

Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego

Wydział Lekarski

Katarzyna Stolarz

Zmienność rytmu serca w nadciśnieniu tętniczym

Rozprawa doktorska

Promotor: Prof. dr hab. med. Kalina Kawecka-Jaszcz

Kierownik I Kliniki Kardiologii CMUJ

I Klinika Kardiologii

Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego

Kraków 2003

Bibl. Medyczna CMUJ



1816035366

Pragnę wyrazić wdzięczność

Pani Profesor Kalinie Kaweckiej-Jaszc

*za zachętę do podjęcia niniejszej pracy, życzliwość,
mobilizację i pomoc okazaną w trakcie jej realizacji*

Spis treści

	Strona
Słowniczek najczęściej używanych skrótów.....5
Wprowadzenie.....7
Autonomiczny układ nerwowy w nadciśnieniu tętniczym – obecny stan wiedzy.....7
Zmienność rytmu serca jako metoda oceny autonomicznego układu nerwowego.....9
Założenia pracy.....14
Cele pracy16
Materiał i metodyka badań.....17
Metody epidemiologiczne17
Protokół badania18
Pomiary tradycyjne ciśnienia tętniczego krwi20
Pomiary antropometryczne21
Standardowy kwestionariusz21
Badania laboratoryjne22
Kwestionariusz psychologiczny22
Rejestracja i analiza zmienności rytmu serca22
24-godzinne automatyczne monitorowanie ciśnienia tętniczego24
Badanie echokardiograficzne25
Analiza statystyczna26

Wyniki28
Charakterystyka badanej populacji34
Wartości referencyjne zmienności rytmu serca w populacji polskiej.....37
Czynniki determinujące zmienność rytmu serca w badanej populacji....37
Wpływ nadciśnienia tętniczego na parametry zmienności rytmu serca47
Zmienność rytmu serca a obciążenie nadciśnieniem tętniczym ze strony rodziców54
Wewnątrzrodzinne współczynniki korelacji składowych analizy częstotliwościowej zmienności rytmu serca56
Dyskusja i omówienie wyników badań58
Czynniki determinujące zmienność rytmu serca58
Wpływ płci, wieku i pozycji ciała58
Wpływ częstości oddechowej i wartości ciśnienia tętniczego60
Wpływ czynników stylu życia61
Zmienność rytmu serca w badanej populacji.....62
Zmienność rytmu serca w nadciśnieniu tętniczym63
Wpływ przerostu lewej komory serca na zmienność rytmu serca w nadciśnieniu tętniczym66
Wpływ zmienionego profilu dobowego ciśnienia tętniczego na zmienność rytmu serca w nadciśnieniu tętniczym67
Zmienność rytmu serca u dorosłych potomków pacjentów z nadcisnieniem tętniczym68
Dziedziczność składowych analizy częstotliwościowej zmienności rytmu serca.....69
Wnioski.....72
Streszczenie pracy73
Spis rycin i tabel76
Piśmiennictwo78

Słowniczek najczęściej używanych skrótów

ABPM	<i>Ambulatory blood pressure monitoring</i> – całodobowe automatyczne monitorowanie ciśnienia tętniczego
BMI	<i>Body mass index</i> – wskaźnik masy ciała
BSA	<i>Body surface area</i> – powierzchnia ciała
CTK	Ciśnienie tętnicze krwi
EKG	Elektrokardiogram
FFT	<i>Fast Fourier transform</i> – szybka transformata Fouriera
HDL	<i>High density lipoprotein</i> – lipoproteiny o wysokiej gęstości
HF	<i>High frequency</i> – składowa o wysokiej częstotliwości
HRV	<i>Heart rate variability</i> – zmienność rytmu serca
IVS_d	<i>Interventricular septum in diastole</i> – wymiar rozkurczowy przegrody międzykomorowej
IVS_s	<i>Interventricular septum in systole</i> – wymiar skurczowy przegrody międzykomorowej
LDL	<i>Low density lipoprotein</i> – lipoproteiny o niskiej gęstości
LF	<i>Low frequency</i> – składowa o niskiej częstotliwości
LF: HF	<i>Low-to-high frequency index</i> – wskaźnik składowej o niskiej częstotliwości do składowej o wysokiej częstotliwości
LVH	<i>Left ventricular hypertrophy</i> – przerost lewej komory serca
LVID_d	<i>Left ventricular internal diameter in diastole</i> – wymiar rozkurczowy lewej komory serca
LVID_s	<i>Left ventricular internal diameter in systole</i> – wymiar skurczowy lewej komory serca
LVM	<i>Left ventricular mass</i> – masa lewej komory
LVMI	<i>Left ventricular mass index</i> – wskaźnik masy lewej komory
LVPW_d	<i>Left ventricular posterior wall in diastole</i> – wymiar rozkurczowy tylnej ściany lewej komory serca

LVPW_s	<i>Left ventricular posterior wall in systole</i> – wymiar skurczowy tylnej ściany lewej komory serca
MF	<i>Mid frequency</i> – składowa o średniej częstotliwości
PSA	<i>Power spectral analysis</i> – analiza spektralna zmienności rytmu serca
SD	<i>Standard deviation</i> – odchylenie standardowe
SE	<i>Standard error</i> – błąd standardowy
STAI	<i>State-Trait Anxiety Inventory</i> – Kwestionariusz lęku stan/cecha
TP	<i>Total power</i> – zmienność całkowita
VLF	<i>Very low frequency</i> – składowa o bardzo niskiej częstotliwości
WCH	<i>White-coat hypertension</i> – nadciśnienie ‘białego fartucha’
WHR	<i>Waist-hip ratio</i> – wskaźnik talia-biodra

Wprowadzenie

Nadciśnienie tętnicze występuje u znacznej części populacji i jest uznanym czynnikiem ryzyka schorzeń układu sercowo-naczyniowego. Chorzy z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym nie stanowią jednorodnej grupy pod względem hemodynamicznym, metabolicznym i humoralnym. Rola układu autonomicznego w rozwoju nadciśnienia tętniczego jest do wielu lat przedmiotem zainteresowania badaczy.

Autonomiczny układ nerwowy w nadciśnieniu tętniczym – obecny stan wiedzy

Historyczne korzenie badania funkcji układu autonomicznego sięgają pierwszych opisów nerwów naczynioruchowych (12) oraz izolacji i syntezy adrenaliny (34). Wkrótce po wykazaniu przez Euler'a, że głównym przekaźnikiem we włóknach sympatycznego układu nerwowego jest noradrenalina (176), po raz pierwszy przeprowadzono pomiary jej uwalniania u pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym, na podstawie zawartości w moczu (177). W miarę rozwoju technik diagnostycznych, u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym stwierdzono podwyższone poziomy noradrenaliny również we krwi (51).

Szacuje się, że około 30% chorych z nadciśnieniem tętniczym manifestuje objawy wzmożonej aktywności układu sympatycznego (77). U znacznej liczby młodych chorych w początkowych fazach rozwoju nadciśnienia tętniczego stwierdza się hiperkinetyczny stan krążenia, którego głównym objawem klinicznym jest tachykardia (33, 47, 77, 120). Tachykardia jest ogólnie uznawanym wskaźnikiem przewagi wpływu układu sympatycznego na węzeł zatokowy, która może wynikać nie tylko ze zwiększenia jego aktywności, ale również z uszkodzenia układu parasympatycznego i zniesienia jego hamującego wpływu na węzeł zatokowy, lub też współlistnienia obu tych zmian. W badaniach epidemiologicznych wykazano, że u osób, u których rozwinęło się nadciśnienie

tętnicze, przyspieszenie akcji serca znacznie wyprzedzało pojawienie się podwyższonych wartości ciśnienia (49, 73-75, 78). Pozwala to sądzić, że zarówno tachykardia, jak i nadciśnienie tętnicze są objawami zaburzenia układu autonomicznego, rozwijającego się od wczesnych lat życia.

U osób z łagodnym nadciśnieniem tętniczym w wielu badaniach wykazano wzmożenie aktywności układu sympatycznego. Donoszono o podwyższonym uwalnianiu noradrenaliny w sercu i wzroście jej stężenia w osoczu krwi (35, 36, 51). W badaniach Tecumseh podwyższone stężenie noradrenaliny korelowało znacząco z podwyższeniem ciśnienia tętniczego krwi i przyspieszeniem akcji serca (74, 75). U osób z nadciśnieniem granicznym obserwowano również zwiększoną częstość wyładowań we włóknach sympatycznych (4, 37, 120).

Julius i wsp. (79) obserwowali spadek aktywności układu parasympatycznego u młodych osób z nadciśnieniem. U osób z nadciśnieniem granicznym w odpowiedzi na dożylnie podanie atropiny dochodziło do mniejszego wzrostu częstości akcji serca i rzutu sercowego w porównaniu do osób z prawidłowym ciśnieniem tętniczym (79).

Stwierdzona w granicznym nadciśnieniu aktywacja układu sympatycznego i upośledzenie funkcji układu parasympatycznego są uogólnione i rozciągają się poza układ sercowo-naczyniowy (17, 37, 72, 74, 79). Ponieważ do wzajemnych oddziaływań układu współczulnego i przywspółczulnego dochodzi na poziomie ośrodków regulacji układu krążenia w rdzeniu przedłużonym, przeciwstawne kierunki zmian aktywności układu sympatycznego i parasympatycznego w nadciśnieniu tętniczym sugerują, że obserwowana w nadciśnieniu granicznym przewaga układu sympatycznego bierze swoje początki w centralnym systemie nerwowym (31, 32, 182).

Pomimo wielu badań, do chwili obecnej pozostają nieznane przyczyny zwiększonej aktywności układu współczulnego w nadciśnieniu tętniczym granicznym. Jedna z hipotez postuluje wpływ częstych zwyczajek ciśnienia tętniczego, wywołanych bodźcami stresowymi pochodzącymi ze środowiska

zewnątrznego, na powstanie stanu uogólnionej aktywacji układu współczulnego i rozwój nadciśnienia tętniczego. Jednakże, chociaż potwierdzenie tego uzyskano na modelu zwierzęcym (61), hipoteza ta nie została dotychczas potwierdzona u ludzi (166). Alternatywną hipotezę stanowi wzmożenie impulsacji współczulnej jako efekt upośledzenia funkcji baroreceptorów, czyli głównego mechanizmu zapobiegającego nadmiernej aktywności współczulnej. W nadciśnieniu tętniczym upośledzenie funkcji baroreceptorów wykazano dla składowej sercowej, nie znaleziono natomiast zmian w składowej naczyniowej odruchu (58, 111).

Zmienność rytmu serca jako metoda oceny autonomicznego układu nerwowego

Analiza zmienności rytmu serca (*heart rate variability* – HRV) jest coraz częściej stosowana jako metoda oceny autonomicznej kontroli układu sercowo-naczyniowego. Ocena zmienności rytmu serca pozwala na wykrycie zaburzeń czynności tego układu przed wystąpieniem objawów klinicznych (164). Obecnie metoda ta jest zalecana przez European Society of Cardiology do oceny ryzyka po przebytych zawałach serca oraz do oceny występowania neuropatii autonomicznej w zakresie układu sercowo-naczyniowego w cukrzycy (164).

Termin ‘zmienność rytmu serca’ określa zmienność czasu trwania kolejnych cykli pracy serca. Prawidłowy rytm zatokowy, który klinicznie jest postrzegany jako miarowy, charakteryzują nieznaczne różnice w czasie trwania kolejnych odstępów RR. Wynikają one z wpływu na węzeł zatokowy wielu czynników, z których najistotniejszą rolę odgrywa aktywność autonomicznego układu nerwowego (13). Ponieważ każdy ze współdziałających czynników zmienia się w czasie w sposób oscylujący wokół średniej, obserwowanym efektem ich zmiennego wpływu na węzeł zatokowy jest różna długość odstępów RR.

Znaczenie kliniczne zmienności rytmu serca zostało po raz pierwszy dostrzeżone w 1965 r., kiedy opisano związek niedotlenienia płodu ze zmianami długości odstępów RR, występującymi jeszcze przed zmianami w częstotliwości akcji

serca (64). Dwadzieścia lat później, opisano istnienie fizjologicznych rytmów leżących u podłoża zmienności długości odstępów RR (62, 102, 145). W latach siedemdziesiątych, Ewing i wsp. (40) zaproponowali szereg prostych testów, możliwych do wykonania przy łóżku chorego, w celu wykrycia wczesnych oznak neuropatii cukrzycowej (40). Związek obniżonej zmienności rytmu serca ze zwiększonym ryzykiem śmiertelności u pacjentów po zawale mięśnia sercowego opisano po raz pierwszy w 1977 r. (183). W 1981 r. zaproponowano analizę częstotliwościową zmienności rytmu serca, jako metodę umożliwiającą ilościową ocenę autonomicznej regulacji układu krążenia (3). Standardy *European Society of Cardiology* oraz *North American Society of Pacing and Electrophysiology*, dotyczące pomiaru, interpretacji i klinicznego zastosowania zmienności rytmu serca zostały opublikowane w 1996 r. (164).

Termin ‘zmienność rytmu serca’ obejmuje swoim zakresem zarówno zmienność częstości rytmu zatokowego (określaną jako liczba uderzeń na minutę), jak i zmienność czasu trwania kolejnych cykli pracy serca. W literaturze przeważa drugie znaczenie tego terminu. Podkreślają to inne terminy służące określeniu zjawiska różnej długości poszczególnych cykli rytmu zatokowego, czyli zmienność RR (*RR variability*), zmienność długości cyklu (*RR interval variability*), tachogram odstępów RR (*RR interval tachogram*), czy zmienność okresu pracy serca (*heart period variability*).

Do analizy HRV wykorzystuje się ciągle zapisy EKG z określonych odstępów czasowych. Podstawowym warunkiem otrzymania wiarygodnych danych jest utrzymanie stacjonarności zapisu, to znaczy wykonywanie go w warunkach, w których mechanizmy odpowiedzialne za analizowane składowe HRV nie zmieniają się w trakcie zapisu (80, 103).

Zmienność czasu trwania cyklu pracy serca jest pozornie chaotyczna, jedyną fizjologiczną oscylacją dostępną bezprzypadkowej obserwacji jest wydłużanie się odstepu RR w czasie wydechu i jego skracanie w czasie wdechu,

czyli niemiarowość oddechowa. Jakościową i ilościową ocenę zmienności rytmu serca umożliwiają specyficzne metody analizy zapisu rytmu serca: analiza czasowa, dostarczająca danych o stopniu ogólnej zmienności rytmu serca, oraz analiza częstotliwościowa, która dodatkowo pozwala podzielić całkowitą zmienność rytmu serca na poszczególne składowe, zależne od oscylacji o różnej częstotliwości (133, 135, 164). Widmo HRV jest to rozkład zmian odstępów RR w odniesieniu do cyklicznej, modulowanej przez wewnętrzne rytmy, aktywności bodźcotwórczej węzła zatokowego. Uzyskanie wskaźników analizy widmowej zmienności rytmu serca wymaga zastosowania określonych algorytmów matematycznych.

Najczęściej stosowaną metodą jest szybka transformata Fouriera (FFT – *fast Fourier transform*), której zaletą jest duża szybkość uzyskiwania danych. Wymaga ona jednak arbitralnego ustalenia granic zakresów poszczególnych komponent HRV.

W widmie HRV uzyskanym z co najmniej kilkuminutowych zapisów EKG można wyodrębnić trzy składowe: oscylacje o bardzo niskiej częstotliwości (VLF – *very low frequency*), oscylacje o niskiej częstotliwości (LF – *low frequency*) oraz oscylacje o wysokiej częstotliwości (HF – *high frequency*) (164). Standardy z 1996 roku (164) zalecają przyjęcie jako granic poszczególnych składowych HRV następujących zakresów częstotliwości: dla VLF 0.003 – 0.04 Hz, dla LF 0.04 – 0.15 Hz, dla HF 0.15 – 0.4 Hz. Dystrybucja mocy widma i centralna częstotliwość składowych LF i HF mogą się zmieniać w zależności od zmian w autonomicznej modulacji długości cyklu pracy serca. Aby ocena danej składowej była wiarygodna, ważne jest poddanie analizie fragmentu zapisu EKG, który zawiera co najmniej 10 cykli danej składowej. Dla HF jest to około 70 sekund, dla LF – 250 sekund, dla VLF – około 330 sekund. Wartości składowych VLF, LF i HF analizy częstotliwościowej wyrażone są w jednostkach mocy widma (ms^2) lub w jednostkach względnych, które wyrażają wartość każdej z tych składowych jako proporcje mocy całkowitej, pomniejszonej o moc widma przypadającą na zakres

częstotliwości ≤ 0.03 Hz (109, 124). Takie przedstawienie składowych LF i HF pozwala ocenić równowagę pomiędzy nimi, podobnie jak obliczenie z ich całkowitych wartości wskaźnika LF: HF (109).

Każda ze składowych analizy częstotliwościowej HRV jest wykładnikiem oddzielnej składowej wewnętrznej regulacji rytmu serca. Zakres wysokich częstotliwości (HF) zmienności rytmu serca jest synchroniczny z niemiarowością oddechową rytmu zatokowego (122). Rytmicznie kontrolowane oddychanie w zakresie fizjologicznych, spoczynkowych częstotliwości – będące uznanym sposobem stymulacji nerwu błędnego – zwiększa wartość mocy widma w zakresie HF (124, 137). Atropina podana dożylnie w tych warunkach prawie całkowicie znosi składową HF (137). Główny udział w powstawaniu oscylacji o wysokiej częstotliwości ma więc aktywność nerwu błędnego (24, 104, 164).

W literaturze trwa dyskusja nad komponentami fizjologicznymi składowej LF. Pomimo przytaczanych dowodów na udział aktywności układu współczulnego w wytwarzaniu tego zakresu widma HRV, należy pamiętać o danych wskazujących również na istotną rolę aktywności nerwu błędnego. Poparcia dla tezy o udziale układu sympatycznego w powstawaniu oscylacji o niskiej częstotliwości dostarcza fakt, że składowa LF (szczególnie, jeżeli wyrażona jest w jednostkach względnych) wzrasta w warunkach stymulacji układu sympatycznego, takich jak: zmiana pozycji ciała z leżącej na stojącą, test pochyleniowy, umiarkowany wysiłek fizyczny, wysiłek umysłowy (100, 108, 109, 115, 137). Propranolol podany dożylnie w tych warunkach obniża wartość LF (137). Część autorów uważa, że wpływ układu sympatycznego przejawia się w składowej LF jedynie w warunkach stymulacji współczulnej, natomiast nie istnieje w spoczynku (pozycja leżąca) – podanie propranololu nie ma wtedy wpływu na LF (137). W warunkach spoczynku do obniżenia mocy widma w zakresie niskich częstotliwości dochodzi po podaniu atropiny. Pomeranz i wsp. (137) wysunęli na tej podstawie wnioski, że w pozycji leżącej składowa LF reprezentuje wpływ układu parasympatycznego na węzeł

zatokowy. Malliani i wsp. (107) skłaniający się ku hipotezie wyłącznego udziału układu sympatycznego w powstawaniu oscylacji LF, proponują jednak inną interpretację tego eksperymentu. Wskazują oni, że atropina zmniejszała całkowitą moc widma, powodowała zniesienie HF całkowicie, natomiast LF tylko częściowo – po podaniu atropiny przeważająca część widma znajdowała się w zakresie LF. Wobec faktu, że w warunkach przewagi układu sympatycznego dochodzi do zmniejszenia całkowitej mocy widma i wartości jego poszczególnych składowych, obserwowane po podaniu atropiny zmiany można uznać za objaw przewagi układu sympatycznego, ze względnym (w stosunku do całkowitej mocy widma) wzrostem składowej LF (107). Podsumowując, składowa LF uważana jest przez część autorów za ilościowy wskaźnik modulacji zależnej od układu sympatycznego, szczególnie gdy wyrażona jest w jednostkach względnych (109, 115). Inni badacze przedstawiają pasmo LF jako odzwierciedlające aktywności obu składowych układu autonomicznego (3, 5, 137). Odpowiednio, wskaźnik LF : HF uważany jest za wskaźnik modulacji sympatycznej lub równowagi współczulno-przywspółczulnej (24).

