

Neurokardiologia – współczesna dziedzina zaawansowanych badań nad podłożem arytmii i nagłego zgonu sercowego

Neurocardiology – contemporary advanced research concerning arrhythmia mechanisms and sudden cardiac death

Grzegorz Gielera

Wojskowy Instytut Medyczny, Warszawa

Kardiologia Pol 2007; 65: 709-714

Kliniczne podstawy autonomicznej regulacji układu sercowo-naczyniowego

Dzięki postępowi technicznemu ostatnich lat komputerowa analiza zmienności rytmu serca (ang. *heart rate variability*, HRV) i ciśnienia tętniczego jest powszechnie stosowaną metodą nieinwazyjnej, ilościowej oceny mechanizmów autonomicznych zaangażowanych w kontrolę układu krążenia. Rezultaty badań prowadzonych od ponad ćwierć wieku dowiodły istnienia związku między składowymi widmami zmienności odstępów R-R rytmu zatokowego i widmami zmienności ciśnienia tętniczego a aktywnością współczulną i przywspółczulną. Wiadomo, że zaburzona równowaga współczulno-przywspółczulna w obrębie układu sercowo-naczyniowego odgrywa istotną rolę w powstawaniu oraz przebiegu groźnych dla życia arytmii komorowych. Jej znaczenie jest szczególnie duże u chorych po zawale serca (MI), ale także z powikłaną lub niepowikłaną MI chorobą niedokrwienną serca, niewydolnością krążenia oraz nadciśnieniem tętniczym. Dzieje się tak, ponieważ wzmożona aktywność współczulna oraz nadwrażliwość komórek miokardium na działanie katecholamin – ujawniająca się w następstwie ostrego niedokrwienia bądź pozawatowego odnerwienia – prowadzą do zaburzeń refrakcji, jak również do powstawania miejscowych zaburzeń przewodzenia śródkomorowego.

Mając to na uwadze, od wielu już lat podejmuje się działania, których celem jest udoskonalanie metod oce-

ny stopnia zaangażowania układu neurohumoralnego w regulację układu krążenia w różnych stanach klinicznych. Zamiarem prowadzonych badań eksperymentalnych i klinicznych, obok aspektów czysto poznawczych, jest precyzyjne wartościowanie roli ww. układu w patomechanizmach wyzwalanych w przebiegu chorób układu krążenia, a przede wszystkim w patogenezie nagłego zgonu sercowego (ang. *sudden cardiac death*, SCD). Przeprowadzona tą drogą identyfikacja wskaźników złego rokowania stwarza warunki do poprawy efektywności stosowanych metod terapii.

Zmienność rytmu serca

Udokumentowaną wartość w ocenie rokowania u chorych po świeżo przeżytym MI ma analiza HRV. Jej obniżenie jest niezależnym wskaźnikiem zwiększonego zagrożenia zgonem oraz wystąpienia groźnych dla życia powikłań arytmicznych. Wolf i wsp. [1] w 1978 r. jako pierwsi przedstawili wyniki własnych obserwacji, z których wynikało, że pomiar HRV jest przydatny w prognozowaniu ryzyka zgonu wśród pacjentów przyjmowanych na oddział interwencji wieńcowych. Użyteczność analizy HRV w ocenie zagrożenia śmiercią potwierdziło także pierwsze wieloośrodkowe badanie MPIP (*Multi-center Post-Infarction Program*), obejmujące grupę 808 osób, które przeżyły ostry MI [2]. Wyniki wynoszącej średnio 31 mies. obserwacji dowiodły, że wielkość wskaźnika SDNN (ang. *standard deviation of all normal*

Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Grzegorz Gielera, Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii, WIM, ul. Szaserów 128, 00-909 Warszawa, tel./faks: +48 22 681 72 85, e-mail: gielerak@post.pl

Praca wpłynęła: 13.11.2006. Zaakceptowana do druku: 03.01.2007.

RR intervals) <50 ms wiązała się z prawie 4-krotnie wyższą śmiertelnością ogólną w porównaniu z osobami, u których parametr ten przekraczał 100 ms.

