

# Determinowanie zmienności rytmu zatokowego przez wskaźnik masy lewej komory w nadciśnieniu tętniczym samoistnym. Ocena zmienności rytmu serca za pomocą nowej metody — analizy skorygowanej

Jerzy Sacha i Władysław Grzeszczak

Klinika Chorób Wewnętrznych i Diabetologii Śląskiej Akademii Medycznej w Zabrze

**Left ventricular mass index determines variability of the sinus rhythm in essential hypertension. New insight into heart period fluctuations via corrected spectral analysis**

**Introduction:** *Analysis of heart rate variability (HRV) is a useful tool to investigate the parasympathetic and sympathetic modulations of heart rate. However, HRV depends significantly on heart rate (HR) and is almost always higher in patients with slow than fast HR. To remove the dependence of HRV on HR we propose new, corrected HRV analysis.*

**Material and methods:** *Using the new method we explore relation between HRV and left ventricular mass index (LVMI) in 55 hypertensive patients. The method is compared with the classical HRV analysis. In the corrected and classical HRV spectrum, total power (TP), low-frequency (LF), high-frequency (HF) components and LF/HF ratio are estimated.*

**Results:** *In both method: TP, LF and HF correlate negatively with LVMI, but additionally in the corrected method LF/HF correlate positively with LVMI. Multiple regression analysis reveals that the independent determinants of the spectral parameters in the classical method are: HR and age for TP, LF, but systolic blood pressure and LVMI for LF/HF. However, in the corrected analysis LVMI determines all spectral parameters; LF is additionally independently associated with hypertension duration while LF/HF ratio with blood pressure.*

**Conclusions:** *In the corrected method, LVMI is an independent determinant of all spectral components, while in the classical analysis LVMI determines only LF/HF what suggests that the influence of LVMI on HRV can be hidden unless one gets rid of a dependence of the data on HR. The increase of LVMI is associated with reduction of HRV and raise of LF/HF. This indicates that, in course of progression of LVMI in essential hypertension, the autonomic modulation of HR progressively decreases and the sympatho-vagal balance is shifted towards the sympathetic activity. (Folia Cardiol. 2001; 8: 487–497)*

**heart rate variability, autonomic nervous system, hypertension**

Adres do korespondencji: Jerzy Sacha  
Klinika Chorób Wewnętrznych i Diabetologii  
Śląska Akademia Medyczna  
ul. 3 Maja 13/15, 41–800 Zabrze  
Nadesłano: 10.06.2001 r. Przyjęto do druku: 28.06.2001 r.

## Wstęp

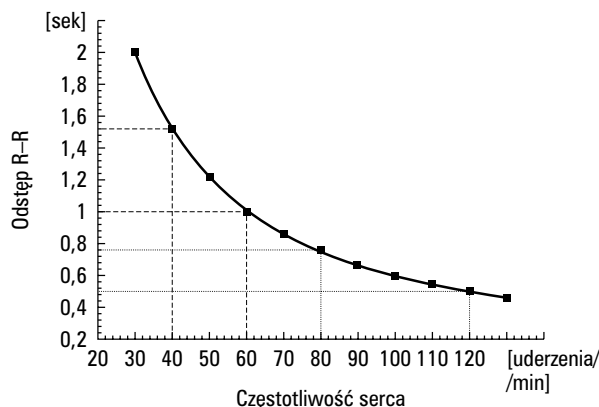
Autonomiczny układ nerwowy odgrywa ważną rolę w kontroli ciśnienia tętniczego [1]. Zaburzenie funkcji tego układu jest jednym z mechanizmów patofizjologicznych nadciśnienia tętniczego [2]. Postuluje się również udział układu nerwowego w rozwoju powikłań narządowych nadciśnienia [3]. Analiza zmienności rytmu serca (HRV, *heart rate variability*), zwłaszcza w dziedzinie częstotliwości [4], jest użytecznym narzędziem do badania aktywności współczulnej i przywspółczulnej układu autonomicznego [5]. Jednak wyniki analizy HRV są czasami niejednoznaczne, a nawet przeciwstawne. Dotyczy to również wyników prac badających relację między HRV i przerostem masy lewej komory serca (LVH, *left ventricular hypertrophy*), tj. jednego z powikłań narządowych w nadciśnieniu tętniczym [6–14].

W niemal każdym badaniu klinicznym wielkość HRV silnie wiąże się z dwoma niezależnymi czynnikami determinującymi: częstotliwością serca i wiekiem chorego [15–18]. W modelach regresji wielokrotnej HRV prawie zawsze zależy odwrotnie od częstotliwości serca i wieku badanego. Jednak fakt, że HRV jest większa u badanych z wolną akcją serca niż z szybką, wynika w znacznym stopniu z przyczyn metodologicznych (mechanizm tego zjawiska pokazuje rycina 1). Czy zaprezentowana na rycinie 1 cecha metodologii obliczania HRV ma swoje konsekwencje w badaniach relacji HRV z innymi parametrami klinicznymi, pozostaje pytaniem otwartym.

Celem pracy była odpowiedź na pytanie: jaki jest niezależny od częstotliwości serca wpływ masy lewej komory (LVM, *left ventricular mass*) na aktywność układu autonomicznego w pierwotnym nadciśnieniu tętniczym? Aby tego dokonać, autorzy zastosowali nową, skorygowaną analizę HRV. Zaproponowana metoda pozwala oszacować zmienność rytmu zatokowego niezależnie od średniej częstotliwości serca chorego, jak również zapewniała badanemu sygnałowi stacjonarność, której brak powoduje zniekształcenia w widmie HRV. Wyniki uzyskane nową metodą porównano z wynikami uzyskanymi przy użyciu metody konwencjonalnej analizy zmienności rytmu serca.

## Materiał i metody

W badaniu wzięło udział 55 chorych z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym (śr. wiek  $\pm$  odchylenie standardowe:  $56,3 \pm 8,8$  lat), w tym 35 kobiet i 20 mężczyzn. Nadciśnienie rozpoznawano według kryteriów WHO [19]. U wszystkich badanych wykonywano zestaw standardowych badań zalecany



**Ryc. 1.** Zależność (linia ciągła) między wielkością odstępu R-R i odpowiadającą mu częstotliwością serca. Jeżeli częstotliwość serca waha się między liniami przerywanymi (tj. gdy średni rytm serca jest wolny), odpowiadające jej wahania odstępów R-R mają 2 razy większą amplitudę niż w przypadku, gdy częstotliwość serca oscyluje między liniami kropkowanymi (tj. przy szybszym średnim rytmie serca). W obu przypadkach zmienność rytmu serca wyrażona w procentach średniej częstotliwości serca jest taka sama. Konsekwencją tego jest fakt, że zmienność wyrażona w odstępach R-R jest zawsze większa dla wolnych rytmów niż dla szybkich.

