

Turbulencja rytmu serca — nowa, elektrokardiograficzna metoda oceny ryzyka u pacjentów po zawale serca

Przemysław Guzik¹ i Georg Schmidt²

¹Katedra i Klinika Intensywnej Terapii Kardiologicznej
Akademii Medycznej im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

²Klinikum rechts der Isar, 1. Med. Klinik, Monachium, Niemcy

Wstęp

Powszechnie przyjmuje się, że zaburzenia rytmu są najczęstszą przyczyną zgonu u chorych po zawale serca [1–3]. Identyfikacja pacjentów z grupy wysokiego ryzyka jest podstawą zapobiegania niepożądanym zdarzeniom sercowo-naczyniowym, dlatego niezwykle ważne jest wdrożenie odpowiedniego postępowania, które pozwoliłoby wyodrębnić takich chorych. Dla celów rokowniczych u chorych po zawale serca ocenia się wiele różnych parametrów za pomocą elektrokardiogramu (EKG), np. odcinek ST i załamek T, komorowe zaburzenia rytmu, zwłaszcza o złożonym charakterze, zmienność rytmu serca — SDNN (odchylenie standardowe czasu trwania pobudzeń zatokowych), późne potencjały komorowe, czas trwania odstępu QT, dyspersja odstępu QT, zmienność wysokości i kształtu załamka T (*T-wave alternans*). Jednak wartość prognostyczna tych parametrów jest raczej ograniczona [3–12].

Zatem ogromną wartość praktyczną ma opracowanie nowych wskaźników ryzyka, niezależnych od używanych obecnie. W 1999 roku Schmidt i wsp. zaprezentowali nową metodę do oceny ryzyka po zawale serca, nazwaną turbulencją rytmu serca (HRT, *heart rate turbulence*), którą opisują dwa parametry, tj. początek turbulencji (TO, *turbulence onset*) i jej nachylenie (TS, *turbulence slope*) [13].

Turbulencję rytmu serca charakteryzuje odpowiedź węzła zatokowego w postaci zmiany częstotliwości wyładowań po przedwczesnym skurczu komorowym (VPB, *ventricular premature beat*) [13, 14]. U osób po zawale serca z niskim ryzykiem zgonu pojawienie się VPB wywołuje wczesne przyspieszenie, a następnie zwolnienie rytmu serca, czyli odpowiednio skrócenie i wydłużenie czasu trwania kolejnych cykli rytmu zatokowego (odstępy R–R) [13]. U pacjentów z grupy wysokiego ryzyka HRT jest zniesione (ryc. 1).

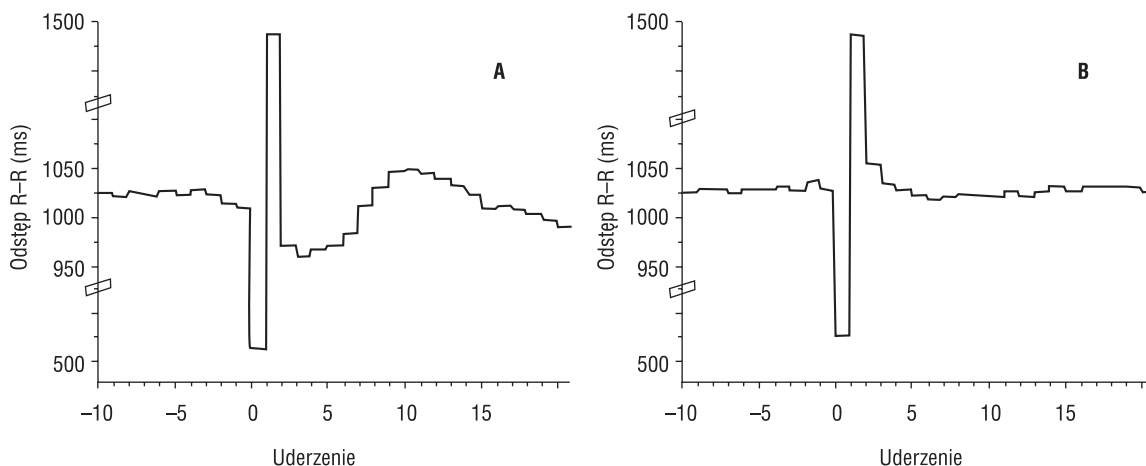
Pomiar turbulencji rytmu serca

Początek turbulencji określa krótkotrwały okres wczesnego przyspieszenia rytmu serca, który z reguły nie trwa dłużej niż 2–4 pobudzeń [13–15] i oblicza się go jako różnicę między średnim czasem trwania dwóch pierwszych pobudzeń zatokowych następujących po skurczu komorowym a średnim czasem trwania dwóch ostatnich pobudzeń poprzedzających VPB, podzieloną przez średni czas trwania dwóch ostatnich pobudzeń poprzedzających VPB. Początek turbulencji jest wyrażany w % (ryc. 2).

