

Zmienność rytmu serca u chorych z kardiologicznym zespołem X

Agata Furgała¹, Władysława Kolasińska-Kloch², Małgorzata Kloch²,
Janusz Laskiewicz¹ i Piotr J. Thor¹

¹Katedra Patofizjologii

²II Klinika Kardiologii Instytutu Kardiologii

Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

Heart rate variability in cardiological syndrome X patients

Background: *Syndrome X (SX) is defined as typical angina pectoris, positive treadmill exercise test, negative intravenous ergonovine test and angiographically normal coronary arteries. Alteration of autonomic nervous (AS) control of cardiac function have been described in syndrome X. The aim the study was to evaluate changes in AS activity in SX patients, measured by the heart rate variability (HRV).*

Material and methods: *Forty patients (mean age 47 ± 8 years) diagnosed as cardiological syndrome X and forty healthy volunteers matched with gender and age as a control group were included in the study. Function of autonomic nervous system was estimated with simple non-invasive heart rate variability (HRV). The frequency and time domain variables of HRV were measured at 5 minute intervals at rest and during deep breathing test. On a separate day HRV was recorded during 24 hours.*

Results: *According to time and frequency analysis of HRV recording patients were divided into two groups: A — 22 patients with decreased HRV and B — 18 patients with HRV without significant differences in comparison to control group. The circadian rhythm of AS in both groups of SX patients was maintained. The rise of HF value occurred in SX patients but was highest in group A. The percentage of HF rise was 55%, 22%, 43% subsequently in A, B and control group. In HRV recorded at rest, differences in values of time and spectral analysis between SX patients and healthy volunteers were seen. In the SX patients, sympathetic component dominated, with the higher ratio LF/HF and LF values. The increase in heart rate and rate-pressure product observed in 60% SX patients in addition to HRV changes, indicate the advantage of sympathetic AS influence on the heart function.*

Conclusions: *The population of SX patients is heterogeneous, with subgroups showing normal (40%) and abnormal (60%) AS activity. The regulation of heart function by autonomic system is diminished, what may be a result of high sympathetic drive or low parasympathetic activity. (Folia Cardiol. 2003; 10: 523–534)*

cardiological syndrome X, heart rate variability

Adres do korespondencji: Dr med. Agata Furgała

Katedra Patofizjologii CMUJ

ul. Czysła 18, 31–121 Kraków

Nadesłano: 13.01.2003 r. Przyjęto do druku: 17.04.2003 r.

Badania zrealizowano w ramach grantu nr 4 PO5B 051 18,
przyznanej przez Komitet Badań Naukowych w Warszawie.

Wstęp

W 1973 roku Kemp jako pierwszy użył terminu zespół X [1]. W badaniu koronarograficznym u chorych z objawami dławicy piersiowej zaobserwował on brak zmian organicznych. Terminu kardiologiczny zespół X używa się w odniesieniu do grupy pacjentów z objawami dławicy piersiowej, dodatnim testem wysiłkowym i prawidłowym obrazem tętnic wieńcowych w koronarografii [2].

Brak zmian w naczyniach wieńcowych przy współistnieniu objawów klinicznych choroby niedokrwiennej serca nadal stanowi problem dla lekarza klinicysty. Według danych, przedstawionych przez ośrodki hemodynamiczne, koronarografię ocenia się jako prawidłową u 10–30% osób spośród grupy chorych z podejrzeniem klinicznym choroby niedokrwiennej serca [3].

Diagnostyka różnicowa u chorych z podejrzeniem zespołu X, przed ostatecznym ustaleniem rozpoznania, powinna wykluczyć inne przyczyny bólu w klatce piersiowej, takie jak: nadciśnienie tętnicze, wady zastawkowe serca, w tym wypadanie płatków zastawki mitralnej, kardiomiopatię przerostową, zapalenie mięśnia sercowego, dławicę angiospastyczną, choroby układowe, zmiany degeneracyjne odcinka szyjno-piersiowego kręgosłupa, choroby opłucnej i osierdzia [2]. Należy również wyeliminować nerwicę lękowo-depresyjną oraz choroby przelyku, które często imitują bóle wieńcowe, a według niektórych badaczy występują u około 50% chorych z bólami w klatce piersiowej i z prawidłowymi tętnicami wieńcowymi [3]. Wnikliwie przeprowadzony wywiad, wykonanie badania manometrycznego i pH-metrycznego przelyku pozwalają ustalić właściwą diagnozę i wdrożyć odpowiednie leczenie.

Nad etiopatogenezą kardiologicznego zespołu X prowadzi się liczne badania, nadal jednak nie udzielono jednoznacznej odpowiedzi na pytanie o patogenezę tego zespołu. Uważa się, że jest to zespół o złożonej etiologii [3, 4].

Prawdopodobnie u podstaw kardiologicznego zespołu X leżą zaburzenia w mikrokrążeniu wieńcowym, związane z zaburzoną regulacją autonomicznego układu nerwowego. Camici i wsp. [5] zasugerowali, że spadek wieńcowej rezerwy perfuzyjnej w tym schorzeniu może być efektem podwyższonej stymulacji adrenergicznej. Nadmierne pobudzenie układu współczulnego może powodować skurcz mięśni gładkich naczyń, głównie prearterioli wieńcowych, a w konsekwencji — upośledzenie przepływu krwi i spadek rezerwy wieńcowej [6]. Wyniki wielu obserwacji klinicznych, takich jak wyższa średnia częstość akcji serca, wyższy produkt podwójny (iloczyn tętna i ciśnienia skurczowego),

wzrost kurczliwości lewej komory, skrócenie czasu rozkurczu podczas wysiłku oraz przedłużenie czasu QTc, potwierdzają tę teorię [7].

Badania scyntygraficzne również wskazują, że w grupie chorych z kardiologicznym zespołem X, u których wykazano zaburzenia wychwytu znacznika będącego analogiem adrenaliny, konkurującego z katecholaminami endogennymi o miejsce przyłączenia w zakończeniach układu współczulnego serca, dominuje układ adrenergiczny [8].

Podobne sugestie nasuwają zaburzenia kontroli pracy serca przez układ nerwowy oceniane za pomocą analizy spektralnej zmienności odcinków RR, a także wyniki badań metabolicznych. Z badań Erikssona i wsp. [9] wynika, że objawy aktywacji adrenergicznej u chorych z kardiologicznym zespołem X przynajmniej częściowo mogą wynikać z nadwrażliwości tkanek na fizjologiczne wahania poziomu katecholamin endogennych [10]. Nadwrażliwość receptorów adrenergicznych najprawdopodobniej nie dotyczy tylko mięśnia sercowego [11].

