

Ocena powtarzalności wyników analizy zmienności rytmu w dwóch kolejnych dobach rejestracji EKG metodą Holtera

Rafał Baranowski, Magdalena Kumor, Wanda Popławska i Wanda Rydlewska-Sadowska

Instytut Kardiologii w Warszawie

Reproducibility of heart rate variability results in two consecutive days

The aim of the study: *To evaluate the reproducibility of time and frequency domain heart rate variability analyses in two consecutive 24 h Holter ECG analyses.*

Material and methods: *We analysed 48 h ECG recordings of 32 patients (9 female and 23 male). 19 patients had HCM, 13 had coronary artery disease, and 10 had arrhythmia or history of the loss of conscious. The ECG was recorded with Digicorder Del-Mar Medical; sampling frequency — 256 Hz. We evaluated mean heart rate (HR) and standard HRV parameters: SDANN, rMSSD, triangular index (IT). The frequency analyses was done between 4 and 5 a.m., power spectral density of high and low frequency components were measured. The results from the first day of registration were compared with the results of the second day. The reproducibility was evaluated with statistic algorithm proposed by Bland and Altman.*

Results: *Both time and frequency domain parameters from the first day show high correlation with the results from the second day — $r > 0.7$. Variation coefficients were calculated for each parameter: HR — 5%, SDNN — 11.8%, rMSSD — 18.2%, IT — 16.1%, lnLFPSD — 13%, lnHFPSD — 12.7%. Only in 1–2 cases results were below or above the reproducibility coefficient that were partially related with low mean heart rate reproducibility.*

Conclusion: *The short-term reproducibility of time and frequency domain heart rate analysis is satisfactory. The minimal group that can be used in clinical research evaluating HRV changes should have at least 40 patients; the shift of HRV results should exceed the value of the reproducibility coefficient. When evaluating HRV reproducibility it is important to estimate heart rate reproducibility. (Folia Cardiol. 2001; 8: 119–127)*

heart rate variability

Wstęp

Wpływ aktywności układu autonomicznego na układ sercowo-naczyniowy wyraża się m.in. zmiennością rytmu zatokowego. W zapisach EKG zmienność rytmu możemy oceniać metodami analizy czasowej i częstotliwościowej [1]. W ostat-

nich latach opracowano standardy stosowania tych metod [2].

Za pomocą analizy zmienności rytmu oceniano ryzyko w różnych grupach chorych. Wykazano, że obniżenie zmienności rytmu jest niekorzystnym czynnikiem rokowniczym u pacjentów po przebytym zawale serca [1, 3]. Podobne zjawisko obserwowano u chorych z niewydolnością krążenia [1]. Metody analizy zmienności rytmu są coraz powszechniej stosowane m.in. w celu oceny zmian aktywności układu autonomicznego pod wpływem leków, treningu fizycznego, działań interwencyj-

Adres do korespondencji: Dr hab. Rafał Baranowski
 Instytut Kardiologii
 ul. Alpejska 42, 04–628 Warszawa
 Nadesłano: 7.11.2000 r. Przyjęto do druku: 4.12.2000 r.

nych, np. PTCA [4–7]. Aby właściwie zinterpretować powyższe problemy badawcze, konieczna jest informacja dotycząca powtarzalności wyników analizy zmienności rytmu, a zwłaszcza określenie, jaki zakres zmian jest niezbędny, aby uznać, że jest on spowodowany określoną interwencją, a nie naturalną zmiennością. Powtarzalność analizy zmienności rytmu była już tematem prac badawczych, nie zawsze jednak oceniano parametry określone obecnie jako standardowe [2, 8], w tym nie określono dotychczas powtarzalności indeksu trójkątnego (TI, *triangular index*).

Celem pracy była ocena powtarzalności parametrów analizy czasowej i częstotliwościowej zmienności rytmu w dwóch kolejnych dobach rejestracji EKG metodą Holtera, przy wykorzystaniu cyfrowych zapisów sygnału.

Materiał i metody

Badaniem objęto 32 pacjentów (9 kobiet i 23 mężczyzn), u których wykonano rutynowe 48-godzinne rejestracje EKG.

W badanej grupie znalazło się 19 chorych z kardiomiopatią przerostową, 3 z chorobą wieńcową, 10 z zaburzeniami rytmu lub utratami przytomności. U większości badanych (28) rejestrację wykonano przed rozpoczęciem leczenia, u pozostałych 4 terapia nie uległa zmianie w ciągu dwóch dob zapisu EKG. U wszystkich badanych wykonano 48-godzinną ciągłą rejestrację EKG z zastosowaniem rejestratorów cyfrowych Digicorder firmy Del-Mar Medical. Sygnał był zapisywany bez kompresji z częstością próbkowania 256 Hz (zbiór danych wielkości 140 MB). Zapisy analizowano za pomocą systemu 563 Strata-Scan Del-Mar Medical. Stosowano interaktywny tryb oceny zapisu. Po analizie i edycji wyniku oceniano zmienność rytmu. U wszystkich badanych wykonano zapisy dobrej jakości, a odsetek ewolucji rytmu kwalifikowanych do oceny zmienności wynosił > 95%. W dwóch kolejnych dobach oceniono średnią wartość HR (HR, *heart rate*) oraz standardowe parametry czasowe zmienności rytmu: SDNN, SDANN, rMSSD i IT. Analizę częstotliwościową (szybka transformata Fouriera) wykonano w godzinach nocnych między 4.00 i 5.00 rano. Oceniano moc widma w zakresie niskich (0,04–0,15 Hz) i wysokich (0,15–0,35 Hz) częstotliwości (LFPSD, *low frequency*; HFPSD, *high frequency*). Stosowano 10-minutowe okno analizy. Z 6 uzyskanych wyników wykluczono 2 skrajne (najmniejszy i największy), a pozostałe uśredniono. Uzyskane wartości logarytmowano. U 4 pacjentów nie wykonano analizy częstotliwościowej w wybranej godzinie z po-

wodu nasilenia arytmii komorowej i nadkomorowej, uniemożliwiającej uzyskanie rzetelnych wyników (nie wykonywano analizy widmowej, jeżeli liczba pobudzeń przedwcześnie przekraczała 10 w pojedynczym oknie).

