

Kalp yetersizliğinde uzun ve kısa süreli kayıtlarda kalp hızı değişkenliğinin kardiyak otonomik disfonksiyonu belirlemede etkinliği ve prognostik değeri

The efficacy and prognostic value of heart rate variability in 24-hour and short time recordings for determining cardiac autonomic dysfunction in congestive heart failure

Fatih Tekiner, Kani Gemici*, Bilgin Emrecañ, Esra Tekiner¶, Jale Jordan

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Bursa, *İstanbul Memorial Hastanesi, Kardiyoloji Kliniđi, İstanbul

§Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, Ankara

¶Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi İstanbul, İç Hastalıkları Kliniđi, İstanbul, Türkiye

ÖZET

Amaç: Kalp yetersizliği olan hastalarda, kalp hızı değişkenliği (KHD) ölçümleri noninvazif bir yöntem olarak kullanılmakta ve nöro-kardiyovasküler durum hakkında bilgi edinilebilmektedir. Bu çalışma, kalp yetersizliği olan hastalarda 24 saatlik ve kısa süreli KHD yöntemlerinin otonomik disfonksiyonu belirlenmesinde etkinliklerini ve prognostik değerlerini belirlemek amacıyla planlanmıştır.

Yöntemler: Çalışmaya, semptomatik veya asemptomatik sol ventrikül disfonksiyonu (ejeksiyon fraksiyonu <%40) olan 46 hasta dahil edildi. Çalışma grubunda, 16 hasta NYHA evre I (%35), 19 hasta NYHA evre II (%41) ve 11 hasta NYHA evre III (%24) olarak sınıflandırıldı. Hastaların ilk gün 24 saatlik Holter kayıtlarında KHD analizi yapıldı. Ertesi gün, tilt masası kullanılarak (1) 10 dk supin pozisyonunda istirahat halinde; (2) 10 dk kontrollü solunum sırasında (20 solunum/dk); ve (3) 10 dk tilt masasının eğimi 80°'ye getirerek pasif ortostatizm sırasında alınan Holter kayıtlarında kısa süreli KHD analizi yapıldı.

Bulgular: Yirmi dört saatlik ve kısa süreli Holter kayıtlarında, NYHA evre III grubunda; hem uzun-dönem LF/HF24 (LF- düşük frekans, HF- yüksek frekans), hem de kısa süreli LF/HFsupin, LF/HFsolunum ve LF/HFtilt oranları NYHA evre I-II grubuna oranla anlamlı olarak azalmıştı (sırasıyla; p=0.0001, p=0.01, p=0.03, p=0.0001). Hastaların 446±186 günlük takip süresinde, 20 olguda birleşik kardiyovasküler son noktalar gelişti. Cox çok değişkenli analizlerde azalmış 24 saatlik LF/HF oranının (HR=0.4, %95 CI 0.31-0.73, p=0.001) ve düşük sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun (HR=0.9, %95CI 0.83-0.99, p=0.03) artmış kardiyovasküler mortalite ve morbidite ile ilişkili olduğu belirlendi.

Sonuç: Çalışmamız her iki yöntemin kardiyak otonomik disfonksiyonun belirlenmesinde etkin olduğunu ve sadece 24 saatlik KHD ölçümlerinin prognostik değer taşıdığını gösterdi. (*Anadolu Kardiyol Derg 2007; 7: 118-23*)

Anahtar kelimeler: Kalp yetersizliği, kalp hızı değişkenliği, mortalite, morbidite

ABSTRACT

Objective: The heart rate variability (HRV) has been used in patients with heart failure as a non-invasive method and provided neuro-cardiovascular evaluation. This study was planned to determine the efficacy and prognostic value of 24-hour and short time HRV in autonomic dysfunction in patients with congestive heart failure.

Methods: Forty-six patients with symptomatic or asymptomatic left ventricular dysfunction (ejection fraction <40%) were included to the study. In the study group, 16 patients were in NYHA class I (35%), 19 - were in NYHA class II (41%) and 11 - were in NYHA class III (24%). In the first day, HRV was evaluated from the 24-hour Holter recordings. Following day; we assessed the HRV during: (1) 10 min of supine resting, (2) 10 min of regular breathing at a frequency of 20 acts/min, and (3) 10 min of passive orthostatism after tilting 80° with tilt table.

Results: Twenty-four hour and short time recordings of HRV showed significant decrease in long-term LF/HF24 (LF- low frequency, HF- high frequency), and short-term LF/HFsupine, LF/HFbreathing and LF/HFtilt ratios in patients with NYHA class III when compared with the patients in NYHA class I-II (p=0.0001, p=0.01, p=0.03, p=0.0001, respectively). During 446±186 days of follow-up, cardiovascular end-points occurred in 20 patients. In Cox multivariate analysis, significant predictors of cardiac mortality and morbidity were, reduced LF/HF ratio (HR=0.4, 95% CI 0.31-0.73, p=0.001) in the 24-hour recordings and low left ventricular ejection fraction (HR=0.9, 95% CI 0.83-0.99, p=0.03).

Conclusion: Our study demonstrated that both of the methods were useful for assessment of cardiac autonomic dysfunction and only 24-hour recordings of HRV had a prognostic value. (*Anadolu Kardiyol Derg 2007; 7: 118-23*)

Key words: Heart failure, heart rate variability, mortality, morbidity

Giriş

Kalp yetersizliği tedavisinde son zamanlarda alınan yola rağmen, mortalite halen yüksek ve sıklıkla da ani olmaktadır (1). Birçok prognostik faktör yanında, belirgin nörohormonal aktivasyonun kalp yetersizlikli hastalarda sağ kalımla bağımsız olarak ilişkili olduğu bildirilmiştir (2).

Kalp yetersizliğindeki nörohormonal değişikliklerin otonom sinir sistemini etkilediği ve kardiyak otonomik disfonksiyon gelişiminde önemli bir rol oynadığı bilinmektedir (3, 4). Kalp yetersizliğindeki uyum mekanizmalarından biri olan sempatik aktivasyon, kronik dönemde sinüs nodunun nöral inputlara ve parasempatik uyarılara duyarısızlaşmasına neden olmakta ve otonomik disfonksiyona yol açabilmektedir (5). Yine otonomik disfonksiyonun şiddeti, ani ölüm ve hastalığın ilerlemesinde önemli bir rol oynamaktadır (6, 7).

