

Zmienność rytmu zatokowego w chorobie niedokrwiennej serca

Część III: Parametry zmienności rytmu zatokowego a funkcja lewej komory i zaawansowanie zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych u pacjentów ze stabilną chorobą niedokrwinną serca

Hanna Wachowiak-Baszyńska i Romuald Ochotny

I Klinika Kardiologii Instytutu Kardiologii Akademii Medycznej im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Heart rate variability in ischaemic heart disease

Part III: Correlates of heart rate variability parameters and the severity of coronary atherosclerosis and left ventricular function in patients with stable ischaemic heart disease

The aim of the study: *To examine the relationship between HRV parameters and the severity of coronary atherosclerotic disease and left ventricular function in patients with stable ischaemic heart disease (IHD).*

Material and methods: *Study group consisted of 100 patients with IHD, who underwent coronary angiography, ventriculography and 24-hour ECG monitoring. Two classifications were used for scoring the extent of coronary atherosclerotic disease — classical, based on the number of affected vessels and Coronary Artery Jeopardy Score classification. The presence of left ventricular wall motion abnormalities, values of ejection fraction (EF), end diastolic volume index (EDVI) and end diastolic pressure (EDP) were assessed.*

Results: *There was no correlation between HRV parameters and EF, EDVI or EDP, which mostly remained within normal limits, except rMSSD, which had a weak, positive correlation with EF. Patients with wall motion abnormalities showed lower values of most HRV parameters. There was a tendency towards HRV reduction, associated with larger extent of coronary atherosclerosis. The decreased values of SDNN and rMSSD had quite high sensitivity and specificity in predicting the presence of multi-vessel disease.*

Conclusion: *There is no correlation between HRV parameters and values of EF, EDVI and EDP in patients with stable IHD and preserved left ventricle function. The presence of wall motion abnormalities had a significant association with decreased HRV parameters. Patients with multivessel disease had lower HRV parameters than patients with single vessel disease or with angiographically normal coronary arteries, which may be useful in sequential diagnostics of IHD.* (Folia Cardiol. 2001; 8: 355–361)

heart rate variability, ejection fraction, end diastolic volume index, end diastolic pressure, wall motion abnormalities, coronary atherosclerosis score classification

Adres do korespondencji: Dr med. Hanna Wachowiak-Baszyńska
I Klinika Kardiologii IK AM
ul. Długa 1/2, 61–848 Poznań
Nadesłano: 20.11.2000 r. Przyjęto do druku: 3.01.2001 r.

Wstęp

Zależności między parametrami zmienności rytmu zatokowego a zaawansowaniem choroby niedokrwiennej serca badano dotychczas głównie na podstawie klasycznej klasyfikacji, wyróżniającej chorobę jednego, dwóch lub trzech naczyń. Hayano i wsp. [1, 2] w pracach opartych na analizie 5–10-minutowego zapisu EKG, wykonanego w warunkach laboratoryjnych, stwierdzali istotne ujemne korelacje między wartościami mocy widmowej w zakresie wysokich częstotliwości (HF, *high frequency*) a zaawansowaniem zmian, określanym przy użyciu klasyfikacji klasycznej dwóch skal punktowych, ujmujących sumaryczny stopień zwężenia światła tętnic wieńcowych. Nie wszyscy autorzy zgadzają się z tym wnioskiem, sugerując większą istotność wpływu funkcji lewej komory czy współistniejących czynników ryzyka [3, 4]. Badania dotyczące ludzi, przeprowadzane w trakcie krótkotrwałej okluzji tętnic wieńcowych podczas zabiegu przezskórnej, śródnaczyniowej angioplastyki, wykazały zmiany parametrów zmienności rytmu zatokowego (HRV, *heart rate variability*) tylko u około 1/3 badanych osób, przy czym kierunek zmian był różny i niezależny od rozszerzanego naczynia [5]. W innych badaniach wykazano zwiększenie wartości parametrów HRV po skutecznej przezskórnej, śródnaczyniowej angioplastyce (PTCA, *percutaneous transluminal coronary angioplasty*) u tych pacjentów z chorobą 1 naczynia, u których zabieg ten doprowadził do ustąpienia stwierdzanych wcześniej odcinkowych zaburzeń kurczliwości [6, 7]. Skuteczny zabieg PTCA u osób, u których zaburzenia te nie występowały, nie wpływał istotnie na wartości parametrów zmienności rytmu zatokowego. Uważa się, że zmiany geometrii lewej komory, obecność obszarów o upośledzonej kurczliwości mogą działać pobudzająco na dośrodkowe włókna współczulne i powodować zmiany autonomicznej modulacji funkcji węzła zatokowego [6].