Analiza statystyczna

W analizie statystycznej stosowano: test Studenta dla zmiennych sparowanych, porównując I i II dobę. Testy statystyczne dla prób powiązanych oraz wyznaczanie współczynnika korelacji nie są metodami zalecanymi w celu oceny powtarzalności, z tego powodu zastosowano powszechnie wykorzystywany dla takich obliczeń algorytm opisany przez Blanda i Altmana [9]. Wyznaczano współczynnik powtarzalności (WP), definiowany jako 2 odchylenia standardowe różnic parametrów sparowanych, oraz współczynnik wariancji (WW), wyrażany w procentach jako iloraz odchylenia standardowego różnic poszczególnych parametrów sparowanych przez średnią.

Wyniki

Jak należało oczekiwać, przy zastosowaniu testu Studenta uzyskano wysokie korelacje i nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy wynikami HRV uzyskanymi w dwóch kolejnych dobach rejestracji (tab. 1). Powtarzalność średniej częstości serca śr. HR była wysoka — WW wyniosło 5%, jednak u 2 badanych osób uzyskane różnice wyników były dosyć znaczne i, jak ilustruje rycina 1, znajdowały się poza przedziałem współczynnika powtarzalności. Powtarzalność parametrów analizy czasowej i częstotliwościowej była zadowalająca — współczynnik wariancji wynosił 11,8–18,2% (tab. 2). Tylko wyniki 1–2 badanych nie mieszczą w zakresie określanym przez współczynnik powtarzalności (ryc. 1–3). Z metod czasowych najlepszą powtarzalnością cechowało się SDNN (WW — 11,8%), nieco gorszą IT (16,1%), a najniższą rMSSD (18,2%). W przypadku tego ostatniego parametru zwraca uwagę fakt, że o gorszej powtarzalności zdecydowały praktycznie wyniki 2 pacjentów, u których obserwowano również gorszą powtarzalność średniej częstości rytmu serca (ryc. 4). Powtarzalność wyników analizy częstotliwościowej była zadowalająca — współczynnik wariancji około 13%. Na podstawie ryciny 4 można stwierdzić, że występowanie sporadycznych wyników poza granicami wyznaczonymi przez współczynnik powtarzalności nie jest zawsze (poza rMSSD) związane z gorszą powtarzalnością średniej częstości rytmu.

Tabela 1. Wyniki analizy zmienności rytmu w I i II dobie rejestracji**Table 1.** Results of heart rate variability analysis in the first and second days of ECG registration

Parametr	N	Średnia ± SD		Współczynnik korelacji	test t p =
		I doba	II doba		
HR (1/min)	32	67,2 ± 8,4	67,4 ± 8,3	0,905	0,700
SDNN [ms]	32	161,2 ± 43,7	160,7 ± 44,7	0,907	0,883
IT (au)	32	76,5 ± 26,2	77,1 ± 26,9	0,892	0,807
RMSSD [ms]	32	36,4 ± 17,5	35,1 ± 15,1	0,931	0,277
lnLFPSD [ln ms ² /Hz]	28	6,12 ± 1,16	6,03 ± 1,25	0,777	0,551
lnHFPSD [ln ms ² /Hz]	31	5,94 ± 1,55	6,03 ± 1,55	0,882	0,510