Kalp hızı değişkenliği (KHD) bu tür değerlendirmede ilk kez 1980'lerde kullanılmış, miyokard infarktüsü (MI) sonrası azalmış KHD ile artmış mortalite arasındaki ilişki gösterilmiştir (8). Son yıllarda, sempatik hiperaktivasyonun olduğu kalp yetersizliğinde de KHD umut veren klinik bir test olarak görülmektedir. NASPE ve ESC 1997'de yayınladıkları kılavuzla, KHD ölçümlerine standardizasyon getirmiş olsalar da halen KHD indekslerinin prediktif değeri olan eşik "cut off" değerleri belirlenememiştir. Çünkü çalışmalar hasta grupları, seçilen yöntem, takip süreleri ve son noktalar açısından farklılıklar göstermektedir. Ancak çoğu çalışmanın ortak noktası, kalp yetersizliğinde KHD'nin azalmış olduğudur.

Bu çalışma kısa süreli ve 24 saatlik elektrokardiyografi (EKG) kayıtlarından elde edilen KHD indekslerinin kalp yetersizlikli hastalarda mortalite ve morbidite açısından prediktif değerlerini araştırmak, karşılaştırmak ve poliklinik şartlarda yüksek riskli hastaları saptamada uygunluğunu göstermek amacıyla planlanmıştır.

Yöntemler

Çalışmaya Şubat 2002 ile Şubat 2003 tarihleri arasında hastane-miz kardiyoloji polikliniğe başvuran çalışma kriterlerine uygun 46 hasta dahil edildi. Üniversite etik kurul komisyonunun onayı alındıktan sonra, ayaktan poliklinik takiplerine gelebilen, stabil kalp yetersizliği klinik bulguları ve semptomları veya asemptomatik sol ventrikül (LV) disfonksiyonu olan olgular çalışmaya alındı.

İlk değerlendirme:

Çalışma kriterlerine uygun hastalar bilgilendirildi ve onayları alındı. Ayrıntılı anamnez alındı ve fizik muayene yapıldı. Hastaların yaşı, cinsiyeti, hastalık süresi, eşlik eden hastalıkları ve kullandığı ilaçlar kaydedildi. Hewlett Packard Sonos 2000 cihazıyla Amerikan Ekokardiyografi Derneğinin önerilerine uygun olarak iki-boyutlu, M-mode ve Doppler ekokardiyografi yapıldı (9). Sol ventrikül sistol sonu çap (LVES), sol ventrikül diyastol sonu çap (LVED), interventriküler septum, arka duvar kalınlıkları ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) ölçüldü.

Kalp hızı değişkenliği ölçümleri:

İlk gün, tüm hastaların 24 saatlik Holter monitorizasyonu 2-kanallı EKG kayıt cihazı ile (Syneflash Holter Recorder, Ela Medical, Montrouge, France) yapıldı. Yirmi dört saatlik kayıtlardan ortalama kalp hızı (KH) ve R-R değişkenliği elde edildi. Kalp hızı değişkenliği parametrelerinin analizi (Synetec™ version 1.10, Ela Medical, Montrouge, France yazılımı) bilgisayar ortamında yapıldı. Kalp hızı değişkenliğinin frekans analizleri, Fast Fourier dönüşümü ile elde edilen güç spektrumlarından yapıldı. Güç spektrumunda;

0.0033-0.04 Hz arası çok düşük frekans (VLF), 0.04-0.15 Hz arası düşük frekans (LF) ve 0.16-0.40 Hz arası yüksek frekans (HF) bandı olarak değerlendirildi. Düşük frekans ve yüksek frekans değerlerinin normalize edilmiş (nu) değerleri kullanıldı (10).

Ertesi gün, 24 saatlik EKG kayıtları bilgisayar ortamına aktarıldıktan sonra, hastalar tilt odasına alındılar. Aynı EKG kayıt cihazı hastalara tekrar takıldı. Çalışma protokolüne uygun olarak kayıtlar 10'ar dakika; supin pozisyonunda istirahat halinde, kontrollü solunum sırasında (20 solunum/dk, parasempatik stimulus), tilt masasının eğimi 80°'ye getirilerek pasif ortostatizm sırasında (sempatik stimulus) yapıldı. Kısa-dönem kayıtlarda frekans analizi yapıldı. İki buçuk dakikalık segmentlerde VLF (0.0033-0.04), LF (0.04-0.15 Hz) ve HF (0.16-0.40 Hz) ve toplam güç (TP) bantlarına bakıldı. Kısa spektral segmentlerin analizinden doğabilecek hataları en aza indirmek için ardışık spektral komponentlerin ortalama değerleri alındı.

Kardiyak otonom fonksiyonlar kısa süreli KHD kayıtlarıyla da değerlendirilebilmektedir. Kısa süreli kayıtlar incelendiğinde frekans ölçümleri tercih edilmelidir. Kısa süreli kayıtlarda VLF, LF ve HF olmak üzere üç ana spektral komponent incelenir. LF ve HF'nin güç dağılımı ve merkez frekansları sabit değildir. Kalp periyodunun otonomik modülasyonuna göre çeşitlilik gösterirler. VLF, LF ve HF ölçümleri genellikle gücün mutlak değerlerinde (msn²) yapılır. LF ve HF aynı zamanda normalize edilmiş (nu) değerlerinde de ölçülebilir. LF ve HF'nin normalize değerlerine çevrilmesi toplam gücün (TP), LF ve HF komponentleri üzerine etkisini minimize indirir.

Holter kayıtları, spektral komponent (LF ve HF) alanlarının doğru değerlendirilebilmesi için LF dalga uzunluğunun en az 10 katı uzunluğunda bir süreyi kapsmalıdır. Bu nedenle HF komponentini değerlendirmek için 1 dakika, LF komponentini değerlendirmek için en az 2 dakikalık kayıt yapılması gerekmektedir. Kısa spektral segmentlerin analizinden doğabilecek hataları en aza indirmek için ardışık spektral komponentlerin ortalama değerlerinin alınması önerilmektedir (10).

Kısa süreli kayıtlar çoğunlukla stimülasyon testleri uygulanarak yapılmaktadır. Bu yöntemde; supin pozisyonunda bireylere kontrollü solunum yaptırılarak parasempatik stimulus verilir. Bu koşullarda kardiyak vagal tonusun daha doğru değerlendirilebilmektedir (11-14). Tilt masası dik pozisyona (80°) getirilerek sağlanan pasif ortostatizm sempatik stimulus olarak kullanılmaktadır (15-17).

