

Wpływ autonomicznego układu nerwowego na występowanie komorowych zaburzeń rytmu serca u dzieci z wypadaniem płatków zastawki dwudzielnej

Waldemar Bobkowski, Aldona Siwińska, Jacek Zachwieja,
Agnieszka Nowak i Janusz Maciejewski

Klinika Kardiologii Dziecięcej, Akademia Medyczna im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

Relationship between spectral parameters of heart rate variability and ventricular arrhythmias in children with mitral valve prolapse

Background: *The aim of the study was to estimate the relationship between frequency domain heart rate variability (HRV) parameters and prevalence of ventricular arrhythmias (VA) in children with mitral valve prolapse (MVP).*

Material and methods: *151 children with MVP (mean age 12.2 ± 3.1 years, range 5–18 years) underwent a full clinical examination, echocardiography examination, standard resting electrocardiography and 24-hour ambulatory Holter monitoring. Frequency HRV was calculated in terms of low (LF), high (HF) frequency components and the LF/HF ratio during daytime and night-time separately. LF and HF were also measured in normalized units.*

Results: *Ventricular arrhythmias were recorded in 42% children with MVP. 29 (19%) of the MVP patients manifested infrequent ventricular premature complexes (VPCs), 12 (8%) frequent VPCs, 13 (9%) multiform VPCs, 6 (4%) couplets of VPCs and 3 (2%) had runs of nonsustained VT. Patients with MVP and VA had a significantly lower value of normalized HF (night: $p < 0.008$; daytime: $p < 0.005$), and a significantly higher LF (night: $p < 0.02$; daytime: $p < 0.03$) and normalized LF (night: $p < 0.004$; daytime: $p < 0.004$) values and a higher LF/HF ratio (night: $p < 0.03$; daytime: $p < 0.02$) as compared with those without VA. There was a significant relationship between the degree of VA according to the Lown classification in MVP patients and the value of normalized HF (daytime, $p < 0.05$) and normalized LF (night and daytime, $p < 0.05$) parameters.*

Conclusions: *Alteration in sympathovagal balance with sympathetic predominance and reduced vagal tone is associated with increased prevalence of VA and the higher degree of VA according to the Lown classification in children with MVP. (Folia Cardiol. 2003; 10: 373–379)*
children, heart rate variability, mitral valve prolapse, ventricular arrhythmias

Wstęp

Adres do korespondencji: Dr med. Waldemar Bobkowski
Klinika Kardiologii Dziecięcej
Akademia Medyczna im. K. Marcinkowskiego
ul. Szpitalna 27/33, 60–572 Poznań

Nadesłano: 18.12.2002 r. Przyjęto do druku: 26.03.2003 r.

Pierwotne wypadanie płatków zastawki dwudzielnej (MVP, *mitral valve prolapse*) jest najczęściej rozpoznawaną wadą serca u dzieci [1, 2]. Jednym z najczęstszych powikłań u dzieci z MVP są komorowe zaburzenia rytmu serca, które rejestruje się

u około 40% badanych [3, 4]. Wzrost aktywności układu współczulnego odgrywa istotną rolę w patogenezie komorowych zaburzeń rytmu [5]. Analiza zmienności rytmu zatokowego (HRV, *heart rate variability*) jest wartościową metodą oceny czynności autonomicznego układu nerwowego, a także istotnym wskaźnikiem prognostycznym m.in. u chorych z kardiomiopatią rozstrzeniową i po zawale serca [6–8]. Zaburzenia współzależności obu typów modulacji wegetatywnej na korzyść układu współczulnego, na podstawie analizy HRV, wykazano m.in. u dorosłych chorych z „idiopatycznym” częstoskurczem komorowym [9, 10] oraz u chorych z kardiomiopatią przerostową, u których zarejestrowano nieutrwalony częstoskurcz komorowy [11]. W piśmiennictwie brak jest danych dokumentujących wpływ autonomicznego układu nerwowego (oceniającego na podstawie analizy HRV) na występowanie komorowych zaburzeń rytmu serca u chorych z MVP.