**Fig. 1.** Figure shows the dependence (solid curve) between the R-R interval and the corresponding heart rate. If heart rate fluctuates between the dashed lines, i.e. when the mean heart rate is small, the corresponding fluctuations of R-R intervals have twice higher amplitude than for the case when the heart rate oscillates between the dotted lines, i.e. for greater average rate. In both cases the amplitude of heart rate variability given in percentage of a mean heart rate is the same. The consequence of this effect is that variability, in terms of R-R intervals, is always greater for a slow heart rate than for a fast one.

przez WHO-ISH [19]. Do badań nie kwalifikowano osób ze współistniejącymi chorobami o znanym wpływie na układ autonomiczny, w szczególności wykluczano chorych na cukrzycę, dławicę piersiową, z przebyłym zawałem serca, zastoinową niewydolnością krążenia lub przewlekłymi schorzeniami układu oddechowego. W celu wykluczenia wspomnianych schorzeń wykonywano elektrokardiograficzną próbę wysiłkową, badanie ultrasonograficzne serca, badanie spirometryczne oraz test doustnego obciążenia glukozą. Żaden z badanych nie otrzymywał preparatów naparstnicy ani leków przeciwaritmicznych. Trzydziestu dwóch chorych przyjmowało inhibitory konwertazy angiotensyny, 17 chorych otrzymywało diuretyki.

Badanie echokardiograficzne przeprowadzono aparatem *Sonoline Si-250* (*Siemens*, Niemcy) z gło-

wicą 3,5 MHz. Pomiarów rozkurczowych grubości przegrody międzykomorowej, grubości tylnej ściany, wymiaru wewnętrznego lewej komory dokonywano według konwencji Penna [20], z 2 zestawów pomiarów (wykonywanych na początku i na końcu badania echokardiograficznego), które w razie konieczności uśredniano. Każdy z zestawów składał się z 5 kolejnych pomiarów, z których obliczano wartości średnie. Masę lewej komory obliczano według formuły Devereux i Reichek [20]. Aby zminimalizować wpływ powierzchni ciała chorego na LVM, posługiwano się wskaźnikiem masy lewej komory serca (LVMI, *left ventricular mass index*), będącym ilorazem LVM i powierzchni ciała chorego. Przerost masy lewej komory rozpoznawano, gdy LVMI przekraczał 110 g/m<sup>2</sup> u kobiet i 134 g/m<sup>2</sup> u mężczyzn [21].

EKG wykonywano na stacjonarnym aparacie 3-kanalowym. Aparat, który pozwalał na otrzymanie sygnału o wysokiej dokładności, wykonano na specjalne zamówienie. Sygnały z 3 dwubiegunowych odprowadzeń EKG były cyfrowo równomiernie próbkowane z częstotliwością 2048 Hz i 12-bitową rozdzielczością, a następnie zapisywane bezpośrednio na twardy dysk komputera. Wszystkie zapisy wykonano między godziną 6.30 a 7.00 rano w pozycji leżącej; trwały one 20 min i były poprzedzone 10-minutowym monitorowaniem bez zapisu, w celu przyzwyczajenia chorego do warunków badania. Czas zapisu wyznaczono na godziny wczesnoporanne, ponieważ pora ta niesie ze sobą wyższe ryzyko różnego rodzaju incydentów sercowo-naczyniowych [22] i wykonywanie zapisu w tym czasie mogło dać więcej informacji dotyczących układu krążenia. Zapisy wykonywano przed śniadaniem i przed zażyciem leków. Chorym palącym tytoń zabroniono palenia w dniu badania. Badanych proszono również o wstrzymanie się od picia napojów zawierających kofeinę na 12 godzin przed wykonywaniem zapisu EKG. Natychmiast po wykonaniu badania przeprowadzano pomiar ciśnienia tętniczego za pomocą sfigmomanometru rtęciowego (*Fazzini*, Włochy).

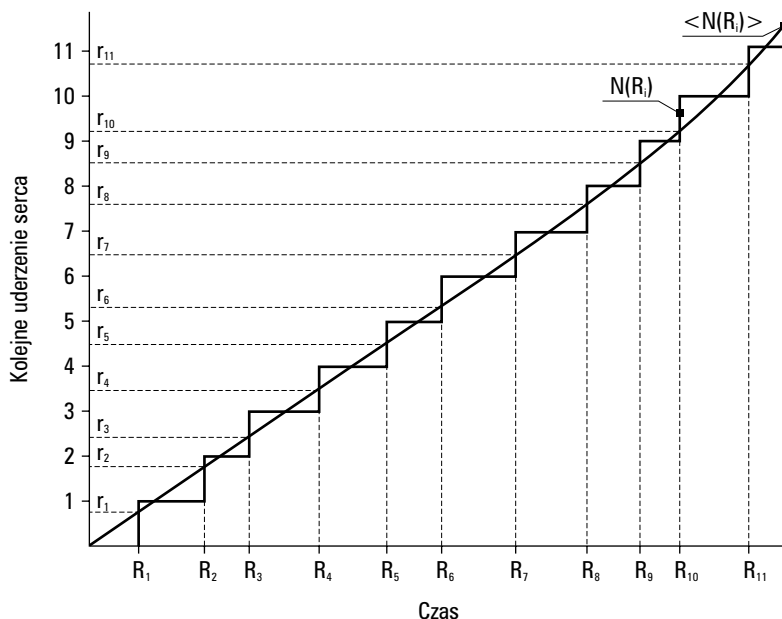
### **Analiza zmienności rytmu serca**

Obliczenia widma HRV przeprowadzano za pomocą programu *Santis* (*Version 1.1*, © 1996 *Institute of Physiology*, RWTH Aachen, Niemcy). W pierwszej kolejności wykonywano szczegółową analizę zapisów EKG w celu wykluczenia artefaktów i pobudzeń dodatkowych. W takich przypadkach ektopowe uderzenia wycinano, a brakujące miejsca wypełniano średnim odstępem R–R z otoczenia. U żadnego chorego nie wystąpiły więcej niż 2 pobudzenia dodatkowe podczas badania, tj. w okresie 20-minutowego zapisu.

W klasycznej metodzie z oryginalnego zapisu EKG izolowano okres trwający 1024 s, z którego obliczano funkcję dyskretnych uderzeń serca (DES, *discrete event series*), tj. funkcję odstępów  $R_{i+1}-R_i$  określoną w czasie, gdzie  $R_i$  wyrażał moment wystąpienia szczytu załamka R elektrokardiogramu [5]. Następnie, w celu otrzymania interpolowanego DES, stosowano procedurę wtórnego próbkowania z częstotliwością 4 Hz. Widmo mocy HRV obliczano za pomocą szybkiej transformaty Fouriera z zastosowaniem okna Hanninga [23]. W widmie wyróżniano: składnik niskiej częstotliwości (LF, *low frequency*) w zakresie 0,04–0,15 Hz, składnik wysokiej częstotliwości (HF, *high frequency*) w zakresie 0,15–0,4 Hz, całkowitą moc widma (TP, *total power*), zdefiniowaną jako suma LF i HF, oraz współczynnik LF/HF. Wartości parametrów widmowych wyrażano w [ms<sup>2</sup>].