Fizyolojik komponenti henüz çok iyi bilinmeyen ve klinik kullanımını sınırlı olan VLF sadece LF ve HF indekslerinin "nu" değerlerinin hesaplanmasında kullanıldı (10).

Düşük frekans ve yüksek frekans indekslerinin "nu" değerleri aşağıdaki formüle göre hesaplandı (16).

$$LF (nu) = [LF / (TP-VLF) \times 100], HF (nu) = [HF / (TP-VLF) \times 100]$$

Çalışma vizitleri ve sonlanım noktaları ve kriterler:

Çalışmaya katılan olgular, 3., 6. ve 12. aylarda periyodik olarak poliklinik kontrollerine çağrıldılar. Her vizitede olguların klinik durumları değerlendirildi. Gerektiğinde, hasta ve yakınları telefonla aranarak sağlık durumları sorgulandı.

Çalışmanın birleşik kardiyovasküler sonlanım noktaları şu şekilde tanımlandı; ani ölüm (stabil hastalarda semptomların başlamasından itibaren 1 saat içinde ölüm ve uykuda ölüm), ilerleyici kalp yetersizliğine bağlı ölüm (semptomatik ya da hemodinamik bozulma sonrasında ölüm), tanı konmuş ventriküler taşikardi ve/veya ventriküler fibrilasyon, konjestif kalp yetersizliği (yeni başlayan veya ilerleyen kalp yetersizliği nedeniyle acil servisinde ve/veya klinikte intravenöz inotropik ajan, diüretik veya vazodilatör tedavi almak).

Çalışmaya alınma kriterleri LVEF \leq %40 olan, semptomatik veya asemptomatik LV disfonksiyonu olan olgular ve NYHA I-III kalp yetersizliği olan hastalar olarak belirlendi. Atriyal fibrilasyonu olan hastalar, 24 saatlik Holter kaydında 10 atım/dk.'dan fazla supraventriküler ve/veya ventriküler ekstra vuruşu saptanan hastalar, NYHA fonksiyonel evre IV kalp yetersizliği olan hastalar, kalp kapak patolojisine bağlı kalp yetersizliği olan hastalar, son 6 ay içinde MI geçiren hastalar, otonomik disfonksiyonla ilişkili durumlar (diyabetes mellitus, kronik renal yetersizlik, kronik alkol kullanımı), otonomik aktiviteyi etkileyebilecek β -bloker ve/veya antiaritmik tedavi alan hastalar ise çalışma dışı bırakıldı. Kalp yetersizliğinde kullanılan diğer ilaçlara (anjyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, aldosteron antagonistleri, anjyotensin reseptör blokerleri, digoksin) hastaların tedavisiz kalmaması açısından devam edildi. Bu ilaçların otonom sinir sistemi üzerine olabilecek etkileri göz ardı edilmiştir.

İstatistiksel Analiz:

Çalışmada elde edilen veriler kodlanarak bilgisayara girildi ve istatistiksel analizleri SPSS for Windows version 10.0 (Chicago, IL, USA) istatistik programı ile yapıldı. Sürekli değerler alan değişkenler ortalama \pm standart sapma, gerektiğinde ortanca değer olarak; kategorik değerler alan değişkenler ise sıklık ve yüzde (n, %) olarak sunuldu. Çalışma verilerinin karşılaştırılmasında ortalamalar için t-testi ve değişkenler doğrusal dağılım göstermediğinde Mann-Whitney U testi yapıldı. Değişkenler arasındaki ilişkiler Spearman'ın korelasyon katsayısı ile değerlendirildi. Tek değişkenli ve çok değişkenli Cox regresyon (forward stepwise method- ileri adımsal yöntemle) analiziyle birleşik kardiyovasküler sonlanımda anlamlı ilişki gösteren değişkenler araştırıldı.

Kardiyovasküler sonlanımla anlamlı ilişki gösteren verilerin eşik değerlerinin belirlenmesi amacıyla "receiver-operating characteristic" (ROC) analizi yapıldı. ROC analizinde; ROC eğrisinin altında kalan alanın 0.5'e eşit olması test değerlerinin tesadüfen elde edilen değerlerden farklı olmadığını ifade eder. Eğrinin altında kalan alanın 1'e eşit olması ise mükemmel derecede sensitif ve spesifik bir test olduğunu ifade eder. ROC analizinde; %95 güvenlik aralığı 0.5 değerini içermiyorsa yapılan testin iki grubu ayırt edebilme kabiliyetinde olduğunu gösterir (18).

Prediktif değer hesaplamaları standart tanımlamalara göre yapıldı. Çalışmamızda, KHD frekans indeksleri "nu" değerlerine çevrildi. Çalışmada; frekans indekslerinin "nu" değerleri kullanıldı. Holter parametreleri doğrusal dağılım göstermediğinden medyan (minimum-maksimum) değerleri verildi. Tüm istatistiksel analizlerde iki yönlü hipotez testleri uygulanırken, anlamlılık düzeyi p<0.05 olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışmamıza toplam 46 hasta (39 erkek, 7 kadın) alındı. Hastaların ortalama yaşı 60 \pm 10 yıl, ekokardiyografik parametrelerinden ortalama LVEF %34.8 \pm 5.1 mm, LVED 61 \pm 5.1 mm ve LVES 47.9 \pm 8.0 mm olarak saptandı.

Hastaların 24 saatlik Holter kayıtlarında; medyan KH 73 atım/dk (44-106 atım/dk), 24 saatlik LF (LF₂₄) 25.58 (4.27-75.62), HF (HF₂₄) 11.7 (2.4-45.1) ve LF/HF (LF/HF₂₄) oranı 2.41 (0.56-6.67) olarak saptandı.

Kısa süreli KHD frekans analizlerinde; istirahatte medyan LF (LF_{supin}) 21.3 (2.4-74.6), HF (HF_{supin}) 10.6 (3.2-35.8) ve LF/HF (LF/HF_{supin}) oranı 2.09 (0.25-9.00); kontrollü solunum sırasında LF (LF_{solunum}) 20.5 (8.1-63.4), HF (HF_{solunum}) 16.2 (1.8-32.1) ve LF/HF (LF/HF_{solunum}) oranı 1.50 (0.48-3.13); tilt sırasında LF (LF_{tilt}) 31.9 (6.9-67.9), HF (HF_{tilt}) 9.8 (1.8-37.8) ve LF/HF (LF/HF_{tilt}) oranı 3.02 (0.7-6.13) olarak hesaplandı (Tablo 1).