Znaczenie wskaźnika SDNN w stratyfikacji ryzyka SCD dodatkowo rośnie w populacji osób z przewlekłą niewydolnością serca (ang. *chronic heart failure*, CHF). Wyniki badania UK-HEART (*United Kingdom Heart Failure Evaluation*) dowiodły, że wartość SDNN <100 ms (zdefiniowana wśród 37,8% badanych chorych) wiązała się z mniej korzystną prognozą – roczna śmiertelność pacjentów, głównie z powodu postępującej CHF, wynosiła 16,8% [3]. Dla porównania, podobne rezultaty oceny HRV stwierdzono u blisko 74% pacjentów po przebytym MI, którzy wg szacunkowych danych są obciążeni mniejszym, bo wynoszącym ok. 7%, rocznym ryzykiem zgonu [2]. Także inne parametry czasowe HRV – St. George's Index, TINN (ang. *triangular interpolation of the distribution of NN interval duration*), SDANN (ang. *standard deviation of 5 minute means of NN intervals*), HRV index, pNN50 (ang. *percent of difference between adjacent normal R-R intervals that are greater than 50 ms*), rMSSD (ang. *root mean square successive difference*) – okazały się przydatne w przewidywaniu ryzyka związanego z wystąpieniem arytmii, i to w stopniu porównywalnym z takimi wskaźnikami, jak: frakcja wyrzutowa, czułość baroreceptorów (ang. *baroreceptor sensitivity*, BRS) czy obecność późnych potencjałów komorowych i/lub komorowych zaburzeń rytmu [4].

Prawdziwy przetom w definiowaniu mechanizmów regulacyjnych układu krążenia przyniosła jednak analiza spektralna (widmowa) HRV. To właśnie dzięki wyrafinowanym technikom komputerowej analizy cyklicznej zmienności odstępów R-R wskazano typowy dla wystąpienia zagrażającej życiu arytmii profil aktywności autonomicznej – pobudzenie współczulne z jednoczesnym znacznym upośledzeniem aktywności nerwu błędnego. Podane twierdzenie, intuicyjnie prawdziwe, jest jednak daleko idącym uproszeniem mającym swoje źródło w niczym nieuzasadnionym, acz powszechnym przekonaniu, jakoby HRV pozostawała pod istotnym klinicznie wpływem układu współczulnego.

Doskonale obrazuje to zespół zmian patofizjologicznych, z jakim spotykamy się u chorych z zaawansowaną CHF, której postęp z jednej strony dodatnio koreluje z aktywnością układu współczulnego, z drugiej zaś z redukcją HRV, a w skrajnych przypadkach zanikiem, w zakresie widma niskich częstotliwości. Interpretacja okoliczności odpowiedzialnych za wspomniany ubytek HRV w zakresie widma 0,04–0,15 Hz pozostaje wciąż kwestią otwartą, a kluczową rolę przypisuje się następującym warunkom: a) zmniejszeniu wrażliwości węzła zatokowego, b) wysokiej aktywności współczulnej ograniczającej zakres amplitudy zmian w zakresie układu

sercowo-naczyniowego, c) obniżonej BRS oraz d) wysokiej, zależnej od nadmiernej aktywacji czuciowych zakończeń współczulnych serca i naczyń, czułości chemo-receptorów. Jednak niezależnie od przyczyny wspomnianej dysfunkcji autonomicznej istnieją kliniczne dowody wskazujące na związek między jej nasileniem a ryzykiem zgonu. Dąbrowski i Kramarz [5] wykazali, że pomiar składowej widma LF (ang. *low frequency*) obliczonej w trakcie 24-godzinnej rejestracji i w trakcie 5-minutowej rejestracji w nocy, podczas snu, ma największą, niezależną od wielkości frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF) oraz płci i wieku chorych, wartość rokowniczą w prognozowaniu ryzyka zgonu. Do podobnego wniosku – że rodzaj dobowej aktywności życiowej wywiera istotny wpływ na wartość rokowniczą HRV, doszli także Guzzetti i wsp. [6], którzy na podstawie 24-godzinnych ambulatoryjnych zapisów EKG udowodnili zależność między ryzykiem zgonu z powodu postępującej niewydolności serca a obniżonymi w godzinach nocnych wartościami składowej widma o częstotliwości <0,04 Hz (ang. *very low frequency*, VLF). Wyniki analizy wieloczynnikowej, uwzględniającej wpływ innych wskaźników na ryzyko zgonu, wykazały, że wyznaczona wartość mocy widma <509 ms², obok wielkości LVEF ≤24% i ciśnienia zaklinowania w tętnicy płucnej (ang. *pulmonary wedge pressure*, PWP) ≥18 mmHg, jest najbardziej przydatnym wskaźnikiem oceny długoterminowego rokowania w grupie chorych z CHF. Co więcej, rezultaty analizy spektralnej HRV okazały się również przydatne w ocenie ryzyka SCD. Podczas średnio 3-letniej obserwacji chorzy, którzy zmarli nagle, głównie z powodu tachykardii komorowej, mieli w porównaniu z pacjentami, którzy przeżyli, istotnie obniżone wartości wskaźników mocy widma: HF (ang. *high frequency*) ≤60 ms² i LF ≤20 ms², oraz nieznacznie poszerzoną jamę lewej komory serca (LVEDD), ≥61 mm.

