

Zmienność rytmu serca w ujęciu praktycznym – doceniany czy zapomniany parametr oceny holterowskiej?

Heart rate variability in practical term
– appreciated or forgotten parameter of Holter ECG monitoring?

Beata Przybysz-Zdunek, Renata Głowczyńska

I Katedra i Klinika Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Streszczenie

Zmienność rytmu serca (HRV) jest parametrem do oceny oscylacji w przerwach między uderzeniami serca odzwierciedlonej w odstępach RR zapisu elektrokardiograficznego. Obniżoną HRV uważa się za nieinwazyjny marker dysfunkcji układu autonomicznego, który może być czynnikiem predykcyjnym wielu chorób układu sercowo-naczyniowego prowadzących do zwiększonego ryzyka nagłego zgonu sercowego.

Słowa kluczowe: zmienność rytmu serca, badanie EKG metodą Holtera, czynnik rokowniczy

Folia Cardiologica 2017; 12, 6: 617–624

Wstęp

Choroby układu sercowo-naczyniowego, mimo dokonującego się ciągle postępu w medycynie i metodach terapeutycznych współczesnej kardiologii, nadal pozostają jedną z głównych przyczyn zgonów w krajach rozwiniętych [1]. Wobec powyższego identyfikacja osób zagrożonych najwyższym ryzykiem zgonu, w tym nagłego zgonu sercowego pozostaje ważnym i niezmiernie aktualnym zagadnieniem. Obok zastosowania powszechnie uznanych metod, jak na przykład ocena echokardiograficzna czynności skurczowej lewej komory, na przestrzeni ostatnich kilkunastu lat obserwowaliśmy rozwój i rozbudowę elementów oceny rytmu jako kolejnego filaru diagnostyki nieinwazyjnej. Jednym z nich stała się zmienność rytmu serca (HRV, *heart rate variability*) [2].

Zmienność rytmu serca

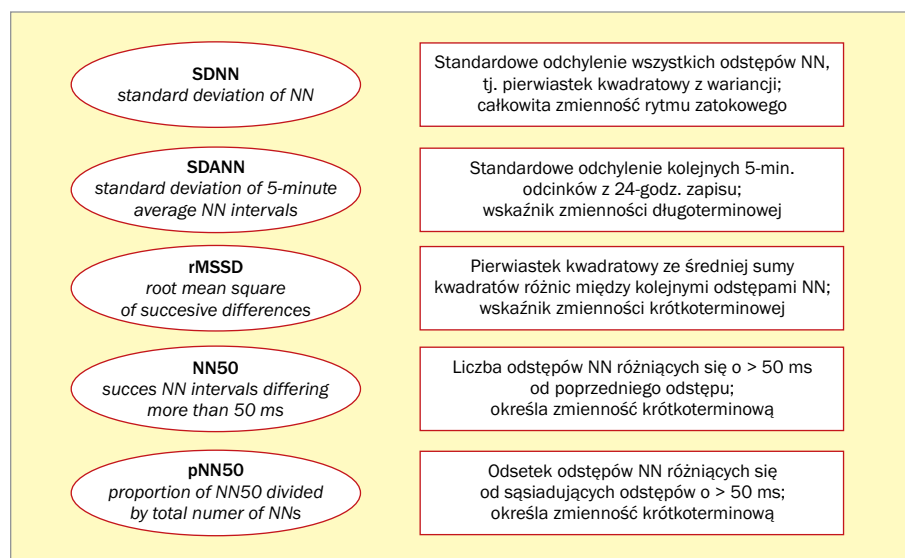
Definicja

Historycznie jednym z wyznaczników HRV była niemiarowość oddechowa, oceniana na podstawie spoczynkowego

zapisu elektrokardiograficznego (EKG) rozszerzonego o rejestrację na szczycie wdechu i wydechu. Już w 1963 roku Hon i Lee [3] wykazali, że analiza HRV u płodu może być czynnikiem prognostycznym zagrożenia nagłym zgonem. Zmienność rytmu zatokowego dostarcza informacji o różnicach w długości interwałów RR. Różnice te są związane ze zdolnością adaptacji do zewnętrznych bodźców i stanowią informację o funkcjonowaniu autonomicznego systemu nerwowego. U osób zdrowych ciągle, wzajemne oddziaływanie jego współczulnej i przywspółczulnej składowej prowadzi do zmian w średniej częstotliwości rytmu serca [4]. Zmienność rytmu serca jest generowana przez aktywność węzła zatokowo-przedsionkowego i odzwierciedla działanie przede wszystkim przywspółczulnej części autonomicznego układu nerwowego [5].

Metodologia

Oceny HRV najczęściej dokonuje się za pomocą analizy czasowej lub częstotliwościowej. Uzupełnieniem są analiza czasowo-częstotliwościowa, inaczej falkowa, oraz analiza dynamiki nieliniowej. **Analiza czasowa** obejmuje metody statystyczne oraz metody geometryczne.