Hastaların 24 saatlik Holter kayıtlarında, ortalama KH ile sadece LF₂₄ anlamlı negatif korelasyon gösterdi (p=0.001).

Ekokardiyografik ölçümlerden sadece LVEF, frekans ölçümlerinin LF₂₄, LF_{solunum} ve LF_{tilt} indeksleriyle anlamlı pozitif korelasyon gösterdi (sırasıyla p=0.04, p=0.01 ve p=0.04).

Çalışma grubunda, 16 hasta NYHA evre I (%35), 19 hasta NYHA evre II (%41) ve 11 hasta NYHA evre III (%24) olarak sınıflandırıldı. Evre I ve II hasta grubuyla evre III hasta grubunun ekokardiyografik parametreleri karşılaştırıldığında; LVEF fonksiyonel evreleri daha iyi olan grupta (NYHA evre I-II) anlamlı olarak daha yüksekti (p=0.04). Ekokardiyografik LVED ve LVES ölçümleri iki grup arasında farklılık göstermedi. Evre III hastalarının ortalama kalp hızları anlamlı olarak yüksekti (p=0.04). Evre III hastalarının LF₂₄ değerlerinde ve LF/HF₂₄ oranlarında, NYHA evre I-II hastalarına göre anlamlı azalma saptandı (sırasıyla p=0.01, p=0.0001). Kısa süreli LF değerleri; NYHA evre III hasta grubunda diğer gruba göre azalma eğiliminde olmakla beraber sadece LF_{solunum} değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı (p=0.02). Evre III grubunda; hem uzun dönem LF/HF₂₄, hem de kısa süreli LF/HF_{supin}, LF/HF_{solunum} ve LF/HF_{tilt} oranları NYHA evre I-II grubuna oranla anlamlı olarak azalmıştı (sırasıyla; p=0.0001, p=0.01, p=0.03, p=0.0001) (Tablo 2).

Tablo 1. Hastaların temel klinik ve test karakteristikleri

| Değişkenler | Tüm Hastalar (n=46) |
|--------------------------|----------------------|
| Erkek/Kadın | 39/7 |
| Yaş, yıl | 60 \pm 10 |
| NYHA evre I, % | 35 |
| NYHA evre II, % | 41 |
| NYHA evre III, % | 24 |
| LVEF, % | 34.8 \pm 5.1 |
| LVED, mm | 61 \pm 5.1 |
| LVES, mm | 47.9 \pm 8.0 |
| KH, atım/dk | 73 (46-106) |
| SDNN, msn | 71.85 (30.18-165.96) |
| LF ₂₄ | 25.6 (4.3-75.6) |
| HF ₂₄ | 11.7 (2.4-45.1) |
| LF/HF ₂₄ | 2.4 (0.6-6.7) |
| LF _{supin} | 21.3 (2.4-74.6) |
| HF _{supin} | 10.6 (3.2-35.8) |
| LF/HF _{supin} | 2.09 (0.25-9.00) |
| LF _{solunum} | 20.5 (8.1-63.4) |
| HF _{solunum} | 16.2 (1.8-32.1) |
| LF/HF _{solunum} | 1.50 (0.48-3.13) |
| LF _{tilt} | 31.9 (6.9-67.9) |
| HF _{tilt} | 9.8 (1.8-37.8) |
| LF/HF _{tilt} | 3.02 (0.70-6.13) |

*Holter parametrelerinin medyan (minimum-maksimum) değerleri verilmiştir.

HF- yüksek frekans, HF₂₄- 24 saatlik yüksek frekans, HF_{supin}- supin pozisyonunda yüksek frekans, HF_{solunum}- kontrollü solunumda yüksek frekans, HF_{tilt}- tilt sırasında yüksek frekans, KH- ortalama kalp hızı, LF- düşük frekans, LF₂₄- 24 saatlik düşük frekans, LF_{supin}- supin pozisyonunda düşük frekans, LF_{solunum}- kontrollü solunumda düşük frekans, LF_{tilt}- tilt sırasında düşük frekans, LF/HF₂₄- 24 saatlik LF/HF oranı, LF/HF_{supin}- supin pozisyonunda LF/HF oranı, LF/HF_{solunum}- kontrollü solunumda LF/HF oranı, LF/HF_{tilt}- tilt sırasında LF/HF oranı, LVEF- sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, LVED- sol ventrikül diyastolik çap, LVES- sol ventrikül sistolik çap, SDNN- normal-normal intervallerin ortalama standart sapması

Mortalite ve Kardiyak Olayların Analizleri

Hastaların 446±186 günlük takip periyotlarında, 20 olguda birleşik kardiyovasküler sonlanım noktaları olarak belirlenen; ani ölüm, ilerleyici kalp yetersizliğine bağlı ölüm, MI, kalp yetersizliği nedeniyle hospitalizasyon ve dökümente edilmiş ventriküler taşikardi/ventriküler fibrilasyon (VT/VF) saptandı. Bu hastaların birinde ani ölüm, ikisinde ilerleyici kalp yetersizliğine bağlı ölüm, 2 hastada VT, 2 hastada MI gelişti ve 13 hasta kalp yetersizliği nedeniyle hospitalize edildi.

Kardiyovasküler mortalite ve morbidite saptanan ve saptanmayan hastaların klinik ve test karakteristikleri karşılaştırıldığında; kardiyovasküler mortalite ve morbidite saptanan hastaların LF/HF₂₄ oranları diğer gruba göre anlamlı olarak daha düşüktü (1.63'e 3.25, p=0.01). Diğer parametrelerde anlamlı fark yoktu (Tablo 3).

Tek değişkenli Cox regresyon analizlerinde %95 güvenlik aralığında göreceli risk oranları şu şekilde bulunmuştur. Kalp hızı 1.0 (1.01-1.10) (p=0.005), LF₂₄ 0.9 (0.89-0.99) (p=0.02), LF/HF₂₄ 0.5 (0.34-0.81) (p=0.04) olarak hesaplandı ve böylece artmış KH, azalmış LF₂₄ ve azalmış LF/HF₂₄ oranının kardiyovasküler mortalite ve morbiditenin belirleyicileri olduğu gösterildi. Çok değişkenli Cox regresyon analizlerinde ise, kardiyovasküler mortalite ve morbiditenin bağımsız belirleyicileri; düşük LVEF'u [0.9 (0.83-0.99); p=0.03] ve azalmış LF/HF₂₄ oranıydı [0.4 (0.31-0.73); p=0.001].

