnie jednak wskazywała na zagrożenie zgonem u ponad 1/4 chorych z zachowaną LVEF. Wskaźniki, dla których jako wartość progową dla rozpoznania patologicznie niskiej HRV przyjęto 2,5 percentyla, obecne były średnio u 1/3–2/5 chorych z LVEF $\leq 35\%$, z niemal podobną częstością dla wskaźników uwzględniających normę wiekową. Jednocześnie w grupie chorych z LVEF $> 35\%$ częstość tych wskaźników była niższa średnio o 3–5% (różnica nieznamienna). Spośród badanych wskaźników, HRVF, której wartość progowa uwzględniała normę wiekową, wskazywała z najniższą częstością na patologiczną HRV w grupie z LVEF $> 35\%$ ($p < 0,01$ w porównaniu z SDANN).

Dyskusja

Wyniki niniejszej pracy wskazują, że przyjęcie różnych wartości progowych analizowanych parametrów wskazuje na patologiczną HRV u różnego odsetka chorych, dlatego różna jest częstość rozpoznania zaburzeń regulacji wegetatywnej, których skutkiem jest zmniejszona HRV. Standardowe wskaźniki zagrożenia zgonem, SDNN < 50 ms czy SDANN < 40 ms, występowały w badanej populacji rzadko, więc ich przydatność w ocenie dysfunkcji autonomicznej wydaje się znikoma. Większe znaczenie można przypisać tym wskaźnikom, gdy obserwowane wartości wynoszą odpowiednio poniżej 70 ms i 55 ms. Wartości takie odnotowano jednak u osób zdrowych [6, 8, 19]. Zwraca uwagę, że ich 10–14 razy częstsze występowanie u chorych w późnym okresie po MI wiązało się z istotnym upośledzeniem czynności skurczowej lewej komory. Wydaje się, że stwierdzenie w badaniu holterowskim tak niskich wskaźników SDNN i SDANN wskazuje na konieczność dokładnej oceny czynności lewej komory.

Pozostaje kwestią nierozstrzygniętą, czy obecność wartości wskaźników w zakresach między dolną granicą normy a wartościami patologicznymi o uznanej wartości rokowniczej stanowi dowód na obecność zaburzeń regulacji wegetatywnej. W badanej grupie chorych wskaźnik SDNN < 89 ms stwierdzano 3 razy częściej niż SDNN < 70 ms, w tym u chorych z niską LVEF niemal 2-krotnie częściej, a u chorych z LVEF $> 35\%$ ponad 10-krotnie częściej. Sugeruje to, że niezwiązane z zagrożeniem

zgonem zaburzenia wegetatywne występują u co czwartego chorego w późnym okresie po zawale serca. Na podobną częstość tych zaburzeń wskazują także SDANN < 79 ms i HRVF < 35,8%. Uwzględniając wiek badanych, częstość tych zaburzeń można szacować na 1/5 ogółu badanych. Należy też pamiętać, że wartości progowe (odcinające) wskazujące na zwiększoną śmiertelność pozawałową oceniano u chorych w ostrej fazie MI, zwykle przed wypisem ze szpitala [13–16]. Wskazuje to na istotne ograniczenia tych wartości, gdy odnosi się je do populacji chorych w późnym okresie po MI [20, 21]. Niestety nie ma prospektywnych badań oceniających przydatność prognostyczną dolnej granicy normy parametrów HRV, przyjętej w miejsce wartości odcinających uznanych za patologiczne według ich wartości rokowniczej w modelach statystycznych.

Interesującą obserwacją jest fakt, że uwzględnienie wieku nie wydaje się istotnie wpływać na częstość rozpoznania zaburzeń regulacji wegetatywnej w badanej grupie chorych. Dotyczy to zwłaszcza pa-

cientów z dysfunkcją lewej komory. Świadczy to pośrednio o powiązaniu HRV z czynnością lewej komory [22–26]. Jednocześnie uwzględnienie normy wiekowej zmniejszyło odsetek chorych z LVEF > 35%, u których rozpoznawano patologiczną HRV. Uwaga ta dotyczy w szczególności HRVF, która najrzadziej z badanych parametrów biorących pod uwagę normę wiekową wskazywała na zaburzenia wegetatywne. Opisana obserwacja prawdopodobnie świadczy o większej swoistości HRVF wobec standardowych wskaźników HRV, SDNN i SDANN, przy podobnej czułości tego parametru.

Wnioski

Uwzględnienie wieku nie wydaje się istotnie wpływać na wykrycie patologicznej HRV u chorych po zawale serca. Normy uwzględniające wiek nieznacznie zwiększają swoistość ocenianych wskaźników, głównie frakcji zmienności rytmu serca. Ich znaczenie rokownicze wymaga dalszych badań.