Rycina 1. Wyjaśnienia skrótów i opisy parametrów wykorzystywanych w analizie czasowej zmienności rytmu serca (opracowano na podstawie [6])

Metody statystyczne są stosunkowo proste obliczeniowo i zrozumiałe, natomiast ich wadą jest dość duża czułość na artefakty i pobudzenia dodatkowe, które trzeba wyeliminować z analizy. Zaleca się wykorzystanie fragmentu z odstępami RR (tachogramu) o częstotliwości próbkowania nie niższej niż 500 Hz. Zweryfikowane odstępów RR są określane w analizie jako odstępów NN (ang. *normal-to-normal*) i są poddawane dalszej analizie [6]. W rycinie 1 podano wyjaśnienia skrótów i opisy najczęściej używanych parametrów. W tabeli 1 przedstawiono zakresy norm dla poszczególnych parametrów. W praktyce klinicznej najczęściej wykorzystuje się parametr **SDNN**, który jest miarą zmienności wszystkich odstępów NN w analizowanym okresie. Należy jednak pamiętać, że zmienność wolnego rytmu jest zwykle większa niż zmienność rytmu szybkiego, w związku z czym parametr SDNN wyliczany z godzin nocnych ma większą wartość niż wyliczony z godzin aktywności dziennej [8]. Według obecnych zaleceń *European Society of Cardiology* (ESC) analiza czasowa powinna być stosowana dla długotrwałych rejestracji EKG (najczęściej 24 h) [6]. **Wskaźniki rMSSD, NN50 oraz pNN50** zależą od różnic między kolejnymi odstępami NN i odzwierciedlają przede wszystkim aktywność układu przywspółczulnego. Wśród nich w praktyce klinicznej bywa preferowany rMSSD – ze względu na lepsze właściwości statystyczne [9].

Niewątpliwą zaletą **metod geometrycznych** jest duża niezależność od jakości zapisu oraz od dodatkowych pobudzeń, o ile nie są one zbyt liczne. Konieczne są jednak długie, najlepiej 24-godzinne, okresy rejestracji. Z wykorzystaniem metod geometrycznych prezentowany jest rozkład następujących po sobie odstępów RR i różnice w ich długościach [10]. Graficzne przedstawienie zależności między odstępami RR określa się jako **rozkład**

Tabela 1. Normy poszczególnych parametrów zmienności rytmu serca (zmodyfikowano na podstawie [7])

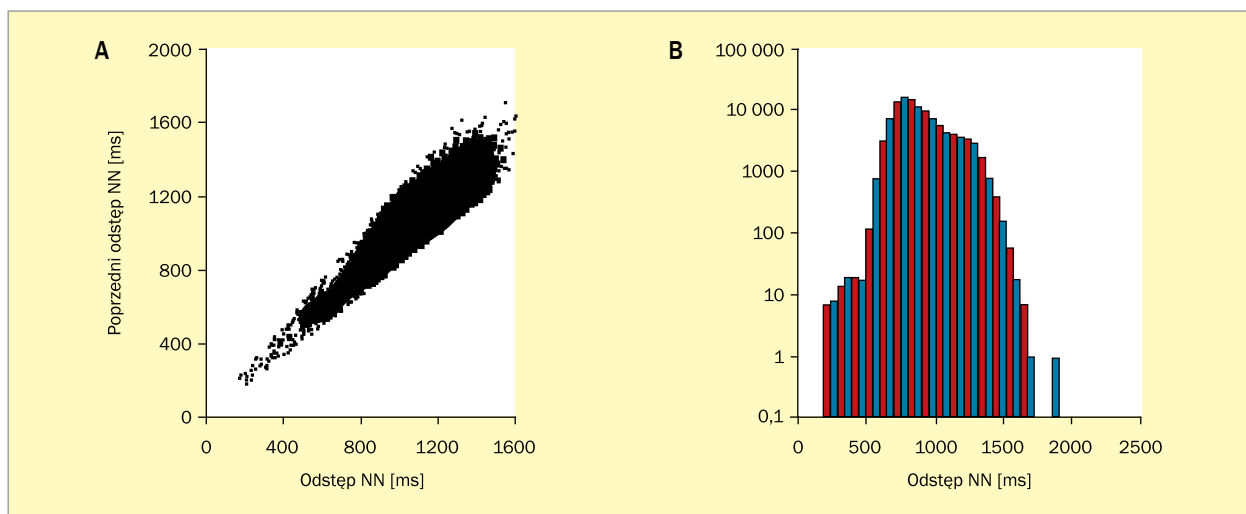
Zmienna	Zakres normy [ms]
Średni odstęp RR	> 750
SDNN	141 ± 39
SDANN	127 ± 35
rMSSD	27 ± 12

Lorenza. Innym sposobem prezentacji jest **histogram**, który przedstawia gęstość dystrybucji, czyli rozkład odstępów RR o konkretnej długości w przedziałach czasowych (ryc. 2). Podaje się następujące parametry:

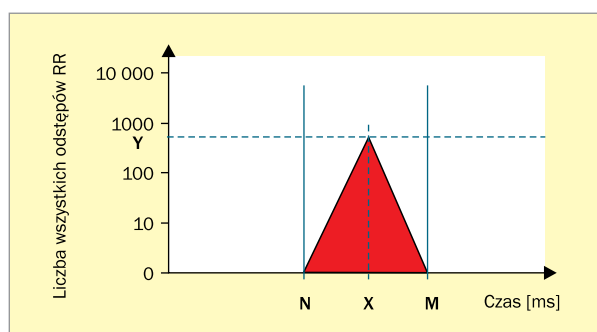
- **wskaźnik trójkątny HRV (HRV_i, heart rate variability triangular index)** – całkę z funkcji gęstości. Aby obliczyć HRV_i, należy liczbę wszystkich odstępów NN podzielić przez liczbę długości odstępów NN najczęściej występujących w histogramie (tj. maksimum funkcji gęstości rozkładu);
- **interpolację trójkątną histogramu odstępów NN** (wyrażaną w [ms]; **TINN, triangular interpolation of NN interval histogram**) – obliczaną jako długość podstawy trójkąta aproksymującego rozkład odstępów NN na osi czasu (trójkąt ten wyznacza się tzw. metodą najmniejszych kwadratów) (ryc. 3).