Parati i wsp. (127) proponują wyodrębnienie ze składowej LF oscylacji o częstotliwości 0.07 – 0.14 Hz jako oscylacji o pośredniej częstotliwości (MF – *mid frequency*). Są one synchroniczne z obserwowanymi oscylacjami ciśnienia tętniczego krwi, zależnymi od funkcji odruchu z baroreceptorów (tzw. fale Mayera). Ponieważ za składową sercową odruchu z baroreceptorów odpowiedzialne są głównie zmiany w napięciu nerwu błędnego, wartość MF należy uznać za wykładnik modulacji parasympatycznej.

Podstawy fizjologiczne składowej VLF pozostają wciąż niedokładnie poznane. W jej powstawaniu postulowany jest udział układu autonomicznego, zarówno części sympatycznej, jak i parasympatycznej, związany z regulacją temperatury ciała, oraz wpływ funkcji układu renina-angiotensyna-aldosteron (2, 25).

Należy podkreślić, że wartości HRV odzwierciedlają głównie oscylacje wpływu układu autonomicznego na serce, natomiast nie są wskaźnikiem napięcia układu autonomicznego. Jedynie zmniejszenie HF, wyrażone w jednostkach amplitudy widma, koreluje znacząco ze skróceniem odstępu RR po dużych dawkach atropiny, które jest wykładnikiem zmniejszenia napięcia nerwu błędnego. Takiej zależności nie stwierdzono dla składowej HF wyrażonej w jednostkach względnych (60). Zarówno LF wyrażone w jednostkach amplitudy widma, jak i w jednostkach znormalizowanych, nie wykazuje korelacji z sercowym uwalnianiem noradrenaliny u zdrowych osób (84). Analizując wyniki badań należy więc mieć na uwadze, że zarówno uszkodzenie układu autonomicznego, jak i jego maksymalne pobudzenie prowadzą do zmniejszenia zmienności rytmu serca (105).

Założenia pracy

Problematyka zmienności rytmu serca w nadciśnieniu tętniczym pozostaje nadal nie do końca zbadana. Ze względu na brak standardów pomiaru i analizy HRV przed rokiem 1996, doniesienia charakteryzują się znaczną rozbieżnością metodologiczną (80, 134, 164). Nie zostały opracowane zakresy prawidłowych wartości zmienności rytmu serca, rzadko również w analizach uwzględniane są czynniki mogące modyfikować zmienność rytmu serca, m.in. płeć, wiek, stosowanie używek, aktywność fizyczna, itp.

Pomimo zidentyfikowania wielu czynników środowiskowych wpływających na wysokość ciśnienia tętniczego uważa się, że najważniejszym czynnikiem predysponującym do wystąpienia nadciśnienia tętniczego jest obciążenie rodzinne w tym kierunku. Badania epidemiologiczne wykazują istnienie znamiennej korelacji w wartościach przygodnego ciśnienia tętniczego między rodzicami a potomstwem (8, 23, 141). Wobec faktu, że zapoczątkowanie rozwoju nadciśnienia tętniczego odbywa się prawdopodobnie we wczesnych etapach

rozwoju osobniczego (22, 70, 149), analiza zmienności rytmu serca u potomstwa osób z nadciśnieniem tętniczym mogłaby ukazać rolę układu autonomicznego we wczesnej inicjacji rozwoju nadciśnienia.

Obniżenie zmienności rytmu stwierdzono w zastoinowej niewydolności krążenia (83), neuropatii cukrzycowej (10, 41), po przebyciu zawału mięśnia sercowego (14, 15, 106) oraz u pacjentów z komorowymi zaburzeniami rytmu (26, 66). Wykazano również związek obniżenia HRV ze zwiększeniem śmiertelności sercowo-naczyniowej (15, 39, 168, 170). Biorąc pod uwagę potencjalną możliwość identyfikacji za pomocą analizy HRV osób narażonych na zwiększone ryzyko śmierci sercowo-naczyniowej, istotne wydaje się być ustalenie, czy składowe HRV podlegają dziedziczeniu.

Przedmiotem niniejszego badania była ocena, na podstawie danych uzyskanych w badaniu rodzin, wpływu występowania nadciśnienia tętniczego (pokolenie rodziców) na poszczególne składowe analizy częstotliwościowej zmienności rytmu serca, a także analiza związku obciążenia nadciśnieniem tętniczym ze strony rodziców (pokolenie potomków) na wartości HRV. Ponadto, przeprowadzono ocenę dziedziczności parametrów analizy częstotliwościowej zmienności rytmu serca.

Cele pracy:

1. Określenie zakresu prawidłowych wartości zmienności rytmu serca i jej poszczególnych składowych w polskiej populacji oraz wpływu czynników demograficznych, antropometrycznych oraz stylu życia na zmienność rytmu serca
2. Ocena zmienności rytmu serca i poszczególnych składowych analizy częstotliwościowej u osób z nadciśnieniem tętniczym
3. Ocena zmienności rytmu serca u potomków chorych z nadciśnieniem tętniczym.
4. Ocena dziedziczności funkcji autonomicznego układu nerwowego w obrębie par rodzeństwa oraz pomiędzy rodzicami a dziećmi.

Material i metodyka badań

Metody epidemiologiczne

Praca została zrealizowana w ramach europejskiego projektu, dotyczącego badań nad uwarunkowaniami genetycznym nadciśnienia tętniczego – *European Project on Genes in Hypertension (EPOGH)* (81, 82, 93).

Do badania rekrutowano rodziny dwupokoleniowe (nuklearne), składające się z obojga, lub tylko jednego z rodziców, oraz z co najmniej dwóch potomków. Dla wszystkich podlegających badaniu członków rodziny przyjęto przedział wiekowy od 18 do 60 roku życia. Głównym źródłem rekrutacji osób badanych była populacja rolniczo-przemysłowego regionu Miasta i Gminy Niepołomice, z której pochodziło 55 badanych rodzin. Kolejne 32 rodziny były rodzinami pacjentów Poradni Nadciśnieniowej I Kliniki Kardiologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie.

Rodziny z populacji ogólnej wyłonione zostały na drodze losowej. Losowania dokonywano na podstawie aktualnych list wyborców w wieku 18-60 lat, metodą warstwową, proporcjonalną, gdzie warstwy stanowiło dziesięć okręgów wyborczych na terenie Miasta i Gminy Niepołomice, posługując się tabelami liczb losowych. Szczegółowe informacje o charakterze i celu badania oraz warunkach uczestnictwa w badaniu, do wybranych losowo osób przekazano drogą listowną. W kolejnym etapie, po uzyskaniu wstępnej zgody na udział w programie, w grupie osób z odpowiadającą założeniom programu strukturą rodziny, ustalano termin wizyty informacyjnej. Wylosowano 500 osób, spośród tej grupy kontakt był możliwy z 464 osobami. Odpowiadającą warunkom badania strukturę rodziny stwierdzono u 101 osób. Zgodę na udział w badaniu od wszystkich członków rodziny uzyskano dla 55 rodzin (54.5 %).

Rodziny pacjentów Poradni Nadciśnieniowej rekrutowano przez kolejne 6 miesięcy (dwukrotność przeciętnego odstępu czasowego między kolejnymi wizytami pacjenta w Poradni Nadciśnieniowej). Pacjenci spełniający kryteria

wiekowe i posiadający wymaganą strukturę rodziny byli informowani przez lekarza w Poradni Nadciśnieniowej o możliwości udziału rodziny w badaniu. Odpowiedź pozytywną otrzymano od 32 rodzin, jednak dane jednej rodziny zostały z analizy wykluczone na skutek rozpoznanej wtórnej postaci nadciśnienia tętniczego u jednego z potomków. W efekcie, w grupie badanej znalazło się 31 rodzin pacjentów Poradni Nadciśnieniowej.

Badaniu poddano 326 osób, należących do 86 rodzin nuklearnych. Z analiz dotyczących analizy częstotliwościowej zmienności rytmu serca wykluczono (1) 28 pacjentów z: zawałem mięśnia sercowego w wywiadzie (n=1), cukrzycą (n=9) i/lub przyjmujących beta-blokery, alfa-blokery lub preparaty działające centralnie (n=21); (2) 7 pacjentów, u których analiza zmienności rytmu serca była niemożliwa z powodu bardzo licznych pobudzeń dodatkowych pochodzenia nadkomorowego (n=2) lub komorowego (n=3), lub też występowania rytmu pozazatokowego (rytm dolnoprzedsiionkowy, stwierdzony u 2 pacjentów). Analizą statystyczną objęto więc grupę 291 osób.

Protokół badania

Protokół badania został zaakceptowany przez Komisję Bioetyczną Uniwersytetu Jagiellońskiego (nr zgody KE/II/62/KI/97 z dnia 18 grudnia 1997 r.). Wszyscy uczestnicy otrzymali informację o schemacie badania i wyrazili pisemną zgodę na udział w badaniu.

Schemat badania wyglądał następująco:

1. Pierwsza wizyta domowa:
 - a) Informacja o badaniu,
 - b) Wyrażenie pisemnej zgody na udział w badaniu,
 - c) Pięciokrotny pomiar ciśnienia tętniczego sfigmomanometrem rtęciowym, zgodnie ze standardami *British Society of Hypertension* (130),

- d) Pomiar częstości tętna,
- e) Wyjaśnienie zasad wypełniania kwestionariusza epidemiologicznego i pozostawienie go uczestnikom w celu samodzielnego wypełnienia,

2. Druga wizyta domowa:

- a) Pięciokrotny pomiar ciśnienia tętniczego sfigmomanometrem rtęciowym,
- b) Pomiar częstości tętna,
- c) Odbiór i sprawdzenie kwestionariusza epidemiologicznego, z uzupełnieniem pytań pominiętych i/lub niejasnych dla osoby badanej,
- d) Wyjaśnienie zasad wykonywania 24-godzinnej zbiórki moczu,
- e) Wyjaśnienie zasad przygotowania się do badań ambulatoryjnych.

3. Wizyta ambulatoryjna:

- a) Odbiór dobowej zbiórki moczu oraz świeżej (porannej) próbki moczu,
- b) Pobranie krwi w celu wykonania oznaczeń biochemicznych oraz grupy krwi w układzie ABO i Rh,
- c) Badanie fizykalne,
- d) Pomiar antropometryczny: wzrost, ciężar ciała, obwód talii i bioder, grubość fałdów skórnych: podłopatkowego oraz nad mięśniem trójgłowym ramienia,
- e) Pięciokrotny pomiar ciśnienia tętniczego sfigmomanometrem rtęciowym,
- f) Pomiar częstości tętna,
- g) Krótki kwestionariusz dotyczący spożywania w dniu badania napojów alkoholowych lub zawierających kofeinę, palenia tytoniu, wykonywania ciężkiego wysiłku fizycznego,
- h) Cyfrowy zapis EKG: 15 minut w pozycji leżącej, 15 minut w pozycji stojącej,
- i) Kwestionariusz psychologiczny, wypełniany samodzielnie,
- j) Założenie aparatu do 24-godzinnego monitorowania ciśnienia tętniczego.

4. Wizyta w Pracowni Echokardiograficznej I Kliniki Kardiologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie:

a) Badanie echokardiograficzne.

5. Wizyta końcowa:

a) Omówienie istotnych dla uczestnika wyników badania,

b) Informacja o prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego i/lub niefarmakologicznych metodach leczenia nadciśnienia tętniczego.

U wszystkich uczestników programu, na podstawie badania fizykalnego oraz wywiadu lekarskiego i przeprowadzonych badań laboratoryjnych oraz ewentualnie badań obrazowych wykluczono wtórny charakter nadciśnienia tętniczego.

Pomiary tradycyjne ciśnienia tętniczego krwi

Pomiarów ciśnienia tętniczego dokonano sfigmomanometrem ręciowym, zgodnie z wytycznymi *British Society of Hypertension* (130). Standardowe pomiary ciśnienia wykonywano podczas trzech oddzielnych wizyt, w pozycji siedzącej, pięciokrotnie w czasie każdej wizyty, w odstępach dwuminutowych. Wartość ciśnienia tętniczego w pomiarach tradycyjnych obliczono jako średnią z 10 pomiarów uzyskanych w warunkach domowych.

Nadciśnienie tętnicze rozpoznawano w oparciu o dane z kwestionariusza, uzupełnione wywiadem lekarskim, oraz w oparciu o pomiary ciśnienia sfigmomanometrem ręciowym. Nadciśnienie tętnicze stwierdzono, jeżeli wartość ciśnienia tętniczego w pomiarach tradycyjnych była równa lub przekraczała 140 mmHg dla ciśnienia skurczowego, lub 90 mmHg dla ciśnienia rozkurczowego i/lub jeżeli pacjent otrzymywał leki hipotensyjne.

Pomiary antropometryczne

Badanie fizykalne poszerzono o dokładne pomiary antropometryczne. Ciężar ciała i wzrost posłużyły do wyliczenia wskaźnika masy ciała (body mass index – BMI), a obwód pasa (mierzony na poziomie pępka) i bioder (mierzony na poziomie krętarzy większych) do oceny wskaźnika talia-biodra (waist-hip ratio – WHR). Grubość fałdu skórno obliczono jako średnią z pomiarów grubości fałdu skórno nad mięśniem trójgłowym ramienia i fałdu skórno podłopatkowego, dokonanych przy użyciu fałdomierza skórno (*Instytut Miar i Wag, Politechnika Łódzka*).

Standardowy kwestionariusz

Kwestionariusz epidemiologiczny zawierał pytania o:

- Aktualne i/lub przebyte choroby układu krążenia oraz układu moczowego, występowanie cukrzycy,
- Występowanie nadciśnienia tętniczego, z podaniem daty rozpoznania choroby,
- Występowanie nadciśnienia tętniczego u krewnych,
- Stosowanie leków obniżających ciśnienie tętnicze i innych preparatów
- Aktualnie wykonywany zawód,
- Regularne uprawianie sportu, z uwzględnieniem intensywności,
- Palenie tytoniu, z uwzględnieniem rodzaju i ilości,
- Spożywanie napojów alkoholowych (rodzaj i ilość),
- Spożywanie napojów zawierających kofeinę (rodzaj i ilość).

Dodatkowo, od kobiet uzyskano wywiad ginekologiczny (menopauza, ciąża, porody) i wywiad w zakresie stosowania leków zawierających hormony płciowe.

Na podstawie dostępnych tabel (112) dla każdego uczestnika badania określono dzienny poziom wysiłku fizycznego, wyrażony jako zużycie energii (kcal) przy wykonywaniu pracy zawodowej i/lub sportów.

Dla każdego z badanych obliczono dzienne spożycie etanolu oraz kofeiny. Spożywanie alkoholu definiowano jako regularne, jeżeli dzienne spożycie było równe lub przekraczało 5 g czystego etanolu, regularne spożywanie kofeiny – jako dobowe spożycie 100 µg kofeiny. Za regularnych palaczy tytoniu uznano osoby, które wypalały co najmniej jednego papierosa dziennie (161).

Jednolita forma uzyskania danych dotyczących stylu życia pozwoliła na wymierną i porównawczą ocenę analizowanych później parametrów.

Badania laboratoryjne

Na podstawie 24-godzinnej zbiórki moczu określono przeciętne dobowe wydalanie sodu. W surowicy krwi oznaczono poziom glukozy i lipidów (cholesterol całkowity, triglicerydy, cholesterol LDL, cholesterol HDL) na czczo. Wykonano również badanie ogólne moczu metodą paskową.

U badanych wykonano także oznaczenia grupy krwi w układzie ABO i Rh, w celu ewentualnego wykluczenia z analizy dzieci wychowywanych przez osoby nie będące ich biologicznymi rodzicami. U żadnej z rodzin nie zachodziła konieczność wyłączenia jej z badania na podstawie niezgodności grup krwi.

Kwestionariusz psychologiczny

Cechy psychologiczne zostały ocenione przy pomocy standaryzowanych kwestionariuszy. Poziom lęku oceniono przy pomocy Spielberger State-Trait Anxiety Inventory, który rozróżnia pojęcia lęku rozumianego jako stan, aktualna sytuacja badanego (STAI-1) od lęku rozumianego jako względnie stała cecha osobowości (lękowość, STAI-2) (157). Do oceny poziomu depresji wykorzystano Beck Depression Inventory (9).

Rejestracja i analiza zmienności rytmu serca

Elektroniczny zapis elektrokardiograficzny (EKG) wykonano przy pomocy aparatury CardioPSA System, Medatec, Brussels, Belgium (43). Zapis odbywał się

w standaryzowanych warunkach laboratoryjnych, w cichym pomieszczeniu, po 20 minutach odpoczynku badanego w pozycji leżącej. Uczestnicy programu zostali poinstruowani o konieczności powstrzymania się na co najmniej 2 godziny przed badaniem od ciężkiego wysiłku fizycznego, palenia tytoniu oraz spożywania napojów alkoholowych lub zawierających kofeinę, co potwierdzano w dniu badania, zbierając krótki kwestionariusz (43).

Rejestrowano standardowy 12-odprowadzeniowy elektrokardiogram przez 15 minut w pozycji leżącej i 15 minut w pozycji stojącej pacjenta (Ryc. 1). Jednocześnie zapisowano częstość oddechów, przy pomocy termistora nosowego rejestrującego ruch powietrza. Częstość próbkowania wynosiła 300 Hz. Do analizy zmienności rytmu serca wybierano odprowadzenie z najwyższym załamkiem R, zwykle odprowadzenie II kończynowe. Bezpośrednio po zakończeniu kolejnych części zapisu, wykonywano pomiar ciśnienia tętniczego sfigmomanometrem rtęciowym, odpowiednio w pozycji leżącej i stojącej.

Rycina 1. Protokół zapisu EKG do analizy częstotliwościowej zmienności rytmu serca.

Początek

Koniec

Przygotowanie do badania	Ciągła rejestracja EKG i częstości oddechowej	Okres odpoczynku	Ciągła rejestracja EKG i częstości oddechowej
(pacjent w pozycji leżącej)	(część 1 – w pozycji leżącej)	(pozycja siedząca)	(część 2 – w pozycji stojącej)
0'	25'	40'	50'
			65'

Kolejne odstępy RR i aktywność oddechowa zostały następnie przedstawione jako tachogram i respirogram, w każdej z dwóch pozycji ciała pacjenta. Po ocenie wzrokowej jakości respirogramu, wybierano fragment wolny od artefaktów i pobudzeń dodatkowych, maksymalnie bliski końcowi zapisu. Analizy wykonano na segmentach zawierających 512 odstępów RR, ewentualnie, w przypadku licznych artefaktów i/lub pobudzeń dodatkowych – 256 lub 128 odstępów RR. Po uzyskaniu wartości średniej odstępów RR (ms) oraz całkowitej zmienności rytmu serca (ms^2), fragment poddano analizie spektralnej (*power spectrum analysis - PSA*) za pomocą szybkiej transformaty Fouriera (FFT), uzyskując poszczególne składowe zmienności rytmu serca: składową o bardzo niskiej częstotliwości (VLF; 0.003-0.04 Hz), składową o niskiej częstotliwości (LF; 0.04-0.15 Hz) oraz składową o wysokiej częstotliwości (HF; 0.15-0.40 Hz). Składowe wyrażono zarówno w jednostkach mocy widma (ms^2), jak i w jednostkach normalizowanych względem zmienności całkowitej (%) (109). Obliczono również wskaźnik LF:HF (109).