Celem pracy była obserwacja wpływu aktywności autonomicznego układu nerwowego, ocenianej na podstawie analizy częstotliwościowej HRV, na występowanie i stopień nasilenia komorowych zaburzeń rytmu serca u dzieci z MVP.

Materiał i metody

Badaniami objęto 151 dzieci z MVP (117 dziewcząt, 34 chłopców) w wieku 5–18 lat (średni $12,2 \pm 3,1$ roku). Wstępne rozpoznanie MVP na podstawie badania przedmiotowego (klik śródskurczowy lub klik i szmer skurczowy nad koniuszkiem serca) potwierdzono w badaniu echokardiograficznym (2D, TM, Doppler). Do badań nie kwalifikowano dzieci z zespołem Marfana, innymi towarzyszącymi wadami serca, kardiomiopatiami oraz schorzeniami ogólnoustrojowymi i miejscowymi, mogącymi wpływać na układ krążenia, modulację współczulno-przywspółczulną i stan gospodarki wodno-elektrolitowej. U żadnego dziecka w obrazie echokardiograficznym nie stwierdzono wykładników arytmogenicznej dysplazji prawej komory. Przed kwalifikacją do badań dzieci nie zażywały żadnych leków nasercowych. U wszystkich wykonano badanie kliniczne, standardowe spoczynkowe badanie EKG, badanie echokardiograficzne oraz 24-godzinne ambulatoryjne monitorowanie EKG. Komorowe zaburzenia rytmu oceniano zgodnie z klasyfikacją Lowna. Za częstoskurcz komorowy uznawano 3 lub więcej kolejnych pobudzeń komorowych o częstości powyżej 120/min.

Analizę częstotliwościową HRV przeprowadzono na podstawie 24-godzinnego ambulatoryjnego monitorowania EKG. Wstępem do analizy HRV była

dokładna identyfikacja odstępów RR zapisu EKG z precyzyjnym oznakowaniem wierzchołka kolejnych załamek R oraz eliminacją artefaktów i pobudzeń pozazatokowych. Analizę częstotliwościową HRV wykonano za pomocą szybkiej transformacji Fouriera z wybranych 5-minutowych zapisów rytmu zatokowego w ciągu dnia w pozycji leżącej po 20-minutowym odpoczynku, pomiędzy godziną 08.00 i 09.00, oraz w nocy, pomiędzy godziną 01.00 i 02.00. Oceniano:

1. całkowitą moc widma (TP, *total power*);
2. składową mocy bardzo niskich częstotliwości (VLF, *very low frequency*; pasmo $< 0,04$ Hz);
3. składową mocy niskich częstotliwości (LF, *low frequency*; pasmo $0,04–0,15$ Hz) — odwzorowującą zmienność modulowaną przez układ współczulny, zwłaszcza gdy jest znormalizowana;
4. składową wysokich częstotliwości (HF, *high frequency*; $0,15–0,4$ Hz, odwzorowującą zmienność modulowaną przez układ przywspółczulny);
5. stosunek LF/HF (odwzorowujący współzależność obu typów modulacji wegetatywnej) [8].

Całkowitą moc widma HRV wyliczono jako różnicę wartości TP podawanej przez komputer i wartości mocy zawartej w przedziale ultra-niskich częstotliwości (ULF, *ultra low frequency*; pasmo $< 0,003$ Hz). Wartość ULF traktowano, zgodnie z zaleceniami, jako artefakt, gdyż przedział 5-minutowy jest zbyt krótki, aby wiarygodnie zmierzyć składową ULF. Wszystkie składowe analizy częstotliwościowej zmienności rytmu zatokowego wyrażono w jednostkach mocy widma (ms^2). Wskaźnik TP i VLF wykorzystano do wyrażenia względnej mocy widma w zakresie LF i HF w jednostkach znormalizowanych (NU, *normalized units*) według wzorów [12]:

$$\text{LF [NU]} = \frac{\text{LF}}{\text{TP} - \text{VLF}} \times 100$$

$$\text{HF [NU]} = \frac{\text{HF}}{\text{TP} - \text{VLF}} \times 100$$

Analiza statystyczna

Wszystkie obliczenia statystyczne wykonano z wykorzystaniem programu Statistica. Zmienne ciągle przedstawiono jako wartość średnią \pm odchylenie standardowe. Znamienność różnic między średnimi sprawdzano za pomocą testu *t*-Studenta i analizy wariancji. Analizę zależności między wartościami parametrów analizy częstotliwościowej HRV a stopniem nasilenia komorowych zaburzeń rytmu serca przeprowadzono, korzystając z analizy wariancji. Za poziom istotności przyjęto 0,05.