Skorygowana analiza HRV opierała się na procedurze *unfolding*, która jest dobrze znana w fizyce [24–26] — umożliwia ilościowe porównywanie zmienności poziomów energetycznych odpowiadających bardzo różnym systemom fizycznym. W przypadku badania HRV pozwala uwolnić się od czasu bezwzględnego i wyrażać dane w jednostkach uderzeń serca, gdzie jedna jednostka odpowiada średniemu lokalnemu odstępowi R–R. Daje to możliwość porównywania HRV u chorych z różną średnią częstotliwością serca. Otrzymywane wyniki są również niewrażliwe na zmiany średniej częstotliwości serca podczas zapisu, gdyż w metodzie skorygowanej zmienność mierzy się w stosunku do średniego lokalnego odstepu R–R, który zawsze równa się 1. Zapewnia to sygnałowi stacjonarność, czego nie gwarantuje klasyczna metoda badania HRV, a której brak może być powodem zniekształceń w widmie HRV [5].

W analizie skorygowanej izolowano z poprzedniego 1024-sekundowego zapisu EKG segment zawierający 512 uderzeń serca. Z tak długiego segmentu obliczano DES. Następnie przeprowadzano transformację uzyskanej funkcji tak, że otrzymywane wyniki wykazywały średni odstęp R–R równy jedności. Procedura polegała na budowaniu tzw. „schodowej funkcji”:  $N(R_i)$ , która była numerem kolejnego uderzenia serca następującego w momencie  $R_i$  (ryc. 2). Dla tak otrzymanej funkcji obliczano funkcję średnią  $\langle N(R_i) \rangle$  przez dopasowanie wielomianu 12. stopnia do funkcji  $N(R_i)$  (ryc. 2). Wielomian dopasowywano metodą najmniejszych kwadratów. Dwunasty stopień wielomianu pozwalał określić 12 średnich wartości R–R dla sygnału złożonego z 512 odstępów R–R. Innymi słowy, średni rytm serca u danego chorego mógł zmienić się 12 razy, a i tak zmienność rytmu szacowano w stosunku do



**Ryc. 2.** Zasada obliczania skorygowanej zmienności rytmu serca. Pierwszym etapem jest stworzenie „schodowej funkcji”:  $N(R_i)$ , którą określa się w czasie momentami wystąpienia załamka  $R$ , zbiorem wartości jest kolejna liczba naturalna. Do „schodowej funkcji”  $N(R_i)$  dopasowuje się następnie wielomian 12. stopnia jako funkcję średnią:  $\langle N(R_i) \rangle$ . Z funkcji średniej  $\langle N(R_i) \rangle$  wyznacza się skorygowane wartości „ $r_i$ ” przez obliczenie  $r_i = \langle N(R_i) \rangle$ , które później tworzą „skorygowaną funkcję dyskretnych uderzeń serca” (skorygowany DES) przez kalkulację:  $r_{i+1} - r_i$ .

**Fig. 2.** Schematic plot of the correction procedure. First the staircase function  $N(R_i)$  is built which counts heart beats in time. Next the average staircase function,  $\langle N(R_i) \rangle$  is determined by fitting a polynomial to the staircase function  $N(R_i)$ . Having the average staircase function the corrected values of heart beat moments,  $r_i$  are calculated by substituting  $r_i = \langle N(R_i) \rangle$ . Finally the corrected DES is computed from  $r_{i+1} - r_i$ .

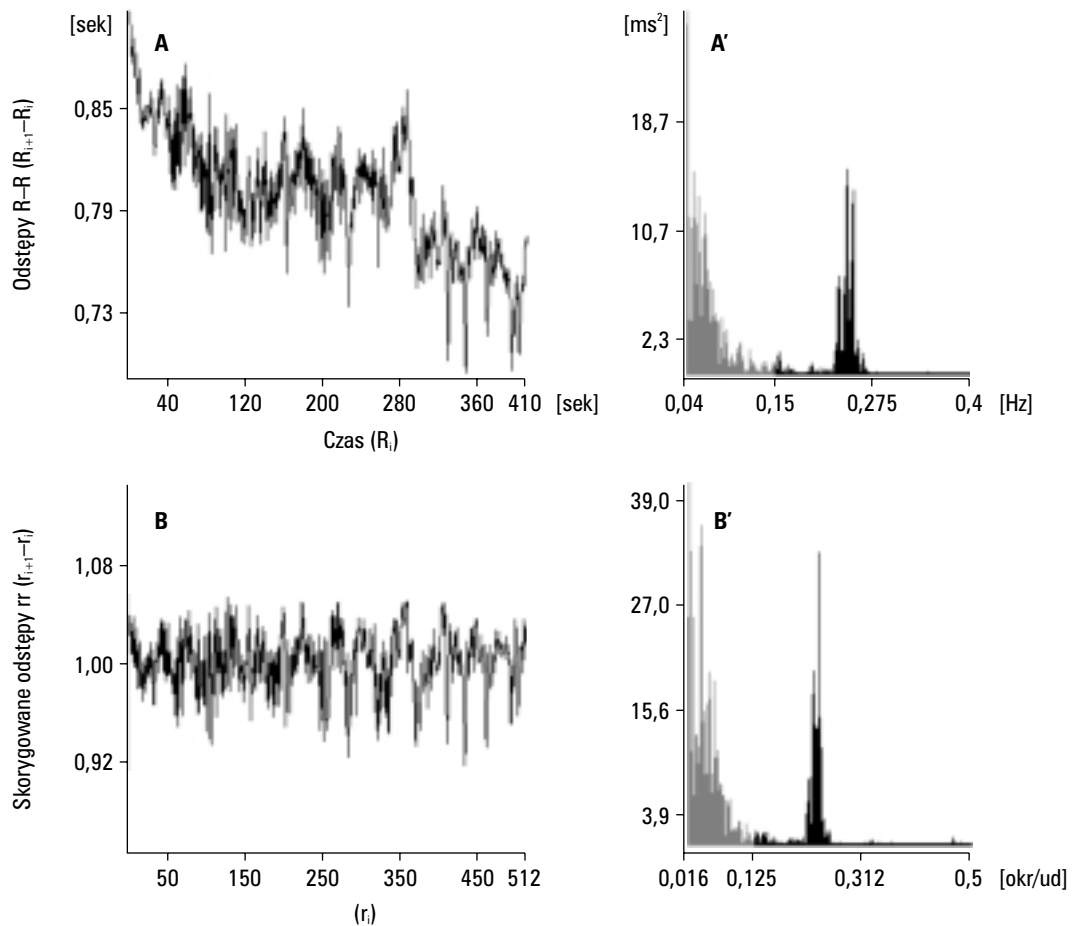
aktualnej częstotliwości serca. Pozwalało to uzyskać stacjonarny sygnał DES mimo zmian średniej częstotliwości serca chorego podczas zapisu.