Towarzyszące wzmożonej aktywności układu współczulnego podwyższone stężenie katecholamin dodatkowo nasila działanie podstawowego układu, odpowiadającego za utrzymanie gradientu stężeń jonów przez błonę komórkową — pompy sodowo-potasowej. Wzmoczona wymiana tych kationów przez błonę komórkową prowadzi do miejscowych zaburzeń elektrolitowych ze wzrostem zewnątrzkomórkowego stężenia sodu [12].

Niewiele jest jednak badań, w których przedmiotem oceny byłaby zmienność rytmu serca (HRV, *heart rate variability*), całodobowa oraz krótkoczasowa, oraz jej zmiany pod wpływem głębokiego oddechu. Obserwacje dotyczące zachowania zmienności rytmu serca u chorych z kardiologicznym zespołem X są dość jednoznaczne, ale nieliczne. Wielu autorów donosi o istotnym obniżeniu zarówno parametrów czasowych (SDNN, SDANN, pNN50), jak i częstotliwościowych (VLF, LF, HF), ze wzrostem wskaźnika LF/HF u chorych z kardiologicznym zespołem X. Rytm dobowy parametrów częstotliwościowych jest zachowany (zwłaszcza nocny wzrost HF), jednak zanotowane zmniejszenie różnicy pomiędzy dniem a nocą u chorych z kardiologicznym zespołem X w porównaniu z osobami zdrowymi wskazuje na dysfunkcję autonomiczną [13–17].

Obecnie badanie HRV powszechnie wykorzystuje się w kardiologii do oceny ryzyka wystąpienia komorowych zaburzeń rytmu u chorych po zawale serca i przy prognozowaniu skuteczności leków antyarytmicznych. Na podstawie 24-godzinnych zapisów EKG metodą Holtera, na podstawie analizy zmienności odstępów RR, można uzyskać obraz dobowych zmian aktywności, a dokładniej dziennie-

-nocne wpływy układu autonomicznego na serce [18, 19]. Krótkotrwałe zapisy HRV pozwalają ocenić spoczynkowy wpływ poszczególnych składników układu autonomicznego oraz jego zmiany wywołane kontrolowaną stymulacją współczulną lub przywspółczulną [20].

Celem pracy była ocena dobowego cyklu zmian aktywności układu autonomicznego na podstawie dziennie-nocnego cyklu HRV u chorych z kardiologicznym zespołem X oraz określenie zmian zmienności rytmu serca w spoczynku i pod wpływem głębokiego oddychania.

Material i metody

Badaniem objęto 40 chorych (20 kobiet, 20 mężczyzn), w wieku 33–62 lat (średnio 48 ± 9 lat), leczonych w II Klinice Kardiologii Instytutu Kardiologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego, u których za pomocą koronarografii potwierdzono kardiologiczny zespół X.

Kardiologiczny zespół X rozpoznano u nich na podstawie typowych wysiłkowych dolegliwości bólowych w okolicy przedsercowej, dodatniego wyniku elektrokardiograficznego testu wysiłkowego oraz braku zmian w naczyniach wieńcowych w koronarografii z towarzyszącym zwolnieniem przepływu kontrastu.

W ocenie stanu klinicznego i przebiegu choroby uwzględniono: wywiad, badanie przedmiotowe, badania laboratoryjne (wskaźniki krwi, nerkowe i wątrobowe, stężenie glukozy we krwi, test tolerancji glukozy, lipidogram), badanie RTG klatki piersiowej, EKG spoczynkowe, elektrokardiograficzną próbę wysiłkową wykonaną na bieżni ruchomej typu CASE 15 Marquette (Marquette Electronics Inc. Milwaukee, Stany Zjednoczone) — podstawowe parametry testu wysiłkowego przedstawiono

w tabeli 1 — oraz badanie echokardiograficzne wykonane aparatem Hewlett Packard, Sonos 2000 (2,0/2,5 Hz). W badaniu echokardiograficznym oceniano następujące parametry: wymiar późnorozkurczowy lewej komory (LVEDD, *left ventricular end-diastolic diameter*), wymiar późnoskurczowy lewej komory (LVESD, *left ventricular end-systolic diameter*), grubość końcowo-rozkurczową ściany tylnej lewej komory (LVPWD, *left ventricular posterior wall diameter*), grubość przegrody międzykomorowej w rozkurczu (IVSDT, *interventricular septum diastolic thickness*), objętość końcoworozkurczową lewej komory (LVEDV, *left ventricular-end diastolic volume*), objętość końcowoskurczową lewej komory (LVESD), względną grubość ściany lewej komory (RWT, *relative wall thickness*), frakcję wyrzutową (EF, *ejection fraction*). Masę lewej komory (LVM, *left ventricular mass*) oceniano na podstawie formuły zaproponowanej przez Devereux i wsp. [21]. Wskaźnik masy lewej komory (LVMI, *left ventricular mass index*) otrzymano przez znormalizowanie LVM do powierzchni ciała (BSA, *body surface area*) i wyrażono go w g/m^2 . Za kryterium przerostu lewej komory przyjęto $\text{LVMI} > 110 \text{ g}/\text{m}^2$ dla kobiet oraz $\text{LVMI} > 134 \text{ g}/\text{m}^2$ dla mężczyzn [22].

Żaden z badanych nie palił tytoniu od co najmniej 2 lat. Pacjenci nie byli otyli — wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*) był mniejszy od 30 — charakteryzowali się prawidłowymi wartościami ciśnienia tętniczego (ciśnienie skurczowe $< 140 \text{ mm Hg}$, ciśnienie rozkurczowe $< 90 \text{ mm Hg}$), nie chorowali na cukrzycę, nie stwierdzono u nich zaburzeń lipidowych ani czynnych procesów zapalnych. Parametry morfologii krwi, wskaźniki wątrobowe i nerkowe były prawidłowe. Chorych leczono blokerem kanału wapniowego (diltiazem w dobowej dawce 180 mg). U chorych 72 godziny przed wykonaniem badań przerwano leczenie farmakologiczne.

Tabela 1. Podstawowe parametry testu wysiłkowego

Table 1. The basic exercise test parameters

Parametry	Grupa kontrolna (n = 40)	Grupa A (n = 22)	Grupa B (n = 18)	p
HR [cykl/min]	83,2 ± 9	89,9 ± 3* #	80,4 ± 14	0,045*
RPP _w [mm Hg/min]	10,3 ± 1,5	13,6 ± 1,9	10,9 ± 1,29	0,003
RPP _{wys} [mm Hg/min]	19,01 ± 5,4	22,6 ± 4,7* #	19,9 ± 5,1	0,003*
SBP [mm Hg]	120 ± 10	127 ± 9	126,5 ± 9	NS
DBP [mm Hg]	80 ± 8	88 ± 8	84 ± 9	NS
Czas trwania [s]	868 ± 168	738 ± 148	748 ± 172	0,05*
Obciążenie [MET]	9,2 ± 2,9	7,5 ± 2,5	7,6 ± 2,3	0,05*

SBP (*systolic blood pressure*) — skurczowe ciśnienie tętnicze, DBP (*diastolic blood pressure*) — skurczowe ciśnienie tętnicze, RPP_w (*rate-pressure product at rest*) — produkt podwójny wyjściowy, RPP_{wys} (*rate-pressure product at peak exercise*) — produkt podwójny na szczycie wysiłku; RPP = (HR × SBP)/1000; *p < 0,05 w stosunku do kontroli, #p < 0,05 między grupami pacjentów

Grupa kontrolna obejmowała 40 zdrowych ochotników (20 kobiet, 20 mężczyzn) w wieku 33–63 lat (średnia 47 ± 9 lat), niepalących, dobranych parami do badanej grupy pod względem wieku, płci, BMI, bez schorzeń układu sercowo-naczyniowego i układu nerwowego. Charakterystykę osób uczestniczących w badaniach przedstawiono w tabeli 2.