Tabela 1. Wartości parametrów częstotliwościowych zmienności rytmu zatokowego u dzieci z MVP i komorowymi zaburzeniami rytmu (MVP + VA) oraz u dzieci z MVP bez arytmii komorowej (MVP)**Table 1.** Values of frequency domain heart rate variability parameters in patients with (MVP + VA) and without (MVP) ventricular arrhythmias

Parametr	Grupa badana		p
	MVP + VA	MVP	
	Dzień		
LF [ms ²]	1302 ± 879	1006 ± 677	< 0,03
LF [NU]	74 ± 11	68 ± 13	< 0,005
HF [ms ²]	433 ± 304	499 ± 459	NS
HF [NU]	26 ± 11	32 ± 13	< 0,005
LF/HF	3,6 ± 1,9	2,9 ± 1,9	< 0,02
	Noc		
LF [ms ²]	1145 ± 798	855 ± 587	< 0,02
LF [NU]	57 ± 16	48 ± 17	< 0,004
HF [ms ²]	909 ± 845	1038 ± 898	NS
HF [NU]	43 ± 16	52 ± 21	< 0,008
LF/HF	1,6 ± 0,9	1,3 ± 1,0	< 0,03

LF (*low frequency power*) — moc widma w zakresie niskich częstotliwości; HF (*high frequency power*) — moc widma w zakresie wysokich częstotliwości; NU (*normalized units*) — jednostki znormalizowane

Wyniki

U wszystkich dzieci z grup badanej i kontrolnej rytmem podstawowym serca był rytm zatokowy. Komorowe zaburzenia rytmu zarejestrowano u 63 (41,7%) dzieci z MVP. Nieliczne jednokształtne pobudzenia przedwczesne komorowe (VPCs, *ventricular premature complexes*) — w klasie 1 według Lowna — stwierdzono u 29 chorych (19,2%), liczne jednokształtne VPCs (Lown 2) — u 12 (7,9%), różnokształtne VPCs (Lown 3) — u 13 (8,6%), pary VPCs (Lown 4a) — u 6 (4%) i nieutralony częstoskurcz komorowy (Lown 4b) — u 3 (2%) chorych. Dzieci z MVP z arytmia komorową były istotnie starsze w porównaniu z tymi, u których komorowych zaburzeń rytmu nie zarejestrowano ($13,1 \pm 2,4$ vs. $11,5 \pm 3,4$ roku; $p < 0,002$).

W badaniu echokardiograficznym u 6 (4%) dzieci nie stwierdzono niedomykalności mitralnej (MI, *mitral insufficiency*); MI I stopnia występowała u 56 badanych (37%), II stopnia — u 73 (48%) i III stopnia — u 16 (11%) chorych. U żadnego dziecka nie stwierdzono niedomykalności mitralnej IV stopnia. Nie zanotowano zależności pomiędzy obecnością komorowych zaburzeń rytmu serca a stopniem nasilenia niedomykalności mitralnej u chorych z MVP.