Sposób obliczania HRV_i oraz TINN pozwala na eliminację artefaktów, które lokalizują się poza trójkątem. Oba te parametry są wyznacznikami długoookresowej zmienności rytmu zatokowego i w znacznym stopniu korelują z całkowitą HRV [12].

Analiza częstotliwościowa (widmowa, spektralna) została wprowadzona przez Akseleroda i wsp. [13]. Jej podsta-

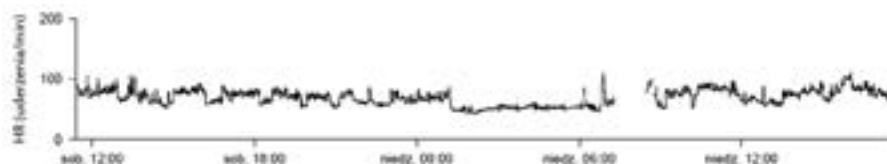


Rycina 2A, B. Rozkład Lorenza (A) i histogram (B) u zdrowej, 40-letniej kobiety (SDNN 182 ± 52 ms); materiał własny



Rycina 3. Histogram odstępów NN i sposób obliczenia TINN ($TINN = M - N$); oś Y – całkowita liczba odstępów NN; oś X – czasy trwania odstępów NN; indeks trójkątny HRV (HRV_i , heart rate variability triangular index) – liczba odstępów NN/Y (zmodyfikowano na podstawie [11], rys. poglądowy)

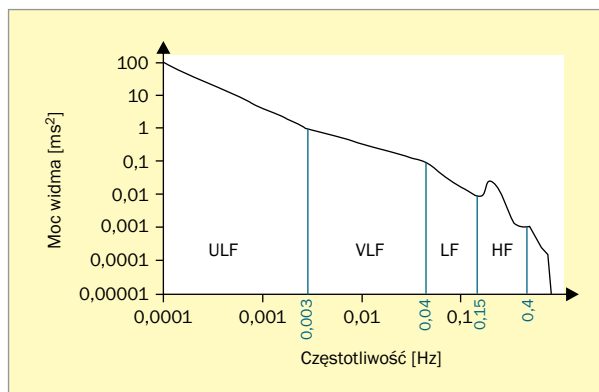
wą jest założenie, że rytm zatokowy to wypadkowa czynnika losowego, tworzącego szum pomiarowy i sumy składowych harmonicznnych o różnej częstotliwości oscylacji. Wpływ poszczególnych składowych widma na częstość pracy serca określa się w takich jednostkach, jak amplituda widma (wyrażana w [ms]), moc widma (wyrażana w [ms^2]) oraz gęstość mocy widma (wyrażana w [ms^2/Hz]) [14]. Istotą analizy jest utworzenie tachogramu – graficznej prezentacji wartości odstępów RR jako zmiennych w czasie (ryc. 4).



Rycina 4. Tachogram u zdrowej, 40-letniej kobiety (SDNN 182 ± 52 ms); HR (heart rate) – częstość pracy serca (materiał własny)

Do ostatecznego etapu analizy częstotliwościowej HRV wykorzystuje się metody nieparametryczne, związane ze stosowaniem szybkiej transformaty Fouriera – w dużym stopniu zależnej od długości analizowanego sygnału oraz metod parametrycznych – opartych na autoregresji. W analizie częstotliwościowej przedmiotem oceny jest zarówno całkowita moc widma (TP, total power), jak i jego składowe znajdujące się w zdefiniowanych przedziałach częstotliwościowych [15] (tab. 2). Dynamikę zmian HRV przedstawia się w postaci wykresu zmian średniej ruchomej badanego parametru w kolejnych przedziałach czasowych (ryc. 5).

Głównym problemem jest fakt, że wiarygodna interpretacja parametrów częstotliwościowych wymaga długiej rejestracji w warunkach bliskich stacjonarnym, co w praktyce jest trudne do osiągnięcia. Dodatkowo widma spektralne podlegają rytmom okołodobowym oraz między innymi wpływowi zmian aktywności układu renina–angiotensyna–aldosteron i zmian napięcia mięśniówki gładkiej naczyń [16]. Całkowita moc widma określa sumaryczny wpływ składowych harmonicznnych na rytm zatokowy i daje całościowe wyobrażenie o badanej zmienności rytmu. Można powiedzieć, że TP odzwierciedla aktywność całego układu autonomicznego i stanowi odpowiednik SDNN w analizie czasowej. Z kolei stosunek mocy gęstości widma niskich (LF, low frequency) do wysokich (HF, high frequency) częstotliwości (iloraz LF/HF) jest uznanym wskaźnikiem czynnościowej równowagi współczulno-przywspółczulnej,



Rycina 5. Sposób wyznaczenia poszczególnych parametrów częstotliwościowych; ULF (*ultra low frequency*) – widmo ultraniskiej częstotliwości; VLF (*very low frequency*) – widmo bardzo niskiej częstotliwości; LF (*low frequency*) – widmo niskich częstotliwości; HF (*high frequency*) – widmo wysokich częstotliwości (zmodyfikowano na podstawie [15], rys. poglądowy)

Tabela 2. Poszczególne parametry częstotliwościowe (opracowanie własne na podstawie [15])

Analiza spektralna				
Przedziały częstotliwości	HF	LF	VLF	ULF
Częstotliwość widma [Hz]	0,15–0,4	0,04–0,15	0,04–0,0033	< 0,0033