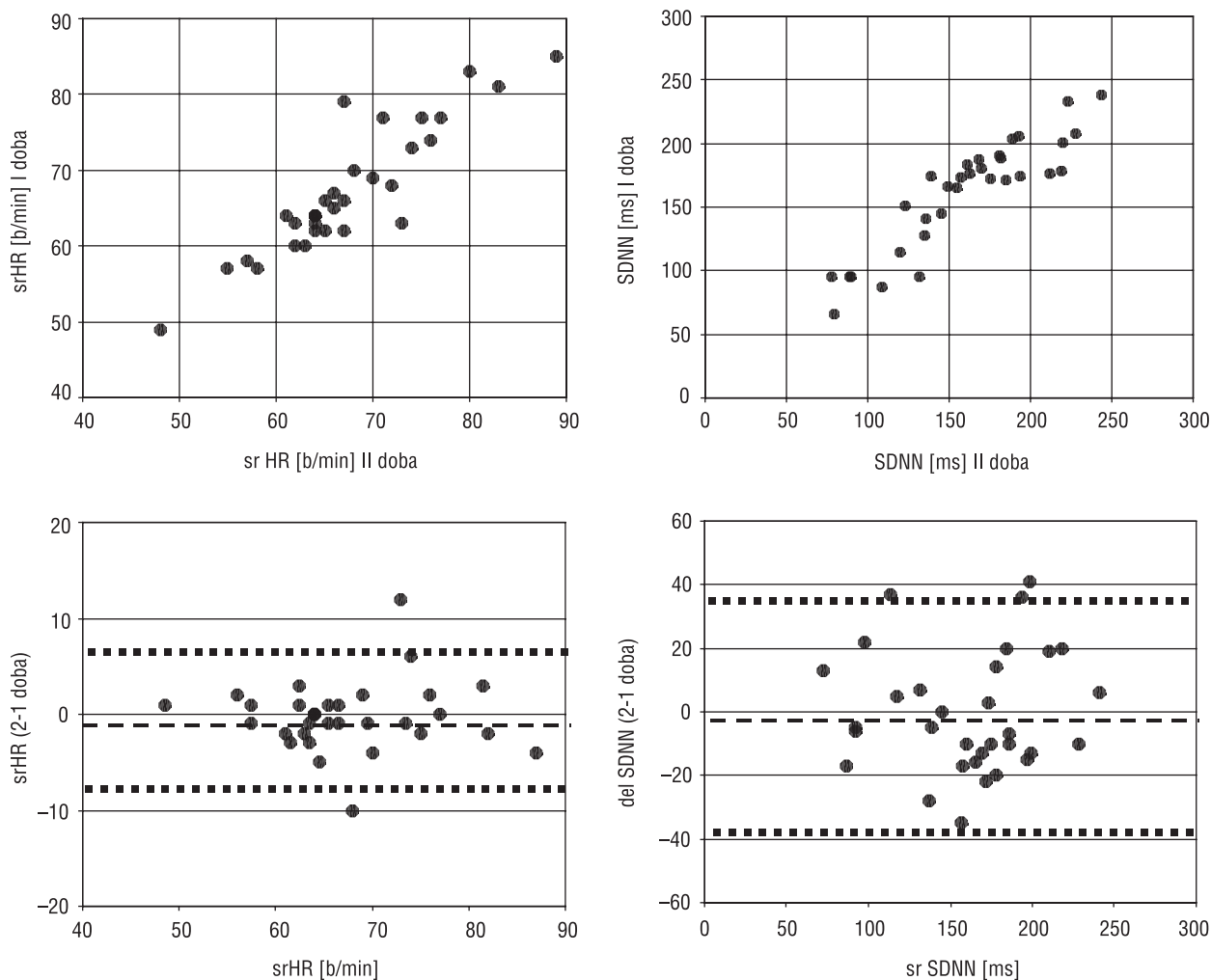
lnLFPSD — logarytm naturalny z mocy widma niskich częstotliwości (*natural logarithm low frequency power spectral density*)lnHFPSD — logarytm naturalny z mocy widma wysokich częstotliwości (*natural logarithm high frequency power spectral density*)**Tabela 2.** Wyniki powtarzalności — ocena metodą Blanda i Altmana**Table 2.** Results of Bland-Altman analysis

Parametr	Średnia 2 pomiarów	Średnia różnica	Odchylenie standardowe różnic	WP	WW
HR (1/min)	67,2	-0,2	3,6	7,2	5%
SDNN [ms]	161,0	-0,5	19,0	38,0	11,8%
RMSSD[ms]	35,7	-1,2	6,5	13,0	18,2%
IT(au)	76,8	0,5	12,4	24,8	16,1%
lnLFPSD [ln ms ² /Hz]	6,1	-0,09	0,8	1,6	13%
lnHFPSD [ln ms ² /Hz]	5,9	0,09	0,75	1,5	12,7%

Dyskusja

Powtarzalność metody diagnostycznej świadczy o jej wartości. W diagnostyce holterowskiej oceniano powtarzalność różnych parametrów: arytmii, późnych potencjałów, dyspersji i czasu trwania odstępu QT [10–14]. Tylko metody o dobrej powtarzalności mogą być użyteczne, np. w badaniu wpływu leków czy w ocenie rokowania. Metoda statystyczna Blanda i Altmana, oprócz oceny powtarzalności, pozwala również określić minimalną liczebność badanej grupy, która umożliwi wiarygodną interpretację wyników. Istnieje dodatnia, kwadratowa zależność pomiędzy wymaganą wielkością grupy a powtarzalnością. Aby wykazać zmianę wyników o 10% przy poziomie powtarzalności 10%, minimalna liczebność badanej grupy powinna wynosić 10 osób, przy wartości współczynnika wynoszącym 20% grupa powinna liczyć 40 osób, nato-

miast przy WW wynoszącym 100% grupa powinna liczyć minimum 1000 osób [8]. Mamy również informację na temat wielkości zmian wyników, jakie możemy interpretować jako istotne. Możemy więc stwierdzić, że jeżeli stosujemy ocenę zmienności rytmu jako metodę badawczą i chcemy zastosować klasyczne parametry analizy, to bezpieczniej jest, jeżeli liczebność grupy badanej wynosi około 40 pacjentów. Jak wynika z tabeli 2, jeżeli przedmiotem oceny jest tylko zmiana średniej całodobowej częstości rytmu, badana grupa może być mniej liczna, ponieważ współczynnik wariancji tego parametru wynosi tylko 5%. Jeżeli śledzimy dynamikę zmian, to przy zachowaniu liczebności grup jako istotne należy interpretować zmiany przekraczające współczynniki wariancji wyznaczone w tabeli 2. Należy zaznaczyć, że w niniejszej pracy analiza częstotliwościowa była wykonywana tylko w jednogodzinnym, nocnym fragmencie zapisu, z oceny eli-