Skorygowaną funkcję „dyskretnych uderzeń serca” (skorygowany DES), czyli funkcję  $r_{i+1} - r_i$  w dziedzinie  $r_i$ , otrzymywano przez obliczenie  $r_i = \langle N(R_i) \rangle$  (ryc. 2). Otrzymaną funkcję (skorygowany DES) próbkowano 4 razy na 1 jednostkę. Z tak przygotowanego sygnału obliczano widmo mocy, ale z powodu braku skali czasowej w metodzie skorygowanej, jednostką, w której wyrażano dziedzinę widma, był „okres na uderzenie serca” (jednostka ta określa, jak wiele okresów danej harmonicznej przypada na jedno uderzenie serca). Właściwym zakresem dla LF był zakres 0,016–0,125 (co oznaczało, że okres 1 harmonicznej przypadał na 8–62 uderzeń serca), dla HF zakres 0,125–0,5 (gdzie okres harmonicznej przypadał na 2–8 uderzeń serca). Zakres HF — zdeterminowano przez obserwację, iż okres oddechowy odpowiadał 2–8 uderzeniom serca u badanych chorych, natomiast zakres LF określono przez przeliczenie zakresu z klasycznej metody w jednostki: okres/uderzenie serca. W me-

todzie skorygowanej obliczano także współczynnik LF/HF i TP, czyli sumę LF i HF. Wartości mocy widma podawano w jednostkach niemianowanych, gdyż w metodzie skorygowanej analizy HRV zmienność szacuje się w stosunku do lokalnej średniej, zawsze równej 1. Na rycinie 3 przedstawiono przykłady skorygowanej funkcji DES i odpowiadającej jej funkcji DES oraz skorygowane i klasyczne widmo zmienności rytmu serca.

### Analiza statystyczna

Do obliczeń użyto programu STATISTICA for Windows Version 5.0. Dane wyrażono jako średnia  $\pm$  odchylenie standardowe. Różnice między grupami o rozkładzie normalnym badano przy użyciu testu t-Studenta. Grupy nie wykazujące rozkładu normalnego analizowano za pomocą nieparametrycznego testu Manna-Whitney’a. Zgodność z rozkładem normalnym badano testem Shapiro-Wilk’a. Relację między dwoma badanymi parametrami analizowano za pomocą korelacji liniowej Pearsona. Analizę regresji wielokrotnej krokowej postępującej stosowano do poszukiwania niezależnych czynników de-



**Ryc. 3.A.** „Funkcja dyskretnych uderzeń serca” (DES); **B.** „Skorygowana funkcja dyskretnych uderzeń serca” (skorygowane DES), obliczone dla tego samego chorego. Główną różnicą między sygnałami jest wysoka stacjonarność skorygowanej funkcji oraz fakt, że jej wartości oscylują wokół niemianowanej wartości średniej, zawsze równej 1. Widać również, że skorygowany sygnał uwolnił się od skali czasowej, a jego dziedziną stały się skorygowane wartości  $r_i$ . **A'**. Widmo mocy obliczone klasyczną metodą; **B'**. Widmo tego samego chorego obliczone metodą skorygowaną. Składniki niskiej częstotliwości (LF) zaznaczono kolorem szarym, natomiast składniki wysokiej częstotliwości (HF) — czarnym. Wartości widma klasycznego wyrażone są w  $[ms^2]$ , natomiast skorygowanego — w jednostkach niemianowanych, gdyż metoda skorygowana uwalnia sygnał od skali czasowej. Dziedzinę widma klasycznego określa się w Hz, podczas gdy skorygowanego — w jednostkach, okres na uderzenie serca (okr/ud).

**Fig. 3.A.** Discrete event series (DES); **B.** Corrected discrete event series, corresponding to the same patient. Main advantages of the correction procedure are that a corrected DES reveals high stationarity and the fact that it oscillates always around the same value equaled unity. The corrected DES also gets rid of the time scale. Indeed  $rr$  intervals are plotted versus corrected values of the heart beat moment  $r_i$ . Panel **A'** shows the power spectrum of the DES presented in panel **A** while panel **B'** presents the similar spectrum corresponding to panel **B'**. Low and high frequency components are marked by grey and black colors respectively. Values of the power spectrum in panel **A'** are expressed in  $[ms^2]$  and are plotted versus frequency in Hz. In panel **B'** the values of the power spectrum are dimensionless and expressed versus cycle per heart beat (c/b).

terminujących parametry HRV. Wartość  $p < 0,05$  uznawano za istotną statystycznie.

## Wyniki

Dane charakteryzujące badanych zebrano w tabeli 1.

## Korelacje jednozienne

Wszystkie parametry w metodzie skorygowanej HRV wykazywały liniową zależność od LVMI (tab. 2), przy czym korelacja TP, LF, HF z LVMI była ujemna, natomiast współczynnik LF/HF dodatnio korelował z LVMI. W klasycznej metodzie TP, LF i HF również ujemnie korelowały z LVMI, natomiast nie

**Tabela 1.** Charakterystyka chorych**Table 1.** Patient's characteristics

Liczba chorych (M/K)	55 (20/35)
Wiek (lata)	56,3 ± 8,8
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	29,7 ± 4,4
LVMI [g/m <sup>2</sup> ]	150,6 ± 32,4
SBP [mm Hg]	175 ± 26,8
DBP [mm Hg]	106,7 ± 13
Częstotliwość serca (uderzenia/min)	73,8 ± 13,8
Okres trwania nadciśnienia (lata)	7,3 ± 6,2

M — mężczyźni; K — kobiety; BMI — wskaźnik masy ciała; LVMI — wskaźnik masy lewej komory; SBP — ciśnienie tętnicze skurczowe; DBP — ciśnienie tętnicze rozkurczowe; wartości: średnia ± odchylenie standardowe

stwierdzono znaczącej statystycznie zależności między współczynnikiem LF/HF a LVMI (tab. 2). Parametry skorygowanego widma nie korelowały z wiekiem chorego, w przeciwieństwie do składnika LF w klasycznej analizie, który wykazywał ujemną korelację z wiekiem (tab. 2). Całkowita moc widma i HF w metodzie klasycznej zależały odwrotnie od częstotliwości serca, podczas gdy skorygowany współczynnik LF/HF wykazywał prostą zależność od częstotliwości serca (tab. 2). Wskaźnik masy lewej

komory wiązał się z ciśnieniem tętniczym, natomiast nie wykazywał związku ze wskaźnikiem masy ciała (BMI, *body mass index*) (tab. 2). Nie stwierdzono związku między LVMI i częstotliwością serca, między wiekiem i częstotliwością serca oraz między BMI i parametrami widmowymi w obu metodach analizy HRV. Wskaźnik masy lewej komory nie zależał od wieku chorego i okresu trwania nadciśnienia, podczas gdy czas trwania nadciśnienia korelował dodatnio z wiekiem badanego (tab. 2).