Celem pracy była ocena związku między parametrami HRV a odcinkowymi zaburzeniami kurczliwości, parametrami hemodynamicznymi lewej komory i rozległością zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych u pacjentów ze stabilną chorobą niedokrwinną serca.

Materiał i metody

Badaniami objęto 100-osobową grupę pacjentów ze stabilną chorobą niedokrwinną serca (IHD, *ischaemic heart disease*), zakwalifikowanych do ko-

ronarografii. Szczegółową charakterystykę grupy, wraz z danymi klinicznymi, metodyką oceny zapisu holterowskiego i procedur statystycznych przedstawiono w części I niniejszej pracy: „Wybrane czynniki ryzyka miażdżycy a wartości parametrów zmienności rytmu zatokowego u osób zdrowych i ze stabilną chorobą niedokrwinną serca” (Folia Cardiol. 2001; 2: 109–117). Do analizy wybrano ponadto dane dotyczące parametrów hemodynamicznych lewej komory: wskaźnik objętości końcoworozkurczowej (EDVI — średnio $77,4 \pm 28,7$ ml/m²), frakcję wyrzutową (EF — średnio $65,9 \pm 13,4\%$), ciśnienie końcoworozkurczowe (EDP — średnio $13,5 \pm 5,4$ mm Hg i obecność lub brak odcinkowych zaburzeń kurczliwości (obecne: (+) — 39 osób; nieobecne: (–) — 61 osób). Przyjęto dwie klasyfikacje zmian w naczyniach wieńcowych: klasyczną (zaproponowaną w 1973 r. przez Brushke, Proudfta i Sonesa z *Cleveland Clinic* [8]), w której na podstawie występowania w naczyniu zwężenia co najmniej 70% światła, a dla głównej lewej tętnicy wieńcowej — 50%, wyróżnia się chorobę jednego, dwóch lub trzech naczyń, oraz klasyfikację tzw. *Coronary Artery Jeopardy Score* (CAJS), w której w zależności od liczby i lokalizacji istotnych — jak poprzednio — zmian miażdżycowych przydziela się punktową ocenę „zagrożenia” [8]. Zasady obliczania wskaźnika CAJS opierają się na podziale krążenia wieńcowego na 6 segmentów tętniczych. Obecność istotnego zwężenia w danym segmencie to 2 punkty. Jeżeli zwężenie znajduje się proksymalnie do kilku segmentów, np. w pniu lewej tętnicy wieńcowej lub w odcinku proksymalnym gałęzi międzykomorowej przedniej czy w gałęzi okalającej, zlicza się sumę punktów dla wszystkich zagrożonych segmentów — w wymienionych kolejno przykładach będą to odpowiednio 10, 6 i 4 punkty. Zmiana w jakimkolwiek odcinku prawej tętnicy wieńcowej liczy się jako 2 punkty, a w przypadku, kiedy lewa tętnica wieńcowa jest dominująca, nie liczy się zmian w prawej tętnicy wieńcowej. Podział ten przyjęto, gdyż dotychczas stosowany — klasyczny — może mniej precyzyjnie określać obszar miokardium zagrożony niedokrwieniem, a wielkość tego obszaru może istotnie wpływać na zachowanie się parametrów zmienności rytmu zatokowego. Liczebność grup chorych w poszczególnych klasach obu klasyfikacji przedstawia tabela 1.