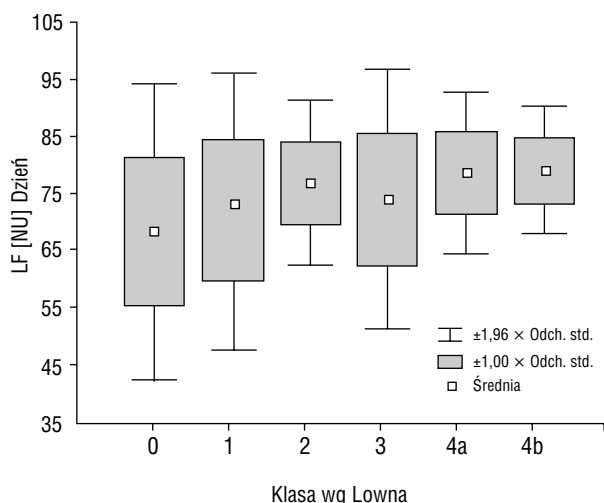
U dzieci z MVP z towarzyszącymi komorowymi zaburzeniami rytmu serca zaobserwowano w ciągu dnia i w nocy istotnie niższe wartości względnej mocy widma w zakresie HF, wyrażonej w jednostkach znormalizowanych, oraz istotnie

wyższe wartości bezwzględne i znormalizowane mocy widma w zakresie LF oraz stosunku LF/HF w porównaniu z chorymi, u których arytmii komorowej nie zarejestrowano (tab. 1).

Wykazano istotną zależność pomiędzy stopniem nasilenia komorowych zaburzeń rytmu serca, ocenianym według klasyfikacji Lowna, a znormalizowaną wartością mocy widma w zakresie LF (w dzień i w nocy; $p < 0,05$) (ryc. 1 i 2) oraz znormalizowaną wartością mocy widma w zakresie HF (w dzień; $p < 0,05$) (ryc. 3).

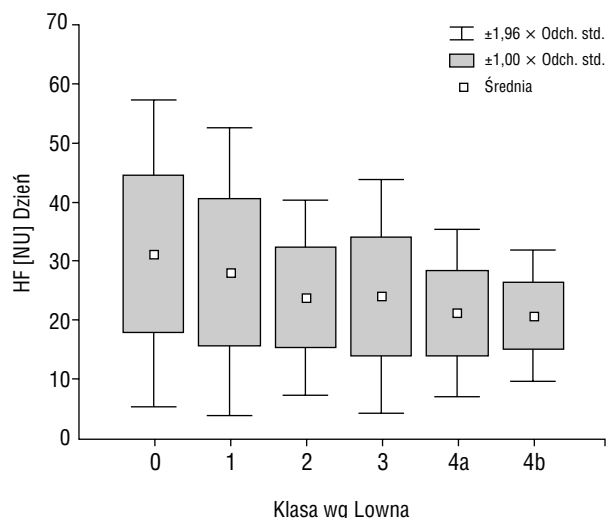
Dyskusja

Powikłania MVP narastają z wiekiem, dlatego powikłania zatorowo-zakrzepowe oraz istotną hemodynamicznie niedomykalność zastawki dwudzielnej obserwuje się głównie u dorosłych chorych [13–15]. Jednym z najczęstszych powikłań MVP u dzieci i młodzieży są komorowe zaburzenia rytmu serca. Niniejsza praca potwierdza wcześniejsze obserwacje, wskazujące na częste występowanie komorowych zaburzeń rytmu u dzieci z MVP [4, 16]. W badanej przez autorów grupie komorowe zaburzenia rytmu występowały u 42% dzieci, w tym złożone postaci (klasa 3 i 4 wg Lowna) u 17% chorych. Od dawna zwracano uwagę na ważną rolę zaburzeń równowagi współczulno-przywspółczulnej w patogenie zaburzeń rytmu serca u chorych z MVP, jednak prac dotyczących tego problemu jest niewiele. Według wiedzy autorów jest to pierwsza praca



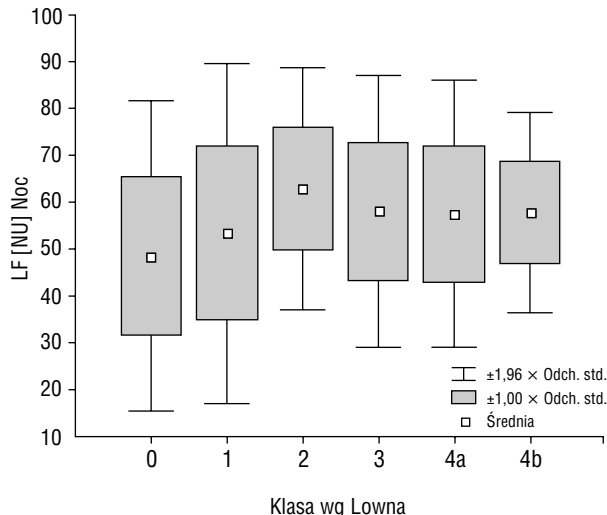
Rycina 1. Zależność między stopniem nasilenia komorowych zaburzeń rytmu serca według klasyfikacji Lowna a względną wartością mocy widma w zakresie niskich częstotliwości (LF [NU]) w dzień ($p < 0,05$)