### Korelacje wielozmienne

Poszukując niezależnych determinantów zmienności rytmu serca w nadciśnieniu tętniczym samostnym, przeprowadzono analizę regresji wielokrotnej krokowej postępującej. Zmiennymi zależnymi były parametry zmienności rytmu serca, natomiast zmiennymi niezależnymi: wiek chorego, płeć, częstotliwość serca, BMI, LVMI, okres trwania nadciśnienia, wielkość ciśnienia tętniczego skurczowego (SBP, *systolic blood pressure*) i rozkurczowego (DBP, *diastolic blood pressure*). W klasycznej metodzie wiek badanego i częstotliwość serca okazały się niezależnymi ujemnymi determinantami TP oraz LF, podczas gdy współczynnik LF/HF był zależny od LVMI i SBP (tab. 3). W metodzie skorygowanej LVMI niezależnie determinował wszystkie parametry zmien-

**Tabela 2.** Korelacje jednozmienne (współczynniki korelacji) między badanymi wielkościami a wskaźnikiem masy lewej komory, wiekiem chorego i częstotliwością serca**Table 2.** Univariate correlations (correlations coefficients) between explored quantities and left ventricular mass index, age and heart rate

	LVMI		Wiek		Częstotliwość serca	
	Współ.	p	Współ.	p	Współ.	p
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	0,25	NS	0,11	NS	-0,19	NS
SBP [mm Hg]	0,38	0,005	0,23	NS	-0,22	NS
DBP [mm Hg]	0,41	0,002	-0,09	NS	-0,01	NS
Okres trwania nadciśnienia	0,20	NS	0,30	0,02	-0,02	NS
Skorygowana analiza HRV						
TP	-0,37	0,005	-0,17	NS	-0,16	NS
LF	-0,32	0,02	-0,2	NS	-0,08	NS
HF	-0,35	0,01	-0,05	NS	-0,26	NS
LF/HF	0,34	0,01	-0,12	NS	0,27	0,04
Klasyczna analiza HRV						
TP [ms <sup>2</sup> ]	-0,36	0,007	-0,24	NS	-0,33	0,01
LF [ms <sup>2</sup> ]	-0,28	0,04	-0,29	0,03	-0,26	NS
HF [ms <sup>2</sup> ]	-0,36	0,007	-0,08	NS	-0,33	0,02
LF/HF	0,22	NS	-0,26	NS	0,23	NS

LVMI — wskaźnik masy lewej komory; Współ. — współczynnik korelacji liniowej Pearsona; BMI — wskaźnik masy ciała; HRV — zmienność rytmu serca; TP — całkowita moc widma; LF — składnik niskiej częstotliwości; HF — składnik wysokiej częstotliwości; NS — nieistotny statystycznie; SBP — ciśnienie tętnicze skurczowe; DBP — ciśnienie tętnicze rozkurczowe

**Tabela 3.** Wielozmienne korelacje (wartości  $\beta$ ) dla parametrów widmowych zmienności rytmu serca**Table 3.** Multivariate correlations ( $\beta$ -values) for the parameters of the corrected and classical spectral analysis

	Wiek	Płeć	Często- tliwość serca	BMI	LVMI	Okres trwania choroby	SBP	DBP	$r^2$
<i>Skorygowana analiza HRV</i>									
TP	-0,18	-	-0,16	-0,06	-0,35*	0,21	-	-	0,21*
LF	-0,23	-0,12	-0,11	-0,08	-0,34*	0,31*	-	-	0,25*
HF	-	0,07	-0,16	-	-0,38*	-0,07	0,22	-	0,22*
LF/HF	-	-0,13	0,05	-0,08	0,41**	0,07	-0,73***	0,43*	0,45***
<i>Klasyczna analiza HRV</i>									
TP	-0,32*	-	-0,33*	-	-0,23	0,07	0,12	-0,19	0,29*
LF	-0,37**	-	-0,31*	-	-0,13	0,12	-	-0,16	0,25*
HF	-0,15	0,13	-0,27	-	-0,29	-	0,22	-0,15	0,26*
LF/HF	-0,17	-0,20	0,05	-	0,31*	-	-0,49*	0,19	0,34**

BMI — wskaźnik masy ciała; LVMI — wskaźnik masy lewej komory; TP — całkowita moc widma; LF — składnik niskiej częstotliwości; HF — składnik wysokiej częstotliwości;  $r^2$  — współczynnik determinacji wielokrotnej. Brak wartości  $\beta$  w niektórych miejscach tabeli oznacza, że zmiennej nie włączono do równania regresji (w analizie krokowej postępującej) z powodu statystycznie nieistotnego jej udziału w regresji. \* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ ; \*\*\* $p < 0,001$

ności (tzn. TP, LF, HF, LF/HF), natomiast dodatkowo LF wiązało się z okresem trwania nadciśnienia, a LF/HF — z SBP i DBP (tab. 3).

### Chorzy z przerostem masy lewej komory serca i bez niego

Badanych podzielono na dwie grupy: z LVH (46 chorych, 16 M, 30 K, LVMI:  $158,4 \pm 29,2$  g/m<sup>2</sup>) i bez LVH (9 chorych, 4 M, 5 K, LVMI:  $110,5 \pm 12,5$  g/m<sup>2</sup>) [21]. Większość parametrów w metodzie skorygowanej wykazywała znacząco większe wartości u badanych bez LVH niż z LVH (tab. 4). Według klasycznej metody TP i LF również były większe u chorych bez LVH (tab. 4). Natomiast chorzy bez LVMI charakteryzowali się niższymi wartościami BMI (tab. 4). Nie stwierdzono żadnej innej istotnej statystycznie różnicy między grupami.

### Relacja między parametrami obu metod względem częstotliwości serca

Przeanalizowano zachowanie się stosunków odpowiednich parametrów obu metod jako funkcji częstotliwości serca. Wszystkie współczynniki, tzn. klasyczny TP do skorygowanego TP, klasyczny LF do skorygowanego LF oraz klasyczny HF do skorygowanego HF, ujemnie korelowały z częstotliwością serca (ryc. 4).

## Dyskusja

W przeprowadzonych dotychczas pracach, badających relację HRV z LVH w nadciśnieniu tętniczym,

otrzymywano niejednoznaczne wyniki [6–14]. Kilku autorów wykazało, że LF i HF ujemnie koreluje z LVMI oraz, że LF i HF mają mniejsze wartości u chorych z nadciśnieniem w porównaniu z osobami zdrowymi [7–9]. Składnik niskiej częstotliwości był również bardziej zredukowany u chorych z LVH niż u osób bez LVH [6, 13]. Przeciwnie, inni badacze dowiedli, że LF ma większe wartości u chorych z LVH w porównaniu z chorymi bez LVH [14] oraz, że LVMI niezależnie wiąże się z LF i współczynnikiem LF/HF [11]. Natomiast Perkiōmiaki i wsp. donieśli, że HRV nie wykazuje istotnych różnic u osób z nadciśnieniem i towarzyszącym LVH i bez LVH [12].