$$TO = \frac{(RR_1 + RR_2) - (RR_2 + RR_1)}{(RR_2 + RR_1)} \times 100\%$$

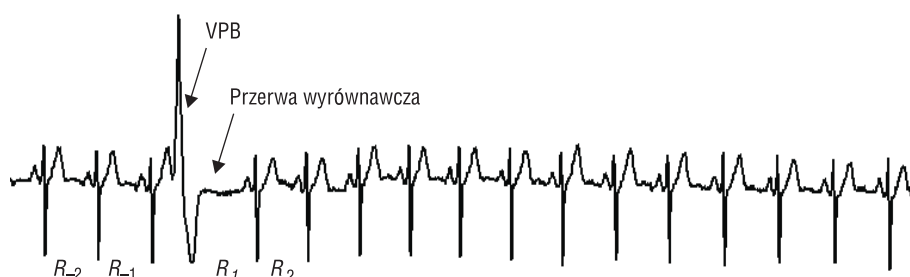
Nachylenie turbulencji mierzy dynamikę zwolnienia rytmu serca w fazie późnej deceleracji [13]. Definiuje się je jako największe dodatnie nachylenie prostej regresji wyznaczonej na dowolnych pięciu kolejnych pobudzeniach rytmu zatokowego spośród pierwszych 20 cykli serca po skurczu komorowym [13, 15]. Jednostką TS jest ms/odstęp R–R (ryc. 3).

Adres do korespondencji: Lek. med. Przemysław Guzik
Katedra i Klinika Intensywnej Terapii Kardiologicznej
Akademia Medyczna im. K. Marcinkowskiego
ul. Przybyszewskiego 49, 60–355 Poznań
Nadesłano: 25.06.2001 r. Przyjęto do druku: 30.08.2001 r.



Ryc. 1. Zachowanie się częstotliwości serca po VPB u osób po zawale serca z niskim (A) oraz wysokim ryzykiem (B) zgonu. U pacjenta z niskim ryzykiem po wczesnym przyspieszeniu rytmu serca, tj. skróceniu odstępów R-R, dochodzi do zwolnienia pracy serca, czyli wydłużenia odstępów R-R. U pacjenta z wysokim ryzykiem nie obserwuje się fazy zwolnienia rytmu serca.

Fig. 1. A. Heart-rate turbulence in a low-risk post-MI patient; **B.** Blunted heart-rate turbulence in a high-risk post-MI patient.



Ryc. 2. Czas trwania pobudzeń rytmu zatokowego poprzedzających przedwczesne pobudzenie komorowe jest określony jako R_{-2} i R_{-1} , natomiast po VPB jako R_1 i R_2 .

Fig. 2. Duration of cardiac cycles preceding VPB are shown as R_{-2} and R_{-1} , whereas sinus beats following VPB are presented as R_1 and R_2 .

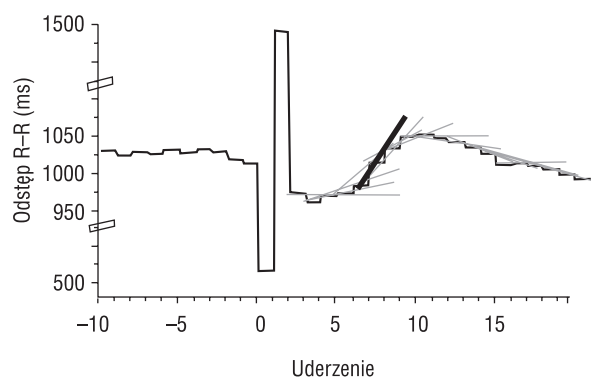
Zarówno dla TO, jak i dla TS obliczono odpowiednie wartości odcięcia w grupie „szkoleniowej”, złożonej ze 100 osób po zawale serca. Za pomocą testu *log-rank* dla wszystkich możliwych progów odcięcia ustalono optymalne wartości na poziomie 0% dla TO oraz 2,5 ms/odstęp R-R dla TS [13, 15].