Wszystkich badanych poinformowano o sposobie i celu przeprowadzenia badań — wszyscy wyrazili pisemną zgodę. Na przeprowadzenie badań uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Jagiellońskiego nr KE/99/02/B/280.

Zmienność rytmu serca

— zapis 24-godzinny

U wszystkich badanych wykonano 24-godzinne monitorowanie EKG metodą Holtera przy użyciu 3-kanalowego rejestratora cyfrowego AsPEKT 700 (Aspel, Polska). Po przygotowaniu do analizy 24-godzinnej zapisu EKG oceniono zmienność rytmu zatokowego metodą analizy czasowej i częstotliwościowej (oprogramowanie HolCARD 24 5.07). Do analizy częstotliwościowej wykorzystano metodę szybkiej transformacji Fourierskiej. Analizowano parametry: analiza czasowa; mRR (*mean RR interval*) — średnia ze wszystkich odstępów RR rytmu zatokowego, SDNN (*standard deviation of sinus RR intervals*) — odchylenie standardowe wszystkich odstępów RR rytmu zatokowego wyrażone w ms, SDANN — odchylenie standardowe od średniej kolejnych 5-minutowych serii odstępów RR z 24-godzinnej zapisu wyrażone w ms, rMSSD — pierwiastek kwadratowy ze średniej sumy kwadratów różnic między kolejnymi odstępami RR w ms, pNN50 — odsetek różnic między kolejnymi odstępami RR przekraczającymi 50 ms. Analiza widmowa: TP (*total power*) — całkowita moc widma w zakresie częstotliwości 0,0033–0,4 Hz, ULF (*ultra low frequency*) — składowa ultra niskich częstotliwości do 0,0033 Hz, VLF (*very low frequency*)

— składowa bardzo niskich częstotliwości 0,0033–0,04 Hz, LF (*low frequency*) — składowa niskich częstotliwości 0,04–0,15 Hz, HF (*high frequency*) — składowa wysokich częstotliwości 0,15–0,4 Hz, LF/HF — stosunek składowej niskich częstotliwości do wysokich częstotliwości, normalizowane wartości widma LF [$LF/(TP - VLF) \times 100$] i HF [$HF/(TP - VLF) \times 100$].

Zmienność rytmu serca

— zapis 5-minutowy

Spoczynkową rejestrację EKG oraz analizę czasową i częstotliwościową HRV wykonano za pomocą seryjnego aparatu 2002 HRV firmy Proster (Polska). Po 20-minutowym odpoczynku rejestrowano w pozycji leżącej 5-minutowy zapis EKG z 12 klasycznych odprowadzeń. Po usunięciu artefaktów wybierano jedno odprowadzenie (najczęściej V5) i wykonywano analizę. Oceniając HRV, uwzględniono parametry analizy czasowej oraz częstotliwościowej HRV (mRR, SDNN, TP, HF, LF, VLF, LF/HF, LF [NU], HF [NU]).

Zmienność rytmu serca

w odpowiedzi na głębokie oddychanie

Test głębokiego oddychania (DBT, *deep breathing test*) polega na zapisie HRV (Proster, Polska) przez 5 minut podczas regularnego głębokiego oddychania — 6 oddechów na minutę (5 s — wdech, 5 s — wydech).

Analiza statystyczna

Po przeanalizowaniu rozkładu badanych zmienionych w obrębie grup, aby uniknąć wymogu normalności rozkładu, zdecydowano się na zastosowanie testów nieparametrycznych dla grup o małej liczebności. Różnice między badaniami zależnymi analizowano testem nieparametrycznym Wilcoxon. Analizę dla zmiennych niezależnych przeprowadzono na podstawie testu dla zmiennych niezależnych

Tabela 2. Ogólna charakterystyka poszczególnych grup chorych z kardiologicznym zespołem X oraz grupy kontrolnej

Table 2. Characteristic of patients with cardiological syndrome X and the control group

Parametry	Grupa kontrolna (n = 40)	Grupa A (n = 22)	Grupa B (n = 18)	p
BMI [kg/m ²]	23,7 ± 0,8	24,1 ± 0,8	23,8 ± 0,6	NS
DBP	80 ± 6	88 ± 8	84 ± 9	NS
SBP	120 ± 8,3	127 ± 9	126,5 ± 9	NS
Palenie tytoniu [%]	0	0	0	—
Płeć (kobiety/mężczyźni)	20/20	14/8	6/12	NS
Wiek [lata]	47 ± 9	50 ± 5	46 ± 7,7	NS

BMI (*body mass index*) — wskaźnik masy ciała, SBP (*systolic blood pressure*) — skurczowe ciśnienie tętnicze, DBP (*diastolic blood pressure*) — skurczowe ciśnienie tętnicze

Manna-Whitneya. Do analizy zastosowano program statystyczny Statgraphic 5.0. Wyniki przedstawiono jako średnie \pm SD (*standard deviation*). Za poziom istotności przyjęto 0,05.

Wyniki

Przeprowadzona wstępnie analiza zapisów HRV spoczynkowego oraz uzyskanego na podstawie 24-godzinnego monitorowania EKG wykazała różnice pomiędzy poszczególnymi chorymi z kardiologicznym zespołem X. U części chorych występowały niższe niż w grupie kontrolnej parametry analizy czasowej (SDNN, pNN50, rMSSD) oraz widmowej (TP, LF, HF). Na tej podstawie podzielono chorych z kardiologicznym zespołem X na dwie grupy:

Grupa A — pacjenci z obniżonymi wartościami parametrów analizy czasowej oraz częstotliwościowej HRV powyżej jednego SD w stosunku do grupy kontrolnej oraz ze wskaźnikiem pNN50 < 8% [14]. Zakwalifikowano do niej 22 chorych (14 kobiet, 8 mężczyzn), średnia wieku 50 ± 5 lat.