Wyniki

Wartości czasowych i częstotliwościowych parametrów HRV w badanej grupie przedstawiono w I części pracy: „Wybrane czynniki ryzyka

Tabela 1. Liczba chorych w poszczególnych klasach według klasyfikacji klasycznej i *Coronary Artery Jeopardy Score* (CAJS)**Table 1.** The number of patients in subgroups according to Classical and Coronary Artery Jeopardy Score Classifications

Klasyfikacja	Liczba naczyń z krytycznymi zwężeniami				
CAJS	0	1	2	3	Σ
0	26	0	0	0	26
2-4	0	14	5	0	19
6-8	0	7	17	4	28
10-12	0	0	2	25	27
Σ	26	21	24	29	100

miażdżycy a wartości parametrów zmienności rytmu zatokowego u osób zdrowych i ze stabilną chorobą niedokrwinną serca” (Folia Cardiol. 2001; 2: 109–117).

Nie znaleziono istotnych statystycznie korelacji między wartościami parametrów czasowych i częstotliwościowych w grupie badanej a ocenianymi podczas cewnikowania wartościami EF, EDVI ani EDP w lewej komorze. Jedynie rMSSD wykazywał istotną, dodatnią korelację z wartościami EF ($r = 0,217$; $p = 0,039$), (ryc. 1).

U pacjentów z odcinkowymi zaburzeniami kurczliwości stwierdzono statystycznie istotnie niższe wartości większości parametrów czasowych (SDNN, SDNN-index, rMSSD, pNN50, TINN) i częstotliwościowych (TP, total power; ULF, ultra low frequency; LF, low frequency; HF), co przedstawiono w tabeli 2.

Związek między przyjętymi klasyfikacjami zmian w naczyniach wieńcowych był wysoki: $\chi = 188,35$ ($p < 0,0001$); $\tau_b = 0,660$ ($0,5 < \tau_b < 0,7$). Mimo to stwierdzono różnice w wartościach badanych parametrów HRV w grupach chorych w obu klasyfikacjach (ryc. 2, 3). W podgrupach utworzonych na podstawie podziału klasycznego istotne różnice dotyczyły wszystkich parametrów czasowych oraz TP, LF i HF, a w klasyfikacji CAJS: SDNN, wskaźnika SDANN, rMSSD, TINN, TP, LF i HF. Znaczące różnice w wartościach SDNN i rMSSD wyróżniały chorych bez istotnych zmian w naczyniach i z chorobą jednego naczynia od pacjentów ze zmianami w dwóch i trzech tętnicach wieńcowych. Przyjmując jako wartość graniczną SDNN ≤ 120 ms (lub rMSSD ≤ 32 ms) w przewidywaniu obecności choroby dwóch lub trzech naczyń, otrzymano następujące wartości diagnostyczne: czułość — 60,4% (49%), swoistość — 87,2% (74,5%), dodatnia wartość prognostyczna — 84,2% (68,4%), ujemna wartość prognostyczna — 66,1%

(56,5%), częstość rozpoznania fałszywie dodatnich — 15,8% (31,6%), częstość rozpoznania fałszywie ujemnych — 33,9% (43,5%).

Dyskusja

Zależność między funkcją hemodynamiczną lewej komory a HRV jest nadal przedmiotem dyskusji. Badania obejmujące chorych z zawałem serca w fazie szpitalnej wykazywały istotne statystycznie korelacje między EF a SDNN [9, 10] oraz wskaźnikiem trójkątnym HRV (TI, *triangular index*) [11, 12]. Z analizy przeprowadzonej przez Kleigera i wsp. [10] wynika jednak, że prognostyczne znaczenie obniżonej wartości SDNN jest niezależne od zmniejszenia EF (współczynnik korelacji między tymi parametrami wynosił 0,24 a współczynnik determinacji — ok. 6%). Casolo i wsp. [9] podkreślali, że choć zależność między wartościami EF a SDNN w ich materiale była wysoka ($r = 0,44$; współczynnik determinacji 19%), to u niektórych pacjentów stwierdzano wyraźne rozbieżności — niskie SDNN przy prawidłowej EF i odwrotnie. U zwierząt z doświadczalnie wywołanym zawałem ser-