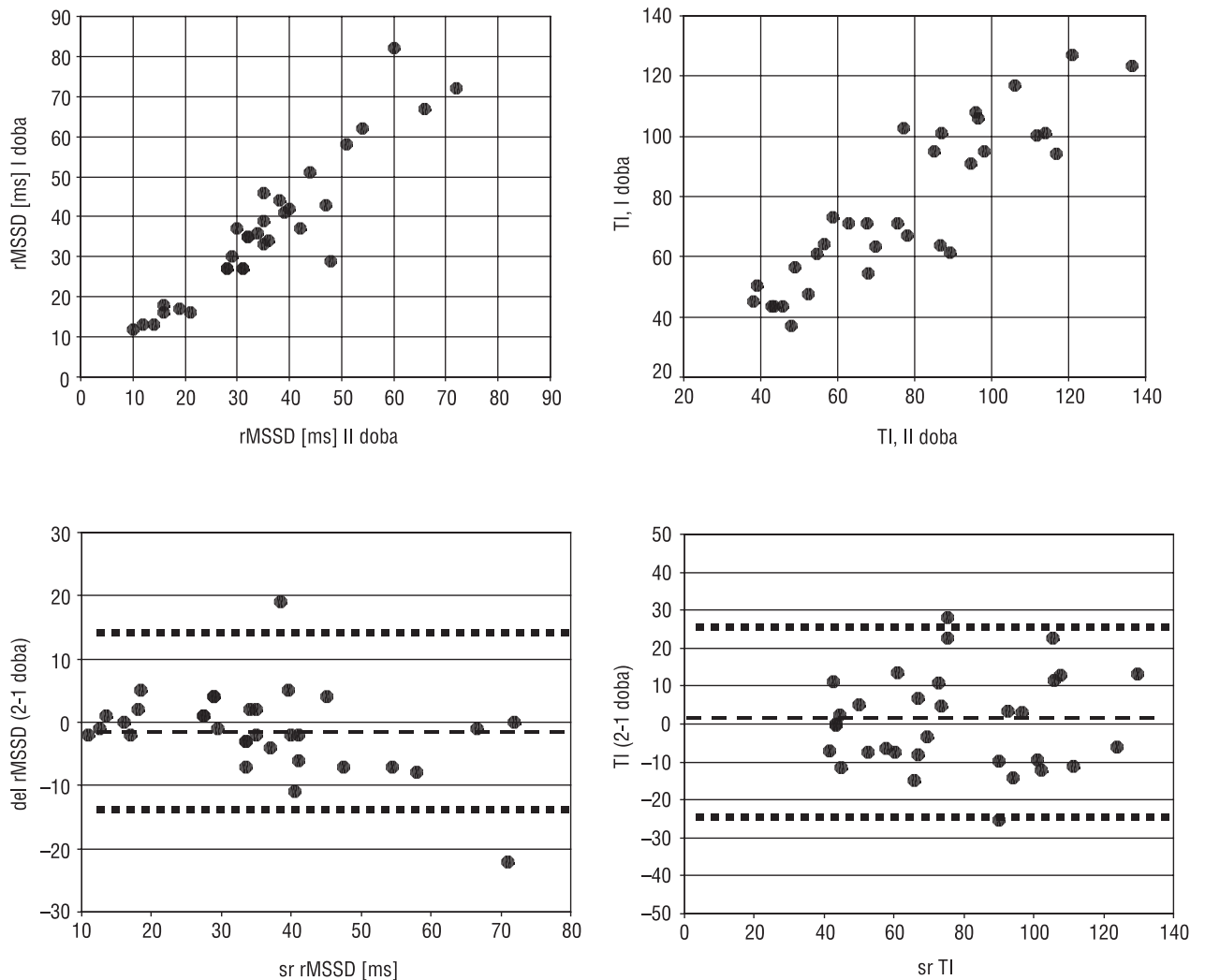
Ryc. 1. Ocena powtarzalności średniej częstości rytmu (strona lewa) i SDNN (strona prawa). Na górnych diagramach wyniki w dwóch kolejnych dobach, na dolnych ocena powtarzalności metodą Blanda i Altmana. Oś pionowa — zakres różnic, oś pozioma — średnia wartość parametru w dwóch pomiarach. Grube linie przedstawiają zakres współczynnika powtarzalności (tab. 2).

Fig. 1. Reproducibility of mean heart rate (left) and SDNN (right). The upper diagrams present results in two consecutive days, below – reproducibility analysis with Bland-Altman method. Vertical axis presents — the extend of differences, horizontal revealed mean values. The thick lines present variability coefficient.

minowano badanych z nasileniem arytmii > 10 pobudzeń w okresie 10 min, co wpłynęło korzystnie na powtarzalność wyników.