Kalp yetersizliğinde kardiyovasküler mortalite ve morbiditenin belirlenmesinde prognostik değeri olan LF/HF₂₄ oranı için yapılan

Tablo 2. Hastaların New York Kalp Cemiyeti Fonksiyonel evrelerine göre klinik ve test karakteristikleri

| Değişkenler | NYHA evre I-II (n=35) | NYHA evre III (n=11) | p* |
|--------------------------|-----------------------|----------------------|---------------|
| Yaş, yıl | 59.5±10.6 | 60.2±9.7 | AD |
| LVEF, % | 35.2±5.6 | 33.5±2.6 | 0.04 |
| LVED, mm | 60.7±8.2 | 61.8±5.5 | AD |
| LVES, mm | 47.9±8.2 | 47.7±7.7 | AD |
| KH, atım/dk | 72.0 (46.0-89.0) | 74 (65.0-106.0) | 0.04 |
| LF ₂₄ | 26.6 (8.1-75.6) | 15.2 (4.3-33.7) | 0.01 |
| HF ₂₄ | 10.5 (2.4-26.4) | 14.2 (2.4-45.1) | AD |
| LF/HF ₂₄ | 3.10 (0.61-6.67) | 0.87 (0.56-6.50) | 0.0001 |
| LF _{supin} | 21.5 (3.8-74.6) | 14.1 (2.4-44.7) | AD |
| HF _{supin} | 10.1 (3.2-35.8) | 11.2 (6.8-21.2) | AD |
| LF/HF _{supin} | 2.49 (0.67-9.00) | 1.51 (0.25-3.09) | 0.01 |
| LF _{solunum} | 21.4 (19.4-27.0) | 11.2 (9.0-35.0) | 0.02 |
| HF _{solunum} | 16.1 (1.8-28.0) | 16.2 (8.2-32.1) | AD |
| LF/HF _{solunum} | 1.54 (0.49-2.90) | 0.83 (0.48-3.13) | 0.03 |
| LF _{tilt} | 34.1 (7.4-67.9) | 21.2 (6.9-51.5) | AD |
| HF _{tilt} | 8.6 (1.8-25.1) | 11.1 (4.6-37.8) | AD |
| LF/HF _{tilt} | 3.78 (1.02-6.13) | 1.82 (0.70-3.89) | 0.0001 |

* Mann-Whitney U test, Holter parametrelerinin medyan (min-maks) değerleri verilmiştir. AD- anlamlı değil, HF- yüksek frekans, HF₂₄- 24 saatlik yüksek frekans, HF_{supin}- supin pozisyonunda yüksek frekans, HF_{solunum}- kontrollü solunumda yüksek frekans, HF_{tilt}- tilt sırasında yüksek frekans, KH- ortalama kalp hızı, LF- düşük frekans, LF₂₄- 24 saatlik düşük frekans, LF_{supin}- supin pozisyonunda düşük frekans, LF_{solunum}- kontrollü solunumda düşük frekans, LF_{tilt}- tilt sırasında düşük frekans, LF/HF₂₄- 24 saatlik LF/HF oranı, LF/HF_{supin}- supin pozisyonunda LF/HF oranı, LF/HF_{solunum}- kontrollü solunumda LF/HF oranı, LF/HF_{tilt}- tilt sırasında LF/HF oranı, LVEF- sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, LVED- sol ventrikül diyastolik çap, LVES- sol ventrikül sistolik çap, SDNN- normal-normal intervallerin ortalama standard sapması

ROC analizinde; 1.67 eşik değeri için %55 sensitivite ve %80 spesifite belirlendi (Grafik 1). Çalışmamızda; 15 olgunun LF/HF₂₄ oranı 1.67'nin altındaydı. Bu olguların 10'unda birleşik kardiyovasküler son noktalar gelişti. Kalp yetersizliği olan hastalarda, LF/HF₂₄ oranının 1.67'ye eşit veya altında olmasının kardiyovasküler mortalite ve morbidite riskini yaklaşık 4 kat (OR=4.2, %95 CI 1.13-15.98) artırdığını ve kardiyovasküler mortalite ve morbidite tahmininde pozitif prediktif değerinin %69 olduğunu belirledik (Tablo 4).

Tartışma

Kalp yetersizliğinde risk belirlemek, hekimlere doğru zamanda uygun tedavi kararı verebilme yetisini sağlar. Semptomatik veya istirahatatta bile şikâyetleri olan NYHA evre IV hastalarda yatak başı değerlendirme yapmak göreceli olarak daha kolaydır. Bu hasta grubu kalp yetersizliği nüfusunun küçük bir kısmını oluşturur ve en uygun tedaviye rağmen yıllık mortalite hızları %40'ın üzerindedir (19,20). Asıl amaç semptomatik olmayan veya ayaktan takip edilebilen hastalarda yüksek riskli olanları belirlemek olmalıdır. Kalp yetersizliği nüfusunun büyük kısmını oluşturan bu grup hastalarda da artmış ölüm riski vardır. Bu nedenle, olgularımızı poliklinik takiplerine ayaktan gelebilen, NYHA fonksiyonel sınıfı I-III olan hastalarımızdan seçtik. Ancak bu grup hastalarda yüksek riskli olanları be-

Tablo 3. Kardiyovasküler mortalite ve morbidite* saptanan ve saptanmayan hastaların klinik ve test karakteristikleri

| Değişkenler | KVS mortalite ve morbidite (+) (n=20) | KVS mortalite ve morbidite (-) (n=26) | P** |
|--------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|-------------|
| Yaş, yıl | 61.0±10.0 | 59.0±10.6 | AD |
| LVEF, % | 33.0±6.1 | 36.2±3.6 | AD |
| LVED, mm | 63.3±8.3 | 59.2±6.7 | AD |
| LVES, mm | 49.4±8.5 | 46.7±7.6 | AD |
| KH, atım/dk | 73.0 (66.0-84.0) | 71.0 (65.0-75.0) | AD |
| LF ₂₄ | 24.9 (4.3-47.2) | 26.0 (11.7-75.62) | AD |
| HF ₂₄ | 12.1 (4.4-17.6) | 11.1 (2.4-18.6) | AD |
| LF/HF ₂₄ | 1.63 (0.56-5.12) | 3.25 (1.27-6.67) | 0.01 |
| LF _{supin} | 19.6 (2.36-74.6) | 22.3 (3.8-45.9) | AD |
| HF _{supin} | 11.4 (6.7-16.5) | 10.1 (3.2-35.8) | AD |
| LF/HF _{supin} | 2.05 (0.25-5.90) | 2.18 (0.67-9.00) | AD |
| LF _{solunum} | 20.0 (8.12-63.4) | 20.5 (11.1-53.1) | AD |
| HF _{solunum} | 16.0 (1.8-29.0) | 16.4 (7.9-32.1) | AD |
| LF/HF _{solunum} | 1.41(0.48-3.13) | 1.54 (0.49-2.71) | AD |
| LF _{tilt} | 29.4 (6.9-67.9) | 32.3 (8.1-50.6) | AD |
| HF _{tilt} | 10.3 (1.77-21.4) | 8.3 (3.4-37.8) | AD |
| LF/HF _{tilt} | 2.36 (0.70-6.13) | 3.27 (0.85-5.67) | AD |

(* Kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatış, miyokard infarktüsü geçirme ve dökümente edilmiş VT/VF anlamındadır,

(**) Mann-Whitney U test, Holter parametrelerinin medyan (min-maks) değerleri verilmiştir.

AD- anlamlı değil, HF- yüksek frekans, HF₂₄- 24 saatlik yüksek frekans, HF_{supin}- supin pozisyonunda yüksek frekans, HF_{solunum}- kontrollü solunumda yüksek frekans, HF_{tilt}- tilt sırasında yüksek frekans, KVS- kardiyovasküler, KH- ortalama kalp hızı, LF- düşük frekans, LF₂₄- 24 saatlik düşük frekans, LF_{supin}- supin pozisyonunda düşük frekans, LF_{solunum}- kontrollü solunumda düşük frekans, LF_{tilt}- tilt sırasında düşük frekans, LF/HF₂₄- 24 saatlik LF/HF oranı, LF/HF_{supin}- supin pozisyonunda LF/HF oranı, LF/HF_{solunum}- kontrollü solunumda LF/HF oranı, LF/HF_{tilt}- tilt sırasında LF/HF oranı, LVEF- sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, LVED- sol ventrikül diyastolik çap, LVES- sol ventrikül sistolik çap, SDNN- normal-normal intervallerin ortalama standard sapması

lirmek elimizdeki bilgi ve yöntemlerle halen zordu. Bu noktada KHD'ni, mortalite ve morbidite açısından yüksek riskli hastaların belirlenmesinde klinik ve hemodinamik parametrelerle kullanılabilecek bir noninvazif yöntem olarak değerlendirdik, uzun ve kısa-dönem KHD'nin kardiyak otonomik disfonksiyonu belirlemede etkinliğini ve prognostik değerini araştırdık.

24 saatlik KHD ve Kalp Yetersizliği:

Çalışma olgularımızın KHD frekans indekslerine baktığımızda; LF₂₄ değerlerinin NYHA evre III hastalarında diğer gruba göre anlamlı olarak azalmış olduğunu gördük. Kardiyovasküler mortalite ve morbidite saptanan hastaların LF₂₄ değerleri daha düşüktü ancak fark anlamlı değildi. LF₂₄ değerleri sol ventrikül EF'u ile pozitif ilişki gösterdi. Başka bir deyişle, LVEF'u azalmış olgularda, LF değerleri de azalmaktaydı. Daha önceki çalışmalarda da LF değerlerinin kötüleşen NYHA fonksiyonel evreyle paralel olarak progresif azaldığı ve hatta ileri derecede kalp yetersizliği olan vakalarda LF gücünün tamamen kaybolduğu bildirilmiştir (21, 22). Aslında normal vakalarda, sempatik aktivasyonla LF değerlerinin özellikle de normalize edilmiş LF değerlerinin artması beklenir (10). Kalp yetersizliğinde artmış sempatik aktivasyona rağmen LF gücünün azalması; β -adrenoreseptör desensitizasyonuna ve post-reseptör sinyal iletilişinin bozulmasına bağlanmaktadır (23). Bununla beraber, belirgin ve karşılanmamış persistan sempatik aktivasyonun olduğu durumlarda da sinüs nodunun nöral inputlara yanıtı bozulmaktadır (24). Çalışmamızdaki ilgi çekici bir bulgu, artan kalp hızı ile LF değerlerinin ters orantılı olarak azalmasıydı. Bu bulgu da ortalama kalp hızı yüksek olan hastalarda artmış sempatik aktivite ve β -adrenoreseptör desensitizasyon hipotezini destekler nitelikteydi.

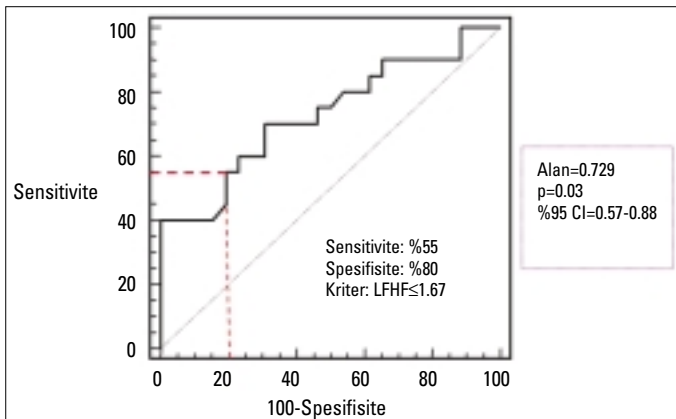
Çalışmamızda HF indeksi, hastaların NYHA evreleriyle, kardiyak mortalite ve morbiditeleriyle anlamlı ilişki göstermedi. Ancak LF/HF oranının hem otonom disfonksiyonun hem de kardiyak mortalite ve morbiditenin belirlenmesinde etkin olduğunu saptadık. LF ve HF indeksleri prognostik değer göstermezken azalmış LF/HF oranı hastalarda artmış mortalite ve morbidite riskini belirledi. Hem NYHA evre III hastaların hem de kardiyak mortalite ve morbidite belirlenen hastaların LF/HF oranları belirgin olarak azalmıştı. LF/HF oranı için yapılan ROC analizinde 1.67'yi eşik değer olarak aldığımızda; LF/HF \leq 1.67 olan hastaların kardiyovasküler mortalite ve morbidite riskinin yaklaşık 4 kat arttığını (OR=4.2, %95 CI 1.13-15.98) belirledik; LF/HF \leq 1.67'nin pozitif prediktif değeri %69 idi. Benzer sonuçlar Bonaduce ve ark. (25) yaptıkları çalışmada da gösterilmiştir. Çalışmada LF/HF<1.6 oranının %65 sensitivite ve %88 spesifisite ile hastalarda artmış kardiyak mortaliteyi belirlediği bildirilmiştir (25).