Ocena prognostyczna turbulencji rytmu serca

Wartość prognostyczną TO i TS przeanalizowano w dwóch dużych i niezależnych populacjach po zawale serca [13]. Byli to pacjenci z programu MPIP (*Multicentre Post-Infarction Program*) oraz z grupy placebo badania EMIAT (*European Myocardial In-*

farction Amiodarone Trial), łącznie około 1200 osób. Analizie poddano 24-godzinne zapisy EKG wykonane metodą Holtera u wszystkich chorych. Oczywiście z analizy wykluczono osoby z migotaniem przedsionków, bez komorowych zaburzeń rytmu oraz ze złymi technicznie 24-godzinnymi zapisami EKG. Mediana czasu obserwacji wynosiła w badaniu MPIP 22 miesiące, a w badaniu EMIAT — 21 miesięcy. W okresie obserwacji w grupie MPIP wystąpiło 75 zgonów, podczas gdy w grupie EMIAT — 87.

W jednoczynnikowej analizie proporcjonalnego narażenia Coxa parametry turbulencji rytmu serca okazały się bardzo dobrymi wskaźnikami prognostycznymi określającymi wystąpienie zgonu. Ich wartość predykcyjna była porównywalna bądź lep-



Ryc. 3. Proste regresji wyznaczone dla wszystkich kolejnych 5 pobudzeń rytmu zatokowego w zbiorze pierwszych 20 pobudzeń R–R po VPB. Prosta regresji o najbardziej stromym przebiegu jest oznaczona grubą czarną linią, pozostałe proste są szare. Jej współczynnik kierunkowy (tangens kąta nachylenia) wyznacza wartość TS.

Fig. 3. Turbulence slope is shown as a regression line with the maximal positive slope (black, thick line) assessed over any sequence of five subsequent RR intervals within the first 20 sinus beats after a VPB. Regression lines which do not have maximal positive slope are shown as grey lines.

sza od innych parametrów, takich jak frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF, *left ventricular ejection fraction*) < 30%, wskaźnik trójkątny zmienności rytmu zatokowego (HRV TI *heart rate variability triangular index*) < 20, obrazujący całodobową HRV, częstotliwość serca > 75/min, obecność komorowych zaburzeń rytmu, wiek > 65 rż. czy przebyty wcześniej zawał serca. Początek turbulencji okazał się najsilniejszym wskaźnikiem prognostycznym w badaniu EMIAT, a drugim z kolei po LVEF wskaźnikiem przewidującym wystąpienie zgonu w badaniu MPIP. W wieloczynnikowym modelu Coxa kombinacja nieprawidłowych TO i TS okazała się najsilniejszym i niezależnym czynnikiem rokowniczym wystąpienia zgonu zarówno w badaniu EMIAT, jak i MPIP — względne narażenie 3,2 (95-procentowy przedział ufności w badaniu EMIAT: 1,8–5,6; $p < 0,0001$; w badaniu MPIP: 1,7–6,0; $p = 0,0002$) [13].

Podobne spostrzeżenia odnotowano na podstawie retrospektywnej analizy innego wielośrodkowego badania — ATRAMI (*Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction*), w którym u 1212 pacjentów po zawale serca pierwotnie oceniano wartość prognostyczną odruchu z baroreceptorów [14, 16]. W badaniu tym wystąpienie TS < 2,5 ms/odstęp R–R okazało się niezależnym czynnikiem rokowniczym dla zgonu w okresie ponad 20-miesięcznej obserwacji [17, 18].

Związek turbulencji rytmu serca z innymi czynnikami prognostycznymi

Niedawno zaprezentowano wyniki innej analizy danych pochodzących z badania ATRAMI, w którym oceniano współzależność między HRT a wrażliwością baroreceptorów (BRS) i HRV określaną za pomocą SDNN (odchylenie standardowe czasu trwania cykli serca) [19]. Stwierdzono obecność słabych, choć istotnych zależności między TO a BRS ($r = -0,34$; $p = 0,01$) lub SDNN ($r = -0,26$; $p = 0,01$) oraz między TS a BRS ($r = 0,44$; $p = 0,01$) lub SDNN ($r = 0,43$; $p = 0,01$). Jednym z ograniczeń tego badania prawdopodobnie jest fakt, że uśrednione wartości TO i TS z całej doby korelują z wartościami BRS, które mierzono podczas krótkotrwałego wlewu fenylefryny [19]. Podobnie, słaby i znamieny związek odnotowano w innych badaniach, w których określano zależność między TO i TS a parametrami krótkotrwałej HRV pNN50 (odsetek kolejnych pobudzeń różniących się między sobą o więcej niż 50 ms) i RMSSD (pierwiastek kwadratowy z różnic między kolejnymi cyklami serca). Współczynnik korelacji liniowej nie przekraczał wartości $r = 0,3$ dla zależności między TO i pNN50 ($p < 0,0001$) oraz dla TS i RMSSD ($p < 0,0001$) [20]. W tych badaniach parametry HRT oraz HRV określano na podstawie uśrednionych całodobowych rejestracji EKG metodą Holtera. Silną wzajemną zależność między TS a odruchem z baroreceptorów zaobserwowano natomiast w innym badaniu [21]. U pacjentów z niewydolnością krążenia oceniano w ciągu 30 min zmiany czasu trwania poszczególnych cykli serca oraz wielkość ciśnienia tętniczego po przedwczesnych skurczach komorowych. Odruch z baroreceptorów mierzono z wykorzystaniem metody *alpha-index* oraz parametru *BSalpha*. Współczynnik korelacji *BSalpha* i TS wynosił $r = 0,70$ ($p < 0,0001$)!