24-godzinne automatyczne monitorowanie ciśnienia tętniczego krwi

24-godzinne automatyczne monitorowanie ciśnienia tętniczego krwi (*ambulatory blood pressure monitoring – ABPM*) wykonano z zastosowaniem aparatu SpaceLabs 90207 (Redmond, WA, USA). Pomiary ciśnienia i tętna były wykonywane co 15 minut w ciągu dnia (od 6.00 do 22.00) i co 30 minut w nocy (od 22.00 do 6.00). Oceniano średnie wartości ciśnienia tętniczego oraz jego zmienność okołodobową (53). Położenie mankietu weryfikowano przez porównanie wyników pomiaru automatycznego i poprzedzającego go pomiaru wykonanego sfigmomanometrem rtęciowym (dopuszczalna różnica do 5 mmHg).

Przy analizie danych wykorzystano kryteria eliminacji pomiarów niewiarygodnych zaproponowane przez Staessena i wsp. (160) i przyjęto, że pomiarami niewiarygodnymi były te, w których:

- skurczowe CTK przekraczało 240 mmHg lub było niższe niż 50 mmHg,

- rozkurczowe CTK było wyższe od 140 mmHg lub poniżej 40 mmHg,
- ciśnienie tętna (różnica między skurczowym i rozkurczowym CTK) była mniejsze niż 10 % wartości CTK skurczowego,
- częstość tętna była większa niż 150/min lub niższa niż 40/min.

W zgodzie z aktualnymi wytycznymi (172) za dzień przyjęto czas od 10.00 do 22.00, za okres nocy uznano czas pomiędzy 24.00 a 6.00, aby wyeliminować godziny wczesnoporanne i wieczorne, kiedy u większości osób zachodzą gwałtowne zmiany wartości ciśnienia tętniczego. Na podstawie uzyskanych zapisów obliczano średnie wartości ciśnienia skurczowego i rozkurczowego z całej doby oraz oddzielnie z okresu snu i czuwania. Redukcję nocną ciśnienia skurczowego i rozkurczowego obliczono jako procentową wielkość spadku ciśnienia w nocy, w stosunku do wartości w okresie aktywności.

Profilu dobowego CTK ('dipping') określano jako prawidłowy, gdy nocna redukcja ciśnienia skurczowego i rozkurczowego wynosiła co najmniej 10% w stosunku do wartości w okresie dnia (173).

Nadciśnienie 'białego fartucha' definiowano jako występowanie ciśnienia równego lub przekraczającego 140/90 mmHg w pomiarach tradycyjnych, przy wartości ciśnienia z pomiarów ABPM w ciągu dnia poniżej 135/85 mmHg (159, 175).

Badanie echokardiograficzne

U badanych zostało wykonane badanie echokardiograficzne M-mode i 2D dla oceny morfologii lewej komory serca, przy pomocy aparatu Hewlett-Packard, Sonos-2000, głowicą o częstotliwości 2.5 MHz według standardów American Society of Echocardiography (143, 146). Analizowano następujące parametry strukturalne: wymiar późnorozkurczowy lewej komory (LVID_d), wymiar późnoskurczowy lewej komory (LVID_s), grubość tylnej ściany w rozkurczu

(LVPW_d), grubość przegrody międzykomorowej w rozkurczu (IVS_d), grubość tylnej ściany w skurczu (LVPW_s), grubość przegrody międzykomorowej w skurczu (IVS_s). Masę lewej komory (LVM) oceniono na podstawie formuły zaproponowanej przez Devereux i wsp. (30):

$$LVM = 0.8 \times [1.04 \times (IVS_d + LVID_d + LVPW_d)^3 - LVID_d^3] + 0.6$$

Wskaźnik masy lewej komory (LVMI) obliczono jako iloraz masy lewej komory i powierzchni ciała (LVM/BSA). Za kryterium przerostu przyjęto wartości LVMI przekraczające 134 g/m² dla mężczyzn i 110 g/m² dla kobiet (29).

Analiza statystyczna

Zarządzanie bazą danych i analizy statystyczne prowadzono za pomocą oprogramowania SAS System, wersja 8.1 (SAS Institute Inc., Cary, North Carolina, USA).

1. Zgodność rozkładu analizowanych zmiennych ilościowych z rozkładem normalnym sprawdzono za pomocą testu Shapiro-Wilk'a. W przypadku nie spełnienia kryteriów normalności rozkładu, zmienne zostały poddane transformacji logarytmicznej i w tej formie wykorzystane w analizach statystycznych.
2. Statystyki opisowe - dane ilościowe przedstawione zostały jako średnia i odchylenie standardowe (dla danych o rozkładzie normalnym) lub dodatkowo jako średnia geometryczna (dla danych nie spełniających kryteriów normalności rozkładu). Dane jakościowe przedstawiono jako proporcje. Porównania średnich między grupami pokoleniowymi oraz między kobietami i mężczyznami dokonano dla zmiennych ilościowych za pomocą testu t-Studenta, dla zmiennych jakościowych za pomocą testu chi-kwadrat.
3. Określenie zakresu prawidłowych wartości zmienności rytmu serca w populacji polskiej przeprowadzono na podgrupie zdrowych, nie leczonych normotoników, wykorzystując PROC UNIVARIATE oprogramowania SAS. Jako zakres normy przyjęto wartości pomiędzy 5 a 95 percentylem.

4. W celu wyodrębnienia czynników powiązanych z analizowanymi parametrami zmienności rytmu serca przeprowadzono analizę wariancji w pomiarach wielokrotnych oraz analizę regresji krokowej. Za wartość progową statystyki F Snedecora (dla wejścia i pozostania w modelu regresji zmiennych) przyjęto wartość p równą 0.1. Zestaw zmiennych proponowanych dla wejścia do modelu regresji zawierał: wiek, płeć, wskaźnik masy ciała (BMI), częstość oddechową, wartość ciśnienia tętniczego w trakcie zapisu EKG, stosowanie niesympatykolitycznych leków przeciwnadciśnieniowych, palenie tytoniu (tak/nie), regularne spożywanie alkoholu (tak/nie) i/lub napojów zawierających kofeinę (tak/nie), aktywność fizyczną (kcal/dzień), parametry biochemiczne (poziom lipidów i glukozy w surowicy krwi na czczo, dobowe wydalanie sodu z moczem), wskaźniki psychologiczne (lęk, lękowość, depresja).
5. Różnice w średnich pomiędzy podgrupami w pokoleniu rodziców oceniono przy pomocy testu t-Studenta, z uwzględnieniem zmiennych, które w analizie wieloczynnikowej wpływały na parametry zmienności rytmu serca. Analizy składowych HRV w pozycji stojącej dodatkowo standaryzowano względem wartości wyjściowych w pozycji leżącej.
6. W analizach dotyczących pokolenia potomków wykorzystano PROC GENMOD oprogramowania SAS, który umożliwia uwzględnienie w analizie zmiennych powiązanych oraz współczynników korelacji w obrębie rodziny (165).
7. Analiza dziedziczności parametrów zmienności rytmu serca przeprowadzona została przy pomocy PROC GENMOD oprogramowania SAS (165), istotność statystyczną współczynnika korelacji w obrębie par krewnych obliczono wykorzystując statystykę testu t-Studenta (85).

Wyniki

Charakterystyka badanej populacji

Badana populacja objęła 120 rodziców (52 ojców, 68 matek) oraz 171 ich potomków (81 synów, 90 córek). Średni wiek rodziców wynosił 50.4 ± 5.0 lat, zaś potomków 24.1 ± 4.7 lat. Dane dotyczące charakterystyki klinicznej badanej populacji zestawiono w Tabeli 1 i 2, z uwzględnieniem podziału na grupę pokoleniową i płeć.

Rodzice, w porównaniu z pokoleniem potomków, charakteryzowali się istotnie wyższymi wartościami wskaźnika masy ciała (BMI: 27.7 ± 4.1 vs 22.9 ± 3.3 kg/m²; $p < 0.001$), wskaźnika talia-biodra (WHR: 0.90 ± 0.08 vs 0.80 ± 0.07 ; $p < 0.001$) oraz grubości fałdu skórniego (1.88 ± 0.90 vs 1.37 ± 0.68 ; $p < 0.001$). W pokoleniu starszym, w porównaniu do pokolenia potomków, częściej stwierdzano występowanie otyłości – BMI > 30 kg/m² (27.0 % vs 2.3 %; $p < 0.001$) oraz nadwagi - BMI w granicach $25-30$ kg/m² (46.0 % vs 20.5 %; $p < 0.001$, Tabl. 1).

Pokolenie starsze charakteryzowało się, w porównaniu z pokoleniem młodszym, wyższymi wartościami ciśnienia tętniczego zarówno w pomiarach tradycyjnych (średnia z 10 pomiarów: $135.8 \pm 18.1/85.7 \pm 10.3$ vs $119.7 \pm 13.4/74.0 \pm 9.6$ mmHg; $p < 0.001$), jak i w ABPM z okresu dnia ($129.4 \pm 12.3/81.6 \pm 8.1$ vs $124.6 \pm 9.2/74.8 \pm 7.0$ mmHg; $p < 0.001$) i nocy ($112.4 \pm 13.6/67.0 \pm 9.7$ vs $105.6 \pm 8.7/57.6 \pm 6.4$ mmHg; $p < 0.001$). Spadek ciśnienia tętniczego w nocy był istotnie mniejszy w pokoleniu starszym (dla ciśnienia skurczowego: 13.1 ± 6.2 vs 15.2 ± 5.6 %; $p < 0.01$; dla ciśnienia rozkurczowego: 18.0 ± 8.0 vs 22.9 ± 7.6 %; $p < 0.001$).

W pokoleniu rodziców obserwowano istotnie wyższe wartości masy lewej komory serca (198.6 ± 53.4 vs 157.0 ± 37.4 g; $p < 0.001$), jak i wskaźnika masy lewej komory (105.1 ± 22.2 vs 87.0 ± 16.2 g/m²), w porównaniu do pokolenia młodszego.

Spośród parametrów biochemicznych krwi rodzice w porównaniu z pokoleniem potomków charakteryzowali się wyższymi poziomami glukozy (4.68 ± 0.84 vs 4.28 ± 0.80 mmol/l), cholesterolu całkowitego (5.63 ± 1.13 vs 4.51 ± 0.93 mmol/l), cholesterolu frakcji LDL (3.34 ± 1.05 vs 2.43 ± 0.82) oraz triglicerydów (1.66 ± 1.32 vs 1.01 ± 0.66) na czczo (dla wszystkich parametrów $p < 0.001$; Tab. 2). Zaburzenia lipidowe (*hipercholesterolemia i/lub hipertriglicerydemia*) obserwowano istotnie częściej u osób z pokolenia starszego (65.0 % vs 21.1 %; $p < 0.001$).

Pokolenie starsze wykazywało wyższe wskaźniki nasilenia reakcji psychoemocjonalnych, jak lęk (38.3 ± 10.8 vs 34.4 ± 6.4 ; $p < 0.05$), lękowość (44.0 ± 9.3 vs 39.5 ± 8.4 ; $p < 0.01$) i depresja (10.5 ± 8.0 vs 5.0 ± 5.1 ; $p < 0.001$; Tabl. 2).

W obu pokoleniach mężczyźni, w porównaniu do kobiet charakteryzowali się wyższymi wartościami wskaźnika talia-biodra i mniejszą grubością fałdu skórniego.

U ojców, w porównaniu do matek, obserwowano wyższe ciśnienie rozkurczowe w okresie dnia oraz wyższe ciśnienie skurczowe i rozkurczowe w nocy. W pokoleniu potomków synowie wykazywali wyższe wartości ciśnienia skurczowego i rozkurczowego w pomiarach tradycyjnych oraz wyższe wartości ciśnienia skurczowego w okresie dnia i nocy w ABPM niż córki.

W obu pokoleniach wartość masy lewej komory i jej wskaźnika była wyższa u mężczyzn niż u kobiet.

Ojcowie, w porównaniu do matek, charakteryzowali się wyższym poziomem triglicerydów. Mężczyźni obu pokoleń wykazywali niższy poziom cholesterolu HDL w surowicy krwi oraz wyższe wydalanie sodu z moczem, w porównaniu z kobietami tej samej grupy pokoleniowej.

Wśród potomków, mężczyźni wykazywali niższy poziom zaburzeń psychoemocjonalnych w porównaniu z młodymi kobietami.

Zarówno w pokoleniu starszym, jak i młodszym, mężczyźni częściej niż kobiety deklarowali palenie tytoniu i regularne spożywanie alkoholu, natomiast rzadziej – spożywanie napojów zawierających kofeinę. Poziom wysiłku fizycznego był w obu pokoleniach wyższy u mężczyzn (Tabl. 2).

W pokoleniu rodziców, 14 osób (21.5 %) nie stosujących leczenia hipotensyjnego, u których rozpoznano nadciśnienie tętnicze w pomiarach przygodnych, w pomiarach ABPM z okresu dnia wykazywało wartości CTK <135/85 mmHg, i zostało zaliczonych do podgrupy nadciśnienia ‘białego fartucha’ (159, 175).

Na podstawie badania echokardiograficznego, przerost lewej komory serca stwierdzono u 27 (41.5 %) osób z pokolenia rodziców i u 2 (1.2 %) osób z pokolenia potomków. W pokoleniu rodziców, nieprawidłowy profil dobowy CTK (*‘non-dipping’*) w 24-godzinnym ABPM stwierdzono u 16 (24.6 %) pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i u 15 (27.3 %) osób z prawidłowymi wartościami CTK.

W pokoleniu potomków, 38 (22.1%) badanych było obciążonych nadciśnieniem tętniczym ze strony obojga rodziców, 96 (56.4%) - ze strony tylko jednego z rodziców.

Wartości poszczególnych składowych analizy częstotliwościowej zmienności rytmu serca w badanej populacji, z uwzględnieniem podziału na grupę pokoleniową i płeć przedstawiono w Tabeli 3.

Tabela 1.

Charakterystyka kliniczna i czynniki stylu życia w badanej populacji.

Dane przedstawiono jako średnie arytmetyczne \pm SD (średnia geometryczna dla zmiennych logarytmowanych) lub jako ilość osób (odsetek).

$p < 0.05$; † $p < 0.01$; ‡ $p < 0.001$ dla różnicy między płciami w obrębie pokolenia.

P_{pok} – p dla różnicy pomiędzy pokoleniami.

	Ojcowie N = 52	Matki N = 68	P_{pok}	Synowie N = 81	Córki N = 90
<i>Dane kliniczne</i>					
Wiek (lat)	51.5 \pm 4.3	49.6 \pm 5.1	<0.001	23.5 \pm 4.5	24.9 \pm 4.9
Wskaźnik masy ciała (BMI, kg/m ²)	28.0 \pm 3.8	27.6 \pm 4.4	<0.001	23.1 \pm 3.1	22.7 \pm 3.4
Wskaźnik talia/biodra (WHR)	0.96 \pm 0.06	0.84 \pm 0.06 †	<0.001	0.84 \pm 0.05	0.76 \pm 0.05 †
Grubość fałdu skórniego (cm)	1.26 \pm 0.67	2.36 \pm 0.75 †	<0.001	1.03 \pm 0.61	1.67 \pm 0.60 †
CTK skurczowe przygodne (mmHg)	137.8 \pm 18.2	131.5 \pm 17.0	<0.001	124.4 \pm 11.9	114.0 \pm 11.7 †
CTK rozkurczowe przygodne (mmHg)	86.4 \pm 12.2	83.7 \pm 9.3	<0.001	75.4 \pm 10.0	71.6 \pm 8.0 †
Nadciśnienie tętnicze	30 (57.7 %)	35 (51.5 %)	<0.001	0	0
Obciążeni nadciśnieniem					
- ze strony obojga rodziców	—	—	—	18 (22.2%)	20 (22.7%)
- ze strony jednego z rodziców	—	—	—	48 (59.3%)	48 (54.6%)
Leczenie przeciwnadciśnieniowe	15 (28.8 %)	26 (38.2 %)	—	0	0
<i>Czynniki stylu życia</i>					
Palenie tytoniu	20 (38.5 %)	13 (19.1 %) *	NS	29 (35.8%)	14 (15.6%) †
Regularne spożycie alkoholu	19 (36.5 %)	4 (5.9 %) *	NS	30 (37.0%)	4 (4.4%) †
Regularne spożycie kofeiny	23 (44.2 %)	45 (66.2 %) †	NS	38 (46.9%)	57 (63.3%)
Wysiętek fizyczny (log kcal)	3.19 \pm 0.23 (1549)	3.08 \pm 0.20 (1202)*	NS	3.22 \pm 0.23 (1660)	3.13 \pm 0.20 (1349) †

Tabela 2. Wyniki badań specjalistycznych w badanej populacji.

Dane przedstawiono jako średnie arytmetyczne \pm SD; * $p < 0.05$; † $p < 0.01$; ‡ $p < 0.001$ dla różnicy między płaciami w obrębie pokolenia. P_{pok} – p dla różnicy pomiędzy pokoleniami.

	Ojcowie N = 52	Matki N = 68	P_{pok}	Synowie N = 81	Córki N = 90
<i>24-godzinne monitorowanie CTK</i>					
CTK skurczowe dzień (mmHg)	131.8 \pm 11.8	127.5 \pm 12.6	<0.001	128.8 \pm 7.8	120.7 \pm 8.6 ‡
CTK rozkurczowe dzień (mmHg)	83.5 \pm 7.5	80.1 \pm 8.3 *	<0.001	75.4 \pm 6.9	74.3 \pm 7.1
CTK skurczowe noc (mmHg)	115.6 \pm 12.6	109.9 \pm 13.9 *	<0.001	109.1 \pm 8.4	102.4 \pm 7.8 ‡
CTK rozkurczowe noc (mmHg)	69.9 \pm 9.1	64.7 \pm 9.7 *	<0.001	58.8 \pm 7.1	56.4 \pm 5.6 *
CTK skurczowe – redukcja nocna	12.2 \pm 5.9	13.8 \pm 6.4	0.006	15.3 \pm 6.5	15.0 \pm 4.8
CTK rozkurczowe – redukcja nocna	16.3 \pm 7.6	19.2 \pm 8.0	<0.001	21.8 \pm 9.0	23.9 \pm 6.0
<i>Dane echokardiograficzne</i>					
Masa lewej komory (g)	225.7 \pm 46.0	178.8 \pm 46.5 ‡	<0.001	177.2 \pm 34.3	137.0 \pm 29.0 ‡
Wskaźnik masy lewej komory (g/m ²)	113.2 \pm 19.6	99.3 \pm 22.5 ‡	<0.001	92.8 \pm 15.8	81.4 \pm 14.4 ‡
<i>Wskaźniki psychologiczne</i>					
Lęk (STAI 1)	37.7 \pm 13.0	38.6 \pm 9.3	0.03	32.9 \pm 5.2	35.4 \pm 7.0 *
Lękowość (STAI 2)	41.6 \pm 10.0	45.6 \pm 8.6	0.007	36.4 \pm 6.6	41.5 \pm 8.8 †
Depresja (Beck)	10.1 \pm 9.6	10.7 \pm 6.8	<0.001	3.3 \pm 3.3	6.3 \pm 5.7 †
<i>Dane biochemiczne</i>					
Poziom glukozy na czczo (mmol/l)	4.69 \pm 0.85	4.67 \pm 0.84	<0.001	4.25 \pm 0.74	4.30 \pm 0.85
Cholesterol całkowity (mmol/l)	5.69 \pm 1.15	5.58 \pm 1.13	<0.001	4.38 \pm 0.85	4.63 \pm 0.99
Triglicerydy (mmol/l)	2.03 \pm 1.66	1.38 \pm 0.92 *	<0.001	1.22 \pm 0.75	0.82 \pm 0.51
Cholesterol HDL (mmol/l)	1.40 \pm 0.35	1.70 \pm 0.46 *	NS	1.52 \pm 0.33	1.73 \pm 0.37 ‡
Cholesterol LDL (mmol/l)	3.39 \pm 1.07	3.29 \pm 1.04	<0.001	2.33 \pm 0.78	2.52 \pm 0.85
Dobowa zbiórka moczu – objętość (l)	1.59 \pm 0.51	1.44 \pm 0.47	0.08	1.43 \pm 0.49	1.33 \pm 0.58
Dobowe wydalanie sodu z moczem (mmol)	291 \pm 111	220 \pm 64 *	NS	269 \pm 74	211 \pm 85 ‡

Tabela 3. Wartości parametrów analizy częstotliwościowej zmienności rytmu serca, z podziałem na grupy pokoleniowe i płć.