Problem powtarzalności parametrów HRV w różnych grupach pacjentów pojawia się w piśmiennictwie [8, 15–20]. W każdej z dotychczas opublikowanych prac stosowano inną metodę statystyczną, co może mieć znaczenie przy interpretacji wyników. Wykazano dobrą krótkoterminową powtarzalność parametrów HRV u pacjentów z udokumentowaną chorobą wieńcową [15, 16, 18, 21]. Oceniano również, zarówno krótko- jak i długoterminową powtarzalność parametrów HRV u osób zdrowych, stwierdzając dobrą powtarzalność wyników analizy czaso-

wej, natomiast powtarzalność wyników analizy częstotliwościowej była zależna od warunków badania [17]. Analiza powtarzalności parametrów analizy częstotliwościowej w trakcie testu pochyleniowego i podawania nitrogliceryny, czyli aktywacji adrenergicznej, stanowiła również przedmiot badań. Wykazano zadowalającą powtarzalność wyników w zakresie widma niskich i wysokich częstotliwości w tygodniowym odstępie czasu u zdrowych ochotników [22, 23]. Stwierdzono lepszą powtarzalność parametrów normalizowanych [8]. W niektórych pracach zwrócono uwagę na dużą zmienność wyników analizy HRV u poszczególnych osób, szczególnie zdrowych ochotników [1, 19, 24]. Więk-



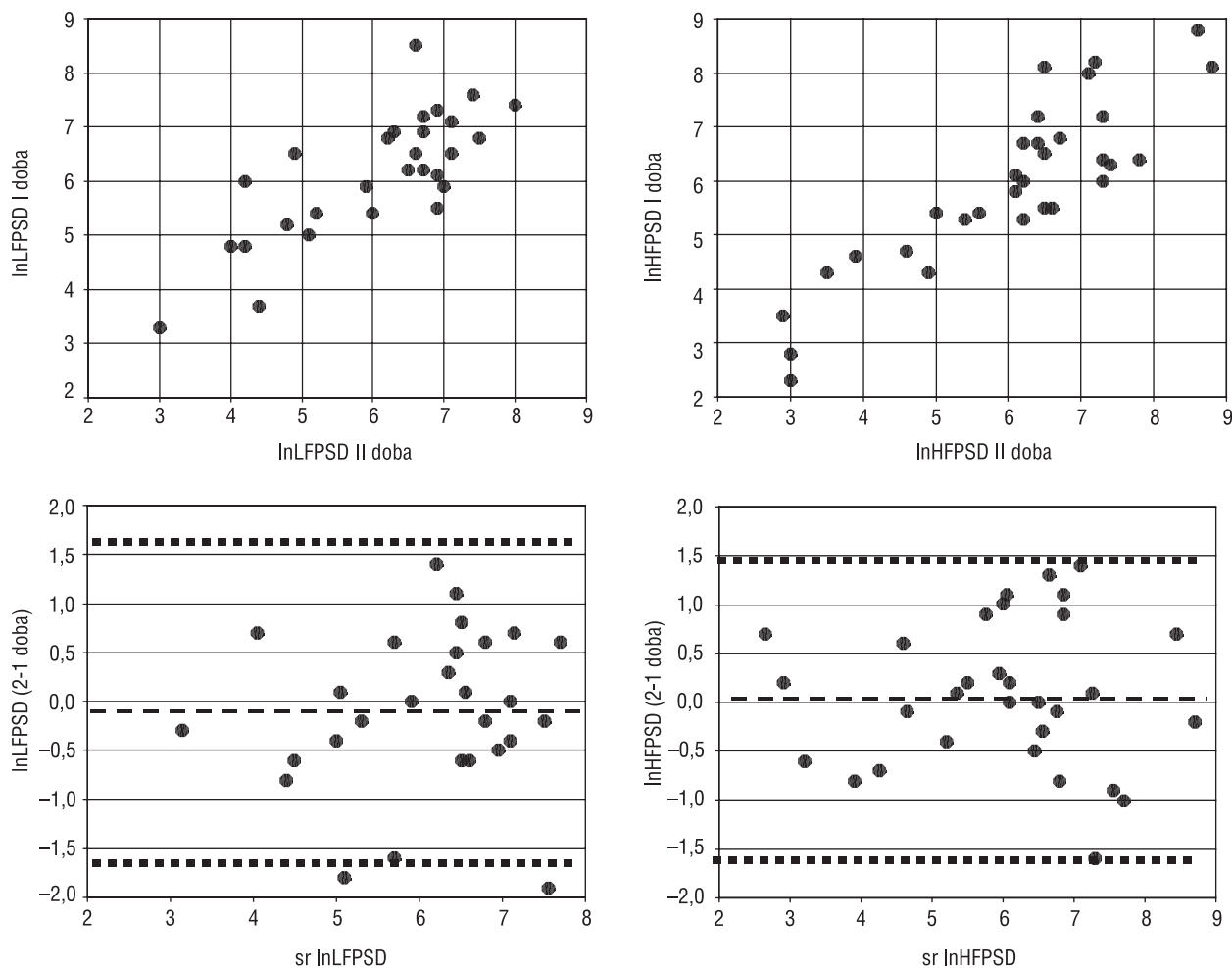
Ryc. 2. Ocena powtarzalności rMSSD (strona lewa) i indeksu trójkątnego (TI). Na górnych diagramach wyniki w dwóch kolejnych dobach, na dolnych ocena powtarzalności metodą Blanda-Altmana. Oś pionowa — zakres różnic, oś pozioma — średnia wartość parametru w dwóch pomiarach. Grube linie przedstawiają zakres współczynnika powtarzalności (tab. 2).

Fig. 2. Reproducibility of rMSSD (left) and triangular index (right). The upper diagrams present results in two consecutive days, below – reproducibility analysis with Bland-Altman method. Vertical axis presents — the extend of differences, horizontal revealed mean values. The thick lines present variability coefficient.

sze różnice wyników stwierdzano u osób, u których częstość rytmu zatokowego wykazywała większą zmienność. Podobny efekt obserwowaliśmy w sporadycznych przypadkach również w naszej pracy, zwłaszcza dla rMSSD.