Związek turbulencji rytmu serca z odruchem z baroreceptorów i autonomicznym układem nerwowym

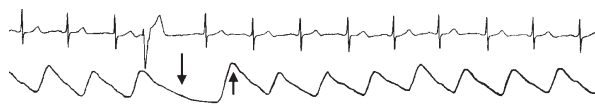
Wszystkie wymienione wyżej parametry, tj. BRS, *BSalpha*, pNN50 oraz RMSSD są wskaźnikami modulującego wpływu przywspółczulnego układu nerwowego na rytm serca, więc prawdopodobnie HRT pozostaje również pod kontrolą składowej przywspółczulnej autonomicznego układu nerwowego. Przypuszczenia te potwierdzono niedawno w badaniach fizjologicznych, w których nerw błędny zablokowano atropiną [22]. Podanie atropiny nie wpłynęło na zmiany ciśnienia tętniczego po wystymulowanych elektrofizjologicznie pobudzeniach komorowych, powodowa-

ło zaś znaczne ograniczenie zjawiska turbulencji rytmu serca! W innych badaniach stworzono model fizjologiczny naśladujący odruch z baroreceptorów [23]. Osłabienie odruchu z baroreceptorów poprzez zastosowanie blokady receptorów β_1 -adrenergicznych wiązało się również ze zmniejszeniem turbulencji po przedwczesnym skurczu komorowym.

W ciągu doby dochodzi do nieustannej zmiany równowagi współczulno-przywspółczulnej, w nocy przeważa napięcie przywspółczulnej części autonomicznego układu nerwowego, a w ciągu dnia części współczulnej. Zauważono, że u młodych, zdrowych osób HRT jest silniej wyrażona w czasie snu [24]. Napięcie nerwu błędnego ma podstawowe znaczenie w kontroli rytmu serca poprzez bezpośredni wpływ na czynność bodźcotwórczą węzła zatokowego oraz przewodzenie w węzle przedsionkowo-komorowym [25, 26]. Dlatego nie dziwi silna zależność parametrów HRT od rytmu serca poprzedzającego wystąpienie VPB wywołującego zjawisko turbulencji [27–29]. Kolejnymi przesłankami potwierdzającymi wpływ autonomicznego układu nerwowego na HRT są doniesienia o osłabieniu lub zniesieniu HRT u pacjentów z cukrzycą i u chorych z niewydolnością krążenia, czyli w stanach, w których dochodzi do zaburzenia czynności autonomicznego układu nerwowego [21, 30–33].

Dotychczas nie poznano do końca mechanizmów odpowiedzialnych za powstawanie HRT po przedwczesnym skurczu komorowym. Wiele przesłanek wskazuje, że HRT ma silny związek z napięciem nerwu błędnego i jest wywołana odruchem z baroreceptorów w odpowiedzi na chwilowe zmiany ciśnienia tętniczego. Podczas jednoczesnego monitorowania rytmu serca oraz fali ciśnienia tętniczego zaobserwowano, że w okresie przerwy po VPB dochodziło do krótkotrwałego spadku ciśnienia tętniczego, zarówno skurczowego, jak i rozkurczowego (ryc. 4). Nagły spadek ciśnienia tętniczego powoduje odciążenie baroreceptorów, przyczyniając się do osłabienia hamującego wpływu nerwu błędnego na serce. Chwilowe zmniejszenie wpływu przywspółczulnej części autonomicznego układu nerwowego na serce doprowadza do wczesnego przyspieszenia rytmu serca natychmiast po VPB [14]. Okres przerwy wyrównawczej po VPB wiąże się z wydłużeniem czasu napełniania lewej komory serca, a ostatecznie ze zwiększeniem objętości wyrzutowej i chwilowym wzrostem ciśnienia tętniczego. Dochodzi więc do obciążenia baroreceptorów, które odruchowo zwiększają napięcie nerwu błędnego i powodują zwolnienie rytmu serca po fazie wczesnej akceleracji [14, 21].