Dane przedstawiono jako średnie arytmetyczne \pm SD (średnia geometryczna dla zmiennych logarytmowanych).

	Ojcowie N = 52	Matki N = 68	Synowie N = 81	Córki N = 90
<i>Pozycja leżąca</i>				
Odstęp RR (ms)	921 \pm 131	930 \pm 123	961 \pm 134	901 \pm 131
Zmienność całkowita, (log ms ²)	3.04 \pm 0.37 (1096)	3.12 \pm 0.37 (1318)	3.57 \pm 0.49 (3715)	3.50 \pm 0.33 (3162)
Składowa VLF, (log ms ²)	2.00 \pm 0.56 (100)	2.01 \pm 0.49 (102)	2.16 \pm 0.48 (145)	2.08 \pm 0.45 (120)
Składowa LF, (log ms ²)	2.75 \pm 0.37 (562)	2.76 \pm 0.38 (575)	3.15 \pm 0.49 (1413)	3.01 \pm 0.36 (1023)
Składowa HF, (log ms ²)	2.52 \pm 0.46 (331)	2.68 \pm 0.46 (479)	3.23 \pm 0.57 (1698)	3.22 \pm 0.40 (1660)
Składowa LF (%)	52.8 \pm 12.4	46.8 \pm 15.5	41.3 \pm 15.7	35.1 \pm 13.6
Składowa HF (%)	32.9 \pm 13.5	39.9 \pm 15.8	50.2 \pm 17.8	55.8 \pm 16.3
Wskaźnik LF: HF, log	0.24 \pm 0.30 (1.74)	0.08 \pm 0.34 (1.20)	-0.08 \pm 0.35 (0.83)	-0.22 \pm 0.32 (0.60)
Częstość oddechow (min)	14.2 \pm 3.4	16.0 \pm 3.3	14.7 \pm 3.9	16.3 \pm 3.2
<i>Pozycja stojąca</i>				
Odstęp RR	774 \pm 128	785 \pm 104	728 \pm 103	688 \pm 91
Zmienność całkowita, (log ms ²)	2.89 \pm 0.42 (776)	2.94 \pm 0.28 (871)	3.35 \pm 0.40 (2239)	3.20 \pm 0.26 (1585)
Składowa VLF, (log ms ²)	1.87 \pm 0.55 (74)	1.93 \pm 0.50 (85)	2.21 \pm 0.53 (162)	2.07 \pm 0.43 (117)
Składowa LF, (log ms ²)	2.68 \pm 0.44 (479)	2.70 \pm 0.30 (501)	3.17 \pm 0.40 (1479)	2.99 \pm 0.28 (977)
Składowa HF, (log ms ²)	2.05 \pm 0.56 (112)	2.24 \pm 0.42 (174)	2.61 \pm 0.51 (407)	2.51 \pm 0.42 (324)
Składowa LF (%)	65.0 \pm 16.0	60.4 \pm 14.3	68.1 \pm 12.6	64.1 \pm 15.0
Składowa HF (%)	18.4 \pm 12.6	23.7 \pm 12.6	21.4 \pm 11.5	24.9 \pm 15.9
Wskaźnik LF: HF, log	0.63 \pm 0.40 (4.27)	0.47 \pm 0.36 (2.95)	0.56 \pm 0.32 (3.63)	0.48 \pm 0.40 (3.02)
Częstość oddechow (/min)	15.4 \pm 3.8	17.0 \pm 3.5	14.5 \pm 3.9	15.3 \pm 3.8

Wartości referencyjne zmienności rytmu serca w populacji polskiej

Normy składowych HRV ustalono wykorzystując jedynie dane badanych nie zgłaszających chorób przewlekłych, nie zażywających leków oraz z prawidłowymi wartościami ciśnienia tętniczego. Dane 210 takich osób przedstawiono w tabeli 2, podając dla każdej składowej analizy częstotliwościowej HRV medianę oraz wartość 5 i 95 percentyla. Z uwagi na obecność w grupie dwóch pokoleń, analizy przeprowadzono również z uwzględnieniem podziału pod względem płci i grupy pokoleniowej (Tabl. 2).

Tabela 4. Wartości zmienności rytmu serca w pozycji leżącej.

	Mężczyźni			Kobiety			
	Ojcowie N=22	Synowie N=69	Razem N=91	Matki N=33	Córki N=86	Razem N=119	Razem N=210
Odstęp RR (ms)							
P ₅	702	749	706	770	732	732	732
P ₅₀	894	953	945	909	888	895	911
P ₉₅	1101	1199	1187	1171	1179	1179	1183
TP (ms ²)							
P ₅	513	631	513	490	832	646	631
P ₅₀	1230	3715	2818	1380	3890	2818	2818
P ₉₅	3236	19055	18621	5625	10965	9333	11479
VLF (ms ²)							
P ₅	6	13	13	20	25	20	14
P ₅₀	166	148	148	102	135	123	132
P ₉₅	676	759	741	661	661	661	692
LF (ms ²)							
P ₅	219	200	200	155	275	204	204
P ₅₀	631	1514	1349	631	1230	1023	1202
P ₉₅	1820	6310	6026	2188	3020	3020	4571
LF (%)							
P ₅	28.0	21.8	22.3	22.6	14.4	16.7	18.0
P ₅₀	51.6	38.6	42.3	42.9	34.2	37.5	39.3
P ₉₅	75.6	70.3	73.8	74.6	61.1	65.5	67.4
HF (ms ²)							
P ₅	68	151	100	115	288	178	158
P ₅₀	427	1318	1072	617	1995	1318	1202
P ₉₅	1202	12589	11482	2239	6607	5370	7244
HF (%)							
P ₅	8.4	16.8	13.8	17.7	28.2	18.7	17.6
P ₅₀	33.5	50.7	44.8	42.5	55.6	52.1	50.6
P ₉₅	56.0	74.2	71.8	67.8	78.7	77.8	76.6
LF: HF							
P ₅	0.50	0.32	0.33	0.35	0.18	0.22	0.23
P ₅₀	1.51	0.76	0.95	1.20	0.63	0.74	0.81
P ₉₅	8.91	3.55	4.68	4.17	2.24	3.24	3.55

Tabela 5. Wartości zmienności rytmu serca w pozycji stojącej.

	Mężczyźni			Kobiety			
	Ojcowie N=22	Synowie N=69	Razem N=91	Matki N=33	Córki N=86	Razem N=119	Razem N=210
Odstęp RR (ms)							
P ₅	576	546	546	641	541	547	54
P ₅₀	734	721	732	742	698	712	719
P ₉₅	956	911	956	970	853	909	916
TP (ms²)							
P ₅	166	575	309	302	525	380	331
P ₅₀	776	2399	1000	1023	1549	1413	1549
P ₉₅	3162	13183	11749	2455	4365	4169	5623
VLF (ms²)							
P ₅	10	20	13	8	20	15	13
P ₅₀	87	138	120	100	141	132	126
P ₉₅	324	1349	1259	525	575	575	724
LF (ms²)							
P ₅	69	398	166	162	324	240	219
P ₅₀	468	1585	1380	479	1047	871	1047
P ₉₅	2630	8511	6607	1820	2512	2455	3981
LF (%)							
P ₅	45.1	49.0	48.1	31.2	38.7	32.5	40.8
P ₅₀	63.0	68.3	67.6	60.3	66.4	64.6	66.3
P ₉₅	89.8	88.1	89.2	86.0	84.1	84.8	88.1
HF (ms²)							
P ₅	21	63	24	28	71	42	39
P ₅₀	123	457	331	219	302	251	288
P ₉₅	871	2089	1950	589	1820	1479	1820
HF (%)							
P ₅	7.0	6.7	6.7	5.5	6.9	6.1	6.4
P ₅₀	15.4	19.5	17.8	20.3	18.8	19.2	18.8
P ₉₅	31.5	38.0	37.4	43.8	52.5	51.2	42.2
LF: HF							
P ₅	1.95	1.45	1.45	0.69	0.78	0.69	1.01
P ₅₀	3.80	3.31	3.31	3.31	3.31	3.31	3.31
P ₉₅	12.88	11.75	12.30	14.13	10.96	13.80	12.59

Czynniki determinujące HRV w badanej populacji

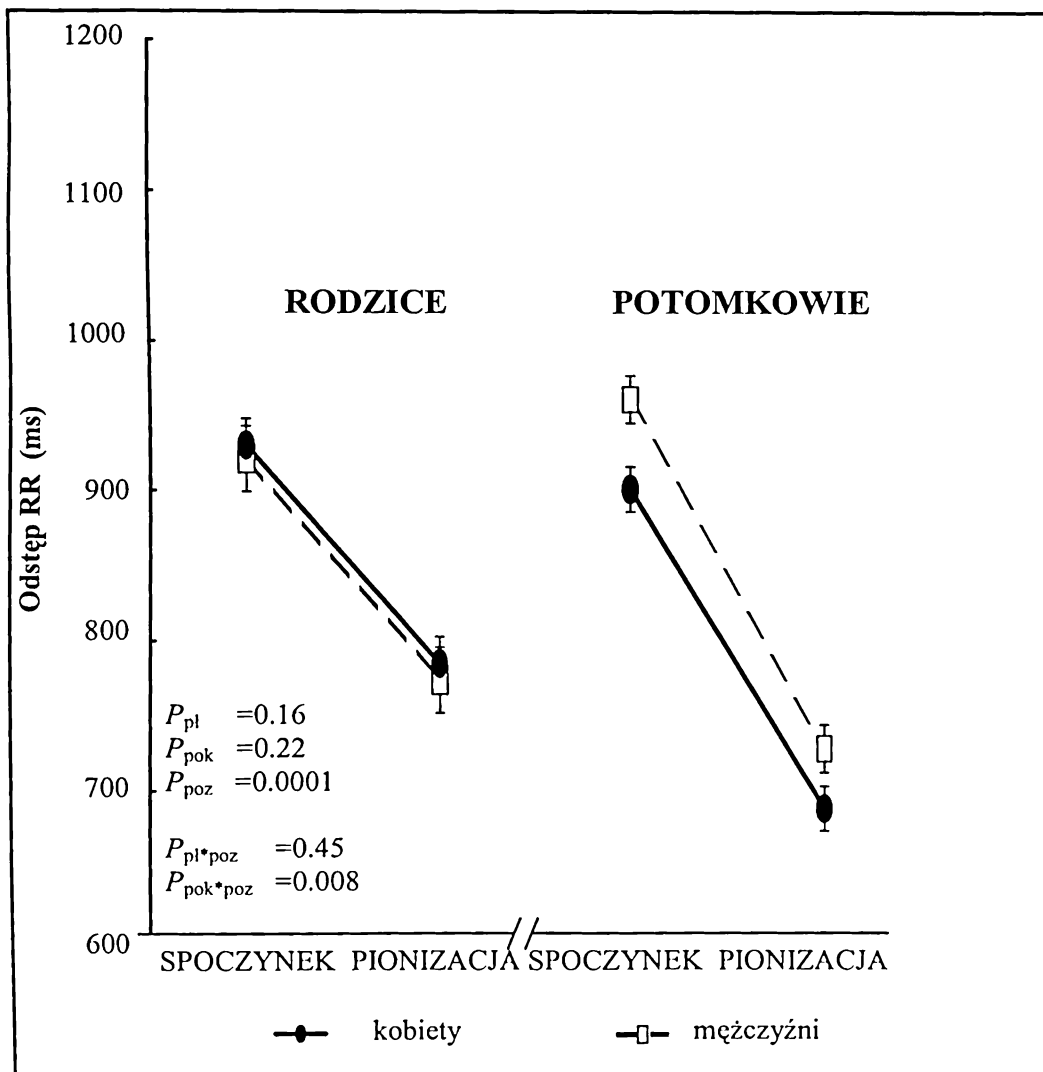
Wpływ pozycji ciała na wartości HRV ustalono stosując analizę regresji wieloczynnikowej w pomiarach wielokrotnych, z uwzględnieniem płci i wieku. U obu płci i w obu grupach pokoleniowych pionizacja ciała (Ryc. 2-6) powodowała : skrócenie odstępu RR, obniżenie całkowitej zmienności rytmu serca, podwyższenie składowej o niskiej częstotliwości (wyrażonej w jednostkach względnych), obniżenie wartości składowej o wysokiej częstotliwości (wyrażonej w jednostkach mocy widma i w jednostkach znormalizowanych), i w konsekwencji podwyższenie wskaźnika LF :HF ($p < 0.05$ dla wszystkich wymienionych parametrów). Pionizacja ciała nie miała wpływu na wartość składowej o bardzo niskiej częstotliwości (VLF) i o niskiej częstotliwości (LF), wyrażonej w jednostkach mocy widma.

Kobiety, nie różniły się od mężczyzn długością odstępu RR, całkowitej zmienności rytmu serca, czy też składowych VLF, LF, HF wyrażonych w jednostkach mocy widma. Wartość składowej o niskiej częstotliwości (LF), wyrażonej jako odsetek mocy całkowitej, była u kobiet niższa niż u mężczyzn, natomiast składowej o wysokiej częstotliwości (HF) – wyższa. Wskaźnik LF :HF był niższy u kobiet niż u mężczyzn (Ryc. 2-6).

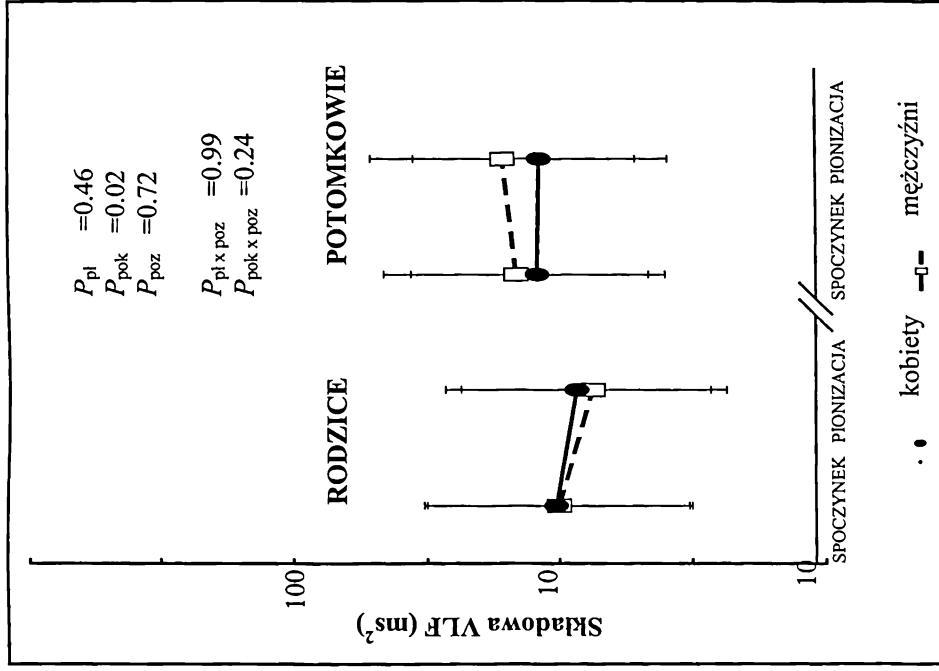
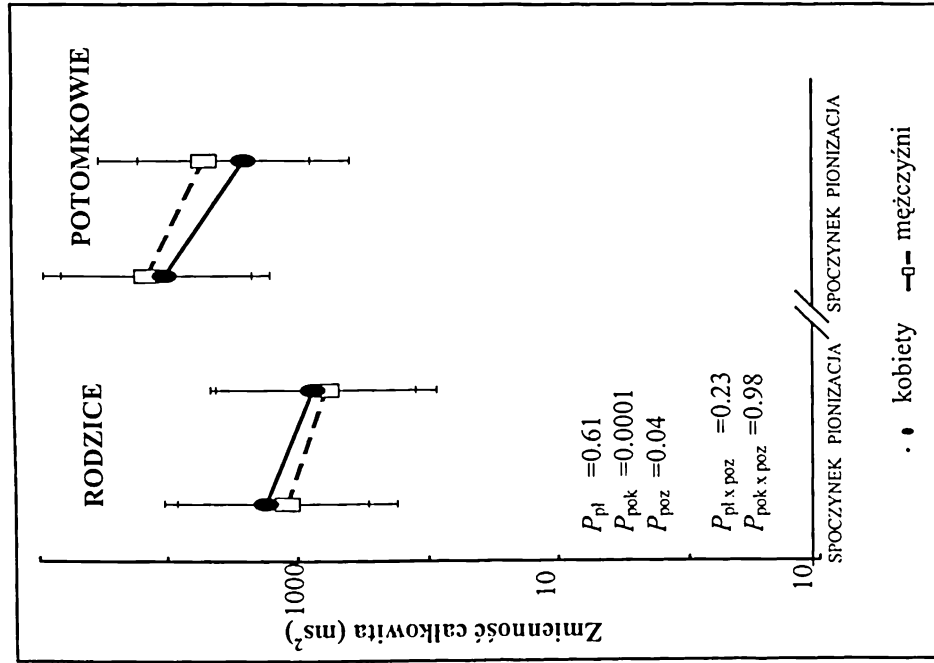
Rodzice, w porównaniu z potomkami, nie różnili się długością odstępu RR, wykazywali natomiast niższe wartości całkowitej zmienności oraz składowych VLF, LF, HF wyrażonych w jednostkach mocy widma. Rodzice charakteryzowali się niższymi wartościami składowej LF w spoczynku, wyrażonej jako frakcja całkowitej zmienności częstotliwości, natomiast niższe – składowej o wysokiej częstotliwości (HF). Wskaźnik LF : HF był u rodziców wyższy niż u potomków (Ryc. 2-6).

Rodzice, w porównaniu z potomkami, wykazywali istotnie mniejszą reakcję ortostatyczną odstępu RR, składowych LF i HF wyrażonych w jednostkach znormalizowanych oraz wskaźnika LF: HF (Ryc. 2, 5, 6).