Kısa-dönem KHD ve kalp yetersizliği:

Çalışmamıza diyabetik, kronik renal yetersizliği, kronik alkol kullanım öyküsü ve antiaritmik ilaç alan olguları almadık. Çünkü tüm bu durumlarda otonomik aktivite etkilenebilirdi. Ancak bunların dışında; postür, fiziksel ve mental aktivite, uyuma-uyanma siklusları ve solunum paternleri KHD ile otonomik aktivite ilişkisini etkilemektedir (13). Montara ve ark.'nın (26) yaptıkları araştırmaya göre; kalp yetersizliği olan hastalarda anormal solunum paternlerinin özellikle frekans indekslerini etkileyebileceği ve bu kısıtlılığın hastalara kontrollü solunum yaptırılarak veya oksijen verilerek aşılabileceği öngörülmektedir. Bunun yanında anormal solunum paterninin olmadığı durumlarda bile kalp yetersizliği hastalarında tidal volüm çoğunlukla irregülerdir ve KHD indekslerini etkiler (27). Birçok bulgu kontrollü solunum altında HF indeksinin kardiyak vagal tonusu, LF indeksinin ise β -adrenoreseptör aktivasyonu daha doğru ve tutarlı bir şekilde yansıttığı yönündedir. Çünkü kontrollü solunum sırasında alınan kısa-dönem kayıtlar, fiziksel aktivite ve irregüler solunum ile oluşabilecek artefaktlardan korunmuştur. Bunun yanında ortostatik stimulus ile de sempatik reaktivitenin değerlendirilebileceği Lipsitz ve ark.'nın yaptıkları çalışmadan anlaşılmaktadır (17).

Bu etkilerden arındırılmış koşullarda yapılmış çok az çalışma vardır. Yayın yılı 1998 bir çalışmada, kontrollü solunum ve tilt manevraları kullanılarak, asemptomatik sol ventriküler disfonksiyonu olan hastaların kardiyak otonomik fonksiyonları kısa süreli KHD analizleriyle değerlendirilmiştir (28). Başka bir çalışmada da aynı yöntem kullanılarak iskemik ve noniskemik kardiyomyopati hastaların kardiyak otonomik fonksiyonları karşılaştırılmıştır (29).

Kısa-dönem KHD'nin kalp yetersizliğindeki prognostik değeri ise ilk kez 2003 yılında yayınlanan bir çalışmada gösterilmiştir. La Rovere ve ark. (30) kontrollü solunum sırasında azalmış LF indeksinin tüm değişkenlerden bağımsız olarak ani ölümün belirleyicisi olduğunu bildirmiştir. Biz çalışmamızda yukarıdaki çalışmadan farklı olarak; kısa dönem kayıtları, hem kontrollü solunum; hem de tilt sırasında aldık. Çalışmamızda, kontrollü solunum sırasında aldığımız LF_{solunum} indeksinin LF_{supin} ve LF_{tilt}'e göre daha stabil bir indeks olduğu belirledik. Çünkü sadece LF_{solunum} değerleri NYHA evre III hastalarında anlamlı olarak azalmıştı (p=0.02). LF_{supin} ve LF_{tilt} değerleri iki grup arasında farklılık göstermedi. Kısa-dönem HF indeksleri olgularımızın NYHA fonksiyonel evreleriyle anlamlı ilişki göstermezken tüm LF/HF oranları NYHA evre III hastalarında anlamlı olarak azalmıştı. LF/HF_{tilt} oranı anlamlılık derecesi en yüksek olan indeksi (p=0.0001). Ancak kısa-dönem frekans indekslerinin hiçbiri kardiyak mortalite ve morbiditeyi belirlemede etkin değildi.



Grafik 1. Hasta grubunda LF/HF₂₄ oranı için ROC Eğrisi

HF- yüksek frekans, LF, düşük frekans

Tablo 4. LF/HF₂₄ \leq 1.67 değerinin kardiyovasküler mortalite ve morbidite gelişmesi tahmininde kullanılabilirliği

| LF/HF ₂₄ | Kardiyovasküler mortalite ve morbidite (+) | Kardiyovasküler mortalite ve morbidite (-) | Toplam |
|----------------------------|--|--|--------|
| \leq 1.67 | 10 | 5 | 15 |
| >1.67 | 10 | 21 | 31 |
| Toplam | 20 | 26 | 46 |
| Sensitivite, % | 55 | | |
| Spesifisite, % | 80 | | |
| Pozitif prediktif değer, % | 69 | | |

(+): var, (-): yok, HF- yüksek frekans, LF- düşük frekans

Çalışmamızı genel olarak değerlendirdiğimizde; NYHA evre III hastalarında LF değerlerini ve LF/HF oranlarının hem 24 saatlik hem de kısa-dönem kayıtlarda azalmış olduğunu gördük. Bu sonuçlar NYHA evre III hastalarda kardiyak otonomik disfonksiyonun daha belirgin olduğunun göstergesiydi. Bu nedenle kısa-dönem KHD frekans indekslerinin özellikle de kontrollü solunum sırasında alınan kayıtların, kalp yetersizliğinde otonomik disfonksiyonu belirlemede en az 24 saatlik KHD indeksleri kadar etkin olduğunu düşünüyoruz. Çalışmamızın hedeflerinden biri de kısa-dönem frekans indekslerinin eşik değerlerini belirlemektir. Ancak kısa-dönem indeksleriyle kardiyak mortalite ve morbidite arasında ilişki gösterilemedi. Bu durum vaka sayısının göreceli olarak azlığı ile ilişkili olabilir. Kısa-dönem KHD'nin prognostik değerinin daha geniş vaka serili çalışmalarda araştırılmasının daha doğru sonuçlar vereceği kanaatindeyiz.

Kalp yetersizliğinde 24 saatlik KHD, otonomik disfonksiyonu belirlemede etkindir. Yirmi dört saatlik kayıtlarda azalmış LF/HF oranı ($LF/HF \leq 1.67$), hastaların fonksiyonel evrelerinden bağımsız olarak artmış kardiyak mortalite ve morbiditeyi belirlemiştir. Basit yatak başı manevralarıyla yapılan kısa süreli kayıtlar kardiyak otonomik disfonksiyonu gösterebilmektedir ancak prognostik değerinin saptanması için başka çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu sonuçların ışığı altında; kalp yetersizliğinde yüksek riskli hastaların belirlenmesinde klinik ve hemodinamik parametreler ile birlikte noninvazif yöntem olarak 24 saatlik EKG kayıtlarında KHD'nin de değerlendirilebileceği kanısındayız.