Powyższe rozważania wskazują, że HRT po VPB może charakteryzować czynność baroreceptorów oraz



Ryc. 4. Jednoczesny zapis EKG oraz fali ciśnienia tętniczego w okresie wystąpienia VPB. W czasie przerwy wyrównawczej po VPB dochodzi do spadku ciśnienia (strzałka skierowana grotem w dół). Po skurczu serca wywołanym przez pierwsze pobudzenie zatokowe po VPB wzrasta ciśnienie tętnicze i wysokość fali tętna (strzałka skierowana grotem do góry).

Fig. 4. Simultaneous recording of ECG and blood pressure wave before, during and after VPB. An arrow directed downward shows a drop in blood pressure during compensatory pause whereas an upward arrowhead indicates blood pressure overshoot after the first sinus beat following VPB.

odpowieź serca na wpływ przywspółczulnej składowej autonomicznego układu nerwowego [14, 21–23]. Czas opóźnienia reakcji serca na pobudzenie przywspółczulne wynosi ok. 450–700 ms, co sprawia, że serce może odpowiedzieć natychmiast, z uderzenia na uderzenie, na zmiany napięcia nerwu błędnego [35–37]. Natomiast pobudzenie współczulne wywołuje dodatnie działanie chronotropowe najwcześniej po 5 s, a największy efekt notuje się po około 20–30 s [36, 37].

Wartość kliniczna turbulencji rytmu serca

Turbulencja rytmu serca jest nową i prostą metodą elektrokardiograficzną, pozwalającą ocenić ryzyko nagłego zgonu, a zwłaszcza zgonu w mechanizmie arytmii u pacjentów po zawale serca [34, 38]. Co ciekawe, wydaje się, że zastosowanie leczenia trombolitycznego w ostrym zawale serca, a β -blokerów, amiodaronu i inhibitorów ACE w terapii pozawałowej nie osłabia wartości prognostycznej HRT [34, 39]. Ponadto, ocena HRT może okazać się pomocna w doborze pacjentów do leczenia skojarzonego blokerami receptorów β -adrenergicznych z amiodaronem lub do oceny przewidywania wystąpienia groźnych tachyarytmii komorowych u pacjentów z wszczepionym kardiowerterem-defibrylatorem [40–42]. Leki zmniejszające ryzyko zgonu mogą poprawiać wartość parametrów HRT, co zauważono w grupie chorych z niewydolnością krążenia, którzy otrzymywali inhibitory konwertazy angiotensyny [43]. Poza lekami na wartość HRT wpływa m.in. wiek, LVEF, stopień zaawansowania niewydolności krążenia, cukrzyca, a także liczba VPB w ciągu doby [44].

W porównaniu z innymi uznanymi wskaźnikami prognostycznymi stosowanymi po zawale serca lub w przewlekłej niewydolności krążenia ocena HRT cechuje się wartością predykcyjną podobną lub wyższą niż obniżona LVEF, SDNN, HRV TI, BRS, częstotliwość serca > 75/min czy też występowanie arytmii komorowych podczas rejestracji holterowskiej [13, 14, 17, 18, 20, 32–34, 38–40, 45–47]. Wysoką wartość prognostyczną HRT obserwowano zarówno w analizie jedno-, jak i wieloczynnikowej dostosowanej m.in. do wieku, cukrzycy czy przebytego wcześniej zawału serca [13, 14, 47]. Ponadto, wartość prognostyczna HRT sumuje się z wartością prognostyczną nieprawidłowej frakcji wyrzutowej, SDNN, BRS, średniej dobowej częstotliwości serca [14, 45, 46].

Analizę HRT przeprowadzono na podstawie kilku badań wielośrodkowych, takich jak MPIP, EMIAT i ATRAMI oraz danych własnych grupy Schmidta [13, 14, 17, 18, 47]. Dotąd przydatność prognostyczną HRT oceniono łącznie w grupie ponad 3500 chorych po zawale serca. W grupie Schmidta 90% z ponad 1400 osób poddano angioplastyce tętnic wieńcowych z założeniem stentu lub bez niego [47]. Nieprawidłowa wartość HRT u tych pacjentów wiązała się z niemal 6-krotnie zwiększonym narażeniem (*relative hazard* 5,7; 2,8–11,8; $p < 0,0001$) na wystąpienie zgonu lub zagrażających życiu komorowych zaburzeń rytmu.