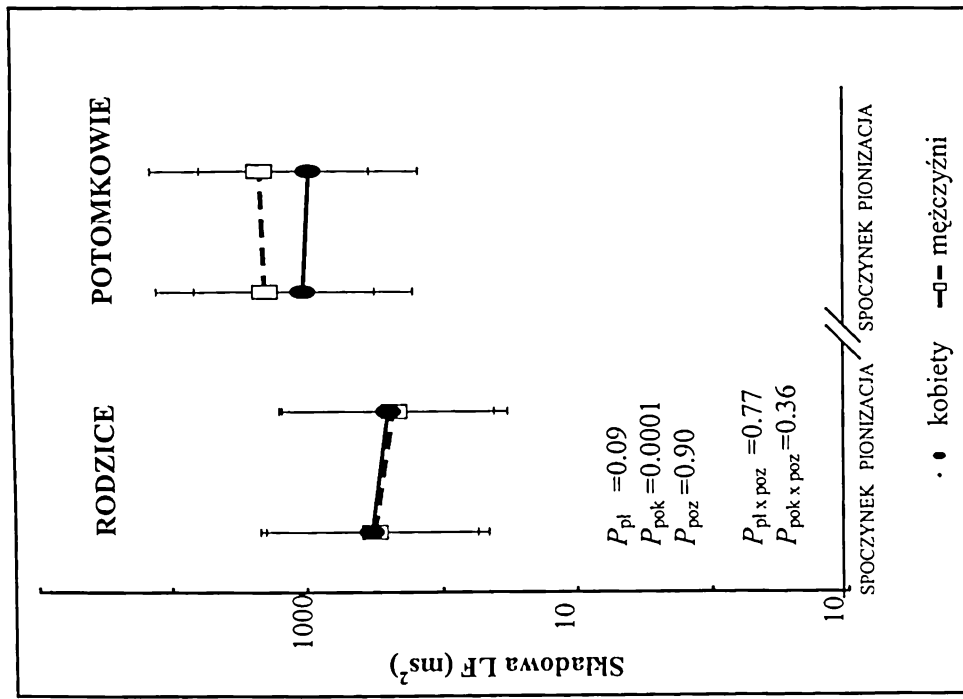
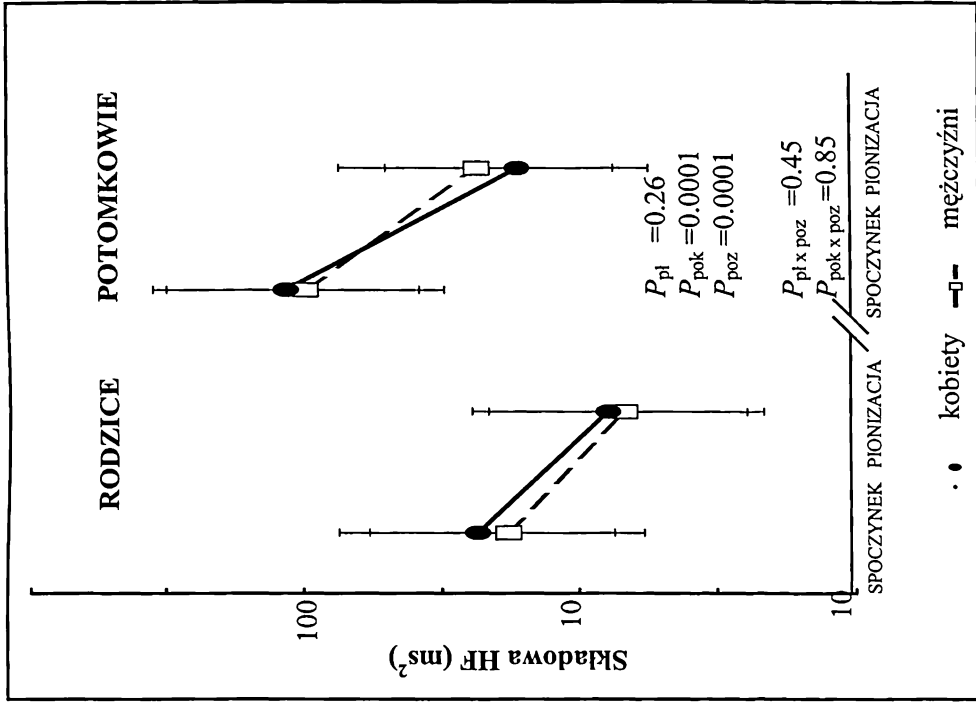
Rycina 2. Wpływ pozycji ciała, płci i wieku na odstęp RR.



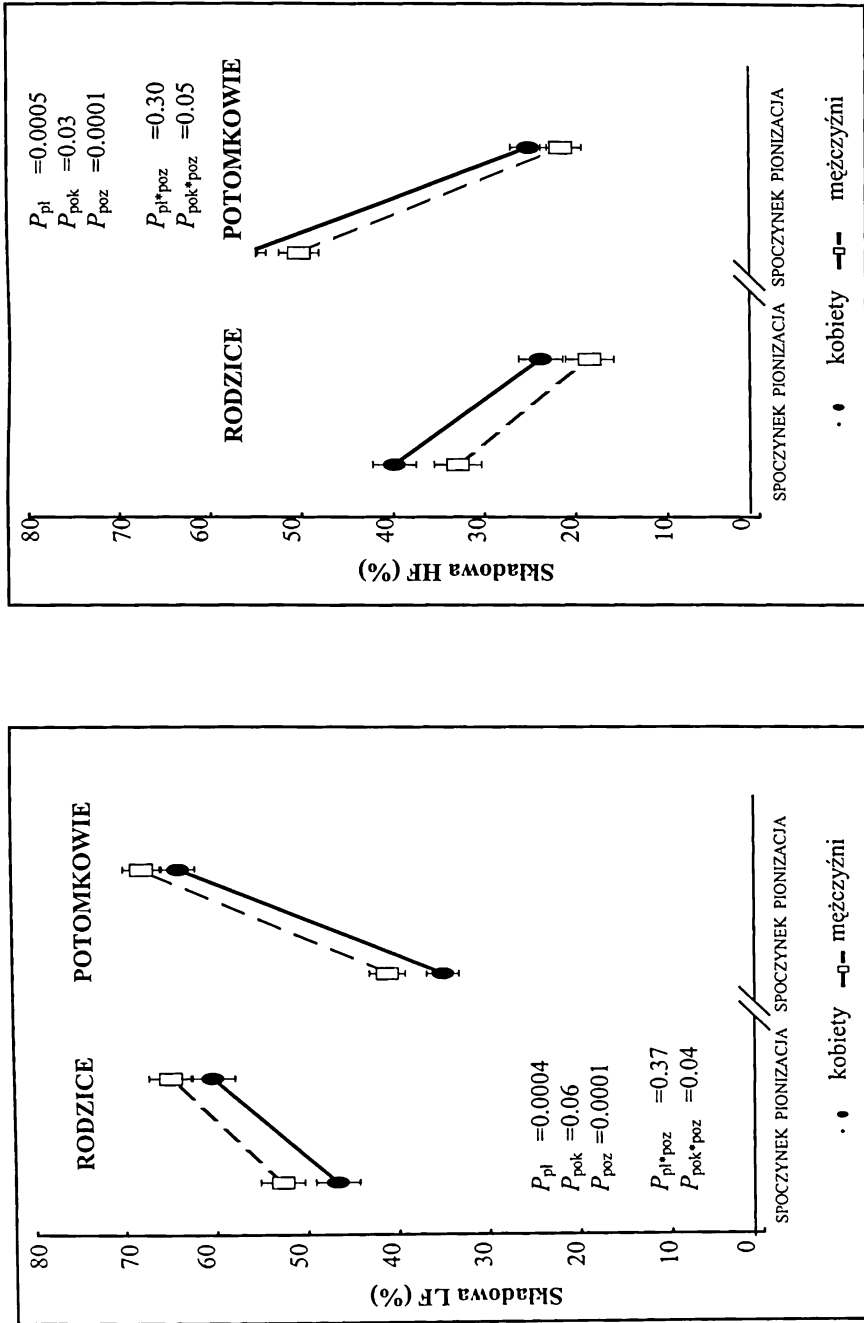
Rycina 3. Wpływ pozycji ciała, płci i wieku na całkowitą zmienność rytmu serca oraz na składową o bardzo niskiej częstotliwości (VLF).



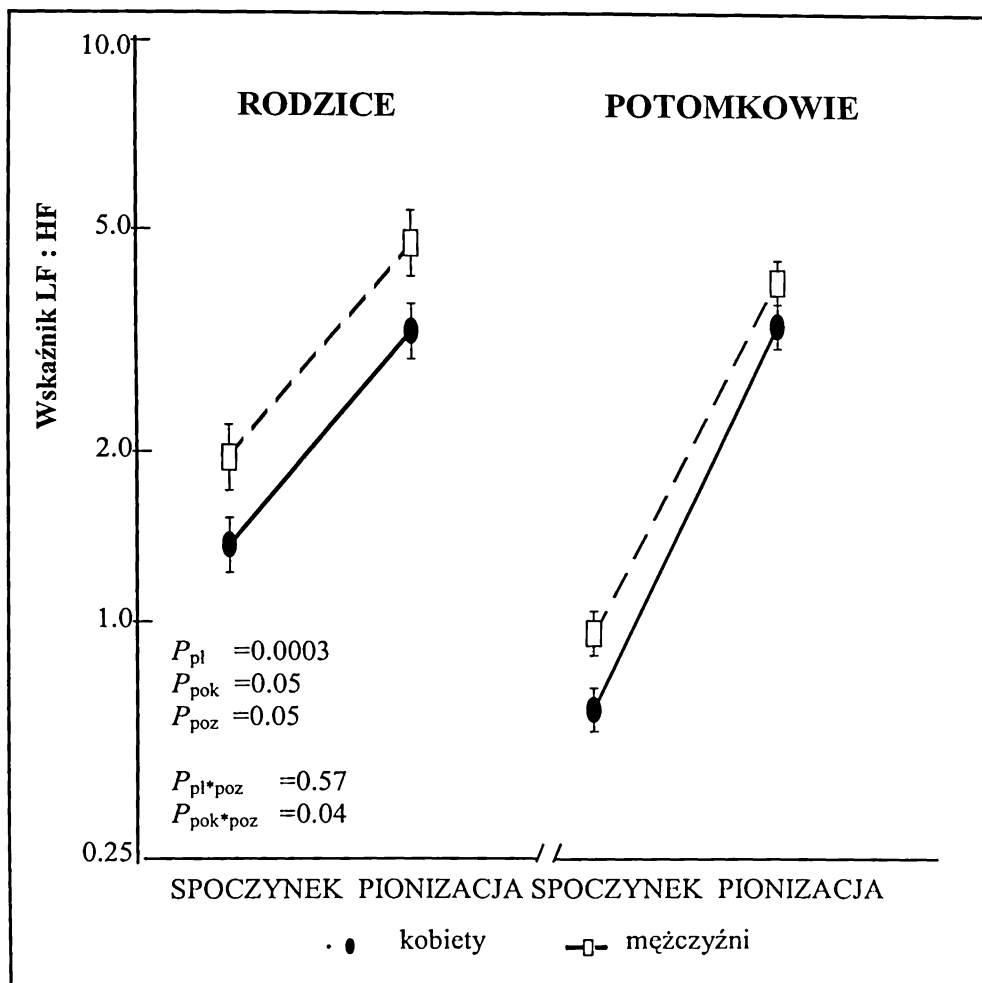
Rycina 4. Wpływ pozycji ciała, płci i wieku na składową o niskiej (LF) i wysokiej (HF) częstotliwości (jednostki mocy widma).



Rycina 5. Wpływ pozycji ciała, płci i wieku na składową o niskiej (LF) i wysokiej (HF) częstotliwości (jednostki znormalizowane).



Rycina 6. Wpływ pozycji ciała, płci i wieku na wskaźnik LF: HF.



Z uwagi na znaczne różnice pomiędzy płciami w obu pokoleniach w zakresie parametrów klinicznych i czynników stylu życia, wpływ pozostałych czynników na parametry HRV analizowano osobno dla każdej płci, z wykorzystaniem analizy regresji krokowej, pozostawiając w modelu jedynie zmienne, które osiągnęły poziom istotności statystycznej (p) poniżej 0.10.

U mężczyzn w warunkach spoczynku odstęp RR korelował ujemnie z częstością oddechową ($r = -11.53 \pm 3.01$; $p < 0.01$), natomiast słabo dodatnio ze spożyciem alkoholu ($r = 43.46 \pm 32.02$; $p < 0.10$). Wartości zmienności rytmu serca w spoczynku korelowały u mężczyzn jedynie z częstością oddechową: ujemnie ze zmiennością całkowitą ($r = -0.020 \pm 0.003$; $p < 0.001$), składowymi VLF ($r = -0.026 \pm 0.012$; $p < 0.05$), LF ($r = -0.024 \pm 0.011$; $p < 0.05$), HF ($r = -0.041 \pm 0.012$; $p < 0.001$), wyrażonymi w jednostkach mocy widma oraz składową HF w jednostkach znormalizowanych ($r = -0.86 \pm 0.37$; $p < 0.05$), natomiast dodatnio ze składową LF w jednostkach znormalizowanych ($r = 0.69 \pm 0.34$; $p < 0.05$) i wskaźnikiem LF: HF (0.019 ± 0.008 ; $p < 0.05$).

Po pionizacji, zmienność całkowita i jej składowe wyrażone w jednostkach bezwzględnych korelowały ujemnie z częstością oddechową (TP: $r = -0.019 \pm 0.009$; $p < 0.05$; VLF: $r = -0.023 \pm 0.013$; $p < 0.10$; LF: $r = -0.019 \pm 0.009$; $p < 0.10$; HF: $r = -0.022 \pm 0.012$; $p < 0.10$). W pozycji pionowej ciała, składowa LF wyrażona w jednostkach znormalizowanych wykazywała dodatnią korelację ze skurczowym ciśnieniem tętniczym ($r = -0.19 \pm 0.09$; $p < 0.05$).

U kobiet w pozycji leżącej odstęp RR korelował ujemnie ze skurczowym ciśnieniem tętniczym ($r = -1.64 \pm 0.77$; $p < 0.05$). Również zmienność całkowita i składowe LF i HF wyrażone w jednostkach mocy widma korelowały ujemnie ze skurczowym ciśnieniem tętniczym (TP: $r = -0.006 \pm 0.002$; $p < 0.01$; LF: $r = -0.005 \pm 0.002$; $p < 0.001$; HF: $r = -0.007 \pm 0.002$; $p < 0.01$). Zmienność całkowita i składowa HF korelowały ujemnie z częstością oddechową (TP: $r = -0.019 \pm 0.008$; $p < 0.05$; HF: $r = -0.034 \pm 0.010$; $p < 0.01$). Wartość składowej HF wyrażonej w jednostkach znormalizowanych korelowała ujemnie z częstością oddechową ($r = -1.40 \pm 0.38$; $p < 0.001$) oraz spożywaniem napojów zawierających kofeinę ($r = -7.76 \pm 2.69$; $p < 0.01$), natomiast dodatnio ze spożyciem alkoholu ($r = 9.17 \pm 5.34$, $p < 0.10$).

Składowa LF w jednostkach względnych oraz wskaźnik LF:HF korelowały dodatnio z częstością oddechową (LF (%): 0.68 ± 0.35 , $p < 0.10$; LF:HF $r = 0.024 \pm 0.008$, $p < 0.001$) oraz ze spożywaniem napojów zawierających kofeinę (LF (%): 7.87 ± 2.48 , $p < 0.01$; LF:HF $r = 0.164 \pm 0.056$, $p < 0.05$).

U kobiet po pionizacji ciała odstęp RR wykazywał dodatnią korelację z poziomem wysiłku fizycznego ($r = 70.68 \pm 38.03$, $p < 0.10$). Zmienność całkowita i składowa HF wyrażona w jednostkach mocy widma korelowały ujemnie z częstością oddechową (TP: -0.016 ± 0.007 , $p < 0.05$; HF: -0.032 ± 0.011 , $p < 0.01$). Zmienność całkowita i składowa LF wyrażona w jednostkach bezwzględnych korelowały słabo ujemnie ze skurczowym ciśnieniem tętniczym (TP: -0.003 ± 0.002 , $p < 0.10$; LF: $r = -0.003 \pm 0.002$, $p < 0.10$) oraz z paleniem tytoniu (TP: -0.100 ± 0.058 , $p < 0.10$; LF: $r = -0.133 \pm 0.062$, $p < 0.05$). Ponadto składowa HF wyrażona w jednostkach mocy widma korelowała ujemnie z regularnym spożywaniem napojów zawierających kofeinę ($r = -0.128 \pm 0.075$, $p < 0.10$). Składowa HF wyrażona w jednostkach znormalizowanych wykazywała ujemną korelację z częstością oddechową ($r = -0.81 \pm 0.35$, $p < 0.05$) oraz ze spożyciem napojów zawierających kofeinę ($r = -11.41 \pm 2.66$, $p < 0.001$), natomiast dodatnio korelowała ze wskaźnikiem masy ciała ($r = 0.68 \pm 0.31$, $p < 0.10$), regularnym spożywaniem alkoholu ($r = 11.02 \pm 5.05$, $p < 0.10$) oraz paleniem tytoniu ($r = 5.22 \pm 3.05$, $p < 0.10$). Wartość składowej LF wyrażonej w jednostkach względnych i wskaźnika LF: HF korelowała dodatnio z częstością oddechową (LF: $r = 0.62 \pm 0.37$, $p < 0.10$; LF:HF $r = 0.021 \pm 0.010$, $p < 0.05$) oraz ze spożywaniem napojów zawierających kofeinę (LF: $r = 6.78 \pm 2.63$, $p < 0.01$; LF:HF $r = 0.216 \pm 0.068$, $p < 0.01$).

Stosowane leki hipotensyjne nie wykazywały wpływu na składowe HRV w analizie wieloczynnikowej. Również wskaźniki biochemiczne lub uwzględnione czynniki psychologiczne nie korelowały istotnie ze zmiennością rytmu serca.

Uwzględnienie płci i wieku badanych pozwoliło wyjaśnić od 2 do 11% zmienności populacyjnej czasu trwania odstępu RR oraz od 2 do 34% dla składowych analizy częstotliwościowej HRV. Warunki fizjologiczne badania, czyli

częstość oddechowa i wartość skurczowego CTK odpowiadały za 0 do 6 % zmienności. Łączny wpływ czynników stylu życia był jeszcze mniejszy i wynosił maksymalnie 5 % zmienności w obrębie badanej populacji (Tab. 6).

Tabela 6. Proporcje zmienności parametrów zmienności rytmu serca w obrębie badanej populacji, zależne od płci i wieku, fizjologicznych warunków badania oraz od czynników stylu życia

* częstość oddechowa i wartość CTK w trakcie zapisu EKG

** BMI, palenie tytoniu, regularne spożywanie alkoholu lub kofeiny

	Płeć + wiek	Warunki badania*	Styl życia**
<i>Pozycja leżąca</i>			
Odstęp RR (ms)	2 %	4 %	0
Zmienność całkowita, (ms ²)	26 %	5 %	0
Składowa VLF (ms ²)	3 %	0	0
Składowa LF (ms ²)	14 %	3 %	1 %
Składowa HF (ms ²)	34 %	5 %	1 %
Składowa LF (%)	20 %	3 %	3 %
Składowa HF (%)	26 %	6 %	3 %
Wskaźnik LF: HF	24 %	5 %	3 %
<i>Pozycja stojąca</i>			
Odstęp RR	11 %	1 %	1 %
Zmienność całkowita, (ms ²)	24 %	3 %	0
Składowa VLF (ms ²)	7 %	1 %	0
Składowa LF (ms ²)	26 %	1 %	0
Składowa HF (ms ²)	17 %	4 %	0
Składowa LF (%)	3 %	2 %	2 %
Składowa HF (%)	3 %	4 %	5 %
Wskaźnik LF: HF	2 %	3 %	4 %

Wpływ nadciśnienia tętniczego na parametry zmienności rytmu serca

Z uwagi na niewielkie rozpowszechnienie nadciśnienia w pokoleniu potomków, wpływ nadciśnienia tętniczego na parametry HRV analizowano wyłącznie w pokoleniu rodziców.

Analizy standaryzowano względem zmiennych wpływających na zmienność rytmu serca, tj. wieku, płci, wskaźnika masy ciała, skurczowego ciśnienia tętniczego, palenia tytoniu, spożywania napojów zawierających kofeinę, wysiłku fizycznego oraz częstości oddechowej. Analizy wartości HRV w pozycji stojącej dodatkowo standaryzowano względem wartości wyjściowych.