W piśmiennictwie podkreśla się fakt, że badania wpływu leków czy oceny regulacji neurohormonalnej na HRV wymagają odpowiedniej liczby pacjentów [8, 25]. Istotne wydaje się również ustalenie norm w zależności od wieku i płci. Na podstawie wyników uzyskanych w badaniach opisanych w niniejszej pracy za minimalną należy przyjąć grupę 40-osobową.

W przedstawianej pracy najgorszą powtarzalność krótkoterminową stwierdzono dla rMSSD, co jest sprzeczne z doniesieniem Bremilla-Perrot [13], w którym parametr ten wykazał największą stabilność wśród parametrów analizy czasowej w grupie pacjentów po zawale. Jak dotąd nikt nie określał powtarzalności indeksu trójkątnego, parametru określanego jako najbardziej „nieczuły” na błędy oceny zapisu [26, 27]. Autorzy niniejszego opracowania wykazali, że powtarzalność tego parametru była zadowalająca, aczkolwiek gorsza niż SDNN czy wyniki analizy częstotliwościowej.



Ryc. 3. Ocena powtarzalności lnLFPSD (strona lewa) i lnHFPSD (strona prawa). Na górnych diagramach wyniki w dwóch kolejnych dobach, na dolnych ocena powtarzalności metodą Blanda-Altmana. Oś pionowa — zakres różnic, oś pozioma — średnia wartość parametru w dwóch pomiarach. Grube linie przedstawiają zakres współczynnika powtarzalności (tab. 2).

Fig. 3. Reproducibility of lnLFPSD (left) and lnHFPSD (right). The upper diagrams present results in two consecutive days, below — reproducibility analysis with Bland-Altman method. Vertical axis presents — the extend of differences, horizontal revealed mean values. The thick lines present variability coefficient.