Ograniczenia metody

Pomiar HRT można wykorzystać tylko u osób z dominującym rytmem zatokowym, natomiast nie można go zastosować w grupie chorych z migotaniem przedsionków i ze stałym rytmem ze sztucznego rozrusznika serca. Ponadto, do określenia HRT niezbędna jest obecność przedwczesnych pobudzeń komorowych. Jednak wydaje się, że ich brak jest związany raczej z dobrym rokowaniem [13].

Podsumowanie

Określenie HRT jest prostą i tanią metodą, która pozwala zidentyfikować pacjentów ze zwiększonym ryzykiem zatrzymania krążenia i komorowych tachyarytmii. Pomimo przeprowadzonych dotąd analiz, głównie o charakterze retrospektywnym, wydaje się, że przydatność tej metody jest niepodważalna, tym bardziej, że HRT określa się w sposób całkowicie nieinwazyjny, przy okazji rutynowej ambulatoryjnej rejestracji EKG metodą Holtera. Poza omawianymi aspektami rokowniczymi ocena HRT jest atrakcyjna ze względów naukowych, ponieważ nie wyjaśniono działania wszystkich mechanizmów odpowiedzialnych za jej powstanie.

Więcej informacji o HRT, program pozwalający na analizę HRT z zapisów holterowskich (bezpłatny dla celów naukowych) oraz aktualne piśmiennictwo można znaleźć pod adresem: <http://www.h-r-t.com> lub <http://www.heart-rate-turbulence.com> (serwis ten od wiosny bieżącego roku jest dostępny w wersji polskojęzycznej).

Piśmiennictwo

- Greene H.L., Richardson D.W., Barker A.H., Roden D.M., Capone R.J., Echt D.S. i wsp. the CAPS Investigators. Classification of deaths after myocardial infarction as arrhythmic or nonarrhythmic (the Cardiac Arrhythmic Pilot Study). *Am. J. Cardiol.* 1989; 63: 1–6.
- Crawford M.H., Bernstein S.J., Deedwania P.C., DiMarco J.P., Ferrick K. J., Garson A. i wsp. ACC/AHA guidelines for ambulatory electrocardiography: Executive summary and recommendations. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (Committee to revise the guidelines for ambulatory electrocardiography) developed in collaboration with the North American Society for Pacing and Electrophysiology. *Circulation* 1999; 100: 886–893.
- Hartikainen J. E. K., Malik M., Staunton A., Poloniecki J., Camm A.J. Distinction between arrhythmic and nonarrhythmic death after acute myocardial infarction based on heart rate variability, signal-averaged electrocardiogram, ventricular arrhythmias and left ventricular ejection fraction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1996; 28: 296–304.
- Redwood S.R., Odemuyiwa O., Hnatkova K., Stauton A., Poloniecki J., Camm A.J. i wsp. Selection of dichotomy limits for multifactorial prediction of arrhythmic events and mortality in survivors of acute myocardial infarction. *Eur. Heart J.* 1997; 18: 1278–1287.
- Macfarlane P.W. Renaissance in electrocardiography. *Lancet* 1999; 353: 1377–1379.
- Kleiger R.E., Miller J.P., Bigger J.T., Moss A.J. and the Multicenter Post-Infarction Research Group. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 1987; 59: 256–262.
- Moss A.J., Davis H.T., De Camella J., Bayer L.W. Ventricular ectopic beats and their relationship to sudden and nonsudden cardiac death after myocardial infarction. *Circulation* 1979; 60: 998–1003.
- Simson M.B. Use of signals in the terminal QRS complex to identify patients with ventricular tachycardia after myocardial infarction. *Circulation* 1981; 64: 235–242.
- Farrell T.G., Bashir Y., Cripps T., Malik M., Poloniecki J., Bennet E.D. i wsp. Risk stratification for ar-