Autorzy niniejszej pracy zbadali HRV u chorych z nadciśnieniem za pomocą dwóch widmowych metod: klasycznej analizy HRV i nowej skorygowanej analizy HRV. W korelacjach jednozmiennych LF, HF i TP wykazywały ujemną zależność od LVMI w obu metodach analizy (tab. 2). Natomiast współczynnik LF/HF korelował dodatnio z LVMI jedynie w metodzie skorygowanej (tab. 2). Wiek chorego nie miał istotnego wpływu na parametry skorygowanego widma HRV, natomiast wiązał się ujemnie ze składową LF w widmie klasycznym (tab. 2). Częstotliwość serca wpływała ujemnie na TP i HF w klasycznej metodzie i dodatnio na współczynnik LF/HF w metodzie skorygowanej (tab. 2). W korelacjach wielozmiennych okazało się, że jedynymi niezależnymi czynnikami determinującymi TP i LF w klasycznej analizie były: wiek chorego i częstotliwość serca, natomiast LVMI nie wywierał istotnego niezależnego wpływu na TP, LF i HF (tab. 3).

**Tabela 4.** Porównanie badanych wielkości między chorymi z nadciśnieniem i przerostem oraz bez przerostu lewej komory**Table 4.** Comparison of studied quantities between hypertensives with and without left ventricular hypertrophy

	Chorzy z LVH	Chorzy bez LVH	p
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	30,3 ± 4,2	26,8 ± 4,1	0,03
Wiek (lata)	56,7 ± 9,2	53,8 ± 6,4	NS
Rytm serca (uderzenia/min)	73,9 ± 13,7	72,8 ± 15,1	NS
SBP [mm Hg]	177,1 ± 27,9	164 ± 18	NS
DBP [mm Hg]	107,9 ± 13,3	100,6 ± 9,5	NS
Okres trwania nadciśnienia	7,2 ± 6,3	7,7 ± 6,0	NS
Skorygowana analiza HRV			
TP	0,615 ± 0,436	1,459 ± 1,266	0,02
LF	0,425 ± 0,313	1,1 ± 0,892	0,01
HF	0,193 ± 0,233	0,363 ± 0,44	0,04
LF/HF	5,718 ± 5,593	4,17 ± 3,139	NS
Klasyczna analiza HRV			
TP [ms <sup>2</sup> ]	0,568 ± 0,457	1,148 ± 1,092	0,03
LF [ms <sup>2</sup> ]	0,381 ± 0,334	0,804 ± 0,639	0,01
HF [ms <sup>2</sup> ]	0,188 ± 0,249	0,346 ± 0,479	NS
LF/HF	4,027 ± 4,551	3,868 ± 2,332	NS

LVH — przerost lewej komory; BMI — wskaźnik masy ciała; TP — całkowita moc widma; LF — składnik niskiej częstotliwości; HF — składnik wysokiej częstotliwości; NS — nieistotny statystycznie; wartości: średnia ± odchylenie standardowe

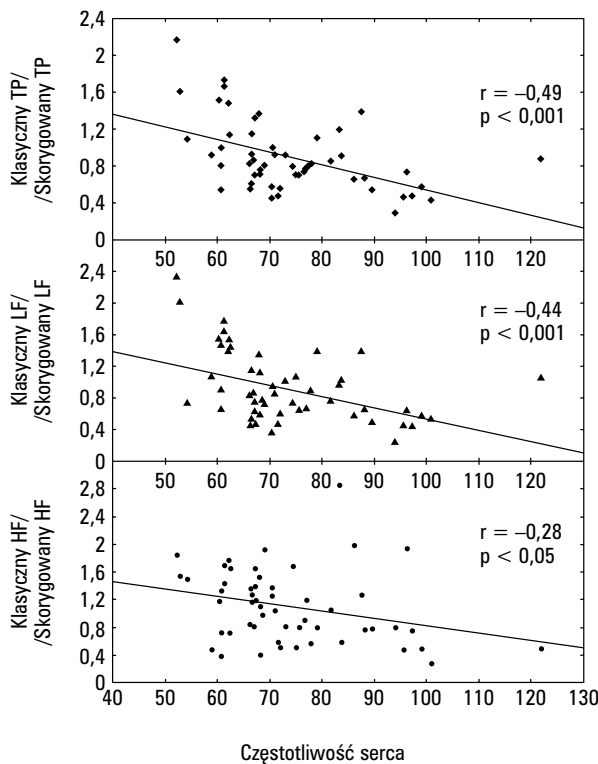
Wskaźnik masy lewej komory i SBP determinowały współczynnik LF/HF w klasycznym widmie HRV (tab. 3). W metodzie skorygowanej analiza regresji wielokrotnej wykazała, że LVMI determinował wszystkie parametry HRV, natomiast dodatkowo LF był niezależnie związany z okresem trwania nadciśnienia, podczas gdy współczynnik LF/HF — z SBP i DBP (tab. 3). Częstotliwość serca, silny czynnik determinujący wielkość klasycznego widma [15–17], nie miała istotnego niezależnego wpływu na składniki widma skorygowanego (tab. 3).

Wyniki te sugerują interesujące wnioski, a mianowicie: niezależny wpływ LVMI na wielkość HRV może być ukryty, jeżeli nie uwolni się HRV od wpływu częstotliwości serca. Badania dotyczące dużych grup chorych (ponad 2700 badanych w populacji Framingham) wykazały, że częstotliwość serca i wiek chorego należy brać pod uwagę w ocenie HRV [15]. Większość badaczy skrupulatnie dopasowuje grupy kontrolne, by nie różniły się pod względem wieku z grupami badanymi [8, 9, 11, 14], natomiast trudno jest zapewnić podobną średnią częstotliwość serca badanych. Część autorów w ogóle nie włącza do modeli regresji wielokrotnej częstotliwości serca [7, 9]. W badaniach dotyczących metodologii obliczania HRV postulowano konieczność standaryzacji sygnału uderzeń serca pod względem częstotliwości serca [27]. Zapropono-

wana skorygowana metoda HRV jest próbą prezentacji zmienności w sposób niezależny od różnych średnich rytmów serca. Na rycinie 4 pokazano, jak stosunek wartości poszczególnych składników widmowych obu metod zachowuje się w odniesieniu do częstotliwości serca. W klasycznej metodzie (zgodnie z ryciną 1) zmienność odstępów R–R dla wolnych rytmów jest większa (ma wyższą amplitudę), a dla rytmów szybkich — mniejsza. Natomiast w metodzie skorygowanej zmienność odstępów R–R szacuje się w stosunku do średniego odstępów R–R, dlatego nie zależy ona od częstotliwości serca. Na rycinie 4 wartości współczynników (składnik klasyczny/składnik skorygowany) są większe dla wolnego rytmu, gdzie klasyczna metoda zawyża wielkość zmienności, a mniejsze dla rytmów szybkich, gdzie klasyczna metoda zaniża wielkość zmienności. Daje to w rezultacie ujemną korelację współczynników z częstotliwością serca (ryc. 4).