Podobne rezultaty uzyskali La Rovere i wsp. [7], którzy wykazali, że moc widma LF ≤11 ms² zdefiniowana w warunkach kontrolowanego oddechu jest – obok występujących w liczbie >83 na godzinę komorowych zaburzeń rytmu – niezależnym wskaźnikiem ryzyka SCD. Równie interesujące wyniki przyniosło cytowane wcześniej badanie UK-HEART, gdzie zastosowane nieinwazyjne metody oceny struktury i funkcji układu krążenia, w tym HRV, okazały się przydatne nie tylko w szacowaniu ryzyka zgonu z przyczyn sercowych, ale również w prognozowaniu jego bezpośredniego mechanizmu (Tabela I). Praca ta, podobnie jak wyniki cytowanego wcześniej badania autorów włoskich, podważyła wiarygodność tezy o bezużyteczności analizy HRV w przewidywaniu zgonów wśród pacjentów z CHF, gdzie udział mechanizmów arytmicznych pozostających w zależności przyczynowo-skutkowej z dysfunkcją autonomiczną

(jeśli porównać go z danymi pochodzącymi od chorych po przebytych MI) jest ograniczony. Okazuje się bowiem, że dobór właściwej techniki analizy – preferowane wskaźniki definiujące rytmy o wolnej zmienności (SDNN, LF, VLF) wyrażone w ms^2 lub $\ln-ms^2$ – oraz okoliczności rejestracji EKG – unikanie warunków niestacjonarnych względnie zastosowanie bodźców swoiście zwiększających napięcie układu przywspółczulnego (oddychanie kontrolowane) i współczulnego (test pochylniowy, test zacisku mięśniowego dłoni), mogą mieć zasadnicze znaczenie w prognostycznej ocenie pacjentów z CHF.

Czułość baroreceptorów tętniczych

Kolejną metodą oceny stanu równowagi współczulno-przywspółczulnej są testy BRS. Choroby układu sercowo-naczyniowego mogą powodować upośledzenie czynności baroreceptorów poprzez zmniejszenie zdolności aktywacji odruchów z nerwu błędnego mających stanowić przeciwwagę dla napięcia układu współczulnego. W 1982 r. Billman i wsp. [8] w eksperymentalnym klinicznym modelu SCD udowodnili, że ograniczona odpowiedź rytmu serca na zmiany ciśnienia tętniczego wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia migotania komór serca. Od tego czasu przeprowadzono wiele badań (wśród nich najbardziej znany wielośrodkowy projekt ATRAMI – *Autonomic Tone and Reflexes after Myocardial Infarction*), w których udowodniono silny związek między niskimi wartościami BRS <3 ms/mmHg, LVEF $<35\%$ oraz SDNN <70 ms a ryzykiem wystąpienia złośliwej arytmii komorowej i/lub zgonu sercowego [9]. W badaniu ATRAMI, którego okres obserwacji wynosił średnio 21 ± 8 mies., obie zmienne, tj. BRS i SDNN, prognozowały ryzyko zgonu. W grupie pacjentów <65 . roku życia BRS był nieznacznie lepszym predyktorem śmierci niż SDNN, z kolei odwrotną zależność obserwowano wśród starszych badanych. Okazało się także, że – po-

dobnie jak miało to miejsce w przypadku oceny HRV – kwantyfikowanie BRS pozwala nie tylko przewidzieć nagły zgon, ale również określić ryzyko całkowitej śmiertelności z przyczyn sercowych.