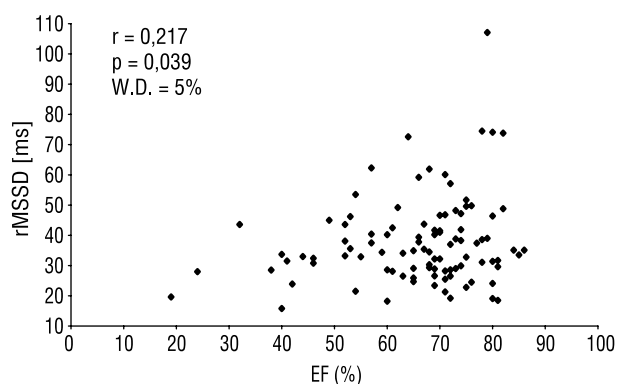
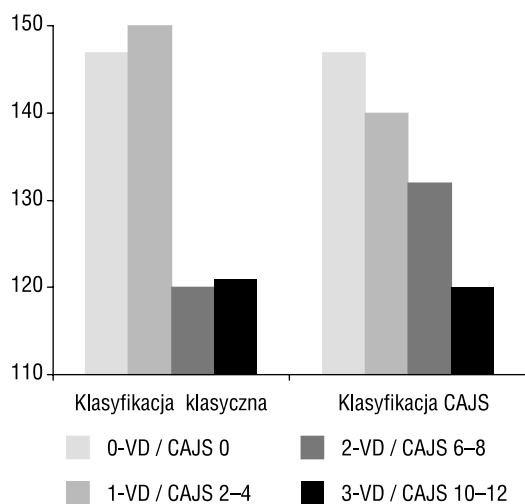
**Ryc. 1.** Zależność między rMSSD a frakcją wyrzutową (EF).**Fig. 1.** Correlation between rMSSD and ejection fraction.

Tabela 2. Parametry zmienności rytmu zatokowego u osób z prawidłową kurczliwością ZK(-) i obecnością odcinkowych zaburzeń kurczliwości ZK(+)

Table 2. Mean values of 24-hours time and frequency domain heart rate variability parameters in patients with normal ZK(-) and abnormal ZK(+) wall motion of the left ventricle

Parametr	ZK(-) średnia ± SD	ZK(+) średnia ± SD	Poziom istotności statystycznej
Liczba osób	61	39	
SDNN [ms]	139 ± 34	126 ± 35	0,03
SDNN index [ms]	65 ± 17	57 ± 16	0,015
rMSSD [ms]	42 ± 21	31 ± 10	0,007
pNN50 (%)	15 ± 11	10 ± 7	0,004
TINN [ms]	926 ± 152	850 ± 171	0,011
TP [ms ²]	4507 ± 2283	3644 ± 1940	0,029
ULF [ms ²]	499 ± 383	364 ± 201	0,023
LF [ms ²]	1058 ± 622	810 ± 628	0,028
HF [ms ²]	372 ± 296	249 ± 159	0,004

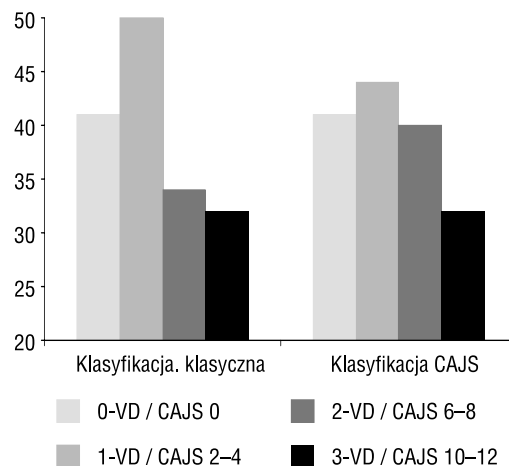


SDNN [ms]			
Klasyfikacja klasyczna	Średnia ± SD	CAJS	Średnia ± SD
0-VD	147 ± 25*	0	147 ± 25*
1-VD	152 ± 37 ^s	2-4	140 ± 39
2-VD	120 ± 30* ^s	6-8	132 ± 35
3-VD	121 ± 35* ^s	10-12	120 ± 34*
Poziom istotności statystycznej	0,0004	Poziom istotności statystycznej	0,0285

* p < 0,05; ^s p < 0,01

Ryc. 2. Wartości SDNN w podgrupach według klasyfikacji klasycznej i *Coronary Artery Jeopardy Score* (CAJS).