Interesujący jest fakt, że żaden parametr analizy skorygowanej nie korelował z wiekiem badanych, w przeciwieństwie do kilku parametrów metody klasycznej (tab. 2, 3). Może to wskazywać, że zmienność odstępów R–R szacowana w stosunku do średniego odstępów R–R nie zmienia się z wiekiem tak bardzo jak zmienność obliczona w klasyczny sposób. Niemniej jednak wymaga to dalszych badań w szerszych grupach wiekowych.





**Ryc. 4.** Korelacje między stosunkami odpowiednich parametrów klasycznej metody i metody skorygowanej a częstotliwością serca. Częstotliwość serca wyrażono w uderzeniach na minutę.

**Fig. 4.** Correlations between the ratios (of the corresponding components of the classical and corrected methods) and heart rate. Heart rate is expressed in beats per minute.

Wzrost LVMI był skojarzony w materiale autorów ze zmniejszeniem wartości LF, HF i TP, podczas gdy współczynnik LF/HF wykazywał dodatnią korelację z LVMI (tab. 2, 3). Zgodnie z danymi posiadanymi przez autorów, nie obserwowano dotychczas, by mimo ujemnej korelacji z LF i HF wskaźnik masy lewej komory korelował dodatnio z LF/HF. Zarówno LF, jak i HF reprezentują wielkość modulacji rytmu serca pochodzącej z układu nerwowego autonomicznego, przy czym HF odzwierciedla modulację przywspółczulną, natomiast LF zarówno współczulną, jak i przywspółczulną [4, 5]. Współczynnik LF/HF jest powszechnie uznanym wskaźnikiem równowagi współczulno-przywspółczulnej [5]. Nierozstrzygniętą kwestią jest, na ile modulacja nerwowa reprezentuje napięcie układu autonomicznego [28–30]. Wyniki pracy autorów

wskazują, że mimo spadku modulacji współczulnej (LF) i przywspółczulnej (HF) w przebiegu LVH, równowaga w układzie autonomicznym przesuwana się w stronę aktywności układu współczulnego, czego wyznacznikiem jest wzrost LF/HF.

Porównanie chorych z LVH i bez LVH wykazało, że wartości TP, LF i HF w metodzie skorygowanej oraz TP i LF w metodzie klasycznej były znacząco statystycznie większe u chorych bez LVH niż u badanych z LVH (tab. 4). Obniżenie HRV dowodzi dysfunkcji układu autonomicznego, która może odgrywać rolę w zwiększonym ryzyku śmiertelności u chorych z LVH [31]. Petretta i wsp. wykazali, że normalizacja masy lewej komory zwiększa HRV u chorych z nadciśnieniem [10]. Nie wiadomo natomiast, czy powoduje to również zmniejszenie ryzyka śmiertelności.

Chorzy z LVH charakteryzowali się także wyższym BMI niż osoby bez LVH (tab. 4). Huikuri i wsp. zasugerowali, że upośledzenie autonomicznej modulacji rytmu serca w nadciśnieniu jest związane głównie z podwyższeniem ciśnienia tętniczego i otyłością [32]. Jednakże w badaniu autorów BMI nie wykazywał związku z widmem HRV (tab. 3), natomiast ciśnienie tętnicze krwi wiązało się ze współczynnikiem LF/HF (tab. 3).

## Wnioski

1. Nowa, skorygowana analiza HRV wykazała, że LVMI jest niezależnym czynnikiem determinującym wszystkie parametry HRV w nadciśnieniu tętniczym.
2. Wraz ze wzrostem LVMI u chorych na nadciśnienie wykazano postępujący spadek modulacji autonomicznej rytmu serca, przy czym towarzyszyła temu zmiana równowagi współczulno-przywspółczulnej na korzyść aktywności współczulnej.
3. Chorzy z LVH charakteryzowali się niższym HRV i wyższym BMI w porównaniu z chorymi bez LVH.
4. Zaproponowana skorygowana analiza HRV wnosi nowe, niezależne od średniej chwilowej częstotliwości serca, spojrzenie na zmienność rytmu zatokowego.

## Podziękowania

Autorzy są głęboko zobowiązani dr. Krzysztofowi Sacha z Instytutu Fizyki Uniwersytetu Jagiellońskiego za dyskusję fizycznych aspektów oraz pomoc w rozwiązaniu problemów obliczeniowych.

## Streszczenie

### Determinowanie HRV przez LVMI

**Wstęp:** Analiza zmienności rytmu serca (HRV, heart rate variability) jest użytecznym narzędziem do badania przywspółczulnej i współczulnej modulacji rytmu serca. Jednak HRV w dużym stopniu zależy od rytmu serca (HR, heart rate) i prawie zawsze ma większe wartości u chorych z wolnym niż szybkim HR. Aby zlikwidować zależność HRV od HR, autorzy proponują nową, skorygowaną analizę HRV.

**Materiał i metody:** Używając nowej metody, autorzy badają relację między HRV i wskaźnikiem masy lewej komory (LVMI, left ventricular mass index) u 55 chorych z nadciśnieniem tętniczym. Nową metodę autorzy porównują z klasyczną analizą HRV. W skorygowanym i klasycznym widmie HRV określają: całkowitą moc widma (TP, total power), składnik niskiej częstotliwości (LF, low-frequency), składnik wysokiej częstotliwości (HF, high-frequency) oraz współczynnik LF/HF.

**Wyniki:** W obu metodach TP, LF i HF korelują ujemnie z LVMI, natomiast dodatkowo w metodzie skorygowanej współczynnik LF/HF koreluje dodatnio z LVMI. Analiza regresji wielokrotnej ujawnia, że niezależnymi determinantami parametrów widmowych w klasycznej metodzie są: HR i wiek chorego (dla TP, LF), skurczowe ciśnienie tętnicze i LVMI (dla LF/HF). Jednak w skorygowanej analizie LVMI determinuje wszystkie parametry widmowe; LF jest dodatkowo niezależnie związane z okresem trwania nadciśnienia, natomiast LF/HF — z ciśnieniem tętniczym.