HF (*high frequency*) – widmo wysokich częstotliwości (obrazujące działanie układu przywspółczulnego i najczęściej korelujące ze zmiennością oddechową); LF (*low frequency*) – widmo niskich częstotliwości (obrazujące aktywność komponent współczulnej i przywspółczulnej, w pewnym stopniu korelujące z aktywnością baroreceptorów tętnicznych); VLF (*very low frequency*) – widmo bardzo niskiej częstotliwości (świadczące o aktywności chemoreceptorów i aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron); ULF (*ultra low frequency*) – widmo ultraniskiej częstotliwości

choć należy pamiętać, że na jego wartość wpływają rytmika oddychania i chwilowa częstość rytmu serca [17]. Aby podsumować oba przedstawione typy analizy HRV w domenie czasu i częstotliwości, w tabeli 3 zamieszczono przybliżone korelacje między poszczególnymi zmiennymi.

Poza analizami czasową i częstotliwościową spotyka się jeszcze analizę falkową, która łączy dziedziny czasu i częstotliwości. Jednak w praktyce jest rzadko stosowana, ponieważ wymaga ustalenia modelu obliczeniowego w sposób empiryczny [18]. Dodatkowo, ze względu na złożoność opisu rytmu serca, stosuje się metody dynamiki nieliniowej (wykresy Poincaré oraz tzw. wskaźniki entropii) [19].

Interpretacja kliniczna HRV

U zdrowych osób istnieje fizjologiczna HRV, a minimalną częstość pracy serca obserwuje się zwykle w czasie snu [9]. W przebiegu starzenia dochodzi do charakterystycznych zmian profilu HRV. Systematyczne obniżanie wskaźnika LF/HF z wiekiem świadczy o wzrastającej roli napędu współczulnego w kontroli częstości pracy serca [20], a aktywność

Tabela 3. Przybliżone korelacje między zmiennymi analizy czasowej i częstotliwościowej (zmodyfikowano na podstawie [7])

Zmienna analizy czasowej	Przybliżona korelacja ze zmienną analizy częstotliwościowej
SDNN	TP
HRV _i	TP
TINN	TP
SDANN	ULF
rMSSD	HF
pNN50	HF

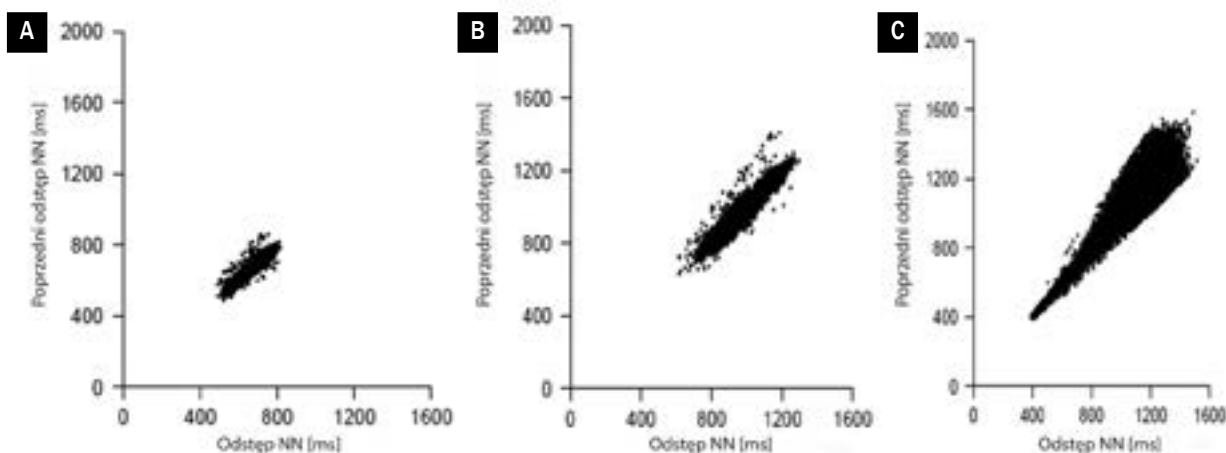
TP (*total power*) – całkowita moc widma; HRV_i (*heart rate variability triangular index*) – wskaźnik trójkątny zmienności rytmu serca; TINN (*triangular interpolation of NN interval histogram*) – interpolacja trójkątna histogramu odstępów NN; ULF (*ultra low frequency*) – widmo ultraniskiej częstotliwości; HF (*high frequency*) – widmo wysokich częstotliwości

przywspółczulna osiąga minimum w 8. dekadzie życia [21]. Utrzymanie aktywności przywspółczulnej na wysokim poziomie, promowane przez aktywność fizyczną, wpływa na dłuższe przeżycie i lepszą jakość życia [22]. Już w latach 90. XX wieku obserwowano wyższe ryzyko zgonu w przypadku niższych wskaźników HRV u osób w podeszłym wieku, a najlepszymi predyktorami okazały się parametry SDNN i LF [23]. W niektórych badaniach obserwowano tendencję do występowania niższych wartości wskaźnika LF/HF oraz niższych wartości LF i wyższych wartości HF u kobiet [24].