Fig. 2. Mean SDNN values in subgroups according to classical and CAJS classifications.



rMSSD [ms]			
Klasyfikacja klasyczna	Średnia ± SD	CAJS	Średnia ± SD
0-VD	41 ± 17	0	41 ± 17
1-VD	50 ± 27* ^s	2-4	45 ± 14
2-VD	34 ± 9*	6-8	40 ± 24
3-VD	32 ± 12 ^s	10-12	32 ± 11
Poziom istotności statystycznej	0,002	Poziom istotności statystycznej	NS

* p < 0,05; ^s p < 0,01

Ryc. 3. Wartości rMSSD w podgrupach według klasyfikacji klasycznej i *Coronary Artery Jeopardy Score* (CAJS).

Fig. 3. Mean rMSSD values in subgroups according to classical and CAJS classifications.

ca nie stwierdzono związku między rozległością zawału a obniżeniem parametrów HRV [13]. Z pewnością u osób ze znacznie upośledzoną EF mechanizmy związane z neurohumoralną reakcją na obniżenie rzutu serca mogą mieć istotne znaczenie i w ten sposób wpływać znacząco na wyniki pomiarów HRV [14, 15]. Oceniana w niniejszej pracy grupa była stosunkowo jednorodna pod względem wartości EF — średnia $66 \pm 13\%$ i jedynie u 2 pacjentów niższa od 30%. Autorzy nie zaobserwowali związku między parametrami HRV a funkcją lewej komory, ocenianą inwazyjnie podczas cewnikowania serca. Jedynie rMSSD korelowało dodatnio z wartościami EF, przy czym współczynnik determinacji wyniósł zaledwie 5%. Większe znaczenie miała obecność odcinkowych zaburzeń kurczliwości, których występowanie było skojarzone z istotnie niższymi wartościami większości parametrów zmienności rytmu zatokowego.

W II części pracy „Parametry zmienności rytmu zatokowego a przebyty zawał serca i obecność istotnych zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych u osób ze stabilną chorobą niedokrwienną serca” (Folia Cardiologica 2001; 3: 277–284) autorzy wskazywali na możliwy związek między obecnością istotnych zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych a obniżeniem TP i skorelowanych z nią parametrów czasowych HRV oraz na obniżenie wartości parametrów zależnych od układu przywspółczulnego u osób po zawale serca lub z niedrożną tętnicą wieńcową. Powstaje zatem pytanie, czy obniżenie wartości parametrów HRV można skorelować z „ilościową” oceną rozległości zmian w tętnicach wieńcowych. Do oceny wpływu zaawansowania zmian miażdżycowych na parametry HRV w niniejszej pracy zastosowano dwie klasyfikacje zmian w tętnicach wieńcowych — klasyczną i opartą na punktowej kwantyfikacji obszaru miokardium zagrożonego niedokrwieniem. Przy uwzględnieniu obu klasyfikacji stwierdzono różnice wartości większości parametrów czasowych, a także TP oraz mocy w zakresie wysokich i niskich częstotliwości. Statystyczne różnice (mierzone wartością p) były większe dla klasyfikacji klasycznej, klasyfikacja CAJS charakteryzowała się jednak bardziej proporcjonalnym rozkładem wartości większości parametrów HRV względem grup o coraz to większym stopniu rozległości zmian miażdżycowych (co jednocześnie zmniejszało różnice między nimi — stąd mniejsze

wartości p). Należy podkreślić, że powyższe klasyfikacje nie są tożsame — zależność między nimi jest wysoka, ale nie jest pełna. Różnice wartości parametrów dotyczących osób z chorobą 2–3 naczyń (lub przekładając na drugą klasyfikację — z co najmniej 6 punktami wg *Jeopardy Score*) a osobami z prawidłowymi lub zmienionymi nieistotnie tętnicami wieńcowymi lub chorobą jednego naczynia (*Jeopardy Score* ≤ 2) są wyraźne, co może oznaczać, że zależą także od rozległości zmian miażdżycowych, a nie są wynikiem niewielkich różnic w wartościach EF lewej komory (mieszczących się w przedziale od $72 \pm 5\%$ u osób bez istotnych zmian miażdżycowych do $62 \pm 16\%$ u osób z chorobą trzech naczyń lub *Jeopardy Score* 10–12) czy zaznaczonej — także niewielkiej — różnicy wieku między grupami (przedział średnio 44–54 lat). Określenie związku między rozległością zmian miażdżycowych a parametrami HRV jest jednak metodycznie skomplikowane, gdyż klasyfikacje zaawansowania zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych przyporządkowują wartości będące cechami dyskretnymi, natomiast parametry HRV są wartościami ciągłymi. Obserwacje autorów niniejszej pracy pozwalają jednak na stwierdzenie, że obniżenie wartości parametrów HRV, zwłaszcza SDNN, u osób ze stabilną IHD, bez cech niewydolności serca, pozwala z dość dużą swiistością i czułością przewidywać obecność choroby wielonaczyniowej i może mieć zastosowanie w analizie sekwencyjnej osób z chorobą wieńcową.