**Wnioski:** W metodzie skorygowanej LVMI jest niezależnym determinantem wszystkich parametrów HRV, podczas gdy w klasycznej analizie LVMI determinuje jedynie LF/HF, co sugeruje, że wpływ LVMI na HRV może być ukryty, jeżeli nie zlikwiduje się zależności HRV od HR. Wzrost LVMI wiąże się ze zmniejszeniem HRV i wzrostem współczynnika LF/HF, co wskazuje na postępujący spadek autonomicznej modulacji rytmu serca z przesunięciem równowagi współczulno-przywspółczulnej na korzyść aktywności współczulnej wraz ze wzrostem LVMI w nadciśnieniu tętniczym samoistnym. (Folia Cardiol. 2001; 8: 487–497)

**zmienność rytmu serca, autonomiczny układ nerwowy, nadciśnienie tętnicze**

## Piśmiennictwo

1. Dampney R. Functional organization of central pathways regulating the cardiovascular system. *Physiol. Rev.* 1994; 74: 323–364.
2. Folkow B. Physiological aspects of primary hypertension. *Physiol. Rev.* 1982; 62: 347–504.
3. Laks M.M., Morady F., Swan H.J.C. Myocardial hypertrophy produced by chronic infusion of subhypertensive doses of norepinephrine in the dogs. *Chest* 1973; 64: 75–78.
4. Akselrod S., Gordon D., Ubel F.A., Shannon D.C., Barger A.C., Cohen R.J. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat to beat cardiovascular control. *Science* 1981; 213: 220–222.
5. Task Force: Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation* 1996; 93: 1043–1065.
6. Siché J.P., Longère P., Tremel F., de Gaudemaris R., Comparat V., Mallion J.M. Blood pressure variability during rest and left ventricular hypertrophy in the hypertensive patients. A spectrum analytic approach. *Arch. Mal. Coeur. Vaiss.* 1994; 87: 1023–1027.
7. Kohara K., Hara-Nakamura N., Hiwada K. Left ventricular mass index negatively correlates with heart rate variability in essential hypertension. *Am. J. Hypertens.* 1995; 8: 183–188.
8. Petretta M., Marciano F., Bianchi V., Migaux M.L., Valva G., de Luca N., Salemme L., Bernardino S., Bonaduce D. Power spectral analysis of heart period variability in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. *Am. J. Hypertens.* 1995; 8: 1206–1213.
9. Petretta M., Bianchi V., Marciano F., Themistoclakis S., Canonico V., Sarno D., Iovino G., Bonaduce D.

- Influence of left ventricular hypertrophy on heart period variability in patients with essential hypertension. *J. Hypertens.* 1995; 13: 1299–1306.
10. Petretta M., Bonaduce D., Marciano F., Bianchi V., Valva G., Apicella C., de Luca N., Gisonni P. Effect of 1 year of lisinopril treatment on cardiac autonomic control in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. *Hypertension* 1996; 27: 330–338.
  11. Piccirillo G., Munizzi M.R., Fimognari F.L., Marioglio V. Heart rate variability in hypertensive subjects. *Int. J. Cardiol.* 1996; 53: 291–298.
  12. Perkiömäki J.S., Ikaheimo M.J., Pikkujämsä S.M., Rantala A., Lilja M., Kesäniemi Y.A., Huikuri H.V. Dispersion of the QT interval and autonomic modulation of heart rate in hypertensive men with and without left ventricular hypertrophy. *Hypertension* 1996; 28: 16–21.
  13. Herpin D., Ragot S., Borderon P., Ferrandis J., Siché J.P., Mallion J.M., Demange J. Heart rate and blood pressure variabilities in mild to moderate hypertensive patients — with or without left ventricular hypertrophy. *Arch. Mal. Coeur. Vaiss.* 1996; 89: 1059–1063.
  14. Muiesan M.L., Rizzoni D., Zulli R., Castellano M., Bettoni G., Porteri E., Agabiti Rosei E. Power spectral analysis of the heart rate in hypertensive patients with and without left ventricular hypertrophy: the effect of a left ventricular mass reduction. *J. Hypertens.* 1998; 16: 1641–1650.
  15. 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.
  16. Burgemann T., Andresen D., Voller H., Schroder R. Heart rate variability from Holter monitoring in a normal population. *Comput. Cardiol.* 1991; 17: 337–340.
  17. Van Hoogenhuyze D., Weinstein N., Martin G.J. Reproducibility and relation to mean heart rate of heart rate variability in normal subjects and in patients with congestive heart failure secondary to coronary artery disease. *Am. J. Cardiol.* 1991; 68: 1668–1676.
  18. Shannon D.C., Carley D.W., Benson H. Aging of modulation of heart rate. *Am. J. Physiol.* 1987; 253: H874–877.
  19. 1999 World Health Organization — International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. Guidelines Subcommittee. *J. Hypertens.* 1999; 17: 151–183.
  20. Devereux R.B., Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man: anatomic validation of the method. *Circulation* 1977; 55: 613–618.
  21. Devereux R.B., Casale P.N., Kligfield P., Eisenberg R.R., Miller D., Campo E., Alonso D.R. Performance of primary and derived M-mode echocardiographic measurements for detection of left ventricular hypertrophy in necropsied subjects and in patients with systemic hypertension, mitral regurgitation and dilated cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol.* 1986; 57: 1388–1393.
  22. Furlan R., Guzzetti S., Crivellaro W., Dassi S., Tinelli M., Baselli G., Cerutti S., Lombardi F., Pagani M., Malliani A. Continuous 24-hour assessment of the neural regulation of systemic arterial pressure and RR variabilities in ambulant subjects. *Circulation* 1990; 81: 537–547.
  23. Press W.H., Flannery B.P., Teukolsky S.A., Vetterling W.T. *Numerical Recipes in Fortran.* Cambridge: Cambridge University Press. 1989; 381–453.
  24. Brody T.A. Random-matrix physics: Spectrum and strength fluctuations. *Rev. Mod. Phys.* 1981; 53: 385.
  25. Haake F. Quantum signatures of chaos. Vol. 54 of Springer Series in Sinergetics, Springer, Berlin, 1991.
  26. Bohigas O. Random matrix theories and chaotic dynamics. W: Giannoni M.J., Voros A., Zinn-Justin J. red. *Chaos and Quantum Physics.* 1989 Les Houches Lecture Session L II, North-Holland, Amsterdam 1991; 87.
  27. Janssen M.J., Swenne C.A., de Bie J., Rompelman O., van Bommel J.H. Methods in heart rate variability analysis: which tachogram should we choose? *Comput. Methods Programs Biomed.* 1993; 41: 1–8.
  28. Malik M., Camm J. Components of heart rate variability — what they really mean and what we really measure. *Am. J. Cardiol.* 1993; 72: 821–822.
  29. Pagani M., Montano N., Porta A., Malliani A., Abboud F.M., Birkett C., Somers V.K. Relationship between Spectral components of cardiovascular variabilities and direct measures of muscle sympathetic nerve activity in humans. *Circulation* 1997; 95: 1441–1448.
  30. Van de Borne P., Montano N., Pagani M., Oren R., Somers V.K. Absence of low-frequency variability of sympathetic nerve activity in severe heart failure. *Circulation* 1997; 95: 1449–1454.
  31. Levy D., Garrison R.J., Savage D.D., Kannel W.B., Castelli W.P. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N. Engl. J. Med.* 1990; 322: 1561–1566.
  32. Huikuri H.V., Ylitalo A., Pikkujämsä S.M., Ikaheimo M.J., Airaksinen K.E., Rantala A.O., Lilja M., Kesäniemi Y.A. Heart rate variability in systemic hypertension. *Am. J. Cardiol.* 1996; 77: 1073–1077.