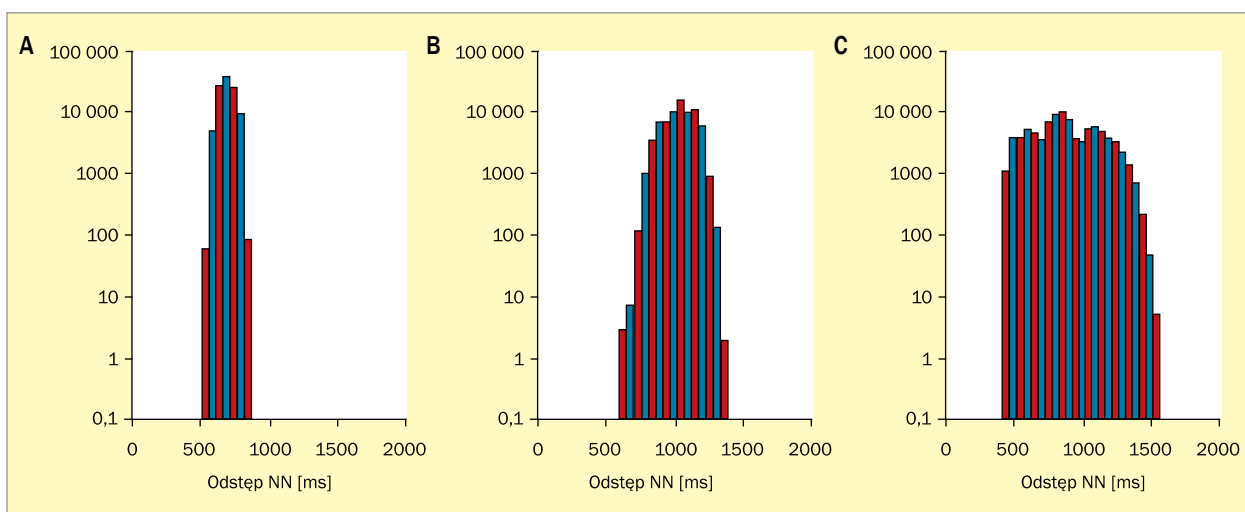
Większa HRV jest wyrazem dużych zdolności adaptacyjnych organizmu i koreluje z lepszym stanem zdrowia. Pierwsze badania w latach 70. ubiegłego wieku wskazywały na związek obniżonej HRV z gorszym rokowaniem u chorych z pozawałową dysfunkcją lewej komory [25]. Obserwowano silny związek między redukcją HRV a wzrostem śmiertelności w pierwszych 3 latach od wystąpienia zawału serca [26]. Dodatkowo obniżenie lub brak HRV niezależnie wskazuje na zagrożenie wystąpieniem arytmii komorowej [27]. Redukcję HRV obserwuje się w przebiegu choroby niedokrwiennej serca oraz u chorych po zabiegach kardiologicznych [28, 29]. Kilka przykładów analizy HRV w opracowaniu własnym autorów przedstawiono na rycinach 6 i 7. W tabeli 4 zamieszczono przegląd wybranych jednostek i stanów chorobowych, uwzględniając ich potencjalny wpływ na HRV.

Podsumowanie

Niższe wartości HRV wiążą się z mniejszą równowagą w funkcjonowaniu autonomicznego układu nerwowego i stanowią czynnik ryzyka wystąpienia choroby. Parametr HRV ma tę niewątpliwą wartość, że jego zmiany mogą poprzedzać wystąpienie objawów klinicznych. Dlatego zastosowanie analizy HRV jako narzędzia w badaniu przesiewowym oraz stratyfikacji ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych pozostaje zagadnieniem wartym uwagi.



Rycina 6A-C. Przykładowe rozkłady Lorenza: **A.** Mężczyzna w wieku 55 lat z pozawałową niewydolnością serca, z frakcją wyrzutową lewej komory 35% (SDNN 49 ± 13 ms); **B.** Mężczyzna w wieku 77 lat z cukrzycą typu 2 (SDNN 103 ± 17 ms); **C.** Kobieta w wieku 23 lat (SDNN 231 ± 48 ms); materiał własny



Rycina 7A-C. Przykładowe histogramy: **A.** Mężczyzna w wieku 55 lat z pozawałową niewydolnością serca, z frakcją wyrzutową lewej komory 35% (SDNN 49 ± 13 ms); **B.** Mężczyzna w wieku 77 lat z cukrzycą typu 2 (SDNN 103 ± 17 ms); **C.** Kobieta w wieku 23 lat (SDNN 231 ± 48 ms); materiał własny

Prostota i nieinwazyjność tej metody zdają się zapewniać jej stałe miejsce na polu diagnostyki kardiologicznej, a ciągle dokonujący się postęp w zakresie metod statystycznych

i systemów do oceny holterowskiej sprzyja udoskonalaniu istniejących oraz poszukiwaniu nowych modeli rozwiązań w tej dziedzinie.

Abstract

Heart rate variability estimates oscillations in intervals between heart beats represented by variable RR intervals on ECG record. Reduced heart rate variability is considered a non-invasive marker of autonomic dysfunction, which can predict a wide range of cardiovascular diseases leading to sudden cardiac death.