Wnioski

1. W grupie pacjentów ze stabilną IHD i prawidłową albo nieznacznie upośledzoną funkcją skurczową lewej komory nie stwierdza się istotnych zależności między wielkością EF, EDVI i EDP a parametrami HRV 24-godzinnego z zapisu EKG.
2. Obniżenie wartości HRV u osób z IHD zależy od obecności odcinkowych zaburzeń kurczliwości.
3. Pacjenci z IHD i rozległymi zmianami miażdżycowymi w tętnicach wieńcowych wykazują istotnie niższe wartości HRV niż osoby bez zmian w naczyniach.
4. Zmiany parametrów HRV mogą być pomocne w sekwencyjnej diagnostyce chorych ze stabilną postacią choroby niedokrwiennej serca.

Streszczenie

HRV w chorobie niedokrwiennej serca

Cel pracy: Ocena związku między parametrami zmienności rytmu zatokowego (HRV, heart rate variability) a funkcją skurczową lewej komory i rozległością zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych, mierzonych klasyfikacją klasyczną (choroba jednego, dwóch, trzech naczyń) i tzw. Coronary Artery Jeopardy Score (CAJS).

Materiał i metody: Badaniem objęto 100 chorych ze stabilną chorobą niedokrwinną serca (IHD, ischaemic heart disease), u których wykonano koronarografię i wentrykulografię. Zmiany w tętnicach wieńcowych oceniano według klasyfikacji klasycznej i klasyfikacji CAJS. Parametry czasowe i częstotliwościowe HRV oceniano w EKG 24-godzinnym. Podczas wentrykulografii określano obecność odcinkowych zaburzeń kurczliwości (ZK+ vs ZK-), wartości frakcji wyrzutowej (EF, ejection fraction), wskaźnika objętości końcoworozkurczowej (EDVI, end-diastolic volume index) i ciśnienia końcoworozkurczowego (EDP, end-diastolic pressure).

Wyniki: Nie stwierdzono istotnych korelacji między parametrami HRV a wartościami EF, EDVI i EDP, które w badanej grupie nie były istotnie obniżone. Stwierdzono jedynie dodatnią korelację między rMSSD a EF. U pacjentów z zaburzeniami kurczliwości występowały istotnie niższe wartości SDNN, wskaźnika SDNN, rMSSD, pNN50, TINN, TP (total power), ULF (ultra low frequency), LF (low frequency) i HF (high frequency). Klasyfikacja CAJS charakteryzowała się bardziej proporcjonalnym rozkładem większości parametrów HRV względem grup o coraz większym stopniu rozległości zmian miażdżycowych niż klasyfikacja klasyczna. Znaczące różnice w wartościach SDNN i rMSSD wyróżniały pacjentów z chorobą wielonaczyniową w stosunku do osób z chorobą jednego naczynia lub bez istotnych zmian w tętnicach.

Wnioski: U pacjentów ze stabilną IHD i prawidłową albo nieznacznie upośledzoną funkcją lewej komory nie stwierdza się związku między HRV a parametrami hemodynamicznymi. Wartości HRV są obniżone u osób z obecnością odcinkowych zaburzeń kurczliwości. U pacjentów z chorobą wielonaczyniową lub rozległymi zmianami miażdżycowymi wartości HRV są niższe niż u osób bez zmian w naczyniach, co może być pomocne w diagnostyce sekwencyjnej IHD. (Folia Cardiol. 2001; 8: 355–361)

zmienność rytmu zatokowego, frakcja wyrzutowa lewej komory, wskaźnik objętości końcoworozkurczowej lewej komory, ciśnienie końcoworozkurczowe w lewej komorze, odcinkowe zaburzenia kurczliwości lewej komory, klasyfikacja rozległości zmian miażdżycowych