Grupa B — chorzy, u których wskaźniki HRV mieściły się w granicach jednego odchylenia stan-

dardowego w porównaniu z grupą kontrolną oraz u których pNN50 $\geq 8\%$. Zaliczono do niej 18 pacjentów (6 kobiet, 12 mężczyzn), w średnim wieku $46 \pm 7,7$ roku.

Czas trwania choroby u pacjentów z kardiologicznym zespołem X wynosił w poszczególnych grupach odpowiednio — w grupie A: $4,7 \pm 2,2$ roku, a w grupie B: $4,1 \pm 1,8$ roku ($p > 0,05$).

W badaniu echokardiograficznym u wszystkich badanych parametry badania echokardiograficznego były prawidłowe, porównywalne między grupami. U badanych nie stwierdzono cech przerostu lewej komory ani zaburzeń kurczliwości mięśnia sercowego. W tabeli 3 przedstawiono szczegółowe wartości.

Zmienność rytmu serca

— 24-godzinna rejestracja metodą Holtera

W grupie kontrolnej zaobserwowano cykliczne zmiany parametrów zarówno analizy czasowej, jak i widmowej HRV w dzień i w nocy. Parametry analizy czasowej pNN50, rMSSD zwiększyły się w ciągu nocy odpowiednio o 35% i 19%, a SDNN zmniejszyło się o 12%. Zmiany te były statystycznie znamienne. Poszczególne wartości przedstawiono w tabeli 4.

Tabela 3. Parametry badania echokardiograficznego u chorych z kardiologicznym zespołem X oraz w grupie kontrolnej

Table 3. Echocardiographic parameters in syndrome X patients and in the controls

Parametry	Grupa kontrolna (n = 40)	Grupa A (n = 22)	Grupa B (n = 18)	p
LVESD [mm]	$30 \pm 3,8$	$29 \pm 5,1$	$31 \pm 4,2$	NS
LVEDD [mm]	$44 \pm 6,2$	41 ± 7	$48 \pm 6,3$	NS
LVM [g]	168 ± 24	$148 \pm 22,3$	175 ± 30	NS
LVMi [g/m ²]	$93,6 \pm 14,8$	112 ± 11	105 ± 16	NS
LVEDV [ml]	121 ± 26	$105,6 \pm 28$	132 ± 32	NS
LVESV [ml]	$46 \pm 13,2$	$45 \pm 12,9$	49 ± 15	NS
EF [%]	75 ± 11	63 ± 7	65 ± 7	NS

LVEDD (*left ventricular end-diastolic diameter*) — wymiar późnoskurczowy lewej komory, LVESD (*left ventricular end-systolic diameter*) — grubość końcowoskurczowa ściany tylnej lewej komory, LVMi (*left ventricular mass index*) — wskaźnik masy lewej komory, LVM (*left ventricular mass*) — masa lewej komory, LVEDV (*left ventricular-end diastolic volume*) — objętość końcowoskurczowa lewej komory, LVESV (*left ventricular-end systolic volume*) — względna grubość ściany lewej komory, EF (*ejection fraction*) — frakcja wyrzutowa

Tabela 4. Wskaźniki analizy czasowej HRV w ciągu dnia i nocy w grupie kontrolnej

Table 4. The time domain parameters of HRV during the day and at night in the control group

Parametry	6.00–22.00	22.00–6.00	p	Zmiany
SDNN [ms]	130 ± 30	115 ± 32	0,004	-12%
rMSSD [ms]	$34,1 \pm 8$	$42,6 \pm 12$	0,0003	19%
pNN50 [%]	$12,2 \pm 9$	$18,9 \pm 10$	0,0003	35%

SDNN (*standard deviation of sinus RR intervals*) — odchylenie standardowe wszystkich odstępów RR rytmu zatokowego, rMSSD — pierwiastek kwadratowy ze średniej sumy kwadratów różnic między kolejnymi odstępami RR, pNN50 — odsetek różnic między kolejnymi odstępami RR przekraczającymi 50 ms

Wskaźniki analizy spektralnej TP, HF oraz HF [NU] w grupie kontrolnej znacząco wzrastały w nocy — odpowiednio o 12%, 43% i 18%, natomiast nie stwierdzono znaczących zmian wartości VLF. W godzinach nocnych obniżył się wskaźnik LF [NU] oraz stosunek LF/HF, wynikający ze zmian wartości parametrów LF i HF (tab. 5).

Grupa A chorych z kardiologicznym zespołem X charakteryzowała się obniżonymi wartościami wskaźników HRV. W tej grupie obserwowano po-

dobne zmiany dzień/noc jak w grupie kontrolnej, tzn. wzrost wartości rMSSD i pNN50 oraz obniżenie w nocy SDNN. Parametry analizy widmowej wykazały wzrost TP, VLF, LF oraz HF w godzinach nocnych. Wartości parametrów HRV w grupie A przedstawiono w tabelach 6 i 7.

W grupie B pacjentów z kardiologicznym zespołem X parametry analizy HRV rMSSD, pNN50, HF, HF [NU] zwiększały swoją wartość w ciągu nocy, podobnie jak w grupie kontrolnej. Wzrost HF

Tabela 5. Parametry analizy częstotliwościowej HRV w ciągu dnia i nocy w grupie kontrolnej

Table 5. The frequency domain parameters of HRV during the day and at night in the control group

Parametry	6.00–22.00	22.00–6.00	p	Zmiany
TP [ms ²]	3878,5 ± 1560	4413,2 ± 1540	0,002	12%
VLF [ms ²]	2476,6 ± 1001	2638,8 ± 1021	NS	6%
LF [ms ²]	1017 ± 450	1133 ± 439	0,001	10%
HF [ms ²]	356 ± 120	633,7 ± 225	0,001	43%
LF/HF	4,59 ± 1,5	3,52 ± 1,2	0,003	-30%
LF [NU]	75 ± 11	67 ± 24	0,01	-12%
HF [NU]	22 ± 10	27 ± 11	0,01	18%

TP (*total power*) — całkowita moc widma w zakresie częstotliwości 0,0033–0,4 Hz, VLF (*very low frequency*) — składowa bardzo niskich częstotliwości 0,0033–0,04 Hz, LF (*low frequency power*) — moc widma w zakresie niskich częstotliwości, HF (*high frequency power*) — moc widma w zakresie wysokich częstotliwości, LF/HF — stosunek składowej niskich częstotliwości do wysokich częstotliwości, NU (*normalized units*) — jednostki znormalizowane

Tabela 6. Wskaźniki analizy czasowej HRV w ciągu dnia i nocy w grupie A

Table 6. The time domain parameters of HRV during day and at night in group A

Parametry	6.00–22.00	22.00–6.00	p	Zmiany
SDNN [ms]	89,7 ± 22	77,3 ± 21	0,006	-13%
rMSSD [ms]	23,6 ± 16	27,9 ± 16	0,0001	17,8%
pNN50 [%]	4,5 ± 3,2	7,1 ± 4,5	0,003	59,6%