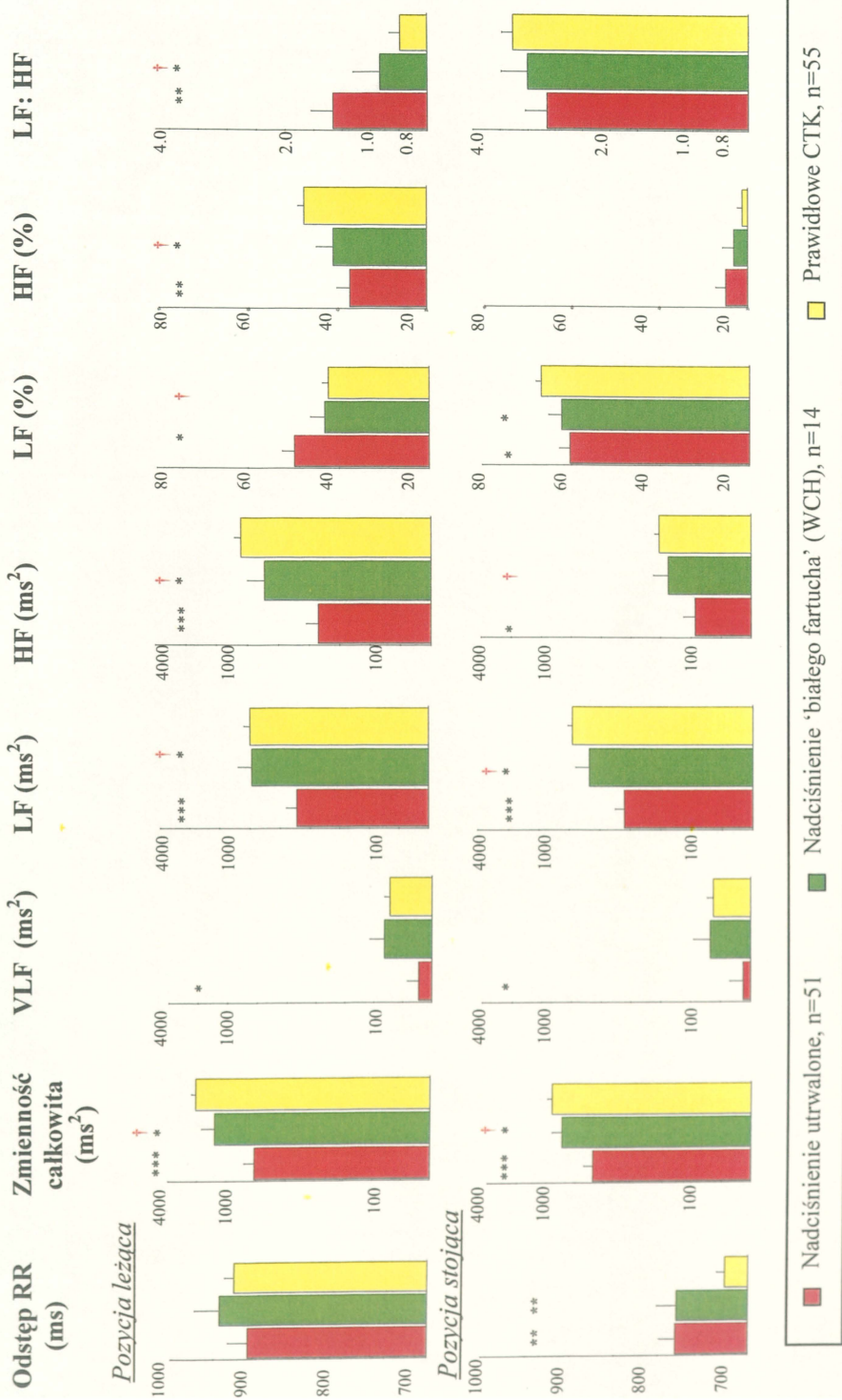
Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym utrwalonym (nadciśnienie zarówno w pomiarach przygodnych, jak i w 24-godzinnej rejestracji), w porównaniu z osobami z prawidłowym ciśnieniem tętniczym, wykazywali obniżoną całkowitą zmienność rytmu serca, oraz jej składowych w zakresie VLF, LF i HF wyrażonych w jednostkach mocy widma, podwyższenie składowej o niskiej (LF) częstotliwości wyrażonej w jednostkach znormalizowanych oraz obniżenie składowej o wysokiej częstotliwości (HF %). Wskaźnik LF :HF był w nadciśnieniu tętniczym utrwalonym podwyższony. Po pionizacji, pacjenci z nadciśnieniem utrwalonym, w porównaniu do badanych z prawidłowym CTK wykazywali dłuższy odstęp RR, obniżoną zmienność całkowitą oraz w zakresie poszczególnych składowych, a także niższą składową LF, wyrażoną w jednostkach znormalizowanych (Ryc. 7).

Osoby z nadciśnieniem ‘białego fartucha’, w porównaniu z osobami z prawidłowym ciśnieniem tętniczym wykazywały obniżenie całkowitej zmienności rytmu serca, składowej LF wyrażonej jako proporcja zmienności całkowitej i składowej HF, zarówno w jednostkach mocy widma, jak i znormalizowanych. Po pionizacji, pacjenci z nadciśnieniem ‘białego fartucha’ wykazywali dłuższy odstęp RR, obniżoną zmienność całkowitą oraz w zakresie składowej LF w jednostkach mocy widma, natomiast niższą wartość składowej LF, wyrażonej w jednostkach znormalizowanych (Ryc. 7).

W porównaniu z pacjentami z nadciśnieniem utrwalonym, osoby z nadciśnieniem ‘białego fartucha’ wykazywały wyższe wartości zmienności

całkowitej oraz w zakresie niskich i wysokich częstotliwości, niższą składową LF wyrażoną w jednostkach znormalizowanych i wyższą składową HF wyrażoną jako proporcja mocy całkowitej oraz niższy wskaźnik LF: HF. Po pionizacji, w porównaniu do pacjentów z nadciśnieniem utrwalonym, zmienność całkowita oraz w zakresach LF i HF były wyższe (Ryc. 7).

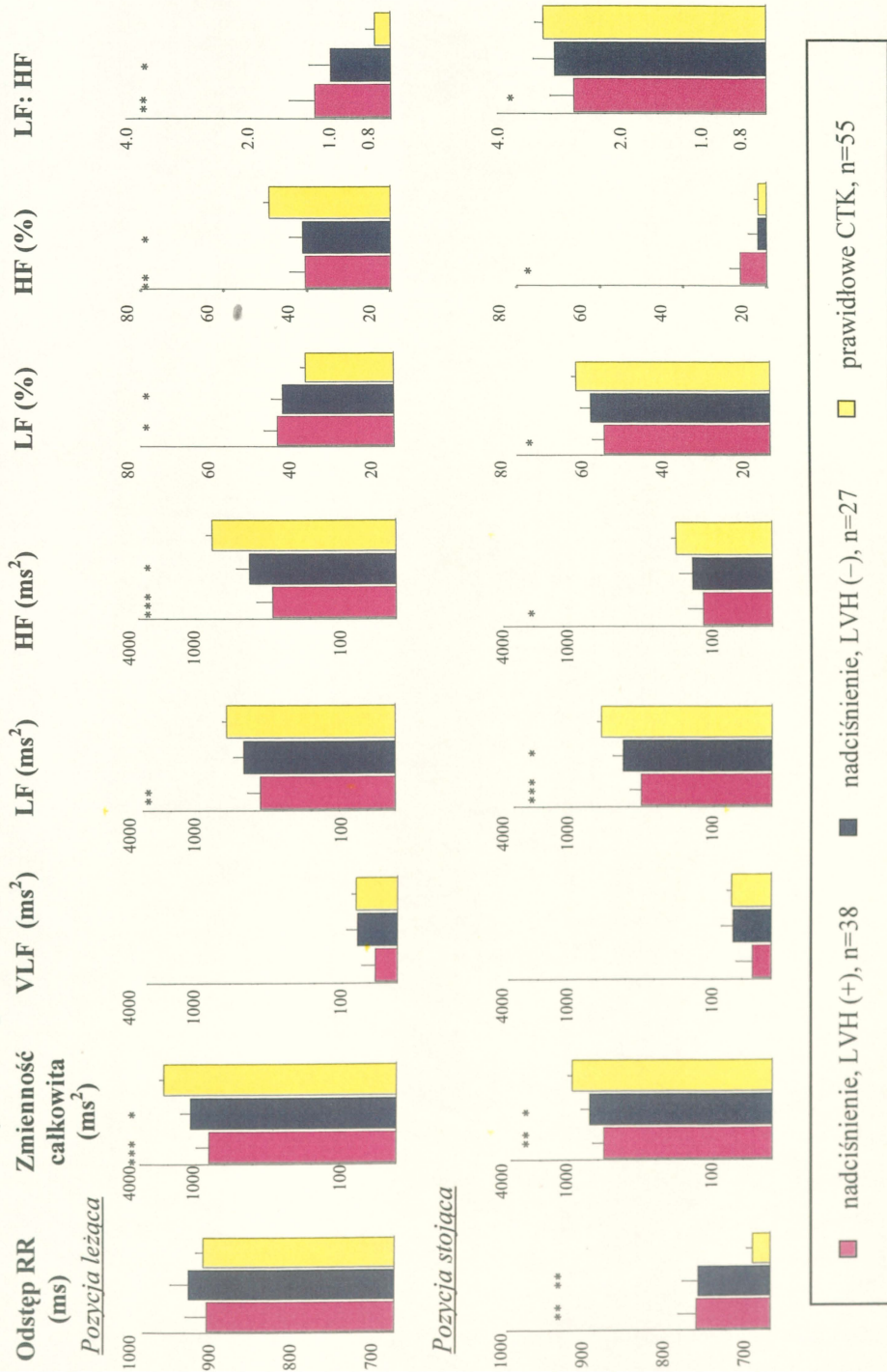
Rycina 7. Wartości składowych zmienności rytmu serca u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym utrwalonym oraz z nadciśnieniem 'białego fartucha'. * p<0.05; ** p<0.01; ***p<0.001 vs pacjentów z prawidłowym CTK; †p<0.05 vs pacjenci z nadciśnieniem utrwalonym



Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym, wykazujący przerost lewej komory serca charakteryzowali się, w warunkach wyjściowych, obniżoną całkowitą zmiennością rytmu serca oraz obniżonymi składowymi VLF, LF i HF (wyrażonymi w jednostkach mocy widma), podwyższeniem składowej o niskiej (LF, %) częstotliwości oraz obniżeniem składowej o wysokiej (HF, %) częstotliwości oraz podwyższeniem wskaźnika LF:HF. Po pionizacji stwierdzano w tej podgrupie większy czas trwania odstępu RR, obniżenie zmienności całkowitej oraz jej składowych w zakresie LF i HF, obniżenie oscylacji LF (%), podwyższenie oscylacji HF (%) i obniżenie wskaźnika LF:HF (Ryc. 8).

Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym, bez przerostu lewej komory wykazywali obniżenie całkowitej zmienności oraz składowej o niskiej częstotliwości (HF, wyrażonej w ms^2 i jako frakcja zmienności całkowitej), podwyższenie LF (%) i wskaźnika LF:HF. Po pionizacji stwierdzono, w porównaniu do normotoników, dłuższy odstęp RR, mniejszą zmienność całkowitą oraz niższą składową o niskiej częstotliwości wyrażoną w jednostkach bezwzględnych (Ryc. 8).

Rycina 8. Wartości składowych zmienności rytmu serca u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i przerostem mięśnia lewej komory serca. * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$; **** $p < 0.0001$ vs pacjenci z prawidłowym CTK.



Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym bez nocnego spadku ciśnienia tętniczego (*'non-dippers'*), w porównaniu do osób z prawidłowym ciśnieniem tętniczym i prawidłowym profilem dobowym ciśnienia wykazywali obniżoną całkowitą zmienność rytmu serca, obniżenie składowych (VLF, LF i HF) wyrażonych w jednostkach mocy widma, podwyższenie składowej o niskiej częstotliwości (LF %), obniżenie składowej o wysokiej częstotliwości (HF %) oraz podwyższenie wskaźnika LF :HF. Po pionizacji ciała podgrupa ta wykazywała dłuższy odstęp RR, mniejszą zmienność całkowitą i niższą wartość jej poszczególnych składowych, wyższą składową HF wyrażoną w jednostkach znormalizowanych oraz niższy wskaźnik LF: HF (Tabl. 7).

Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym i prawidłowym profilem dobowym ciśnienia oraz osoby z prawidłowymi wartościami ciśnienia, ale z zatartym profilem dobowym, prezentowali wartości pośrednie (Tabl. 7).

Tabela 7. Wartości parametrów analizy częstotliwościowej zmienności rytmu serca u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i zmienionym profilem dobowym ciśnienia.

Dane przedstawiono jako średnie arytmetyczne \pm SE (średnia geometryczna dla zmiennych logarytmowanych).
* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$ vs pacjenci z prawidłowym CTK i prawidłowym profilem dobowym CTK.

	Nadciśnienie tętnicze		
	Zmieniony profil dobowy CTK N = 16	Prawidłowy profil dobowy CTK N = 49	Prawidłowe CTK N = 40
<i>Pozycja leżąca</i>			
Odstęp RR (ms)	933 \pm 39	932 \pm 19	923 \pm 10
Zmiennosc całkowita, (log ms ²)	2.95 \pm 0.12 (891) ***	3.21 \pm 0.06 (1622) **	3.54 \pm 0.11 (3467)
Składowa VLF, (log ms ²)	1.85 \pm 0.14 (71) *	2.05 \pm 0.07 (112)	2.23 \pm 0.13 (170)
Składowa LF, (log ms ²)	2.76 \pm 0.12 (447) **	2.85 \pm 0.06 (708) *	3.11 \pm 0.11 (1288)
Składowa HF, (log ms ²)	2.45 \pm 0.15 (282) ***	2.80 \pm 0.08 (631) **	3.24 \pm 0.14 (1738)
Składowa LF (%)	52.3 \pm 4.6 *	45.7 \pm 2.3 *	41.1 \pm 1.1
Składowa HF (%)	35.2 \pm 5.3 *	42.1 \pm 2.6 *	48.8 \pm 1.3
Wskaźnik LF: HF, log	0.20 \pm 0.11 (1.58) *	0.05 \pm 0.05 (1.12) *	-0.07 \pm 0.03 (0.85)
<i>Pozycja stojąca</i>			
Odstęp RR	848 \pm 31 ***	767 \pm 15 **	717 \pm 8
Zmiennosc całkowita, (log ms ²)	2.85 \pm 0.11 (708) **	3.04 \pm 0.05 (1096) *	3.30 \pm 0.10 (1995)
Składowa VLF, (log ms ²)	1.60 \pm 0.15 (40) **	2.08 \pm 0.07 (120)	2.14 \pm 0.14 (138)
Składowa LF, (log ms ²)	2.59 \pm 0.11 (389) ***	2.81 \pm 0.06 (646) **	3.08 \pm 0.11 (1202)
Składowa HF, (log ms ²)	2.17 \pm 0.15 (148) *	2.32 \pm 0.07 (209)	2.65 \pm 0.13 (447) *
Składowa LF (%)	59.0 \pm 4.1 *	61.0 \pm 2.0 *	66.2 \pm 1.0
Składowa HF (%)	28.7 \pm 3.8 *	23.6 \pm 1.9	21.7 \pm 1.0
Wskaźnik LF: HF, log	0.42 \pm 0.11 (2.63) *	0.49 \pm 0.05 (3.09)	0.55 \pm 0.03 (3.55)

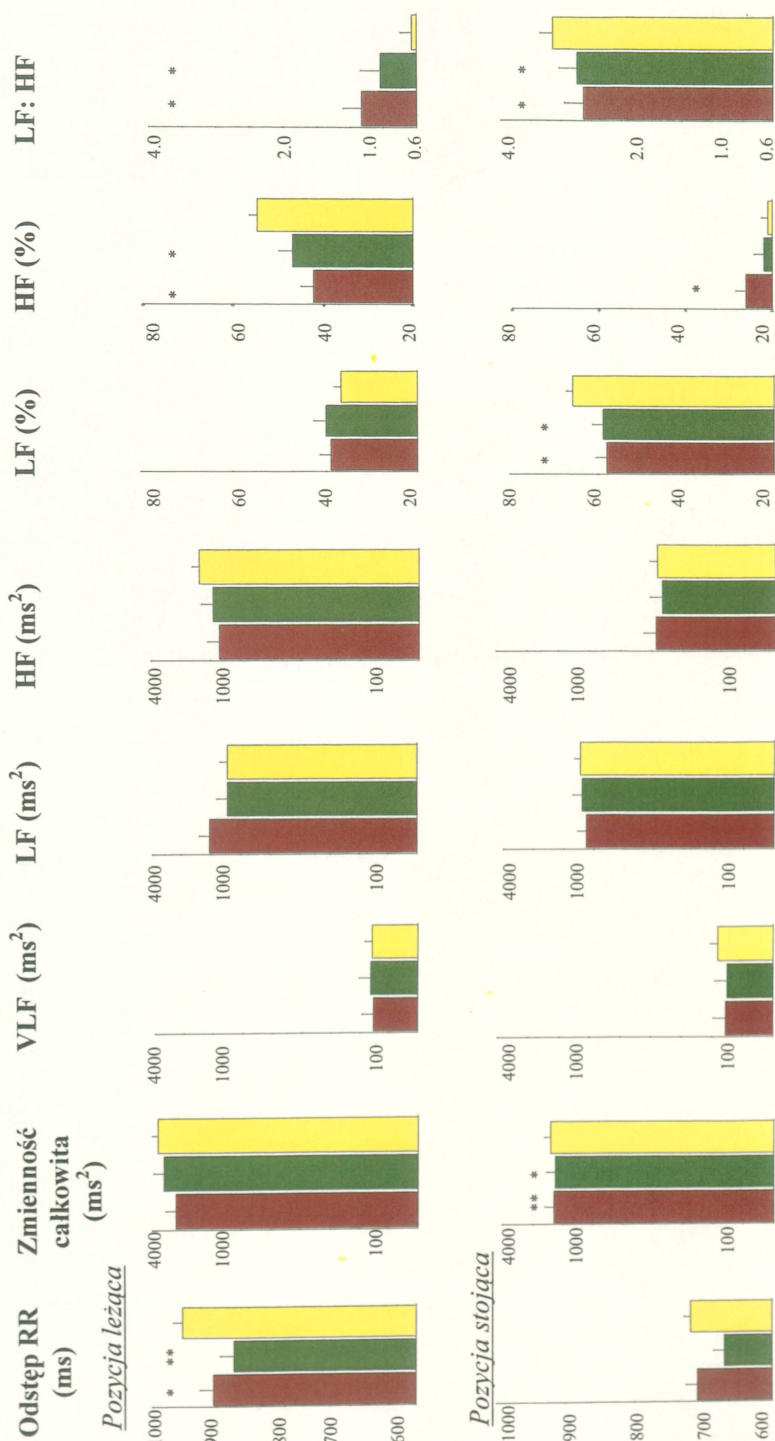
Zmienność rytmu serca a obciążenie nadciśnieniem tętniczym ze strony rodziców

Analizy zmienności rytmu serca w zależności od obciążenia nadciśnieniem tętniczym ze strony rodziców przeprowadzono wyłącznie w pokoleniu potomków, charakteryzujących się prawidłowymi wartościami ciśnienia tętniczego krwi.

Osoby obciążone nadciśnieniem ze strony obojga rodziców, w porównaniu z osobami bez obciążenia rodzinnego wykazywały w pozycji leżącej skrócenie odstępu RR, obniżenie składowej o wysokiej (HF) częstotliwości wyrażonej w jednostkach znormalizowanych oraz podwyższenie wskaźnika LF:HF. Po pionizacji ciała stwierdzono niższą wartość składowej o niskiej częstotliwości (LF, %), wyższą wartość składowej o niskiej częstotliwości (HF, %) oraz niższy wskaźnik LF: HF, w porównaniu do osób bez obciążenia rodzinnego nadciśnieniem (Ryc. 9).