Figure 1. Relationship between the degree of ventricular arrhythmias according to the Lown classification and the value of low frequency component measured in normalized units (LF [NU]) during daytime ($p < 0,05$)



Rycina 3. Zależność między stopniem nasilenia komorowych zaburzeń rytmu serca według klasyfikacji Lowna a wartością mocy widma w zakresie wysokich częstotliwości, wyrażoną w jednostkach znormalizowanych (HF [NU]) w dzień ($p < 0,05$)

Figure 3. Relationship between the degree of ventricular arrhythmias according to the Lown classification and the value of high frequency component measured in normalized units (HF [NU]) during daytime ($p < 0,05$)



Rycina 2. Zależność między stopniem nasilenia komorowych zaburzeń rytmu serca według klasyfikacji Lowna a względną wartością mocy widma w zakresie niskich częstotliwości, wyrażoną w jednostkach znormalizowanych (LF [NU]) w nocy ($p < 0,05$)

Figure 2. Relationship between the degree of ventricular arrhythmias according to the Lown classification and the value of low frequency component measured in normalized units (LF [NU]) during night-time ($p < 0,05$)

o wpływie autonomicznego układu nerwowego (ocnianego na podstawie analizy HRV) na częstość występowania i stopień nasilenia komorowych zaburzeń rytmu u dzieci z MVP.

U chorych, u których zarejestrowano komorowe zaburzenia rytmu serca, stwierdzono w ciągu dnia i w nocy istotnie niższe wartości mocy widma HRV w zakresie HF, wyrażonej w jednostkach znormalizowanych, oraz istotnie wyższe wartości mocy widma w zakresie LF (bezwzględne i znormalizowane) i stosunku LF/HF w porównaniu z dziećmi, u których arytmii komorowej nie zarejestrowano. Stopień zaburzenia współzależności obu typów modulacji wegetatywnej na korzyść układu współczulnego, wyrażony wzrostem stosunku LF/HF, wiązał się w sposób istotny z częstszym występowaniem komorowych zaburzeń rytmu serca. Stwierdzone zależności pomiędzy stopniem nasilenia komorowych zaburzeń rytmu serca według klasyfikacji Lowna a parametrami analizy częstotliwościowej HRV wskazują ponadto, że u dzieci z MVP wraz ze wzrostem modulującego wpływu układu współczulnego wzrasta częstość złożonych postaci komorowych zaburzeń rytmu. Podobne badania wykonano u chorych z „idiopatycznym” częstoskurczem ko-

morowym. Fei i wsp. [9] i Gill i wsp. [10] wykazały u tych chorych istotne obniżenie składowej HF w porównaniu z grupą kontrolną. Uemura i wsp. [11] stwierdzili natomiast istotne obniżenie składowej HF oraz wzrost wartości stosunku LF/HF w godzinach nocnych u chorych z kardiomiopatią przerostową, u których zarejestrowano nieutrwalony częstoskurcz komorowy. Należy jednak podkreślić, że wskaźniki zmienności rytmu zatokowego nie mierzą bezpośrednio aktywności tonicznej układu współczulnego i przywspółczulnego, ale tylko wypadkową ich wpływu na efektor, jakim są receptory komórek węzła zatokowego.