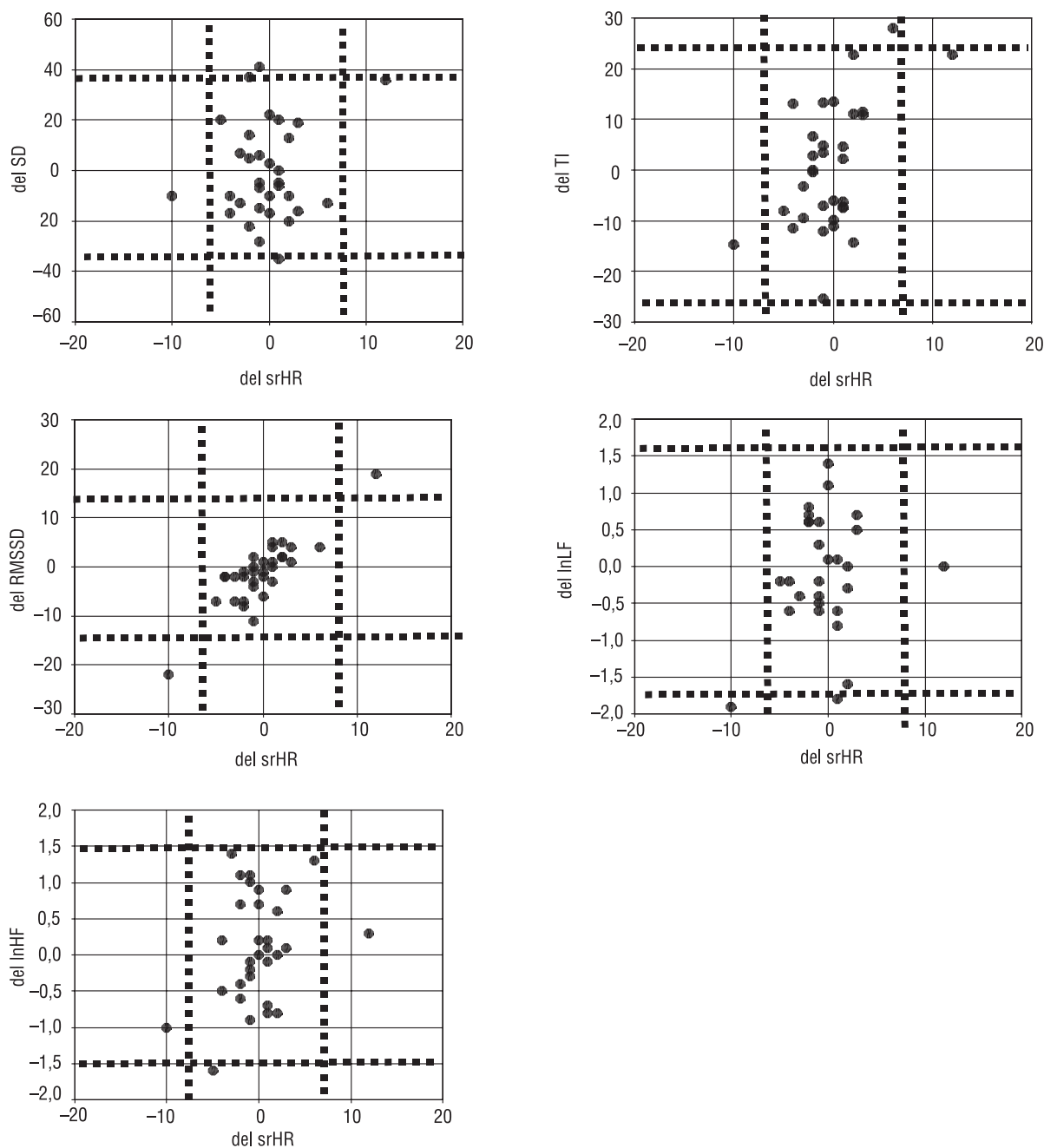
Ograniczenia pracy

Interpretacja wyników i wykorzystanie ich w dalszych badaniach wymaga przypomnienia metodyki tej pracy. Analizę częstotliwościową wykonywano tylko z jednogodzinnego fragmentu z godzin nocnych, skrajne wyniki wykluczano, a przy obecności > 10 pobudzeń przedwcześnie w okresie 10 min analizy widmowej nie wykonywano. Lepsza niż opisywana w piśmiennictwie, oceniana tą samą metodą statystyczną, powtarzalność parametrów analizy widmowej może wynikać z odrzucenia skrajnych wartości wyników analizy częstotliwościowej [8]. Wpływ na gorszą powtarzalność w cytowanej powyżej pracy

może mieć również rozrzut czasowy 5–56 dni porównywanych zapisów oraz różne okna czasowe 5–20 min. Badania nasze były oparte na cyfrowej rejestracji sygnału, co miało korzystny wpływ na wyniki, które mogą się różnić, jeśli zastosować zapisy analogowe (na taśmie). Należy również pamiętać o niepełnej kompatybilności oprogramowania do analizy HRV w różnych systemach holterowskich.

Wnioski

1. Krótkoterminowa powtarzalność wyników analizy zmienności rytmu jest zadowalająca.



Ryc. 4. Ocena powtarzalności wyników analizy zmienności rytmu w zależności od powtarzalności średniej częstości rytmu. Zakresy współczynnika powtarzalności przedstawiono grubymi liniami przerywanymi.

Fig. 4. The reproducibility of heart rate analysis in relation with the reproducibility of mean heart rate. The thick lines present variability coefficient.

2. Przy stosowaniu analizy zmienności rytmu minimalna liczebność badanej grupy powinna wynosić około 40 osób, a oczekiwany ewentualny zakres zmian wartości wyników pod wpływem różnych czynników powinien przekraczać, w zależności od parametru, 12–18%.
3. Podczas oceny powtarzalności wyników zmienności rytmu należy zwracać uwagę na powtarzalność częstości rytmu serca.

Streszczenie

Ocena powtarzalności wyników analizy HRV

Cel pracy: Ocena powtarzalności parametrów analizy czasowej i częstotliwościowej zmienności rytmu zatokowego w dwóch kolejnych dobach rejestracji EKG.

Materiał i metody: Analizą objęto 48-godzinne EKG, które wykonano u 32 pacjentów (19 z kardiomiopatią przerostową, 3 z chorobą wieńcową, 10 z zaburzeniami rytmu lub utratami przytomności). Stosowano rejestratory cyfrowe Digicorder — Del-Mar Medical (częstość próbkowania 256 Hz). Oceniano średnią częstotliwość serca (HR, heart rate) oraz standardowe parametry analizy czasowej: SDNN, rMSSD, indeks trójkątny (TI, triangular index). Analizę częstotliwościową wykonano w godzinach nocnych między 4.00 a 5.00 rano, oceniając widmo niskich LF (low frequency) i wysokich HF (high frequency) częstotliwości. Porównano wyniki w I i II dobie rejestracji. Powtarzalność oceniono metodą Blanda i Altmana.

Wyniki: Korelacja wyników analizy czasowej i częstotliwościowej w I i II dobie była wysoka — $r > 0,7$. Współczynniki wariancji poszczególnych parametrów wynosiły odpowiednio dla: średniej HR — 5%, SDNN — 11,8%, rMSSD — 18,2%, IT — 16,1%, LF — 13%, HF — 12,7%. Tylko wyniki 1–2 badanych nie mieściły się w zakresie określonym przez współczynnik powtarzalności, co było częściowo związane z gorszą powtarzalnością średniej częstości rytmu.

Wnioski: Krótkoterminowa powtarzalność wyników analizy zmienności rytmu jest zadowalająca. Przy stosowaniu analizy zmienności rytmu minimalna liczebność badanej grupy powinna wynosić około 40 osób, a oczekiwany ewentualny zakres zmian wartości wyników pod wpływem różnych czynników powinien przekraczać, w zależności od parametru, 12–18%. Przy ocenie powtarzalności wyników zmienności rytmu należy zwracać uwagę na powtarzalność częstości rytmu serca. (Folia Cardiol. 2001; 8: 119–127)