Key words: heart rate variability, Holter ECG, death predicting marker

Folia Cardiologica 2017; 12, 6: 617-624

Tabela 4. Przegląd wybranych jednostek i stanów chorobowych z uwzględnieniem ich potencjalnego wpływu na zmienność rytmu serca (HRV, *heart rate variability*) (opracowanie własne na podstawie [2, 30–48])

Stan/jednostka chorobowa	Specyfika zmian HRV	Wyniki (SDNN)	Autorzy, piśm.
Serce przeszczepione (odnerwione)	Zredukowana Rozpad współzależności w regulacji odstępów NN		Bernardi i wsp., [30]
Choroba wieńcowa	Zredukowana Obniżony HF Podwyższone LF i LF/HF		Evrengul i wsp., [31]
Po zawale serca	Zredukowana SDNN < 70 ms – wyższa śmiertelność VLF – najsilniejszy predyktor śmiertelności i arytmii komorowych Obniżony LF/HF w okresie okołozawałowym – istotny predyktor śmiertelności 30-dniowej i rocznej		La Rovere i wsp., [2] Bigger i wsp., [32] Singh i wsp., [33]
Niewydolność serca	Zredukowana (III–IV klasa wg NYHA v. II klasa wg NYHA, korelacja z EF) LF < 13 ms ² – predyktor SCD w NS Obniżony HF Podwyższony LF/HF	Obniżone SDNN, SDANN	Nolan i wsp., [34] Musialik-Łydka i wsp., [35] La Rovere i wsp., [36] Binkley i wsp., [37]
Arytmie komorowe u chorych z NS (nsVT, sVT)	Zredukowana	Obniżone SDNN, SDANN	Musialik-Łydka i wsp., [35]
Kardiomiopatia rozstrzeniowa	Zredukowana Obniżony LF	39 ± 23 ms	Vester i wsp., [38] Biswas i wsp., [39]
Idiopatyczna DCM	Zredukowana (korelacja z EF, LVDD, NYHA) SDNN < 50 ms prognozował progres NS		Yi i wsp., [40]
Zapalenie mięśnia sercowego	Zredukowana (normalizacja po 6 mies.)	44 ± 16 ms	Vester i wsp., [38] Gao i wsp., [41]
Kardiomiopatia przerostowa	Zredukowana Obniżone pNN50, HF LF/HF < 1,2 – wysokie ryzyko SCD u dzieci	45 ± 28 ms	Vester i wsp., [38] Counihan i wsp., [42] Butera i wsp., [43]
Ciężka wada aortalna (AS, AR, złożona AS/AR)	Zredukowana (niezależnie od EF, gradientu przezaortalnego)	96,8 ± 30,9 ms	Jung i wsp., [44]
Po niepowikłanym AVR (1 tydz. od procedury)	Zredukowana	61,5 ± 23,5 ms	Jung i wsp., [44]
Wypadanie płatką zastawki mitralnej	Niezmieniona Obniżony HF Wyższy LF/HF u dzieci		Gunduz i wsp., [45] Marangoni i wsp., [46] Han i wsp., [47]
Przewlekła niedomykalność mitralna	SDANN – korelowała z funkcją LV i RV, predyktor progresu do operacji, wczesnej śmiertelności, rozwoju AF		Stein i wsp., [48]

HF (*high frequency*) – widmo wysokich częstotliwości; LF (*low frequency*) – widmo niskich częstotliwości; VLF (*very low frequency*) – widmo bardzo niskich częstotliwości; NYHA – *New York Heart Association*; EF (*ejection fraction*) – frakcja wyrzutowa; SCD (*sudden cardiac death*) – nagły zgon sercowy; NS – niewydolność serca; nsVT (*non-sustained ventricular tachycardia*) – nieutrwalony częstoskurcz komorowy; sVT (*sustained ventricular tachycardia*) – utrwalony częstoskurcz komorowy; DCM (*dilated cardiomyopathy*) – kardiomiopatia rozstrzeniowa; LVDD (*left ventricular end-diastolic dimension*) – wymiar końcowo-rozkurczowy lewej komory; AS (*aortic stenosis*) – stenozą aortalną; AR (*aortic regurgitation*) – niedomykalność aortalna; AVR (*aortic valve replacement*) – wymiana zastawki aortalnej; LV (*left ventricle*) – lewa komora; RV (*right ventricle*) – prawa komora; AF (*atrial fibrillation*) – migotanie przedsionków