Objaśnienia skrótów jak w tabeli 4

Tabela 7. Parametry analizy częstotliwościowej HRV w ciągu dnia i nocy w grupie A

Table 7. The frequency domain parameters of HRV during the day and at night in group A

Parametry	6.00–22.00	22.00–6.00	P	Zmiany
TP [ms ²]	1452,4 ± 556	1891 ± 331	0,01	30%
VLF [ms ²]	993,6 ± 389,4	1321,8 ± 540	0,01	33%
LF [ms ²]	355,3 ± 191	413 ± 197	NS	16%
HF [ms ²]	93,2 ± 41	144,5 ± 79	0,0003	55%
LF/HF	4,1 ± 2,0	3,32 ± 1,6	0,03	-20%
LF [NU]	75,5 ± 9	71,9 ± 9	0,05	-4,7%
HF [NU]	21,6 ± 8	25,5 ± 8	0,03	18%

Objaśnienia skrótów jak w tabeli 5

Tabela 8. Wskaźniki analizy czasowej HRV w ciągu dnia i nocy w grupie B**Table 8.** The time domain parameters of HRV during the day and at night in group B

Parametry	6.00–22.00	22.00–6.00	P	Zmiany
SDNN [ms]	133 ± 30	105 ± 25	0,001	-21%
rMSSD [ms]	32,5 ± 9	37,2 ± 13	0,01	14%
pNN50 [%]	11 ± 8	15,3 ± 10	0,01	38%

Objaśnienia skrótów jak w tabeli 4

Tabela 9. Parametry analizy częstotliwościowej HRV w ciągu dnia i nocy w grupie B**Table 9.** The frequency domain parameters of HRV during the day and at night in group B

Parametry	6.00–22.00	22.00–6.00	p	Zmiany
TP [ms ²]	4447,8 ± 1200	3889 ± 1470	0,04	-12%
VLF [ms ²]	3072 ± 1309	2655 ± 1020	NS	-13%
LF [ms ²]	1088 ± 438	883,6 ± 335	0,004	-18%
HF [ms ²]	266,1 ± 134	327 ± 157	NS	22%
LF/HF	4,3 ± 1,1	3,36 ± 1,7	0,002	-21%
LF [NU]	79,3 ± 6,3	72,9 ± 8	0,0001	-8%
HF [NU]	19,23 ± 6	25,1 ± 7,8	0,0001	30%

Objaśnienia skrótów jak w tabeli 5

nie był istotny statystycznie. W godzinach nocnych zmniejszeniu uległy TP, LF, VLF oraz stosunek LF/HF. W tabelach 8 i 9 przedstawiono wartości poszczególnych parametrów.

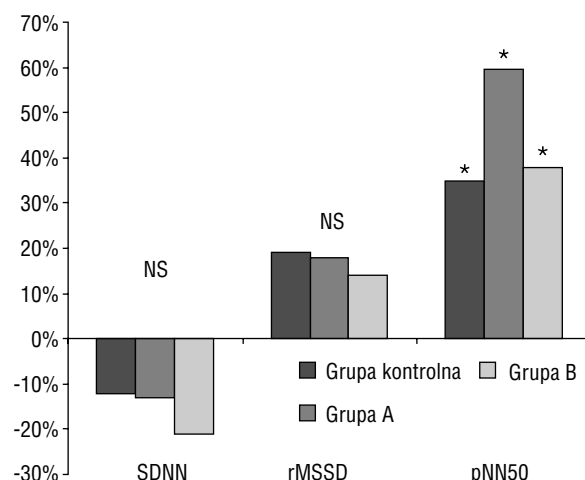
Kierunek zmian dobowych parametrów analizy HRV był jednakowy w zakresie analizy czasowej we wszystkich badanych grupach. W grupie A odnotowano znamienne najwyższy procent wzrostu składowej analizy częstotliwościowej o wysokiej częstotliwości HF oraz wartości pNN50 (ryc. 1 i 2). W grupie B w analizie widmowej obserwowano znamienne spadki całkowitej mocy widma TP oraz LF w nocy (ryc. 2).

Zmienność rytmu serca

— zapis 5-minutowy

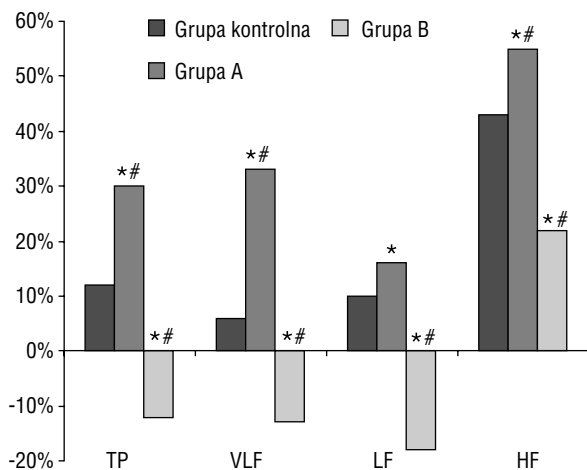
U chorych w grupie A w spoczynku obserwowano znamienne większą częstość akcji serca (72,5 ± 11 cykl/min) niż w grupie B (67 ± 15 cykl/min) oraz w grupie kontrolnej — 66,2 ± 11 cykl/min ($p < 0,05$).

W spoczynku w analizie czasowej i częstotliwościowej HRV w grupie A zanotowano najniższe



Rycina 1. Odsetek zmian dzień/noc wskaźników analizy czasowej HRV u chorych z kardiologicznym zespołem X oraz w grupie kontrolnej; * $p < 0,05$ między grupą A a grupą kontrolną i grupą B

Figure 1. The percent changes (night/day) of HRV time analysis parameters in cardiological syndrome X patients and in the control; * $p < 0.05$ differences between group A and B and the control



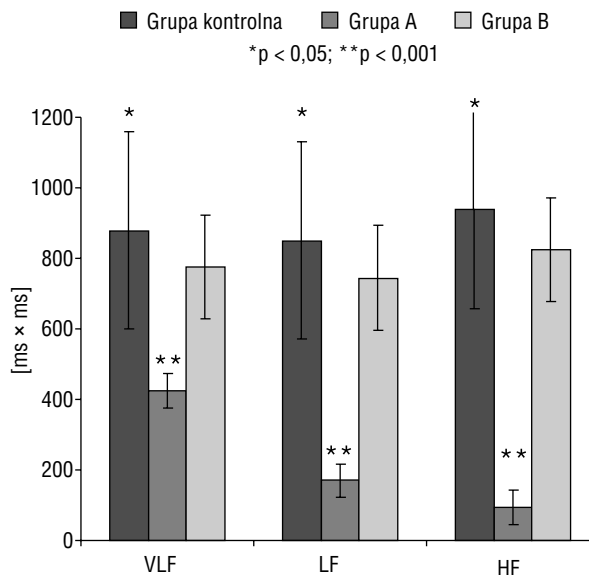
Rycina 2. Odsetek zmian dzień/noc wskaźników analizy częstotliwościowej HRV u chorych z kardiologicznym zespołem X oraz w grupie kontrolnej; *p < 0,05 różnice między grupami, #p < 0,05 w stosunku do grupy kontrolnej

Figure 2. The percent changes (night/day) of HRV spectral analysis parameters in cardiological syndrome X patients and in the control; *p < 0.05 differences between groups of patients, #p < 0.05 in comparison to the control group

wartości parametrów w stosunku do grupy kontrolnej i grupy B (ryc. 3). Stwierdzono w tej grupie podwyższony stosunek LF/HF ($2,87 \pm 1,2$) w porównaniu z grupą kontrolną ($1,19 \pm 0,7$) oraz grupą B ($1,49 \pm 0,8$; p = 0,003). Wartości poszczególnych parametrów przedstawiono w tabeli 10.