Piśmiennictwo

1. Hayano J., Sakakibara Y., Yamada M., Ohte N., Fujinami T., Yokoyama K., Watanabe Y., Takata K. Decreased magnitude of heart rate spectral components in coronary artery disease. Its relation to angiographic severity. *Circulation* 1990; 81: 1217–1224.
2. Hayano J., Yamada A., Mukai S., Sakakibara Y., Yamada M., Ohte N., Hashimoto T., Fujinami T., Takata K. Severity of coronary atherosclerosis correlates with the respiratory components of heart rate variability. *Am. Heart J.* 1991; 121: 1070–1079.
3. Nolan J., Flapan A.D., Reid J., Neilson J.M., Bloomfield P., Ewing D.J. Cardiac parasympathetic activity in severe uncomplicated coronary artery disease. *Br. Heart J.* 1994; 71: 515–520.
4. Rich M.W., Saini J.S., Kleiger R.E., Carney R.M., te Velde A., Freedland K.E. Correlation of heart rate variability with clinical and angiographic variables and late mortality after coronary angiography. *Am. J. Cardiol.* 1988; 62: 714–717.
5. Airaksinen J.K.E., Ikaheimo M.J., Huikuri H.V., Linnaluoto M.K., Takkunen J.T. Responses of heart rate

- variability to coronary occlusion during coronary angioplasty. *Am. J. Cardiol.* 1993; 72: 1026–1030.
6. Bonaduce D., Petretta M., Piscione F., Indolfi C., Migaux M.L., Bianchi V., Esposito N., Marciano F., Chiariello M. Influence of reversible segmental left ventricular dysfunction on heart period variability in patients with one-vessel coronary artery disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1994; 24: 399–405.
 7. Olszowska M., Przewlocki T., Podolec P., Sedziwy E., Wojtasiak Z., Tracz W. Zmienność rytmu serca w zależności od funkcji skurczowej lewej komory u chorych leczonych angioplastyką wieńcową. *Folia Cardiol.* 1999; 6: 21–25.
 8. Califf R.M., Phillips H.R., Hindman M.C., Mark D.B., Lee K.L., Behar V.S., Johnson R.A., Rosati R.A., Wagner G.S., Harrell F.E. Prognostic value of a Coronary Artery Jeopardy Score. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1985; 5: 1055–1063.
 9. Casolo G.C., Stroder P., Signorini C., Calzolari F., Zucchini M., Balli E., Sulla A., Lazzarini S. Heart rate variability during acute phase of myocardial infarction. *Circulation* 1992; 85: 2073–2079.
 10. 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.
 11. Farrel T.G., Bashir Y., Cripps T., Malik M., Poloniecki J., Bennett E.D., Ward D.E., Camm A.J. Risk stratification for arrhythmic events in postinfarction patients based on heart rate variability, ambulatory electrographic variables and the signal-averaged electrocardiogram. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1991; 18: 687–697.
 12. Odemuyiwa O., Malik M., Farrell T., Bashir Y., Poloniecki J., Camm J. Comparison of the predictive characteristics of heart rate variability index and left ventricular ejection fraction for all-cause mortality, arrhythmic events and sudden death after acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 1991; 68: 434–439.
 13. Hull S.S., Evans A.R., Vanoli E., Adamson P.B., Stramba-Badiale M., Albert D.E., Foreman R.D., Schwartz P.J. Heart rate variability before and after myocardial infarction in conscious dogs at high and low risk of sudden death. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1990; 16: 978–985.
 14. Casolo G., Balli E., Fazi A., Gori C., Freni A., Gensini G. Twenty-four-hour spectral analysis of heart rate variability in congestive heart failure secondary to coronary artery disease. *Am. J. Cardiol.* 1991; 67: 1154–1158.
 15. Nolan J., Flapan A.D., Capewell S., MacDonald T.M., Neilson J.M.M., Ewing D.J. Decreased cardiac parasympathetic activity in chronic heart failure and its relation to left ventricular function. *Br. Heart J.* 1992; 67: 482–485.