Dotychczasowe badania HRV w MVP wskazują na obniżoną aktywność układu przywspółczulnego i wzrost aktywności układu współczulnego u objawowych dorosłych chorych, w porównaniu z chorymi bez dolegliwości [17]. We wcześniejszych badaniach u chorych z MVP wykazano, że wraz z obniżeniem stężenia katecholamin w surowicy w godzinach nocnych zmniejszała się istotnie liczba VPCs [18]. W tym samym badaniu autorzy obserwowali istotnie wyższy wzrost stężenia katecholamin w czasie próby ergometrycznej u chorych, u których rejestrowano więcej niż 10/min VPCs w porównaniu z pozostałymi chorymi. Śnieżek-Maciejewska i wsp. wykazali natomiast istotnie wyższe wydalanie adrenaliny z moczem u dorosłych z MVP, u których występowały złożone postaci komorowych zaburzeń rytmu (klasa 3 i 4 wg Lowna) [19].

Analizując uzyskane wyniki, nie można wykluczyć, że czynniki predysponujące do wystąpienia zaburzeń rytmu serca u dzieci z MVP są ze sobą powiązane i mogą wzajemnie potęgować swoje działanie. Dotyczy to także autonomicznego układu nerwowego, którego modulujący wpływ może wykazywać istotne zależności z wartością dyspersji QT (QTd) i stężeniem magnezu w surowicy. U dzieci z MVP wraz ze wzrostem wartości QTd oraz stop-

niem nasilenia hipomagnezemu wzrasta ryzyko wystąpienia złożonych postaci arytmii komorowej [3, 4, 20]. Choć nie ma danych dotyczących zależności pomiędzy aktywnością autonomicznego układu nerwowego a QTd u chorych z MVP, to wiele badań klinicznych potwierdza wpływ autonomicznego układu nerwowego na wartość QTd, m.in. u zdrowych ochotników [21, 22]. Nadmierna aktywność układu adrenergicznego może prowadzić ponadto do utraty magnezu z moczem poprzez aktywację układu renina-angiotensyna-aldosteron [23].

Na istotną rolę autonomicznego układu nerwowego w patogenezie komorowych zaburzeń rytmu serca u chorych z MVP wskazuje także korzystne działanie leków β -adrenolitycznych, które zmniejszają liczbę i stopień nasilenia arytmii komorowej u tych chorych [24, 25]. Korzystny antyarytmiczny wpływ leków β -adrenolitycznych w MVP, oprócz bezpośredniego hamowania modulującego wpływu układu współczulnego, może być także wynikiem wzrostu objętości lewej komory serca i w konsekwencji — zmniejszenia napięcia mięśni brodawkowatych. Leki te również, poprzez obniżenie częstości rytmu serca, poprawiają bilans tlenowy mięśnia sercowego oraz wydłużają czas rozkurczu, co z kolei poprawia przepływ w naczyniach wieńcowych u tych chorych [18]. Leki β -adrenolityczne mogą także wywierać antyarytmiczny wpływ poprzez pośrednie zmniejszenie utraty magnezu oraz korzystny wpływ na okres repolaryzacji [26].

Wnioski

Stopień zaburzenia współzależności obu typów modulacji wegetatywnej na korzyść układu współczulnego wiąże się ze wzrostem częstości występowania i stopnia nasilenia komorowych zaburzeń rytmu serca u dzieci i młodzieży z pierwotnym wypadaniem płatków zastawki dwudzielnej.

Streszczenie

HRV a arytmia komorowa u dzieci z MVP

Wstęp: *Celem pracy była obserwacja wpływu aktywności autonomicznego układu nerwowego, ocenianej na podstawie analizy częstotliwościowej zmienności rytmu zatokowego (HRV), na występowanie i stopień nasilenia komorowych zaburzeń rytmu serca u dzieci z pierwotnym wypadaniem płatków zastawki dwudzielnej (MVP).*

Materiał i metody: *Badaniami objęto 151 dzieci z MVP w wieku 5–18 lat (śr. wieku $12,2 \pm 3,1$ roku). U wszystkich wykonano badanie echokardiograficzne, standardowy EKG oraz 24-godzinne ambulatoryjne monitorowanie EKG. Parametry analizy częstotliwościowej HRV oceniano z 5-minutowych zapisów rytmu zatokowego w ciągu dnia i w nocy.*