Opinię tę potwierdzają wyniki większości badań, w których użyto analizy wieloczynnikowej uwzględniającej wpływ innych zmiennych na ryzyko zgonu (klasy czynnościowej wg NYHA, zdolności pochłaniania tlenu, LVEF), gdzie głównie BRS pozostawał niezależnym zwiastunem ryzyka zgonu [10]. W badaniu La Rovere i wsp. [11], przeprowadzonym w populacji chorych ze skurczową CHF, śmiertelność zwiększała się proporcjonalnie do postępującej redukcji BRS. Ta z kolei nie miała istotnego związku ze sprawnością hemodynamiczną serca, co w opinii Mortary i wsp. [12] należy traktować jako efekt ograniczenia zdolności odruchowego zwiększenia aktywności wagalnej poprzez ciężkie uszkodzenie miokardium oraz niedomykalność zastawki dwudzielnej. Ich rezultaty – odruchowa tachykardia, wzrost obwodowego oporu naczyń oraz dalszy spadek rzutu serca – utrudniają wiarygodne określenie regulacyjnej rezerwy systemu, a tym samym okoliczności precyzujących rzeczywiste ryzyko SCD. Co więcej, nie można wykluczyć, że niska czułość baroreceptorów, klinicznie utożsamiana z równoczesnym spadkiem aktywności przywspółczulnej i wzrostem napięcia adrenergicznego, może zarówno pełnić rolę substratu dla zagrażających życiu zaburzeń rytmu, jak i addycyjnie zwiększać rolę pozostałych czynników obarczonych udziałem w powstawaniu zdarzeń sercowych, takich jak remodeling serca, skurcz tętnicy wieńcowej lub zwiększona aktywność płytek krwi.

Ocena BRS to – dzięki zastosowaniu analizy widmowej – również szerokie możliwości recenzji poziomu aktywności autonomicznego układu nerwowego (ang. *autonomic nervous system*, ANS). Badania podjęte wśród chorych z granicznym nadciśnieniem tętniczym

Tabela I. Wyniki wieloczynnikowej analizy ryzyka zgonu w mechanizmie nagłej śmierci sercowej lub postępującej niewydolności krążenia [3]

Parametr	Żyjący	Zmarli	Ryzyko względne (95% CI)
Nagły zgon sercowy			
wskaźnik sercowo-płucny	0,53±0,06	0,59±0,07	1,87 (1,16–3,0)
LVEDD [mm]	62±10	70±10	1,92 (1,13–3,27)
NSVT [%]	33,7	70,6	3,71 (1,23–11,22)
stężenie potasu [mmol/l]	4,4±0,5	4,1±0,6	1,64 (1,03–2,63)
Śmierć z powodu postępującej niewydolności serca			
SDNN [ms]	115,5±40,1	74,0±39,1	2,54 (1,5–4,3)
stężenie kreatyniny [mmol/l]	116,7±35,9	158,7±72,6	1,5 (1,16–1,93)
stężenie sodu [mmol/l]	139,9±2,8	137,1±5,2	1,59 (1,13–2,22)

LVEDD – wymiar końcoworozkurczowy lewej komory serca, NSVT – nieutralizony częstoskurcz komorowy

dowodły, że ocena wzajemnych relacji między ciśnieniem tętniczym a rytmem serca, prowadzona z zastosowaniem funkcji autoregresji w strefie widma niskich i wysokich częstotliwości, definiuje nie tylko całkowitą wartość BRS, ale również wskazuje zakres zaangażowania składowych ANS w jej powstanie [13].