analiza zmienności rytmu zatokowego

Piśmiennictwo

1. Piotrowicz R. red. Zmienność rytmu serca. Via Medica, 1995.
2. Task Force of the ESC and NASPE. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Circulation 1996; 93: 1043–1065.
3. Kleiger R.E., Miller J.P., Bigger J.T.Jr, Moss A.J. 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.
4. Olszowska M., Tracz W., Przewłocki T., Kostkiewicz M., Pasowicz M., Lelakowski J. Effects of successful percutaneous transluminal coronary angioplasty on heart rate variability and left ventricular segmental contractility in patients with coronary artery disease. Kardiol. Pol. 2000; 53: 306–307.
5. Zuanetti G., Latini R., Neilson J. i wsp. Heart rate variability in patients with ventricular arrhythmias. Effects of antiarrhythmic drugs. J. Am. Coll. Cardiol. 1991; 17: 604–612.
6. Binkley P.B., Haas G., Starling R. i wsp. Sustained augmentation of parasympathetic tone with angiotensin-converting enzyme inhibition in patients with congestive heart failure. J. Am. Coll. Cardiol. 1993; 21: 655–661.
7. La Rovere M., Mortara A., Pantaleo P., Maestri R., Cobelli F., Tarazzi L. Scopolamine improves autonomic balance in advanced congestive heart failure. Circulation 1994; 90: 838–843.
8. Ponikowski P., Piepoli M., Amadi A., Chua T., Harrington D., Volterrani M., Colombo R., Mazzuero G., Giordano A., Coats A. Reproducibility of heart rate variability measures in patient with chronic heart failure. Clin. Sc. 1996; 91: 391–398.
9. Bland J.M., Altman D.G. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. Lancet 1986; 1: 307–310.
10. Savelieva I., Yi G., Gou X.H. i wsp. Agreement and reproducibility of automatic versus manual measurement of QT interval and QT dispersion. Am. J. Cardiol. 1998; 81: 471–477.

11. Savelieva I., Yi G., Malik M. Dispersion of QT end, QT peak, and T peak — T end intervals and dispersion in normal subjects and patients with hypertrophic cardiomyopathy. *A.N.E.* 1998; 3: 339–344.
12. Savelieva I., Yap Y.G., Yi G. i wsp. Comparative reproducibility of QT, QT peak, and T peak — T end intervals and dispersion in normal subjects, patients with myocardial infarction, and patients with hypertrophic cardiomyopathy. *PACE* 1998; 21: 2376–2381.
13. Brembilla-Perrot B., Hauvier P., Jacquenin L., Houplon P., Claudon O., Danchin N. Reproducibility of heart rate variability in chronic phase of myocardial infarction. *Arch. Mal. Coeur. Vaiss.* 1998; 91: 245–252.
14. Copie X., Alonso C., Lavergne T. i wsp. Reproducibility of QT interval measurements obtained from 24-hour digitised ambulatory three-lead electrocardiograms in patients with acute myocardial infarction and healthy volunteers. *A.N.E.* 1998; 3: 38–45.
15. Kamallesh M., Burger A.J., Kumar S., Nesto R. Reproducibility of time and frequency domain analysis of heart rate variability in patients with chronic stable angina. *PACE* 1995; 18: 1991–1994.
16. Pardo J., Merz N.B., Paul-Labrador M., Velasquez I., Gottdiener J., Kop W., Krantz D., Rozanski A., Klein J., Peter H. Heart rate variability reproducibility and stability using commercially available equipment in coronary artery disease with daily life myocardial ischemia. *Am. J. Cardiol.* 1996; 78: 866–870.
17. Pitzalis M.V., Mastropasqua F., Massari F., Forleo C., Di Maggio M. Short- and long-term reproducibility of time and frequency domain heart rate variability measurements in normal subjects. *Cardiovasc. Res.* 1996; 32: 226–233.
18. Freed L.A., Stein K.M., Gordon M., Urban M., Kligfield P. Reproducibility of power spectral measures of heart rate variability obtained from short-term sampling periods. *Am. J. Cardiol.* 1994; 74: 972–973.
19. Van Hoogenhuyze D., Weinstein N., Martin G., Weiss J., Schaad J., Sahyouri N., Fintel D., Remme W., Singer D. Reproducibility and relation to mean heart rate of heart rate variability in normal subjects and in patients with congestive heart failure secondary to coronary artery disease. *Am. J. Cardiol.* 1991; 68: 1668–1676.
20. Toyry J., Mantysaari M., Hartikainen J., Lansimies E. Day to day variability of cardiac autonomic regulation parameters in normal subjects. *Clin. Physiol.* 1995; 15: 39–46.
21. Madias J.E., Wijetilaka R., Erteza S., Lansimies E. Correlative studies of heart rate and heart rate variability indices from five consecutive Ambulatory Electrocardiogram recordings in patients with coronary artery disease. *Clin. Cardiol.* 1996; 19: 939–944.
22. Cloarec-Blanchard L., Funck-Bretano C., Lipski M., Jaillon P., Macquin-Mavier I. Repeatability of spectral components of short-term blood pressure and heart rate variability during acute sympathetic activation in healthy young male subjects. *Clin. Sc.* 1997; 93: 21–28.
23. Vardas P., Kochiadakis G., Orfanakis A., Kalaitzakis M., Marios E. Intraindividual reproducibility of heart rate variability before and during postural tilt in patients with syncope of unknown origin. *PACE* 1994; 17: 2207–2210.
24. Hohnloser S., Klingenhoben T., Zabel M., Schroder F., Just M. Intraindividual reproducibility of heart rate variability. *PACE* 1992; 15: 2211–2214.
25. Coats A., Conway J., Somers V. i wsp. Ambulatory pressure monitoring in the assessment of antihypertensive therapy. *Cardiovasc. Drug Ther.* 1998; 3: 303–311.
26. Malik M., Farrell T., Cripps T., Camm A. Heart rate variability in relation to prognosis after myocardial infarction. Selection of optimal prognosis techniques. *Eur. Heart J.* 1989; 10: 1060–1074.
27. Wijbenga J., Balk A., Meij S., Simoons L., Malik M. Heart rate variability index in congestive heart failure relation to clinical variables and prognosis. *Eur. Heart J.* 1998; 19: 1719–1724.