Zapis HRV — test głębokiego oddychania

W DBT obserwowano we wszystkich grupach wzrost SDNN oraz składowej LF. Tylko w grupie A odpowiedzi na głębokie oddychanie towarzyszył



Rycina 3. Parametry analizy widmowej HRV u chorych z kardiologicznym zespołem X oraz w grupie kontrolnej

Figure 3. Parameters of HRV spectral analysis in cardiological syndrome X and in the control group

wzrost wskaźnika HF. W grupie B stwierdzono 50-procentowy spadek wartości HF (tab. 11).

Dyskusja

W niniejszych badaniach u pacjentów z kardiologicznym zespołem X obserwowano w obu grupach cykliczne zmiany dziennie-nocne takie same jak w grupie kontrolnej. Zachowany był dobowy rytm aktywności układu autonomicznego, ze wzrostem składowej parasympatycznej w nocy. Pomimo niż-

Tabela 10. Parametry analizy czasowej i częstotliwościowej HRV w spoczynku u chorych z kardiologicznym zespołem X oraz w grupie kontrolnej

Table 10. The time and spectral domain parameters of HRV et rest in patients with cardiological syndrome X and in the control group

Parametry	Grupa kontrolna (n = 40)	Grupa A (n = 22)	Grupa B (n = 18)	p
mRR	896 ± 158	857 ± 129	942 ± 219	NS
SDNN	42 ± 19	26,6 ± 11*#	41,1 ± 20	0,001
VLF [ms ²]	878 ± 280	424 ± 122*#	776 ± 248	0,02
LF [ms ²]	851 ± 248	170,6 ± 68*#	744,3 ± 220	0,001
HF [ms ²]	939 ± 362	93,8 ± 38*#	825 ± 168	0,02
LF [NU]	64 ± 14	50,7 ± 19*#	58 ± 18	0,05
HF [NU]	49 ± 14	35 ± 19*#	41 ± 18	0,05

*p < 0,05 vs. grupa kontrolna, #p < 0,05 vs. grupa B

Tabela 11. Zmiany parametrów HRV w odpowiedzi na DBT u pacjentów z kardiologicznym zespołem X oraz w grupie kontrolnej**Table 11.** Changes of HRV parameters in response to DBT in cardiological syndrome X and the control group

Parametry	Spoczynek	DBT	p	Zmiany
Grupa kontrolna				
mRR	896 ± 158	867 ± 148	0,006	-3%
SDNN	42 ± 19	71,1 ± 33	0,0001	68%
VLF [ms ²]	878 ± 280	894 ± 420	NS	1,88%
LF [ms ²]	851 ± 248	6175 ± 2580	0,0001	624%
HF [ms ²]	939 ± 362	815 ± 284	NS	-13%
LF [NU]	50,7 ± 14	88,3 ± 9	0,0001	73%
HF [NU]	49 ± 14	11,7 ± 6	0,0001	-76%
Grupa A				
mRR	857 ± 129	849 ± 135	NS	-1%
SDNN	26,6 ± 11	39,9 ± 15	0,002	49%
VLF [ms ²]	424 ± 122	345 ± 142	NS	-18%
LF [ms ²]	170,6 ± 68	1091 ± 458	0,004	640%
HF [ms ²]	93,8 ± 38	185 ± 68	0,02	97%
LF [NU]	58 ± 19	81,4 ± 22	0,0005	40%
HF [NU]	41 ± 19	18,5 ± 22	0,0005	-55%
Grupa B				
mRR	942 ± 219	892,3 ± 222	0,02	-5%
SDNN	41,1 ± 20	51,6 ± 20	0,02	25%
VLF [ms ²]	776 ± 248	570,4 ± 243	NS	-26%
LF [ms ²]	744,3 ± 220	2354 ± 1486	0,001	430%
HF [ms ²]	825 ± 168	259 ± 148	NS	-50%
LF [NU]	64 ± 18	89 ± 5,7	0,0001	37%
HF [NU]	35 ± 18	10,9 ± 5,7	0,0001	-68%

DBT (*deep breathing test*) — test głębokiego oddychania, VLF (*very low frequency*) — składowa bardzo niskich częstotliwości 0,0033–0,04 Hz, LF (*low frequency power*) — moc widma w zakresie niskich częstotliwości, HF (*high frequency power*) — moc widma w zakresie wysokich częstotliwości, LF/HF — stosunek składowej niskich częstotliwości do wysokich częstotliwości, NU (*normalized units*) — jednostki znormalizowane, SDNN (*standard deviation of sinus RR intervals*) — odchylenie standardowe wszystkich odstępów RR rytmu zatokowego, mRR (*mean RR interval*) — średnia ze wszystkich odstępów RR rytmu zatokowego

szej zmienności częstości rytmu serca zmiany te występowały także w grupie A, obejmującej chorych z kardiologicznym zespołem X, w której stwierdzono najwyższy procentowo wzrost parametrów HF i pNN50 w godzinach nocnych. Podobne wyniki w grupie osób zdrowych uzyskał Nakagawa i wsp. [28]. Obserwowali oni w ciągu dnia wzrost częstości akcji serca oraz podwyższony stosunek LF/HF, a w godzinach nocnych istotny wzrost wskaźnika HF.

W badanej przez autorów niniejszej pracy grupie u 60% chorych z kardiologicznym zespołem X wartości wskaźników analizy czasowej i częstotliwościowej były znacznie niższe niż w grupie kontrolnej. Chorzy charakteryzowali się istotnie wyższym stosunkiem LF/HF oraz przewagą składowej LF w całym widmie. Częstość akcji serca w spoczynku była podwyższona, tak jak i wartość

produktu podwójnego. Obserwacje te wskazują na nadmierny wpływ układu współczulnego na układ sercowo-naczyniowy u części chorych z zespołem X [6].