Klinicznej oceny wspomnianych relacji dokonali Halamek i wsp. [14], którzy, odwołując się do wartości funkcji przejścia (ang. *transfer function*, TF), dowiedli, że jej stabilność jest warunkiem efektywnej, w tym także prowadzonej za pośrednictwem baroreceptorów, neuroregulacji układu krążenia. W przeprowadzonym badaniu autorzy wykazali, że wartość TF skuteczniej niż BRS identyfikuje chorych najbardziej zagrożonych wystąpieniem SCD. Co więcej, okazało się, że wiarygodność prowadzonych analiz zależy od rytmu oddechu i osiąga najwyższe wartości w zakresie częstotliwości odpowiadającej pasmu LF, tj. 6 oddechów/min. Podane obserwacje znalazły potwierdzenie w wielu analizach, w których w sposób dobitny dowiedziono roli i znaczenia oddechu w zachowaniu synchronizacji czynności hemodynamicznej. W opinii Dwaina Eckberga [15] to głównie oddech za pośrednictwem mechanizmów nerwowo-krążeniowych, a nie aktywność baroreceptorów, odgrywa rolę rytmu gwarantującego zachowanie stabilności układu krążenia poprzez zapewnienie koherencji między ciśnieniem tętniczym a rytmem serca. Wspomniane okoliczności wyraźnie wskazują, że powszechnie stosowane metody oceny ryzyka SCD mają wysoce pośredni charakter, co w znacznej mierze wynika z nałożonego przez nie ograniczenia polegającego na diagnostycznym niedoszacowaniu funkcji oddechu w toku oceny BRS i HRV [16].

Hemodynamika układu krążenia

Przedmiotem zainteresowania, a przy tym podstawowym narzędziem diagnostycznym współczesnej neurokardiologii, są również techniki nieinwazyjnego, ciągłego pomiaru parametrów hemodynamicznych. Rzut serca (ang. *cardiac output*, CO), objętość wyrzutowa (ang. *systolic volume*, SV) czy też całkowity opór naczyniowy (ang. *total peripheral resistance*, TPR) należą do podstawowych wskaźników określających zachowanie się układu krążenia. Ich ocena, prowadzona za pomocą pomiarów impedancji elektrycznej klatki piersiowej (ang. *thoracic electrical bioimpedance*, TEB) oraz fali tętna zarejestrowanej techniką fotopletyzmoграфии, jest pomocna nie tylko w kardiologii i intensywnej terapii, ale również w schorzeniach dotyczących innych układów, np. wydzielania wewnętrznego (niedoczynność lub nadczynność tarczycy), nerwowego (udar mózgu) oraz w chorobach zakaźnych i zaburzeniach metabolicznych.

Pomiar CO jest coraz powszechniej wykorzystywany w prognozowaniu ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych np. u chorych z zaawansowaną CHF, ale także w monitorowaniu pacjentów po zabiegach chirurgicznych, w rozpoznaniu stanu przedzrzucawkowego u ciężarnych czy też zagrożenia obrzękiem płuc u chorych z niewydolnością lewej komory [17, 18]. Wykazano, że impedancja elektryczna jest bardziej pomocna w różnicowaniu duszności pochodzenia sercowego i pozasercowego niż rutynowo wykonywane zdjęcia radiologiczne i EKG [19]. Wyniki badań przeprowadzonych w Mayo Clinic (Rochester, Stany Zjednoczone) wśród chorych z opornym na leczenie nadciśnieniem tętniczym dowiodły znacznie częstszej normalizacji ciśnienia u tych pacjentów, u których przy doborze farmakoterapii posługiwano się wynikami pomiarów impedancyjnych [20].

Szywność łożyska naczyniowego – analiza fali pulsacyjnej

W praktyce klinicznej duże znaczenie przypisuje się również pośrednim pomiarom szywności tętnic dokonywanym metodą tonometrii aplanacyjnej lub pletyzmografii impedancyjnej. Udowodniono, że pomiar prędkości fali tętna (ang. *pulse wave velocity*, PWV) oraz wskaźnika wzmocnienia (ang. *augmentation index*, AIx) jest wysoce przydatną, wiarygodną metodą oceny ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych, w tym także po zabiegach angioplastyki wieńcowej [21]. Pierwsze doniesienia na ten temat pochodzą z 1999 r., kiedy na podstawie badań przeprowadzonych wśród chorych ze schyłkową niewydolnością nerek wykazano, że wartość $PWV \geq 12$ m/s w zestawieniu z wielkością $\leq 9,4$ m/s wiąże się z ponad 5-krotnie większym ryzykiem zgonu z jakiegokolwiek przyczyny [22]. Podobne wyniki uzyskano także, poddając ocenie osoby z nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą oraz CHF. Tym niemniej, wg Cruickshanka i wsp. [23] niska wartość PWV nie tyle przepowiada zagrożenie śmiercią, ile opisuje połączony indeks czynników ryzyka naczyniowego (np. czas trwania nadciśnienia tętniczego lub cukrzycy), który prognozuje wystąpienie objawów choroby układu sercowo-naczyniowego. Potwierdzają to rezultaty badań, w których wysokie wartości PWV notowano u osób objawowych, a także brak zależności między wielkością PWV a korepondującymi z ryzykiem zgonu wskaźnikami HRV [24].