Wyniki: Komorowe zaburzenia rytmu serca zarejestrowano u 63 (42%) dzieci z MVP. Nie-liczne pobudzenia przedwczesne komorowe (Lown 1) stwierdzono u 29 (19%) chorych, liczne pobudzenia przedwczesne komorowe (Lown 2) — u 12 (8%), różnokształtne — (Lown 3) u 13 (9%), pary pobudzeń przedwczesnych komorowych (Lown 4a) — u 6 (4%) i nieutralizowany częstoskurcz komorowy (Lown 4b) — u 3 (2%) chorych. U dzieci z MVP z towarzyszącymi komorowymi zaburzeniami rytmu stwierdzono zarówno w ciągu dnia, jak i w nocy istotnie niższe wartości względnej mocy widma w zakresie HF wyrażonej w jednostkach znormalizowanych (odpowiednio: $p < 0,005$; $p < 0,004$) oraz istotnie wyższe wartości mocy widma w zakresie LF, bezwzględne ($p < 0,03$; $p < 0,02$) i znormalizowane ($p < 0,03$; $p < 0,02$), oraz stosunku LF/HF ($p < 0,02$; $p < 0,03$) w porównaniu z chorymi bez arytmii komorowej. Wykazano istotną zależność pomiędzy stopniem nasilenia komorowych zaburzeń rytmu według klasyfikacji Lowna a wzrostem wartości znormalizowanych mocy widma w zakresie LF (w dzień i w nocy; $p < 0,05$) oraz obniżeniem w zakresie HF (w dzień; $p < 0,05$).

Wnioski: Stopień zaburzenia współzależności obu typów modulacji wegetatywnej na korzyść układu współczulnego wiąże się ze wzrostem częstości i stopnia nasilenia komorowych zaburzeń rytmu serca u dzieci i młodzieży z MVP. (Folia Cardiol. 2003; 10: 373–379)

dzieci, komorowe zaburzenia rytmu serca, wypadanie płatków zastawki dwudzielnej, zmienność rytmu serca

Piśmiennictwo

1. Freed L.A., Levy D., Levine R.A. i wsp. Prevalence and clinical outcome of mitral-valve prolapse. N. Engl. J. Med. 1999; 341: 1–7.
2. Baylen B.G., Waldhausen J.A. Diseases of the mitral valve. W: Adams F.H., Emmanouilides G.C., Riemenschneider T.A. red. Heart disease in infants, children, and adolescents. Williams & Wilkins, Baltimore 1989; 647–663.
3. Bobkowski W., Siwińska A., Zachwieja J., Mroziński B., Paluszak W., Maciejewski J. Zaburzenia elektrolitowe i arytmia komorowa u dzieci z pierwotnym wypadaniem płatków zastawki dwudzielnej. Pol. Merk. Lek. 2001; 11: 125–128.
4. Kavey R-E.W., Blackman M.S., Sondheimer H.M., Byrum C.J. Ventricular arrhythmias and mitral valve prolapse in childhood. J. Pediatr. 1984; 105: 885–890.
5. Podrid P.J., Fuchs T., Candinas R. Role of the sympathetic nervous system in the genesis of ventricular arrhythmia. Circulation 1990; 82 (supl.): I-103–I-113.
6. Lanza G.A., Bendini M.G., Intini A. i wsp. Prognostic role of heart rate variability in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. Int. Heart J. 2000; 1: 56–63.
7. Zuanetti G., Nielson J.M., Latini R., Santoro E., Maggioni A.P., Eving D.J. Prognostic significance of heart rate variability in post-myocardial infarction patients in the fibrinolytic era. The GISSI-2 result. Circulation 1996; 94: 432–436.
8. Task Force of the European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Circulation 1996; 93: 1043–1065.
9. Fei L., Gill J.S., Katrasis D., Camm A.J. Abnormal autonomic modulation on QT interval in patients with idiopathic ventricular tachycardia associated with clinically normal hearts. Br. Heart J. 1993; 69: 311–314
10. Gill J.S., Lu F., Ward D.E., Camm A.J. Relationship between spectral measures of heart rate variability and ventricular ectopic activity in patients with idiopathic ventricular tachycardia. Pacing Clin. Electrophysiol. 1992; 15: 2206–2210.
11. Uemura S., Tomoda Y., Fujimoto S. i wsp. Heart rate variability and ventricular arrhythmia in clinically stable patients with hypertrophic cardiomyopathy. Jpn. Circ. J. 1997; 61: 819–826.
12. Zmienność rytmu zatokowego. W: Piotrowicz R. red. Standardy postępowania w zakresie wybranych zagadnień elektrokardiologii nieinwazyjnej. ESS 1998; 5 (supl. II): 30–34.
13. Gilon D., Buonanno F.S., Joffe M.M. i wsp. Lack of evidence of an association between mitral-valve prolapse and stroke in young patients. N. Eng. J. Med. 1999; 341: 8–13.
14. Singh R.G., Cappucci R., Kramer-Fox R. i wsp. Severe mitral regurgitation due to mitral valve prolapse: Risk factors for development, progression, and need for mitral valve surgery. Am. J. Cardiol. 2000; 85: 193–198.
15. Zuppiroli A., Rinaldi M., Kramer-Fox R., Favilli S., Roman M.J., Devereux R.B. Natural history of mitral valve prolapse. Am. J. Cardiol. 1995; 75: 1028–1032.