Osoby obciążone nadciśnieniem ze strony jednego z rodziców, w porównaniu z osobami bez obciążenia rodzinnego, wykazywały skrócenie odstępu RR, obniżenie składowej o wysokiej częstotliwości (HF) wyrażonej w jednostkach znormalizowanych oraz podwyższenie wskaźnika LF:HF. Ponadto, w pozycji stojącej stwierdzono krótszy niższą wartość składowej LF (%) oraz niższy wskaźnik LF: HF (Ryc. 9).

Rycina 9. Wartości składowych zmienności rytmu serca u potomków pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$ vs osoby bez obciążenia nadciśnieniem ze strony rodziców.



Obciążeni nadciśnieniem ze strony obojga rodziców, n=38
 Obciążeni nadciśnieniem ze strony jednego rodzica, n=96
 Bez obciążenia nadciśnieniem ze strony rodziców, n=37



Wewnątrzrodzinne współczynniki korelacji składowych analizy częstotliwościowej zmienności rytmu serca

W Tabeli 7 przedstawiono współczynniki korelacji odstepu RR i składowych HRV w obrębie par spokrewnionych osób, uzyskane w analizach wieloczynnikowych, z uwzględnieniem zmiennych wpływających na HRV.

Dla odstepu RR, korelacja była najwyższa dla par rodzeństwa ($r=0.22$, $p<0.001$), wysoka dla par 'rodzic-dziecko' ($r=0.21$, $p<0.001$) i ujemna dla par małżonków ($r=-0.08$, $p=NS$).

Dla zmienności całkowitej oraz jej składowych wyrażonych w jednostkach mocy widma nie stwierdzono istotnych statystycznie korelacji w obrębie par krewnych.

Współczynniki korelacji dla składowych o niskiej (LF) i wysokiej (HF) częstotliwości, wyrażonych w jednostkach znormalizowanych oraz dla wskaźnika LF : HF były najwyższe w obrębie par rodzeństwa ($r = 0.23$, $p = 0.01$), wysokie dla par rodzic-dziecko ($r = 0.18$, $p = 0.01$) i niskie dla par małżonków ($r = 0.10$, $p=NS$).

W obrębie par 'rodzic-dziecko', dla odstepu RR, korelacja była silniejsza dla par 'ojciec-dziecko' ($r=0.36$; $p<0.001$) niż dla par 'matka-dziecko' ($r=0.07$; $p=NS$). Dla składowych analizy częstotliwościowej HRV nie obserwowano różnic we współczynnikach korelacji dla par 'ojciec-dziecko' oraz 'matka-dziecko' (Tabl. 8).

Tabela 8. Współczynniki korelacji pomiędzy składowymi analizy częstotliwościowej zmienności rytmu serca w obrębie par krewnych.

Rodzaj par krewnych	Liczba par	Odstęp RR		VLF (ms ²)		TP (ms ²)		LF (ms ²)		HF (ms ²)		LF (%)		HF (%)		LF : HF	
		r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
Mąż-żona	39	-0.08	NS	-0.13	NS	-0.22	NS	-0.16	NS	-0.08	NS	0.05	NS	0.10	NS	0.06	NS
Rodzeństwo	82	0.22	<0.001	0.08	NS	0.03	NS	0.06	NS	0.05	NS	0.23	<0.01	0.49	<0.001	0.48	<0.001
Rodzic-dziecko	196	0.21	<0.01	0.08	NS	0.03	NS	0.07	NS	0.08	NS	0.18	<0.01	0.42	<0.001	0.44	<0.001
Ojciec-dziecko	84	0.36	<0.001	0.007	NS	0.10	NS	0.09	NS	0.10	NS	0.18	0.02	0.43	<0.001	0.40	<0.001
Matka-dziecko	112	0.07	NS	0.08	NS	-0.03	NS	0.06	NS	0.03	NS	0.18	0.01	0.42	<0.001	0.44	<0.001

Dyskusja i omówienie wyników badań

Czynniki determinujące zmienność rytmu serca

Wpływ płci, wieku i pozycji ciała

W badanej populacji płeć, wiek i pozycja ciała okazały się niezależnymi i istotnymi czynnikami wpływającymi na wartość składowych analizy spektralnej zmienności rytmu serca. W zakresie płci obserwowano tendencję do wyższych wartości bezwzględnych składowej LF u mężczyzn, niż u kobiet, co pozostaje w zgodzie z większością (16, 43, 68, 98, 114, 140, 142, 155, 162, 169), aczkolwiek nie ze wszystkimi (65, 91, 94) doniesieniami. Składowa HF wyrażona w jednostkach mocy widma nie wykazywała zmian zależnych od płci, podobnie jak w innych doniesieniach (16, 43, 65, 94, 98, 114, 155, 162, 188). W ocenianym materiale stwierdzono jednak wyższe wartości składowej LF i niższe wartości składowej HF, wyrażone w jednostkach znormalizowanych, u mężczyzn niż u kobiet. Wskaźnik LF:HF był wyższy u mężczyzn niż u kobiet. Przytoczone obserwacje potwierdzają dotychczasowe dane z literatury (16, 43, 65, 98, 124, 140, 142, 148, 155, 162, 186) i wskazują na wyższą aktywność układu parasympatycznego i niższą aktywność układu współczulnego u kobiet.

Podobnie jak inni autorzy (42, 43, 94, 100, 124, 125, 148, 151, 188) nie obserwowaliśmy zmian w długości odstępu RR wraz z wiekiem. Również zależna od wieku redukcja w całkowitej zmienności rytmu serca potwierdza poprzednie doniesienia (19, 68, 94, 100, 115, 123-125, 140, 142, 148, 155, 162, 171, 185, 186, 188). Podobnie jak w innych badaniach (16, 43, 68, 94, 98, 100, 114, 115, 125, 140, 142, 148, 151, 155, 162, 169, 185, 186; 188), składowe LF i HF, wyrażone w jednostkach mocy widma, malały wraz ze wzrostem wieku badanych. Analizując składowe LF i HF wyrażone w jednostkach znormalizowanych, stwierdzono wzrost składowej LF i obniżenie składowej HF z wiekiem. Podobne wyniki dotyczą HF w populacji flamandzkiej, jednak w tym badaniu składowa LF u mężczyzn malała z wiekiem (43). Różnice pomiędzy niniejszym badaniem a obserwacjami Fagarda i

wsp. (43) mogą wynikać z różnicy wieku badanej populacji: materiał własny średni wiek 35.3 lat, populacja flamandzka 48.4 lat oraz z wykluczenia z badania flamandzkiego osób z nadciśnieniem tętniczym (43).

Aktualne obserwacje pozostają w zgodzie z wcześniejszymi doniesieniami dotyczącymi zależności od wieku zmian w funkcji autonomicznego układu nerwowego. Poziom noradrenaliny w osoczu krwi, podobnie jak częstość impulsacji w eferentnych włóknach układu sympatycznego oceniana przy pomocy mikroneurografii, wzrastają z wiekiem (38, 184). Chociaż nie obserwowano zależności od płci różnic w poziomie noradrenaliny w osoczu lub wydalaniu katecholamin z moczem (121), w mikroneurografii mężczyźni wykazują wyższą impulsację sympatyczną do mięśni szkieletowych (121). Różnice pomiędzy płciami w funkcji układu autonomicznego mogą być zależne od poziomu hormonów płciowych: w badaniach u zwierząt wykazano podwyższenie aktywności parasympatycznej po podaniu estrogenów (144), i wzmożenie obwodowej syntezy noradrenaliny pod wpływem testosteronu (59).

Pionizacja ciała powodowała, podobnie jak u innych autorów, podwyższenie częstości akcji serca (43, 100, 115, 124, 125, 148, 151, 180, 186) i obniżenie zmienności całkowitej (18, 43, 115, 124, 125). Odpowiedź ortostatyczna poszczególnych składowych wydaje się zależeć od użytych jednostek, na co zwrócili również uwagę pojedynczy badacze (43, 115). Podczas gdy składowa HF maleje po pionizacji, niezależnie od stosowanych jednostek, składowa LF wyrażona w jednostkach znormalizowanych rośnie, a określona w jednostkach mocy widma pozostaje niezmienną. Wskaźnik LF: HF wykazuje ortostatyczny wzrost. Obserwacje te wykazują, że pionizacja ciała związana jest z obniżeniem modulacji parasympatycznej i wzrostem stymulacji współczulnej. Po przyjęciu pozycji stojącej, dochodzi do przemieszczenia krwi z klatki piersiowej do żył kończyn dolnych i jamy brzusznej, co prowadzi do odruchowej aktywacji układu sympatycznego i hamowania nerwu błędnego, a w efekcie wzrostu obwodowego oporu naczyniowego i napięcia ściany naczyń żylnych oraz do podwyższenia częstości akcji serca (88).

Zmiany ortostatyczne poszczególnych składowych HRV są podobne u obu płci, jednak mniej nasilone u osób starszych, co opisywano również u zdrowych ochotników lub w ogólnej populacji (43, 124, 148, 151, 180, 186).

Wpływ częstości oddechowej i wartości ciśnienia tętniczego

W badanej populacji obserwowaliśmy odwrotną zależność pomiędzy długością odstępu RR a częstością oddechową. Również zmienność całkowita i jej składowe wyrażone w jednostkach mocy widma oraz składowa HF wyrażona w jednostkach znormalizowanych ujemnie korelowały z częstością oddechową. Z kolei składowa LF w jednostkach względnych oraz wskaźnik LF: HF wykazywały dodatnią zależność od częstości oddechowej. Niektórzy badacze stwierdzali ujemną zależność pomiędzy składową HF zmienności rytmu serca a częstością oddechową (1, 6, 28, 43, 97).

Odstęp RR nieznacznie zmniejszał się wraz ze wzrostem wartości skurczowego ciśnienia tętniczego, co obserwowali również inne zespoły badawcze (19, 46, 116). Zależność ta zgodna jest również z obserwacjami Fagarda i wsp. (44), którzy w populacji ogólnej stwierdzili istotną pozytywną zależność pomiędzy częstością akcji serca a wartością skurczowego ciśnienia tętniczego w pomiarach przygodnych. W materiale własnym, wartość skurczowego ciśnienia tętniczego zmierzona tuż przed zapisem EKG korelowała dodatnio ze składową o niskiej częstotliwości wyrażoną w wartościach znormalizowanych, a ujemnie ze zmiennością całkowitą i jej składowymi wyrażonymi w jednostkach mocy widma.

Wpływ czynników stylu życia

Styl życia wykazywał istotny, aczkolwiek słaby wpływ na wartości składowych analizy częstotliwościowej zmienności rytmu serca.

U badanych mężczyzn, wartość składowej HF po pionizacji dodatnio korelowała ze wskaźnikiem masy ciała. Wydaje się, że obserwowany brak obniżenia

składowej HF (czyli aktywności nerwu błędnego) po pionizacji może wskazywać na upośledzenie reaktywności układu autonomicznego u badanych z wyższymi wartościami wskaźnika masy ciała. Na podstawie danych z literatury można stwierdzić, że otyłość jest związana z wyższym napięciem układu sympatycznego (45, 50, 69). Dotychczasowe badania wykazały jedynie niewielki wpływ otyłości na wartości HRV (91).

U kobiet, długość odstępu RR w pozycji stojącej dodatnio korelowała z poziomem wysiłku fizycznego. Podobnie Loimaala i wsp. (101), obserwowali wpływ intensywnego treningu fizycznego jedynie na wartości częstości akcji serca, jednak nie na zmienność rytmu serca.

U badanych osób stwierdzono dodatnią korelację pomiędzy wartością składowej HF, odzwierciedlającej aktywność parasympatyczną) a paleniem tytoniu. Zależność pomiędzy zmiennością całkowitą i składową o niskiej częstotliwości (LF – modulacja sympatyczna) była z kolei negatywna. Podobnych obserwacji dokonały inne grupy badawcze (19, 91, 114). Podczas palenia obserwuje się wzrost częstości akcji serca i ciśnienia tętniczego, związany ze stymulacją układu sympatycznego (187). Natomiast w badaniach epidemiologicznych, w których pomiaru częstości akcji serca i ciśnienia tętniczego dokonywano po kilkugodzinnej przerwie od palenia, palacze wykazywali niższe wartości tych parametrów niż osoby niepalące (11, 113). Zjawisko to może więc być związane z redukcją aktywności układu współczulnego w przerwach pomiędzy wypalaniem papierosami (167) lub też z rozwojem tolerancji (158).

W materiale własnym obserwowano wyższe wartości składowej LF i wskaźnika LF: HF oraz niższe wartości składowej HF u badanych zgłaszających regularne spożywanie napojów zawierających kofeinę. W badaniach eksperymentalnych, podanie kofeiny powoduje blokadę centralnych adrenergicznych receptorów adenozynowych i zwiększa opór naczyniowy, prowadząc do krótkotrwałego wzrostu ciśnienia tętniczego, z wyrównawczym

spadkiem częstości akcji serca (139, 181). W randomizowanym badaniu z grupą kontrolną, Bak i wsp. (7) stwierdzili obniżenie o 6 mmHg skurczowego ciśnienia tętniczego u młodych osób z prawidłowym ciśnieniem tętniczym, którzy powstrzymywali się od spożywania kawy przez 9 tygodni. Meta-analiza (57) kontrolowanych badań klinicznych wykazała, że spożywanie kawy związane jest z wyższymi wartościami ciśnienia skurczowego (+2.4 mmHg) i rozkurczowego (1.2 mmHg).

W badanej grupie regularne (5 g etanolu/dzień) spożywanie alkoholu wpływało dodatnio na wartości składowej HF w pozycji pionowej i ujemnie na wartości zmienności całkowitej i składowej LF, również po pionizacji. Sugeruje to upośledzenie ortostatycznej reaktywności układu autonomicznego u osób regularnie spożywających alkohol. Podobne obserwacje poczyniono w badaniach epidemiologicznych (91).

Zmienność rytmu serca w populacji polskiej.

Uzyskane na podstawie analizowanej populacji przeciętne wartości i zakresy składowych analizy częstotliwościowej zmienności rytmu serca dla osób zdrowych są zbliżone do danych uzyskanych w innych europejskich badaniach epidemiologicznych dla zdrowych ochotników. W literaturze dostępne są dane dla trzech populacji: niemieckiej, fińskiej oraz flamandzkiej (43, 65, 89), liczebność grup badanych wynosi od 250 do 430 osób.

Przeciętna wartość składowej LF wyrażonej w jednostkach znormalizowanych wynosiła w badanym materiale 39.8 ± 5.3 , podczas gdy inni badacze, podają wartości od 30.6 do 67.6 (43, 65, 89). Dla składowej HF, wyrażonej odsetkowo, średnia wartość wynosiła 50.2 ± 16.5 , co również odpowiada wartościom obserwowanym w innych badaniach (26.8 do 53.6) (43, 65, 89). Obliczona przeciętna wartość wskaźnika LF; HF to 0.8, podobnie jak w innych obserwacjach (0.8 do 2.8) (43, 65, 89). Również doniesienia o wartościach HRV w populacji Framingham Heart Study oraz w populacji hińskiej przytaczają podobne

wartości (90, 169). Należy podkreślić, że ogólnie obowiązujące normy dla składowych HRV nadal nie są ustalone (164).

Zmienność rytmu serca w nadciśnieniu tętniczym.

Zmienność rytmu serca w utrwalonym nadciśnieniu tętniczym.

W badanym materiale, w pokoleniu rodziców, stwierdzono u pacjentów z utrwalonym nadciśnieniem tętniczym, w porównaniu do osób z prawidłowymi wartościami ciśnienia tętniczego, obniżenie całkowitej zmienności oraz jej składowych wyrażonych w jednostkach mocy widma, podwyższenie oscylacji LF i obniżenie składowej HF wyrażonych w jednostkach znormalizowanych oraz podwyższenie wskaźnika LF: HF. Najwcześniejsze doniesienia dotyczące zmienności rytmu serca u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym pochodzą z populacji włoskiej. Mancina i wsp. (110) wykorzystywali odchylenie standardowe wszystkich pomiarów częstości akcji serca z określonych przedziałów czasowych jako metodę oceny HRV. Poddając badaniu pacjentów z nadciśnieniem tętniczym łagodnym i ciężkim oraz osoby zdrowe, nie znaleźli różnic pomiędzy tymi 3 grupami w częstości akcji i zmienności rytmu serca, zarówno krótkoterminowej, jak i długoterminowej. Zestawiając rezultaty badań dotyczących czynności układu autonomicznego u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, ocenianej za pomocą analizy częstotliwościowej HRV, zdecydowana większość badaczy wykazała zmniejszenie fluktuacji zależnych od aktywności nerwu błędnego, czyli składowej HF. Zjawisko to obserwowano u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym granicznym (27, 56, 67, 95) i łagodnym (95). Niemniej niektórzy badacze nie potwierdzają wpływu nadciśnienia tętniczego na wartość składowej HF (48, 163, 186). Obserwacje dotyczące składowej LF analizy częstotliwościowej HRV są rozbieżne. Część badaczy opisywała podwyższone wartości składowej LF w spoczynku u osób z nadciśnieniem granicznym (27, 56) i łagodnym (55, 132). Obniżone wartości mocy widma w zakresie LF obserwowali z kolei Radaelli i wsp. (138) w nadciśnieniu

łagodnym i umiarkowanym, podobnie jak Huikuri i wsp. (67) u pacjentów z długo trwającym nadciśnieniem tętniczym. Takalo i wsp. (163) poddali badaniu 2 grupy pacjentów – z nadciśnieniem tętniczym granicznym oraz łagodnym, wyodrębniając z zakresu LF oscylacje zależne od czynności baroreceptorów o średniej częstotliwości (składowa MF). Osoby z nadciśnieniem granicznym wykazywały większą zmienność w zakresie LF i mniejszą wartość składowej MF (163). W niektórych badaniach nie obserwowano wpływu nadciśnienia tętniczego na wartość składowej LF (163).

W analizie HRV w nadciśnieniu tętniczym ważna jest ocena wskaźnika LF: HF, pozwala on bowiem wnioskować o stanie równowagi współczulno-przywspółczulnej. Wzrost wskaźnika LF:HF stwierdzono u osób z nadciśnieniem granicznym i łagodnym (95, 131). Radaelli i wsp. (138) nie obserwowali jednak różnic w wartościach LF: HF między chorymi na nadciśnienie a osobami z prawidłowymi wartościami ciśnienia. Analiza poszczególnych składowych HRV u pacjentów z podwyższonym ciśnieniem tętniczym wskazuje, że nadciśnienie tętnicze prowadzi do zmian w równowadze pomiędzy kontrolą rytmu serca zależną od układu współczulnego i przywspółczulnego. Przedstawione rezultaty pozwalają sądzić, że dla pacjentów z nadciśnieniem tętniczym charakterystyczne jest obniżenie hamowania czynności serca przez nerw błędny i przewaga układu sympatycznego.