Streszczenie

Niska HRV a wiek badanego

Wstęp: *Zależność zmienności rytmu serca (HRV) od wieku jest znana, jednak żadne wytyczne dotyczące uwzględnienia poprawki odnośnie wieku badanego w wykrywaniu patologicznie niskiej HRV nie zostały jak dotąd ogłoszone. Celem niniejszej pracy było określenie przydatności norm wybranych parametrów HRV skorygowanych względem wieku w wykrywaniu patologicznej HRV u chorych w późnym okresie po zawale serca (MI).*

Materiał i metody: *Przebadano 332 chorych w czasie ponad 3 miesięcy po MI, w tym 83 kobiety i 249 mężczyzn w wieku 56 ± 10 lat. U każdego badanego rejestrowano 24-godzinne EKG. Zapisy poddano standardowej analizie HRV w celu określenia RRI, SDNN i SDANN. Frakcję HRV (HRVF) obliczono na podstawie oryginalnej metody numerycznego przetwarzania mapy powrotu. Normy wymienionych parametrów uzyskano na podstawie badania 247 zdrowych osób (ogółem) oraz oddzielnie dla zakresu wieku < 35 lat, 35–44 lat, 45–54 lat i ≥ 55 r. Za patologiczną wartość każdego z parametrów uznano wartość < 2,5 percentyla zakresu u osób zdrowych lub zgodnie w wartościami wskaźników odciętych podanych w piśmiennictwie.*

Wyniki: *Patologiczne RRI (< 648 ms) stwierdzono u 16 chorych (4,8%), a wartości RRI < 750 ms u 60 badanych (18,1%). U 9 (2,7%) i 28 (8,4%) chorych występowały SDNN < 50 lub < 70 ms, a SDNN < 100 ms u 111 (33,4%) pacjentów. U 87 (26,2%) chorych stwierdzono wartości SDNN poniżej normy (< 89 ms), a poniżej normy uwzględniającej wiek — u 71 (21,4%) pacjentów. Wskaźnik SDANN < 40 ms lub < 55 ms obserwowano odpowiednio u 5 (1,5%) i 17 (5,1%) chorych, SDANN poniżej normy (< 79 ms) u 96 chorych (28,9%), z kolei poniżej normy dla wieku — u 87 pacjentów (26,2%). U 78 (23,5%) chorych, HRVF było poniżej normy (35,8%), a poniżej normy wiekowej u 66 (19,9%) osób. U 118 chorych z LVEF $\leq 35\%$ patologiczne wskaźniki HRV występowały znacznie częściej, zwłaszcza dla wartości*

odcinających niższych od normy, sięgając niemal 40%. Jednocześnie częściej (~20%) niż standardowe wskaźniki zagrożenia wskazywały na obniżoną HRV u chorych z LVEF > 35%, z wyjątkiem skorygowanej względem wieku frakcji HRV (10%).

Wnioski: Uwzględnienie wieku nie wydaje się wpływać istotnie na wykrycie patologicznej HRV u chorych po zawale serca. Normy uwzględniające wiek nieznacznie zwiększają swoistość ocenianych wskaźników, głównie frakcji HRV. Ich znaczenie rokownicze wymaga dalszych badań. (Folia Cardiol. 2002; 9: 37–44)