- rhythmic events in post infarction patients based on heart rate variability, ambulatory electrocardiographic variables and signal averaged electrocardiogram. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1991; 18: 687–697.
10. Verrier R.L., Zareba W. T-wave alternans monitoring to assess risk for ventricular tachycardia and fibrillation. W: Moss A.J. red. *Noninvasive electracardiology. Clinical aspects of Holter monitoring.* W. B. Saunders Company Ltd. London, 1996; 25: 445–464.
 11. Breithardt G., Cain M.E., El-Sherif N. i wsp. Standards for analysis of ventricular late potentials using high resolution or signal-averaged electrocardiography: a statement by a Task Force Committee between the European Society of Cardiology, the American Heart Association and the American College of Cardiology. *Eur. Heart J.* 1991; 12: 473–480.
 12. Zabel M., Klingenhoben T., Franz M.R., Hohnloser S.H. Assessment of QT dispersion for prediction of mortality or arrhythmic events after myocardial infarction. Results of a prospective, long-term follow-up study. *Circulation* 1998; 97: 2543–2550.
 13. Schmidt G., Malik M., Barthel P., Schneider R., Ulm K., Rolnitzky L. i wsp. Heart-rate turbulence after ventricular premature beats as a predictor of mortality after acute myocardial infarction. *Lancet* 1999; 9162; 1390–1396.
 14. Malik M., Wichterle D., Schmidt G. Heart-rate turbulence. *G. Ital. Cardiol.* 1999; 29 (supl. 5): 65–69.
 15. Schneider R., Barthel P., Schmidt G. Methods for the assessment of heart rate turbulence in Holter-ECGs. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1999; 33 (supl. A): 351A (streszczenie).
 16. La Rovere M., Bigger J.T., Marcus F.I., Mortara A., Schwartz P.J. for the ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. *Lancet* 1998; 351: 478–484.
 17. Ghuran A., Reid F., Gang Y., Schmidt G., La Rovere M., Schwartz P.J. i wsp. Heart-rate turbulence as a predictor of cardiac mortality in the ATRAMI study. *Eur. Heart J.* 2000; 21 (supl.): 474 (streszczenie).
 18. Ghuran A., Reid F., La Rovere M.T., Schwartz P.J., Schmidt G., Bigger J.T. i wsp. Heart rate turbulence and cardiac mortality in the autonomic tone and reflexes after myocardial infarction (ATRAMI) Study. *Circulation* 2000; 102 (supl. II-106); 505 (streszczenie).
 19. Ghuran A., Schmidt G., La Rovere M., Schwartz P.J., Bigger J.T., Camm A.J. i wsp. Pythophysologic correlate of heart rate turbulence and baroreceptor reflex sensitivity from the ATRAMI study. *Eur. Heart J.* 2000; 21; (supl.): 333 (streszczenie).
 20. Yap Y.G., Camm A.J., Schmidt G., Malik M. Heart-rate turbulence predicts arrhythmic mortality in post-miocardial infarction patients with left ventricular dysfunction — EMIAT substudy. *Eur. Heart J.* 2000; 21 (supl.): 332 (streszczenie).
 21. Davies L.C., Francis D.P., Ponikowski P., Piepoli M.F., Coats A.J. Relation of heart rate and blood pressure turbulence following premature ventricular complexes to baroreflex sensitivity in chronic congestive heart failure. *Am. J. Cardiol.* 2001; 87: 737–742.
 22. Guettler N., Vukajlovic D., Berkowitsch A., Schulte B., Erdogan A., Carlsson J. i wsp. Effect of vagus blockade with atropine on heart-rate turbulence. *PACE* 2001; 24 (cz. II): 625 (streszczenie).
 23. Mrowka R., Persson P.B., Theres H., Patzak A. Blunted arterial baroreflex causes „pathological” heart rate turbulence. *Am. J. Physiol. Regulatory Integrative Comp. Physiol.* 2000; 279: R1171–R1175.
 24. Guzik P., Węgrzynowski A., Rzetecka K., Ghuran A., Wykretowicz A., Schmidt G. i wsp. Diurnal variation of heart rate turbulence in healthy subjects. *Folia Cardiol.* 2001; 8: 46 (streszczenie).
 25. Keselbrener L., Akselrod S. Autonomic responses to blockades and provocations. W: Malik M. red. *Clinical guide to cardiac autonomic tests.* Kluwer Academic Publishers, London, 1998; 5: 101–148.
 26. Wiedmeier T. Cardiac and circulatory physiology. W: Nosek T.M. red. *Essential of human physiology. Integrated Medical Curriculum* 1999; 3: <http://imc.gsm.com>
 27. Schmidt G., Bauer A., Schneider R., Barthel P., Malik M., Camm A.J. i wsp. Heart rate turbulence: impact of coupling interval and preceding sinus interval. *Eur. Heart J.* 2000; 21; (supl.): 552 (streszczenie).
 28. Bauer A. Einfluß von Kopplungsintervall und Herzfrequenz auf die Heart Rate Turbulence. (Impact of coupling interval and heart rate on heart rate turbulence) Technische Universität München, Fakultät für Medizin, Monachium, Niemcy, 2000.
 29. Guzik P., Ghuran A., Węgrzynowski A., Rzetecka K., Wykretowicz A., Wysocki H. Heart rate turbulence triggered by ventricular premature beat depends on the preceding sinus rhythm, coupling interval and compensatory pause duration. *Folia Cardiol.* 2001; 8: 38 (streszczenie).
 30. Barthel P., Schmidt G., Schneider R., Ulm K., Malik M., Schömig A. Heart rate turbulence in patients with and without autonomic dysfunction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1999; 33 (supl. A): 136A (streszczenie).
 31. Barthel P., Schmidt G., Röck A., Schneider R., Malik M., Camm A.J. i wsp. Decreased heart rate turbulence in patients with diabetes mellitus. *Eur. Heart J.* 2000; 21 (supl.): 551 (streszczenie).
 32. Barthel P., Schmidt G., Malik M., Schneider R., Hierl A., Camm A.J. i wsp. Heart rate turbulence in post-mi patients with and without diabetes. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000; 35 (supl. A): 144A (streszczenie).