Obecność czynnościowego powiązania między mózgiem a sercem przejawia się również występowaniem arytmii towarzyszącej procesom chorobowym pierwotnie ograniczonym do struktur ośrodkowego układu nerwowego. Podaną okoliczność doskonale zdefiniował Bernard Lown, wskazując na serce jako cel, a mózg jako wyzwalacz arytmii [25]. Przeprowadzona wśród 70 chorych znajdujących się we wczesnej fazie krwawienia pod-

Tabela II. Parametry oceny neurokardiologicznej – wartość prognostyczna ryzyka zgonu [6–9, 11, 21–23, 27, 28]

Wskaźnik	Wartości zdrowych osób	Punkt odcięcia wartości nieprawidłowych	Ryzyko względne (95% CI)
VLF [ms ²]	1913±1328	<160	1,41 (1,11–1,81)
LF [ms ²]	913±719	<35	1,38 (1,05–1,82)
HF [ms ²]	291±454	<20	1,25 (0,85–1,64)
TP [ms ²]	19710±12248	<2000	1,39 (1,08–1,79)
pNN50 [%]	9±7	<4%	1,14 (0,89–1,46)
SDNN [ms]	141±39	<50	1,44 (1,14–1,82)
rMSSD [ms]	27±12	<15	1,18 (0,91–1,53)
PWV [m/s]	1–3	>5	2,14 (1,71–2,67)
AIx [%]	<17	>26	1,8 (1,18–2,76)
Phe-BRS [ms/mmHg]	16±8,8	<3	2,8 (1,24–6,16)
PWP [mmHg]	6–12	≥18	2,0 (1,1–3,5)

TP – total power, Phe-BRS – phenylephrine baroreceptor sensitivity. Pozostałe skróty w tekście

pajęczynówkowej holterowska ocena EKG aż u 41% z nich wykazała obecność potencjalnie złośliwych i/lub złośliwych form arytmii, co pozostawało bez związku przyczynowego z wiekiem oraz stopniem organicznego uszkodzenia serca. Niekorzystne rokowanie dotyczy także chorych z padaczką, spośród których 2 na 1000 umiera w sposób nagły. Jak wskazują wyniki retrospektywnej analizy Earnest i wsp. [26], jest to efekt nieprawidłowej repolaryzacji mięśnia sercowego o typie zespołu wydłużonego QT, mającej swoje źródło w krytycznych zmianach profilu aktywności wegetatywnej.

Podsumowanie

Wyniki badań z zakresu nauk podstawowych oraz klinicznych solidnie dokumentują fakt czynnościowego i anatomicznego powiązania między aktywnością ANS i układu sercowo-naczyniowego. Neurokardiologiczna zależność, o której mowa, jest częstym zjawiskiem towarzyszącym arytmii – zarówno eksperymentalnej, jak i klinicznej. Zauważalna jest również w sytuacjach szczególnych, takich jak: krwawienie śródczaszkowe, napad padaczkowy czy stres środowiskowy. Niniejsze opracowanie jest próbą znalezienia odpowiedzi na pytanie o zakres i obszar występowania wspomnianej relacji, jej znaczenie kliniczne oraz uznane techniki oceny (Tabela II).

Piśmiennictwo

1. Wolf MM, Varigos GA, Hunt D, et al. Sinus arrhythmia in acute myocardial infarction. *Med J Aust* 1978; 2: 52-3.
2. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT Jr, et al. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987; 59: 256-62.
3. 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: 1510-6.