zmienność rytmu serca, normy, wiek, przeżyty zawał serca

Piśmiennictwo

- White M., Roden R., Minobe W., Khan M.F., Larabee P., Wollmering M. i wsp. Age-related changes in β -adrenergic neuroeffector systems in the human heart. *Circulation* 1994; 90: 1225–1238.
- Lakatta E.G. Deficient neuroendocrine regulation of the cardiovascular system with advancing age in healthy humans. *Circulation* 1993; 87: 631–636.
- Gill J.S., Hunter G.J., Gane G., Camm A.J. Heterogeneity of the human myocardial sympathetic innervation: In vivo demonstration by iodine 123-labeled metaiodo-benzylguanidine scintigraphy. *Am. Heart J.* 1993; 126: 390–398
- Brodde O.E., Korschak U., Becker K., Ruter F., Poller U., Jakubetz J. i wsp. Cardiac muscarinic receptors decrease with age. *J. Clin. Invest.* 1998; 101: 471–478.
- Eckberg D.L., Drabinsky M., Braunwald E. Defective cardiac parasympathetic control in patients with heart disease. *N. Engl. J. Med.* 1971; 285: 877–883.
- Bigger J.T., Fleiss L.F., Steinman R.C., Rolnitzky L.M., Schneider W.J., Stein P.K. RR variability in healthy, middle-age persons compared with patients with chronic coronary heart disease or recent acute myocardial infarction. *Circulation* 1995; 91: 1936–1943.
- Tsuji H., Venditti F.J. Jr., Manders E.S., Evans J.C., Larson M.G., Feldman C.L., Levy D. Determinants of heart rate variability. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1996; 28: 1539–1546.
- Umetani K., Singer D.H., McCraty R., Atkinson M. Twenty-four hour time domain heart rate variability and heart rate: relations to age and gender over nine decades. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1998; 31: 593–601.
- Stein P.K., Kleiger R.E., Rottman J.N. Differing effects of age on heart rate variability in men and women. *Am. J. Cardiol.* 1997; 80: 302–305.
- Jokinen V., Syväne M., Mäkikallio T.H., Airaksinen K.E.J., Huikuri H.V. Temporal age-related changes in spectral, fractal and complexity characteristics of heart rate variability. *Clin. Physiol.* 2001; 3: 273–281.
- Task Force of the European Society for Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretations and clinical use. *Circulation* 1996; 93: 1043–1065.
- Sosnowski M., Latif S., Clark E., Tendera M., Macfarlane P.W. A new index of heart rate variability. *Eur. Heart J.* 1999; 20 (supl.): 335 (streszczenie).
- Kleiger R.E., Miller J.P., Bigger J.T., Moss A.J., and the Multicenter Postinfarction Research Group. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 1987; 59: 256–262.
- La Rovere M.T., Pinna G.D., Hohnloser S.H., Marcus F.I., Mortara A., Ryuji N., Bigger J.T. Jr., Camm A.J., Schwartz P.J., on behalf of the Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction (ATRAMI) Investigators. Baroreflex sensitivity and heart rate variability in the identification of patients at risk for life-threatening arrhythmias: implication for clinical trials. *Circulation* 2001; 103: 2072–2077.
- Touboul P., Andre-Fouet X., Leizorovicz A., Itti R., Lopez M., Sayegh Y., Milon H., Kirkorian G., for the Groupe d'étude du pronostic de l'infarctus du myocarde (GREPI). Risk stratification after myocardial infarction. A reappraisal in the era of thrombolysis. *Eur. Heart J.* 1997; 18: 99–107.
- Bigger J.T. Jr., Fleiss J.L., Steinman R.C., Rolnitzky L.M., Kleiger R.E., Rottman J.N. Correlations among time and frequency domain measures of heart period variability two weeks after acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 1992; 69: 891–898.
- Binder T., Frey B., Porenta G., Heinz G., Wutte M., Kreiner G. i wsp. Prognostic value of heart rate variability in patients awaiting cardiac transplantation. *PACE* 1992; 15: 2215–2220.
- Copie X., Hnatkova K., Staunton A., Fei L., Camm A.J., Malik M. Predictive power of increased heart rate versus depressed left ventricular ejection fraction and heart rate variability for risk stratification after myocardial infarction. Results of a two-year follow-up study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1996; 27: 270–276.
- Mølgaard H., Sorensen K.E., Bjerregaard P. Circadian variation and influence of risk factors on heart

- rate variability in healthy subjects. *Am. J. Cardiol.* 1991; 68: 777-84
20. Bigger J.T. Jr., Fleiss J.L., Rolnitzky L.M., Steinman R.C., Schneider W.J. Time course of recovery of heart period variability after myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1991; 18: 1643-1649.
21. Bigger J.T. Jr., Fleiss J.L., Rolnitzky L.M., Steinman R.C. Frequency domain measures of heart period variability to assess risk late after myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1993; 21: 729-736.
22. Stein P.K., Freedland K.E., Skala J.A., Carney R.M., Davila-Roman V., Rich M.W., Kleiger R.E. Heart rate variability is independent of age, gender, and race in congestive heart failure with a recent acute exacerbation. *Am. J. Cardiol.* 1997; 79: 511-512.
23. Azevedo E.R., Parker J.D. Parasympathetic control of cardiac sympathetic activity: normal ventricular function versus congestive heart failure. *Circulation* 1999; 100: 274-279.
24. Hedman A.E., Poloniecki J., Camm A.J., Malik M. Relation of mean heart rate and heart rate variability in patients with left ventricular dysfunction. *Am. J. Cardiol.* 1999; 84: 225-228.
25. Binkley P.F., Nunziata E., Haas G.J., Nelson S.D., Cody R.J. Parasympathetic withdrawal is an integral component of autonomic imbalance in congestive heart failure: demonstration in human subjects and verification in a paced canine model of ventricular failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1991; 18: 464-472.
26. Trusz-Głuza M., Szydło K. Zmienność rytmu zatokowego w chorobie wieńcowej i pierwotnych kardiomiopatiach. W: Piotrowicz R. red. Zmienność rytmu serca. Wydawnictwo Medyczne „Via Medica”, Gdańsk 1995; 97-120.