U badanych chorych z kardiologicznym zespołem X z wartościami parametrów HRV podobnymi do grupy kontrolnej stwierdzono w godzinach nocnych zmniejszenie TP, VLF oraz LF. Natomiast w godzinach 6.00–22.00 obserwowano wyższe wartości składowej HRV o niskiej częstotliwości LF. Wartości VLF były w ciągu dnia wyższe w grupie B niż w grupie kontrolnej. Wartości SDNN i rMSSD zwiększały się w nocy we wszystkich grupach, pNN50 wzrastało o 60% w grupie A, co wskazuje na okresowe, głównie dzienne, występowanie nadmiernej stymulacji współczulnej u chorych z kardiologicznym zespołem X.

Oceniając wartości parametrów analizy czasowej i widmowej w spoczynku w badanej grupie chorych z kardiologicznym zespołem X, wykazano obniżoną zmienność częstości rytmu serca u około 60% chorych. W grupie A, w której rejestrowano najniższe wartości HRV, wykazano wyraźną przewagę układu sympatycznego, wyrażającą się wyższym wskaźnikiem LF i zwiększonym stosunkiem LF/HF, co potwierdza hipotezę nadmiernej stymulacji współczulnej u chorych z kardiologicznym zespołem X [8, 10, 11].

Kierunek zmian parametrów HRV w DBT u chorych z kardiologicznym zespołem X był podobny do kierunku zmian w grupie kontrolnej. Wzrost widma o niskiej częstotliwości LF w grupie A wynosił ok. 640%, w grupie B — ok. 430%, a w grupie kontrolnej — 624%. Spadek wartości HF wynosił odpowiednio: w grupie kontrolnej — 13%, a w grupie B — 50%. Brown i wsp. [24] u zdrowych osób stwierdzili wzrost wskaźnika LF o 700% i obniżenie parametru HF o około 50%. W grupie A obserwowano natomiast wzrost o 50% wskaźnika HF, co może świadczyć o obniżonej podstawowej aktywności układu parasympatycznego w tej grupie [25, 26].

W celu wyeliminowania czynników, mogących wpływać na wartość HRV, do badań włączono tylko osoby z prawidłowym ciśnieniem tętniczym, BMI oraz prawidłowymi parametrami badania echokardiograficznego [27]. Stan kliniczny chorych przed włączeniem do badań był stabilny. Wyselekcjonowanie grupy chorych bez nadciśnienia tętniczego, cukrzycy, zaburzeń lipidowych, niepalących tytoniu, a więc z wykluczeniem głównych czynników wpływających na zmienność rytmu serca, pozwoliło zwiększyć wiarygodność uzyskanych wyników [27, 28].

Obserwowane obniżone wartości wskaźników HRV u chorych z kardiologicznym zespołem X mogą wpływać na dalszy przebieg choroby oraz rokowanie. W badaniach dotyczących chorych z kardiologicznym zespołem X [29, 30] wykazano, że rokowanie jest na ogół dobre. Jednak u 40–50% pacjentów stwierdza się

gorsze rokowanie [29, 31]. U tych chorych występuje stały lub ujawniający się w czasie wysiłku blok lewej odnogi pęczka Hisa, pogorszenie czynności lewej komory z rozwojem kardiomiopatii rozstrzeniowej. Niektórzy badacze podają, że u części chorych z kardiologicznym zespołem X rozwija się nadciśnienie tętnicze [30, 31]. Niewiele wiadomo o zależności między wartościami parametrów HRV a przebiegiem choroby w tym zespole. W badaniach klinicznych dotyczących HRV wykazano, że obniżenie HRV wiąże się z pogorszeniem rokowania po zawale serca i zwiększeniem ryzyka nagłej śmierci sercowej [18, 23, 28].

Dla badań klinicznych istotne jest stwierdzenie, czy obniżona HRV w grupie pacjentów z kardiologicznym zespołem X może być miarodajnym wskaźnikiem niepomyślnego rokowania. Aby to ocenić, należy przeprowadzić systematyczne, wieloletnie, kontrolne badania HRV u chorych z kardiologicznym zespołem X w tych samych standardowych warunkach.

Wnioski

1. U około 60% chorych z kardiologicznym zespołem X stwierdzono obniżoną zmienność rytmu z nadmiernym wpływem układu współczulnego i z zachowaniem cyklicznego dobowego rytmu zmienności rytmu serca.
2. W godzinach nocnych podwyższenie składowej HF w stosunku do wartości dziennych było niższe o 45% u chorych z kardiologicznym zespołem X w porównaniu z grupą kontrolną.
3. U pacjentów z kardiologicznym zespołem X z obniżoną zmiennością rytmu serca stwierdzono wyższy niż w grupie kontrolnej stosunek LF/HF w spoczynkowym zapisie HRV. W obrazie klinicznym u tych chorych zaobserwowano wyższą częstość akcji serca i większą wartość produktu podwójnego, co potwierdza u nich nadmierną spoczynkową aktywność układu współczulnego serca.

Streszczenie

HRV u chorych z kardiologicznym zespołem X

Wstęp: *Kardiologiczny zespół X rozpoznaje się u chorych z objawami dławicy piersiowej, z dodatnim testem wysiłkowym i przy braku zmian w naczyniach wieńcowych w koronarografii. Dotychczas nie w pełni poznano patogenezę tego zespołu. Zwraca się uwagę na zaburzenia układu autonomicznego u tych chorych. Celem pracy była ocena zmian w układzie autonomicznym na podstawie badania zmienności rytmu serca (HRV) u chorych z kardiologicznym zespołem X.*

Materiał i metody: Do badań zakwalifikowano 40 chorych z rozpoznany kardiologicznym zespołem X oraz grupę kontrolną 40 zdrowych osób, dobranych parami według wieku i płci. U wszystkich wykonano 24-godzinne monitorowanie EKG metodą Holtera z analizą HRV, 5-minutowy spoczynkowy zapis HRV, rejestrację HRV podczas głębokiego oddychania.

Wyniki: Na podstawie wyników analizy czasowej i częstotliwościowej zapisu HRV chorych podzielono na dwie grupy: grupa A — 22 osób, u których stwierdzono obniżoną HRV (22 chorych), i grupa B — 18 chorych, u których parametry HRV nie różniły się znamienne od grupy kontrolnej. Na podstawie 24-godzinnej rejestracji HRV stwierdzono, że u chorych z zespołem X w obu grupach zachowany był dobowy rytm aktywności układu autonomicznego. Nocny wzrost wskaźnika HF występował we wszystkich grupach, a w grupie A był najwyższy. Procent wzrostu w grupie A wynosił 55%, w grupie B — 22%, a w grupie kontrolnej — 43%. W HRV spoczynkowym u chorych z zespołem X stwierdzono przewagę komponenty sympatycznej; wyższy stosunek LF/HF oraz wyższą wartość wskaźnika LF. U 60% pacjentów obserwowano w spoczynku podwyższoną częstość akcji serca oraz produktu podwójnego, co świadczy wraz ze zmianami HRV o przewadze wpływu układu sympatycznego na funkcję serca.