Piśmiennictwo

1. http://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Causes_of_death_statistics/pl.
2. LA Rovere M, Bigger J T, Marcus F, et al. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. *Lancet*. 1998; 351(9101): 478–484, doi: [10.1016/S0140-6736\(97\)11144-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(97)11144-8), indexed in Pubmed: 9482439.
3. Hon EH, Lee ST. Electronic evaluation of the fetal heart rate. VIII. Patterns preceding fetal death, further observations. *Am J Obstet Gynecol*. 1963; 87: 814–826, indexed in Pubmed: 14085784.
4. Stauss HM. Heart rate variability. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2003; 285(5): R927–R931, doi: [10.1152/ajpregu.00452.2003](https://doi.org/10.1152/ajpregu.00452.2003), indexed in Pubmed: 14557228.
5. Cygankiewicz I, Zareba W. Heart rate variability. *Handb Clin Neurol*. 2013; 117: 379–393, doi: [10.1016/B978-0-444-53491-0.00031-6](https://doi.org/10.1016/B978-0-444-53491-0.00031-6), indexed in Pubmed: 24095141.
6. 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(5): 1043–1065, doi: [10.1161/01.cir.93.5.1043](https://doi.org/10.1161/01.cir.93.5.1043), indexed in Pubmed: 8598068.
7. Ernst G. Heart rate variability. Springer, London 2014.
8. Pawlak-Buś K, Kołodziejczyk-Feliksik M, Czerwiński-Mazur P, et al. Zmienność rytmu zatokowego – interpretacja patofizjologiczna i metodologia pomiarów. *Folia Cardiol*. 2003; 10: 719–726.
9. Malik M, Camm A. Components of heart rate variability – what they really mean and what we really measure. *Am J Cardiol*. 1993; 72(11): 821–822, doi: [10.1016/0002-9149\(93\)91070-x](https://doi.org/10.1016/0002-9149(93)91070-x), indexed in Pubmed: 8093124.
10. Moczek J, Kramer L. Cyfrowe metody przetwarzania sygnałów biomedycznych. Wydawnictwo Naukowe UAM, Poznań 2001.
11. Krauze T, Guzik P, Wysocki H. Zmienność rytmu serca: aspekty techniczne. *Now Lek*. 2001; 70(9): 973–984.
12. Bailey JJ, Berson AS, Garson A, et al. Recommendation for standardization and specifications in automated electrocardiography. *Circulation*. 1990; 81(2): 730–739, indexed in Pubmed: 2297875.
13. Akselrod S, Gordon D, Ubel F, et al. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science*. 1981; 213(4504): 220–222, doi: [10.1126/science.6166045](https://doi.org/10.1126/science.6166045), indexed in Pubmed: 6166045.
14. Piotrowicz R. Zmienność rytmu serca. Via Medica, Gdańsk 1995.
15. Pięciak T. Analiza zmienności rytmu(HRV). <http://home.agh.edu.pl/pieciak>. (14.11.2017).
16. Milicević G. Low to high frequency ratio of heart rate variability spectra fails to describe sympatho-vagal balance in cardiac patients. *Coll Antropol*. 2005; 29: 295–300, indexed in Pubmed: 16117339.
17. Billman G. The effect of heart rate on the heart rate variability response to autonomic interventions. *Front Physiol*. 2013; 4(222): 1–9, doi: [10.3389/fphys.2013.00222](https://doi.org/10.3389/fphys.2013.00222), indexed in Pubmed: 23986716.
18. Juvet T, Abdelhadi S. Studium porównawcze nad wpływem tlenowej terapii hiperbarycznej na zmienność rytmu zatokowego przy wykorzystaniu analizy fali elementarnej i szybkiej transformaty Fouriera. *Polish Hyperb Res*. 2013; 4(45): 19–36, doi: [10.13006/phr.45.2](https://doi.org/10.13006/phr.45.2).
19. Sassi R, Cerutti S, Lombardi F, et al. Advances in heart rate variability signal analysis: joint position statement by the e-Cardiology ESC Working Group and the European Heart Rhythm Association co-endorsed by the Asia Pacific Heart Rhythm Society. *Europace*. 2015; 17(9): 1341–1353, doi: [10.1093/europace/euv015](https://doi.org/10.1093/europace/euv015), indexed in Pubmed: 26177817.
20. Abhishekh HA, Nisarga P, Kisan R, et al. Influence of age and gender on autonomic regulation of heart. *J Clin Monit Comput*. 2013; 27(3): 259–264, doi: [10.1007/s10877-012-9424-3](https://doi.org/10.1007/s10877-012-9424-3), indexed in Pubmed: 23297094.
21. Zulfiqar U, Jurivich DA, Gao W, et al. Relation of high heart rate variability to healthy longevity. *Am J Cardiol*. 2010; 105(8): 1181–1185, doi: [10.1016/j.amjcard.2009.12.022](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2009.12.022), indexed in Pubmed: 20381674.
22. Elias MF, Goodell AL, Dore GA. Hypertension and cognitive functioning: a perspective in historical context. *Hypertension*. 2012; 60(2): 260–268, doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.186429](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.186429), indexed in Pubmed: 22753214.
23. Tsuji H, Venditti FJ, Manders ES, et al. Reduced heart rate variability and mortality risk in an elderly cohort. The Framingham Heart Study. *Circulation*. 1994; 90(2): 878–883, doi: [10.1161/01.cir.90.2.878](https://doi.org/10.1161/01.cir.90.2.878), indexed in Pubmed: 8044959.
24. Huikuri HV, Pikkujamsa SM, Airaksinen K, et al. Sex-related differences in autonomic modulation of heart rate in middle-aged subjects. *Circulation*. 1996; 94(2): 122–125, doi: [10.1161/01.cir.94.2.122](https://doi.org/10.1161/01.cir.94.2.122), indexed in Pubmed: 8674168.
25. Wolf MM, Varigos GA, Hunt D, et al. Sinus arrhythmia in acute myocardial infarction. *Med J Aust*. 1978; 2(2): 52–53, indexed in Pubmed: 713911.
26. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT, et al. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1987; 59(4): 256–262, doi: [10.1016/0002-9149\(87\)90795-8](https://doi.org/10.1016/0002-9149(87)90795-8), indexed in Pubmed: 3812275.
27. Algra A, Tijssen JG, Roelandt JR, et al. Heart rate variability from 24-hour electrocardiography and the 2-year risk for sudden death. *Circulation*. 1993; 88(1): 180–185, doi: [10.1161/01.cir.88.1.180](https://doi.org/10.1161/01.cir.88.1.180), indexed in Pubmed: 8319331.
28. Wachowiak-Baszyńska H, Ochotny R. Zmienność rytmu zatokowego w chorobie niedokrwiennej serca. *Folia Cardiol*. 2001; 8: 109–117.
29. Bryniarski L, Kawwa J, Rajzer M, et al. Heart rate variability in patients after coronary artery bypass grafting-early and long term effects of cardiac rehabilitation. *Przegl Lek*. 2002; 59(9): 699–702, indexed in Pubmed: 12632889.
30. Bernardi L, Salvucci F, Suardi R, et al. Evidence for an intrinsic mechanism regulating heart rate variability in the transplanted and the intact heart during submaximal dynamic exercise? *Cardiovasc Res*. 1990; 24(12): 969–981, indexed in Pubmed: 2097063.
31. Evrengul H, Tanriverdi H, Kose S, et al. The relationship between heart rate recovery and heart rate variability in coronary artery disease. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2006; 11(2): 154–162, doi: [10.1111/j.1542-474X.2006.00097.x](https://doi.org/10.1111/j.1542-474X.2006.00097.x), indexed in Pubmed: 16630090.
32. Bigger JT, Fleiss JL, Steinman RC, et al. Frequency domain measures of heart period variability and mortality after myocardial infarction. *Circulation*. 1992; 85(1): 164–171, doi: [10.1161/01.cir.85.1.164](https://doi.org/10.1161/01.cir.85.1.164), indexed in Pubmed: 1728446.
33. Singh N, Mironov D, Armstrong PW, et al. Heart rate variability assessment early after acute myocardial infarction: pathophysiological and prognostic correlates. *Circulation*. 1996; 93(7): 1388–1395, doi: [10.1161/01.cir.93.7.1388](https://doi.org/10.1161/01.cir.93.7.1388), indexed in Pubmed: 8641028.
34. Nolan J, Batin PD, Andrews R, et al. Prospective study of heart rate variability and mortality in chronic heart failure: results of the United Kingdom Heart Failure Evaluation and Assessment of Risk Trial (UK-Heart). *Circulation*. 1998; 98(15): 1510–1516, doi: [10.1161/01.cir.98.15.1510](https://doi.org/10.1161/01.cir.98.15.1510), indexed in Pubmed: 9769304.