16. Wróblewska-Kałużewska M., Piórecka-Makula A., Tomik A. Zaburzenia rytmu serca i repolaryzacji u dzieci z wypadaniem płatków zastawki dwudzielnej. *Wiad. Lek.* 2000; 53: 513–516.
17. Kochidakis G.E., Parthenakis F.I., Zuridakis E.G., Rombola A.T., Chrysostomakis S.I., Vardas P.E. Is there increased sympathetic activity in patients with mitral valve prolapse? *PACE* 1996; 19: 1872–1876.
18. Botrous G.S., Maltz M.B., O’Keefe J., Banim S.O., Camm A.J. Management of ventricular arrhythmias associated with mitral valve prolapse by combined alpha and beta blockade. *Postgrad. Med. J.* 1976; 38: 1053–1057.
19. Śnieżek-Maciejewska M., Dubiel J. P., Piwowarska W. i wsp. Ventricular arrhythmias and the autonomic tone in patients with mitral valve prolapse. *Clin. Cardiol.* 1992; 15: 720–724.
20. Bobkowski W., Zachwieja J., Siwińska A., Mroziński B., Rzeźnik-Bieniaszewska A., Maciejewski J. Wartość rokownicza dyspersji QT jako czynnika zagrożenia częstoskurczem komorowym u dzieci z wypadaniem płatków zastawki dwudzielnej. *Folia Cardiol.* 2002; 9: 17–23.
21. Ishida S., Nakagawa M., Fujino T., Yonemochi H., Saikawa T., Ito M. Circadian variation of QT interval dispersion: correlation with heart rate variability. *J. Electrocardiol.* 1997; 30: 205–210.
22. Nakagawa M., Takahashi N., Iwao T. i wsp. Evaluation of autonomic influences on QT dispersion using the head-tilt test in healthy subjects. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 1999; 22: 1158–1163.
23. Zdrojewski T.R., Wyrzykowski B., Krupa-Wojciechowska B. Renin-aldosterone regulation during upright posture in young men with mitral valve prolapse. *J. Heart Valve Dis.* 1995; 4: 236–241.
24. Piwowarska W., Mroczek-Czarnecka D. Follow-up of patients with mitral valve prolapse presenting with rhythm disturbances. *Ann. Clin. Res.* 1988; 20: 389–392.
25. Swartz M.H., Teichholz L.E., Donoso E. Mitral valve prolapse. A review of associated arrhythmias. *Am. J. Med.* 1977; 62: 377–389.
26. Dąbrowska, B. Wpływ układu autonomicznego na czynność elektryczną serca. W: Dąbrowski A., Dąbrowska B., Piotrowicz R. red. *Elektrokardiografia holterowska*. Wydawnictwo Medyczne, Warszawa 1994; 218–256.