Wnioski: Chorzy z kardiologicznym zespołem X są niejednorodną populacją, w której około 40% wykazuje prawidłową czynność układu autonomicznego, ale prawie 60% — zmienioną regulację czynności serca przez układ autonomiczny. Wynika to z nadmiernego wpływu układu współczulnego i/lub zaburzeń czynności układu przywspółczulnego. (Folia Cardiol. 2003; 10: 523–534)

kardiologiczny zespół X, zmienność rytmu serca

Piśmiennictwo

1. Kemp H.G. Left ventricular function in patients with the anginal syndrome and normal coronary arteriograms. *Am. J. Cardiol.* 1973; 32: 375–376.
2. Chauhan A., Petch M., Schofield P. „Syndrome X” and coronary artery disease. *Coron. Artery. Dis.* 1993; 4: 555–563.
3. Cannon III. R.O., Camici P.G., Epstein S.E. Pathophysiological dilemma of syndrome X. *Circulation* 1992; 85: 883–892.
4. Frobert O., Molgaard H., Botker H.E., Bagger J.P. Autonomic balance in patients with angina and a normal coronary angiogram. *Eur. Heart J.* 1995; 16: 1356–1360.
5. Camici P.G., Marraccini P., Gistri R. i wsp. Alpha-1 — adrenergic tone and coronary reserve in patients with syndrome X. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 1994; 8: 221–226.
6. Camici P.G., Marraccini P., Gistri R. i wsp. Adrenergically mediated coronary vasoconstriction in patients with syndrome X. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 1994; 8: 221–226.
7. Camici P.G., Marraccini P., Lorenzoni R. i wsp. Coronary hemodynamics and myocardial metabolism in patients with syndrome X: response to pacing stress. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1991; 17: 1461–1470.
8. Lanza G.A., Giordano A., Pristipino C. i wsp. Abnormal cardiac adrenergic nerve function in patients with syndrome X detected by [¹²³I] metaiodobenzylguanidine myocardial scintigraphy. *Circulation* 1997; 96: 821–826.
9. Eriksson B., Jansson E., Kaijser L., Sylven C. Exercise performance, autonomic control and skeletal muscle function in syndrome X. *Circulation* 1997; 96 (8S): 752–761.
10. Rosano G., Ponikowski P., Adamopoulos S. i wsp. Abnormal autonomic control of the cardiovascular system in syndrome X. *Am. J. Cardiol.* 1994; 73: 1174–1179.
11. Rosen S.D., Boyd H., Rhodes C.G. i wsp. Myocardial beta-adrenoceptor density and plasma catecholamines in syndrome X. *Am. J. Cardiol.* 1996; 78: 37–42.
12. Koren W., Koldanov R., Peleg E. i wsp. Enhanced red cell sodium – hydrogen exchange in microvascular angina. *Eur. Heart J.* 1997; 18: 1296–1299.
13. Galassi A.R., Kaski J.C., Crea F. i wsp. Heart rate response during exercise testing and ambulatory ECG monitoring in patients with syndrome X. *Am. Heart J.* 1991; 122: 458–463.

14. Guzik P., Rogacka D., Wykrętowicz A., Wysocki H. Heterogenność chorych z zespołem X w zależności od wartości parametrów zmienności rytmu serca. *Kardiol. Pol.* 1997 (supl. 2): 352 (streszczenie).
15. Lee W.L., Chen J.W., Kong C.W. i wsp. Changes in cardiac autonomic activities in patients with syndrome X. A study of spectral analysis of heart rate variability. *Angiology* 1996; 47: 929–939.
16. Meeder J.G., Blanksma P.K., Crijns H.J. i wsp. Mechanisms of angina pectoris in syndrome X assessed by myocardial perfusion dynamics and heart rate variability. *Eur. Heart J.* 1995; 16: 1571–1577.
17. Rosen S.D., Guzzetti S., Tonon G. i wsp. Autonomic dysregulation in syndrome X assessed by spectral analysis of twenty-four hour heart rate variability. *Eur. Heart J.* 1993; 14: 429 (streszczenie).
18. 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.
19. Polanczyk C.A., Rohde L.E.P., Moraes R.S. i wsp. Sympathetic nervous system representation in time and frequency domain indices of heart rate variability. *Eur. J. Appl. Physiol.* 1998; 79: 69–73.
20. Randall D.C., Brown D.R., Raisch R. i wsp. SA nodal parasympathectomy delineates autonomic control of heart rate power spectrum. *Heart Circ. Physiol.* 1991; 29: 985–988.
21. Deveraux R.B., de Simone G., Koren M.J. Left ventricular mass as a predictor of development of hypertension. *Am. J. Hypertens.* 1999; 4: 603 – 607.
22. 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.
23. Nakagawa M., Iwao T., Ishida S. i wsp. Circadian rhythm of the signal averaged electrocardiogram and its relation to heart rate variability in healthy subjects. *Heart* 1998; 79: 493–496.
24. Brown T.E., Beightd L.A., Koh J., Eckberg D.L. Important influence on human R-R interval power spectra is largely ignored. *J. Appl. Physiol.* 1993; 75: 2310–2317.
25. Lee W.L., Chen J.W., Lin S.J. i wsp. Parasympathetic withdrawal antedates dynamic myocardial ischemia in patients with syndrome X. *Intern. J. Cardiol.* 1998; 66: 253–260.
26. Cevese A., Cemin R., Gulli G. i wsp. Assessment of the autonomic control of the heart in patients with cardiac syndrome X. *Clin. Auton. Res.* 1999; 9: 29. (streszczenie).
27. Wojszwiłło A., Łoboz-Grudzień K., Jaroch J. HRV in different patterns of left ventricular hypertrophy and geometry in hypertension. *Kardiol. Pol.* 2001; 55: 493–497.
28. Liao D., Barnes R.W., Chambless L.E. i wsp. Age, race and sex differences in autonomic cardiac measured by spectral analysis of heart rate variability — the ARIC study. *Am. J. Cardiol.* 1995; 76: 906–912.
29. Opherk D., Schuler G., Wetterauer K. i wsp. Four-year follow-up study in patients with angina pectoris and normal coronary arteriograms (syndrome X). *Circulation* 1989; 80: 1610–1616.
30. Radice M., Giudici V., Marinelli G. Long term follow-up in patients with positive exercise test and angiographically normal coronary arteries (syndrome X). *Am. J. Cardiol.* 1995; 75: 620–621.
31. Peruga J.Z., Kośmider M., Kuśmierk J. i wsp. Dusznicza bolesna u chorych z prawidłowym obrazem tętnic wieńcowych. Obserwacja 3,5-letnia. *Kardiol. Pol.* 1996; 45: 490–501.