35. Musialik-Lydka A, Sredniawa B, Pasyk S. Heart rate variability in heart failure. *Kardiol Pol.* 2003; 58(1): 10–16, indexed in Pubmed: [14502297](#).
36. La Rovere MT, Pinna GD, Maestri R, et al. Short-term heart rate variability strongly predicts sudden cardiac death in chronic heart failure patients. *Circulation.* 2003; 107(4): 565–570, doi: [10.1161/01.cir.0000047275.25795.17](#), indexed in Pubmed: [12566367](#).
37. Binkley P, Nunziata E, Haas G, et al. Parasympathetic withdrawal is an integral component of autonomic imbalance in congestive heart failure: demonstration in human subjects and verification in a paced canine model of ventricular failure. *J Am Coll Cardiol.* 1991; 18(2): 464–472, doi: [10.1016/0735-1097\(91\)90602-6](#), indexed in Pubmed: [1856414](#).
38. Vester EG, Emschermann C, Stobbe U, et al. Late potentials and heart rate variability in heart muscle disease. *Eur Heart J.* 1994; 15(Suppl C): 25–33, doi: [10.1093/eurheartj/15.suppl_c.25](#), indexed in Pubmed: [7995267](#).
39. Biswas PK, Basu S, Mitra KK, et al. Heart rate variability in dilated cardiomyopathy. *Indian Heart J.* 2000; 52(2): 187–191, indexed in Pubmed: [10893896](#).
40. Yi G, Goldman JH, Keeling PJ, et al. Heart rate variability in idiopathic dilated cardiomyopathy: relation to disease severity and prognosis. *Heart.* 1997; 77(2): 108–114, doi: [10.1136/hrt.77.2.108](#), indexed in Pubmed: [9068391](#).
41. Gao X, Peng L, Zeng Q, et al. Autonomic nervous function and arrhythmias in patients with acute viral myocarditis during a 6-month follow-up period. *Cardiology.* 2009; 113(1): 66–71, doi: [10.1159/000167794](#), indexed in Pubmed: [18987467](#).
42. Counihan PJ, Fei L, Bashir Y, et al. Assessment of heart rate variability in hypertrophic cardiomyopathy. Association with clinical and prognostic features. *Circulation.* 1993; 88(4 Pt 1): 1682–1690, doi: [10.1161/01.cir.88.4.1682](#), indexed in Pubmed: [8403313](#).
43. Butera G. Heart rate variability in children with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart.* 2003; 89(2): 205–206, doi: [10.1136/heart.89.2.205](#), indexed in Pubmed: [12527679](#).
44. Jung J, Heisel A, Tscholl D, et al. Factors influencing heart rate variability in patients with severe aortic valve disease. *Clin Cardiol.* 1997; 20(4): 341–344, doi: [10.1002/clc.4960200408](#), indexed in Pubmed: [9098592](#).
45. Gunduz H, Arinc H, Kayardi M, et al. Heart rate turbulence and heart rate variability in patients with mitral valve prolapse. *Europace.* 2006; 8(7): 515–520, doi: [10.1093/europace/eul059](#), indexed in Pubmed: [16798765](#).
46. Marangoni S, Scalvini S, Mai R, et al. Heart rate variability assessment in patients with mitral valve prolapse syndrome. *Am J Noninvas Cardiol.* 1993; 7(4): 210–214, doi: [10.1159/000470281](#).
47. Han L, Ho TF, Yip WC, et al. Heart rate variability of children with mitral valve prolapse. *J Electrocardiol.* 2000; 33(3): 219–224, doi: [10.1054/jelc.2000.7661](#), indexed in Pubmed: [10954374](#).
48. Stein KM, Borer JS, Hochreiter C, et al. Prognostic value and physiological correlates of heart rate variability in chronic severe mitral regurgitation. *Circulation.* 1993; 88(1): 127–135, doi: [10.1161/01.cir.88.1.127](#), indexed in Pubmed: [8319325](#).