4. Farrell TG, Paul V, Cripps TR, et al. Baroreflex sensitivity and electrophysiological correlates in patients after acute myocardial infarction. *Circulation* 1991; 83: 945-52.
5. Dąbrowski A, Kramarz E. Wpływ aktywności życiowej chorego na wartość rokowniczą zmienności rytmu serca u chorych po przebytym zawale serca. *Folia Cardiol* 2003; 10: 45-51.
6. Guzzetti S, La Rovere MT, Pinna GD, et al. Different spectral components of 24 h heart rate variability are related to different modes of death in chronic heart failure. *Eur Heart J* 2005; 26: 357-62.
7. 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: 565-70.
8. Billman GE, Schwartz PJ, Stone HL. Baroreceptor reflex control of heart rate: a predictor of sudden cardiac death. *Circulation* 1982; 66: 874-80.
9. Mortara A, Specchia G, La Rovere MT, et al. Patency of infarct-related artery. Effect of restoration of antegrade flow on vagal reflexes. ATRAMI (Automatic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators. *Circulation* 1996; 93 (6): 1114-22.
10. La Rovere MT, Mortara A, Ghio S, et al. Baroreflex sensitivity and left ventricular function in post-myocardial infarction patients. *Circulation* 1987; 76: IV-59.
11. La Rovere MT, Specchia G, Mortara A, et al. Baroreflex sensitivity, clinical correlates, and cardiovascular mortality among patients with a first myocardial infarction. A prospective study. *Circulation* 1988; 78: 816-24.
12. Mortara A, La Rovere MT, Pinna GD, et al. Arterial baroreflex modulation of heart rate in chronic heart failure: clinical and hemodynamic correlates and prognostic implications. *Circulation* 1997; 96: 3450-8.
13. Watkins LL, Grossman P, Sherwood A. Noninvasive assessment of baroreflex control in borderline hypertension. Comparison with the phenylephrine method. *Hypertension* 1996; 28: 238-43.

14. Halamek J, Kara T, Jurak P, et al. Variability of phase shift between blood pressure and heart rate fluctuations: a marker of short-term circulation control. *Circulation* 2003; 108: 292-7.
15. Eckberg DL. The human respiratory gate. *J Physiol* 2003; 548: 339-52.
16. Macefield VG, Wallin BG. Modulation of muscle sympathetic activity during spontaneous and artificial ventilation and apnoea in humans. *J Auton Nerv Syst* 1995; 53: 137-47.
17. De Maria AN, Raisinghani A. Comparative overview of cardiac output measurement methods: has impedance cardiography come of age? *Congest Heart Fail* 2000; 6: 60-73.
18. Rosenberg P, Yancy CW. Noninvasive assessment of hemodynamics: an emphasis on bioimpedance cardiography. *Curr Opin Cardiol* 2000; 15: 151-5.
19. Springfield CL, Sebat F, Johnson D, et al. Utility of impedance cardiography to determine cardiac vs. noncardiac cause of dyspnea in the emergency department. *Congest Heart Fail* 2004; 10 (2 Suppl 2): 14-6.
20. Taler SJ, Textor SC, Augustine JA. Resistant hypertension: comparing hemodynamic management to specialist care. *Hypertension* 2002; 39: 982-8.
21. Weber T, Auer J, O'Rourke MF, et al. Arterial stiffness, wave reflections, and the risk of coronary artery disease. *Circulation* 2004; 109: 184-9.
22. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, et al. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation* 1999; 99: 2434-9.
23. Cruickshank K, Riste L, Anderson SG, et al. Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: an integrated index of vascular function? *Circulation* 2002; 106: 2085-90.
24. Perkins GM, Owen A, Swaine IL, et al. Relationships between pulse wave velocity and heart rate variability in healthy men with a range of moderate-to-vigorous physical activity levels. *Eur J Appl Physiol* 2000; 95: 516-23.
25. Lown B. Sudden cardiac death: the major challenge confronting contemporary cardiology. *Am J Cardiol* 1979; 43: 313-28.
26. Earnest MP, Cohen JA, Hossack KF, et al. Cardiac QTc interval is prolonged in epilepsy patients with clinical features associated with sudden death [abstract]. *Neurology* 1990; 40: 298.
27. Bigger JT, Fleiss JL, Rolnitzky LM, et al. Time course of recovery of heart period variability after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 1643-9.
28. Bigger JT, Fleiss JL, Rolnitzky LM, et al. The ability of several short-term measures of RR variability to predict mortality after myocardial infarction. *Circulation* 1993; 88: 927-34.