Kaynaklar

1. Ho KKL, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure: The Framingham Study. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22 (Suppl): 6A-13A.
2. Swedberg K, Eneroth P, Kjeksus J, Wilhelmsen L, for the CONSENSUS Trial Study Group. Hormones regulating cardiovascular function in patients with severe congestive heart failure and their relation to mortality. *Circulation* 1990; 82: 1730-6.
3. Middlekauff HR. Mechanisms and implications of autonomic nervous system dysfunction in heart failure. *Curr Opin Cardiol*. 1997; 12: 265-75.
4. Grassi G, Seravalle G, Cattaneo BM, Lanfranchi A, Vailati S, Giannattasio C, et al. Sympathetic activation and loss of reflex sympathetic control in mild congestive heart failure. *Circulation*. 1995; 92: 3206-11.
5. Sueta CA. Heart rate variability in chronic heart failure: Target for therapy? *Am Heart J* 2003; 146: 385-7.
6. Makikallio TH, Huikuri HV, Hintze U, Videbaek J, Mitrani RD, Castellanos A, et al. Fractal analysis and time- and frequency-domain measures of heart rate variability as predictors of mortality in patients with heart failure. *Am J Cardiol*. 2001; 87: 178-82.
7. Fauchier L, Babuty D, Cosnay P, Fauchier JP. Prognostic value of heart rate variability for sudden death and major arrhythmic events in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 1999; 33: 1203-7.
8. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT Jr, Moss AJ. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1987; 59: 256-62.
9. Schiller NB, Shah PM, Crawford M, DeMaria A, Devereux R, Feigenbaum H, et al. American Society of Echocardiography Committee on standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms: Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1989; 2: 358-67.
10. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation* 1996; 93: 1043-65.
11. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation* 1996; 93: 1043-65.
12. Hayano J, Sakakibara Y, Yamada A, Yamada M, Mukai S, Fujinami T, et al. Decreased magnitude of heart rate spectral components in coronary artery disease: its relation to angiographic severity. *Circulation* 1990; 81: 1217-24.
13. Pagani M, Mazzuero G, Ferrari A, Liberati D, Cerutti S, Vaitl D, et al. Sympathovagal interaction during mental stress. A study using spectral analysis of heart rate variability in healthy control subjects and patients with a prior myocardial infarction. *Circulation*. 1991; 83 (4 Suppl): I143-51.
14. Hayano J, Sakakibara Y, Yamada A, Yamada M, Mukai S, Fujinami T, et al. Accuracy of assessment of cardiac vagal tone by heart rate variability in normal subjects. *Am J Cardiol* 1991; 67: 199-204.
15. Pomeranz B, Macaulay RJB, Caudill MA, Kutz I, Adam D, Gordon D, et al. Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. *Am J Physiol* 1985; 248: H151-3.
16. Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S, Rimoldi O, Furlan R, Pizzinelli P, et al. Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. *Circ Res*. 1986; 59: 178-93.
17. Lipsitz LA, Mietus J, Moody GB, Goldberger AL. Spectral characteristics of heart rate variability before and during postural tilt: relations to aging and risk of syncope. *Circulation* 1990; 81: 1803-10.
18. Zweig MH, Campbell G. Receiver-operating characteristic (ROC) plots: a fundamental evaluation tool in clinical medicine. *Clin Chem*. 1993; 39: 561-77.
19. Comparative effects of therapy with captopril and digoxin in patients with mild to moderate heart failure. The Captopril-Digoxin Multicenter Research Group. *JAMA* 1988; 259: 539-44.
20. Mann DL. Mechanisms and models in heart failure: A combinatorial approach. *Circulation*. 1999; 100: 999-1008.
21. Galinier M, Pathak A, Fourcade J, Androdiac C, Curnier D, Varnous S, et al. Depressed low frequency power of heart rate variability as an independent predictor of sudden death in chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2000; 21: 475-82.
22. Saul JP, Arai Y, Berger RD, Lilly LS, Colucci WS, Cohen RJ. Assessment of autonomic regulation in chronic congestive heart failure by heart rate spectral analysis. *Am J Cardiol* 1988; 61: 1292-9.
23. Lee TH, Hamilton MA, Stevenson LW, Moriguchi JD, Fonarow GC, Child JS, et al. Impact of left ventricular cavity size on survival in advanced heart failure. *Am J Cardiol* 1993; 72: 672-6.
24. Malik M, Camm AJ. Components of heart rate variability: What they really mean and we really measure. *Am J Cardiol* 1993; 72: 821-2.
25. Bonaduce D, Petretta M, Marciano F, Vicario ML, Apicella C, Rao MA, et al. Independent and incremental prognostic value of heart rate variability in patients with chronic heart failure. *Am Heart J* 1999; 138: 273-84.
26. Mortara A, Sleight P, Pinna GD, Maestri R, Prpa A, La Rovere MT, et al. Abnormal awake respiratory patterns are common in chronic heart failure and may prevent evaluation of autonomic tone by measures of heart rate variability. *Circulation* 1997; 96: 246-52.
27. Pinna GD, Maestri R, Mortara A, La Rovere MT, Fanfulla F, Sleight P. Periodic breathing in heart failure patients: testing the hypothesis of instability of the chemoreflex loop. *J Appl Physiol* 2000; 89: 2147-57.
28. Scalvini S, Volterrani M, Zanelli E, Pagani M, Mazzuero G, Coats AJ, et al. Is heart rate variability a reliable method to assess autonomic modulation in left ventricular dysfunction and heart failure? Assessment of autonomic modulation with heart rate variability. *Int J Cardiol* 1998; 67: 9-17.
29. Malfatto G, Branzi G, Gritti S, Sala L, Bragato R, Perego GB, et al. Different baseline sympathovagal balance and cardiac autonomic responsiveness in ischemic and non-ischemic congestive heart failure. *Eur J of Heart Failure* 2001; 3: 197-202.
30. La Rovere MT, Pinna GD, Maestri R, Mortara A, Capomolla S, Febo O, et al. Short-term heart rate variability strongly predicts sudden cardiac death in chronic heart failure patients. *Circulation* 2003; 107: 565-70.