33. Morley-Davies A., Dargie H.J., Cobbe S.M., Schneider R., Schmidt G. Heart rate turbulence: a novel Holter derived measure and mortality in chronic heart failure. *Eur. Heart J.* 2000; 21 (supl.): 408 (streszczenie).
34. Yap Y.G., Camm A.J., Schmidt G., Malik M. Novel heart rate turbulence predicts arrhythmic mortality in postmyocardial infarction patients with left ventricular dysfunction — EMIAT substudy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001; 37 (supl. A): 1173-111 (streszczenie).
35. Shepherd J.T., Vanhoutte P.M. The sensory systems involved in cardiovascular regulation. W: Branderburg R.O. red. *Cardiology: Fundamentals and Practice.* Year Book Medical Publishers, Inc. Chicago 1987; 7: 164–182.
36. Borst C.W., Wieling, J.F., van Brederode M. i wsp. Mechanisms of initial heart rate response to postural change. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 1982; 243: H676–H681.
37. Hainsworth R. Physiology of the cardiac autonomic system. W: Malik M. red. *Clinical guide to cardiac autonomic tests.* Kluwer Academic Publishers, London 1998; 1: 3–28.
38. Ghuran A., Reid F., Savelieva I., La Rovere M.T., Schmidt G., Bigger J.T. i wsp. Heart rate turbulence as a predictor of cardiac death and non fatal cardiac arrest in the autonomic tone and reflexes after myocardial infarction (ATRAMI) study. *PACE* 2001; 24 (cz. II); 581 (streszczenie).
39. Barthel P., Malik M., Schneider R., Schmidt G. Heart rate turbulence in patients on and off β -blockers. *Circulation* 2000; 102 (supl.): II-684, 3308 (streszczenie).
40. Schmidt G., Barthel P., Schneider R., Schömig A., Camm A.J., Malik M. EMIAT substudy: prediction of the efficacy of amiodarone by heart rate turbulence. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001; 37 (supl. A): 865-1 (streszczenie).
41. Berkowitsch A., Guettler N., Schulte B., Erdogan A., Carlsson J., Neuzner J. i wsp. Heart-rate turbulence slope after paced premature ventricular beats as a predictor for the recurrence of ventricular tachyarrhythmias: a study in defibrillator patients. *Circulation* 2000; 102 (supl.): II-525, 2554 (streszczenie).
42. Lubińska A., Wysocka B., Lewicka-Nowak E., Kempa M., Królak T., Świątecka G. Turbulencja rytmu serca u pacjentów z wszczepionym kardiowerterem-defibrylatorem serca. *Folia Cardiol.* 2001; 8: 36 (streszczenie).
43. Chowdhary S., Ozman F., Ng G. A., Vaile J., Townend J. Effects of quinapril and candesartan on „heart rate turbulence” in heart failure. *PACE* 2000; 23 (cz. II): 643 (streszczenie).
44. Yap Y.G., Camm A.J., Schmidt G., Malik M. Heart rate turbulence is influenced by heart rate, age, LVEF, NYHA class, diabetes, drugs and frequency of ventricular extopics in patients after acute myocardial infarction—EMIAT substudy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001; 37 (supl. A): 1010-203 (streszczenie).
45. Malik M., Schmidt G., Barthel P., Schneider R., La Rovere M.T., Bigger J. T. i wsp. Heart rate turbulence is a post-infarction mortality predictor which is independent of and additive to other recognised risk factors. *PACE* 1999; 22 (cz. II): 741 (streszczenie).
46. Ghuran A., Reid F., Savelieva I., La Rovere M.T., Schmidt G., Bigger J.T. i wsp. A global index of cardiac autonomic status and reflexes. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001; 37 (supl. A): 865-2 (streszczenie).
47. Barthel P., Ulm K., Schneider R., Bauer A., Hierl A., Schömig A. i wsp. Role of risk stratifiers in postinfarction patients with acute PTCA/stenting. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001; 37 (supl. A): 1010-210 (streszczenie).