Po pionizacji ciała, u pacjentów z utrwalonym nadciśnieniem tętniczym stwierdzono dłuższy odstęp RR, obniżoną zmienność całkowitą i w zakresie poszczególnych składowych wyrażonych w jednostkach mocy widma, a także obniżenie składowej o niskiej częstotliwości (LF), wyrażonej w jednostkach znormalizowanych. Szereg badaczy wykazało, że u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, przy zmianie pozycji ciała z leżącej na stojącą obserwowane u zdrowych osób zmiany wartości wskaźników analizy spektralnej są mniej nasilone lub nie występują (56, 67, 186). Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym wykazują korelujące ze stopniem nadciśnienia upośledzenie autonomicznej odpowiedzi na zmiany pozycji ciała (67). Takalo i wsp. (163) badali wpływ zmian pozycji ciała – od pozycji leżącej, poprzez siedzącą, do stojącej – na zmienność rytmu serca u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym łagodnym, granicznym oraz w grupie normotoników. U

tych ostatnich, w miarę zmiany pozycji ciała w wymienionej kolejności, stopniowo narastała aktywność układu sympatycznego, co widoczne było we wzroście składowej MF (mid frequency) i – w nieco mniejszym nasileniu – składowej LF. Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym wykazywali zmniejszenie narastania składowych MF i LF w kolejnych etapach pionizacji ciała, natomiast nie stwierdzono różnic między grupami w zależnych od pozycji ciała zmianach wartości składowej HF (163). Obserwacje własne i omówione doniesienia (56, 67, 163, 186) wskazują na mniejszą reaktywność układu autonomicznego u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.

Zmienność rytmu serca w nadciśnieniu ‘białego fartucha’.

Osoby z rozpoznaniem nadciśnieniem ‘białego fartucha’ wykazywały w spoczynku, w porównaniu do badanych z prawidłowymi wartościami ciśnienia tętniczego, obniżenie zmienności całkowitej i składowej HF, zarówno wyrażonej w jednostkach bezwzględnych, jak i procentowych. Po pionizacji stwierdzano u nich dłuższy odstęp RR, obniżoną zmienność całkowitą i składową LF. W porównaniu do pacjentów z nadciśnieniem tętniczym utrwalonym, cechowała ich (w obu pozycjach ciała) wyższa zmienność całkowita, wyższa wartość składowych LF i HF wyrażonych w jednostkach bezwzględnych), obniżenie LF w jednostkach znormalizowanych. Dodatkowo, wyłącznie dla pozycji leżącej, wartość znormalizowanej składowej HF była obniżona, a wskaźnik LF: HF podwyższony.

Ponieważ rozpoznanie nadciśnienia ‘białego fartucha’ zależy od przyjętych kryteriów prawidłowych wartości CTK w ABPM, zagadnienie rokowania w u takich pacjentów pozostaje nadal kontrowersyjne. Niektórzy autorzy traktują to zjawisko jako niegroźne (52, 76, 173, 174), podczas gdy inni uważają, że może zwiększać ryzyko sercowo-naczyniowe (92, 179). Brak utrwalonego podwyższenia CTK sugeruje, że szkody narządowe, mogą być głównie zależne od zwiększonej zmienności CTK (126). Powyższona zmienność CTK była już opisywana u pacjentów z nadciśnieniem ‘białego fartucha’ (21, 96). Obserwacje w badanej grupie wskazują na upośledzenie aktywności nerwu błędnego w warunkach

spoczynku u osób z nadciśnieniem ‘białego fartucha’ oraz zmniejszoną odpowiedź współczulną na pionizację ciała. Obserwowane zmiany w aktywności układu autonomicznego były jednak mniej nasilone niż u pacjentów z utrwalonym nadciśnieniem tętniczym. Wartość zmienności rytmu serca u pacjentów z nadciśnieniem ‘białego fartucha’ nie była dotychczas oceniana. Jednak w zgodzie z własnymi obserwacjami pozostają doniesienia Smitha i wsp. (156), którzy za pomocą mikroneurografii wykazali u pacjentów z nadciśnieniem białego fartucha, w porównaniu do normotoników, podwyższenie impulsacji sympatycznej, jednak istotnie mniejsze niż u pacjentów z utrwalonym nadciśnieniem tętniczym.

Wpływ przerostu lewej komory serca na zmienność rytmu serca w nadciśnieniu tętniczym.

Współistnienie przerostu lewej komory serca u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym powodowało większe nasilenie zmian w zakresie obniżenia zmienności całkowitej i jej składowych wyrażonych w jednostkach mocy widma, podwyższenia składowej LF i obniżenia składowej HF wyrażonych w jednostkach znormalizowanych oraz podwyższenia wskaźnika LF: HF. Muiesan i wsp. (117) u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i przerostem lewej komory obserwowali wyższe wartości składowej LF w dzień w porównaniu do pacjentów bez przerostu lewej komory oraz osób z prawidłowym CTK, a także obniżenie mocy widma w zakresie HF. Również Siche i wsp. (150) stwierdzili wyższe wartości składowej LF u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i przerostem lewej komory. Z kolei Petretta i wsp. (128) stwierdzili niższe wartości mocy widma zarówno w zakresie HF, jak i LF u pacjentów z nadciśnieniem i przerostem lewej komory w porównaniu do pacjentów z nadciśnieniem bez przerostu lewej komory i normotoników. Kontynuując badania nad HRV w przeroście lewej komory, Muiesan i wsp. (118) stwierdzili, że regresja masy lewej komory w przebiegu leczenia nadciśnienia prowadziła od odwrócenia niekorzystnych zmian w zakresie składowych HRV.

Upośledzona czynność autonomicznego układu nerwowego w przeroście lewej komory może odpowiadać za wzrost ryzyka nagłej śmierci sercowej osób

(147), dlatego analiza HRV może być przydatna do jego szacowania w tej grupie chorych. Redukcja masy lewej komory, osiągnięta przez długotrwałe i skuteczne leczenie hipotensyjne, idzie w parze z przywróceniem prawidłowej autonomicznej regulacji układu krążenia podczas całej doby (118). Regresja przerostu lewej komory po leczeniu hipotensyjnym jest związana z poprawą prognozy w schorzeniach układu sercowo-naczyniowego (119, 147). Normalizacja HRV i jej składowych, związana z redukcją masy lewej komory, wydaje się ważną obserwacją w kontekście mechanizmów tego zjawiska i możliwych konsekwencji klinicznych.

Wpływ zmienionego profilu dobowego ciśnienia tętniczego na zmienność rytmu serca w nadciśnieniu tętniczym.

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, wykazujących niekorzystnie zmieniony profil dobowy ciśnienia tętniczego – pozbawionych spadku nocnego, stwierdzono również bardziej nasilone zmiany w zakresie obniżenia zmienności całkowitej i jej składowych wyrażonych w jednostkach mocy widma, podwyższenia składowej LF i obniżenia składowej HF wyrażonych w jednostkach znormalizowanych oraz podwyższenia wskaźnika LF: HF.

Osoby z prawidłowymi wartościami ciśnienia, lecz ze zmienionym profilem dobowym, nie wykazywały zmian w wartościach wyjściowych HRV, charakteryzowały się jednak dłuższym odstępem RR i większą mocą widma w zakresie wysokich częstotliwości (HF) po przyjęciu pozycji stojącej.

Inni badacze, oceniając wpływ zjawiska ‘non-dipping’ na zmienność rytmu serca stwierdzali, że u pacjentów bez nocnego spadku ciśnienia wskaźniki HRV są niższe. Co więcej, rytm dobowy zmian mocy widma LF i HF oraz wskaźnika LF: HF jest zatarty w porównaniu z chorymi na nadciśnienie wykazującymi spadek wartości ciśnienia w nocy (63, 87). Petretta i wsp. (129) stwierdzili ponadto dodatnią korelację między nocną redukcją wartości skurczowego ciśnienia tętniczego krwi a nocnym wzrostem składowej HF. Również Kohara i wsp. (86), oceniający HRV u pacjentów powyżej 65 roku życia z nadciśnieniem, stwierdzili że podgrupa badanych, pozbawiona nocnego spadku ciśnienia tętniczego charakteryzowała się

obniżonymi wskaźnikami HRV w ciągu dnia. Wskazuje to na bardziej nasilone uszkodzenie układu autonomicznego u *non-dippers*, zwłaszcza w zakresie dobowych zmian modulacji współczulno-przywspółczulnej. Zmiany te mogłyby wyjaśniać obserwowane nieprawidłowości profilu dobowego ciśnienia tętniczego krwi.

Zmienność rytmu serca u dorosłych potomków pacjentów z nadciśnieniem tętniczym

W pokoleniu potomków obciążenie rodzinne nadciśnieniem prowadziło do skrócenia odstępu RR (przyspieszenia akcji serca) oraz obniżenia składowej o wysokiej częstotliwości (HF) wyrażonej w jednostkach znormalizowanych i podwyższenia wskaźnika LF: HF w spoczynku. Po pionizacji, u młodych dorosłych obciążonych nadciśnieniem tętniczym ze strony rodziców stwierdzono niższe wartości składowej LF wyrażonej w jednostkach znormalizowanych oraz wskaźnika LF: HF. U obciążonych ze strony obojga rodziców po pionizacji obserwowano również wyższe wartości składowej HF.

Niniejsze obserwacje wskazują na upośledzenie funkcji nerwu błędnego w spoczynku oraz na mniejszą reaktywność układu autonomicznego u normotensyjnych dzieci pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Również Pitzalis i wsp. (136) wykazali występowanie krótszego odstępu RR i upośledzenie autonomicznej modulacji częstości akcji serca u osób obciążonych nadciśnieniem ze strony rodziców. Natomiast Piccirillo i wsp. (132) obserwowali u młodych normotoników obciążonych nadciśnieniem ze strony rodziców, podwyższenie wartości składowej LF analizy spektralnej, prowadzące do podwyższenia wskaźnika LF: HF. Kilka badań na dużych populacjach (19, 99, 153), wykazało predykcyjną wartość HRV w zakresie wyosobnienia osób predystynowanych do wystąpienia nadciśnienia tętniczego, nadal jednak toczy się polemika, która ze składowych analizy częstotliwościowej HRV jest w predykcyjna. W polskiej populacji mężczyzn, uczestników programu Pol-Monica (19) wartość rokowniczą wykazano dla obniżenia HF i podwyższenia wskaźnika LF: HF. W innych populacjach, różnorodny rasowo obejmujących materiał predykcyjne znaczenie obserwowano dla

obniżenia LF (stwierdzone we Framingham Heart Study (153), lecz wyłącznie u mężczyzn) oraz dla obniżenia HF i podwyższenia wskaźnika LF: HF (Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study (99)). Analiza zmienności rytmu serca wydaje się być obiecującą metodą diagnostyczną dla określania stopnia zagrożenia rozwojem nadciśnienia tętniczego.

Dziedziczność składowych analizy częstotliwościowej zmienności rytmu serca

W badanej populacji stwierdzono istnienie silnych korelacji wewnątrzrodzinnych – pomiędzy rodzicami a dziećmi oraz w obrębie par rodzeństwa) dla odstępu RR, składowych analizy spektralnej HRV, wyrażonych w jednostkach znormalizowanych oraz dla wskaźnika LF: HF. Najwyższe wartości współczynnika korelacji uzyskano dla składowej HF (aktywność nerwu błędnego) oraz wskaźnika LF: HF (równowaga sympatyczno-parasympatyczna), wysokie dla odstępu RR i niższe dla składowej LF (aktywność sympatyczna).

Również doniesienia o dziedziczności składowych HRV oparta była na badaniach bliźniąt, mimo iż używają odmiennej koncepcji analizy statystycznej, również wykazały istnienie dziedziczności parametrów HRV, głównie długości odstępu RR oraz składowej o wysokiej częstotliwości (HF) (20, 178). W badaniu Framingham Heart Study (152) analizie poddano 517 par rodzeństwa, w średnim wieku 45 lat, wykazując istnienie silnych korelacji dla wskaźnika LF: HF, częstości akcji serca, składowej HF oraz składowej LF. Podobnie, w materiale Kibbutzim Family Study (154) stwierdzono istotne korelacje pomiędzy rodzicami i dziećmi (346 par) oraz w obrębie dorosłych par rodzeństwa (127 par) dla aktywności parasympatycznej.

Podkreślić jednak należy, że interpretacja i porównanie wyników badań dotyczących zmienności rytmu serca jest utrudnione poprzez wykorzystanie różnych strategii metodologicznych (134). Niektórzy autorzy stosowali 24-godzinną rejestrację elektrokardiogramu, pozostali wykorzystywali krótkotrwałą rejestrację w

standaryzowanych warunkach laboratoryjnych. Analiza spektralna (PSA) zmienności rytmu serca opierała się na modelu autoregresywnym lub też wykorzystywała szybką transformatę Fouriera. Dodatkowo, stosowane były odmienne granice zakresów poszczególnych składowych analizy częstotliwościowej HRV. Wartości składowych wyrażane są albo w jednostkach bezwzględnych (jednostkach mocy widma), albo też w jednostkach znormalizowanych .

Podsumowując, analiza zmienności rytmu serca wydaje się być użyteczną, nieinwazyjną metodą oceny czynności układu autonomicznego, jedynie w niewielkim stopniu podlegającą wpływom czynników stylu życia. Interpretacja parametrów analizy częstotliwościowej zależy w dużym stopniu od zastosowanych jednostek, ponieważ szczególnie w przypadku składowej o niskiej częstotliwości (LF) otrzymane wyniki analizy mogą prowadzić do odmiennych wniosków.

Na podstawie wykonanego badania można stwierdzić, że wystąpienie nadciśnienia tętniczego wiąże się z upośledzeniem czynności autonomicznego układu nerwowego, i to nie tylko w zakresie układu sympatycznego, lecz w dużym stopniu także aktywności nerwu błędnego, z następowym przesunięciem równowagi współczulno-przywspółczulnej w kierunku układu sympatycznego. Również nadciśnienie białego fartucha związane jest z podobnymi zmianami w autonomicznej regulacji układu krążenia, choć mniej nasilonymi, co sugeruje, że zaburzenia w zakresie równowagi współczulno-wagalnej u tych pacjentów mogą odpowiadać za ewentualne gorsze rokowanie sercowo-naczyniowe w tej grupie chorych. Ponieważ przy współistnieniu przerostu lewej komory mięśnia sercowego i zatarciu profilu dobowego ciśnienia tętniczego obserwowano większe nasilenie zmian w zakresie HRV, wydaje się, że włączenie odpowiedniej farmakoterapii, odwracającej te zmiany może również prowadzić do poprawy we wskaźnikach HRV i tym samym zmniejszenia śmiertelności sercowo –naczyniowej u tych pacjentów.

Upośledzenie aktywności i reaktywności autonomicznego układu nerwowego stwierdzone u potomków pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, oraz wysoki stopień dziedziczności składowych HRV sugerują również, że analiza częstotliwościowa

zmiennosci rytmu serca mogłaby być przydatnym wskaźnikiem prognostycznym rozwoju nadciśnienia tętniczego.

Wnioski

1. Wartość składowych analizy częstotliwościowej zmienności rytmu serca w populacji polskiej jest zbliżona do obserwowanej w innych populacjach. Wiek, płeć i pozycja ciała wykazują niezależny i istotny wpływ na zmienność rytmu serca i powinny być rutynowo uwzględniane w analizie HRV. Czynniki stylu życia mają niewielki wpływ na parametry zmienności rytmu serca.
2. Osoby z nadciśnieniem tętniczym wykazują podwyższenie spoczynkowej aktywności układu współczulnego i obniżenie modulacji przywspółczulnej oraz zmniejszenie reaktywności ortostatycznej układu współczulnego. Zmiany te występują zarówno u chorych z utrwalonym nadciśnieniem tętniczym jak i z nadciśnieniem 'białego fartucha'. Przerost lewej komory serca i obecność zmienionego profilu dobowego ciśnienia krwi współlistnieje z nasilonymi zmianami w składowych zmienności rytmu serca.
3. Potomkowie pacjentów z nadciśnieniem tętniczym charakteryzujący się prawidłowym ciśnieniem tętniczym, wykazują zmienioną aktywność autonomicznego układu nerwowego z obniżeniem modulacji wagalnej i przesunięciem równowagi współczulno-przywspółczulnej w kierunku układu sympatycznego. Wskazuje to, że zmiany w autonomicznej regulacji układu krążenia wyprzedzają wystąpienie nadciśnienia tętniczego.
4. Aktywność układu autonomicznego jest dziedziczna, szczególnie w zakresie aktywności nerwu błędnego i równowagi współczulno-wagalnej.

Streszczenie pracy

Autonomiczną kontrolę układu sercowo-naczyniowego możemy oceniać analizując zmienność rytmu serca (HRV). O aktywności przywspółczulnej wnioskujemy w oparciu o HF (*high frequency*), a o aktywności współczulnej z LF (*low frequency*), ponadto oznaczając wskaźnik równowagi współczulno-przywspółczulnej (LF: HF).

Celem pracy było określenie zakresu prawidłowych wartości HRV w polskiej populacji oraz ocena wpływu czynników demograficznych (wiek, płeć), antropometrycznych (wskaźnik masy ciała) i stylu życia (palenie tytoniu, spożywanie alkoholu i/lub kofeiny) na wartości parametrów HRV. Zmienność rytmu serca oceniano u chorych z nadciśnieniem tętniczym oraz ich potomków, ze zwróceniem uwagi na dziedziczność czynności autonomicznego układu nerwowego.

Badaniu poddano 326 osób, należących do 86 rodzin nuklearnych (rodzice i dzieci), wszyscy w wieku 18-60 lat. Z analiz dotyczących HRV wykluczono 28 pacjentów z: zawałem mięśnia sercowego w wywiadzie, cukrzycą i/lub przyjmujących leki sympatykolityczne oraz 7 pacjentów, u których analiza HRV była niemożliwa z powodu zaburzeń rytmu serca. Analizą statystyczną objęto więc grupę 291 osób.

Za pomocą standaryzowanego kwestionariusza zebrano wywiady indywidualne, wywiady rodzinne oraz istotne informacje o stylu życia. Pomiar ciśnienia tętniczego krwi (CTK) przeprowadzono podczas trzech oddzielnych wizyt, pięciokrotnie w trakcie każdej wizyty. 24-godzinne automatyczne monitorowanie CTK wykonano przy pomocy aparatu SpaceLab 90207, z częstością pomiarów co 15 minut w dzień i co 30 minut w nocy. Nadciśnienie 'białego fartucha' rozpoznawano jeżeli CTK w pomiarach tradycyjnych $\geq 140/90$ mmHg, przy wartości ciśnienia z pomiarów ABPM w okresie dnia $< 135/85$ mmHg. Prawidłowy profil dobowy CTK przyjmowano jako obecność co najmniej 10% nocnego spadku CTK skurczowego i rozkurczowego w porównaniu do wartości z okresu dnia. Badanie echokardiograficzne M-mode i 2D dla oceny morfologii lewej komory serca wykonane zostało przy pomocy aparatu Hewlett-Packard Sonos 2000. Analizę spektralną HRV przeprowadzono na podstawie 30-minutowego zapisu EKG: 15

minut w pozycji leżącej, 15 minut w pozycji stojącej pacjenta, za pomocą szybkiej transformaty Fouriera (FFT), uzyskując składową LF (0.04-0.15 Hz) oraz składową HF (0.15-0.40 Hz). Obliczano również wskaźnik LF:HF.

W badanej populacji płeć, wiek i pozycja ciała były niezależnymi i istotnymi ($p < 0.001$) czynnikami wpływającymi na wartość składowych analizy spektralnej HRV. Elementy stylu życia (tytoń, alkohol, kofeina) wykazywały istotny, choć słaby ($p < 0.05$) wpływ na wartości składowych analizy częstotliwościowej HRV.

W pokoleniu rodziców, u pacjentów z utrwalonym nadciśnieniem tętniczym, w porównaniu do osób z prawidłowymi wartościami CTK, stwierdzono obniżenie całkowitej zmienności (1023 vs 2570, $p < 0.001$), podwyższenie oscylacji LF (50.0 ± 2.6 vs 42.4 ± 1.3 , $p < 0.05$) i obniżenie składowej HF (37.3 ± 3.0 vs 47.7 ± 1.4 , $p < 0.01$) oraz podwyższenie wskaźnika LF: HF (1.40 ± 1.15 vs 0.90 ± 1.07 , $p < 0.01$). Po pionizacji ciała, stwierdzono u tych osób dłuższy odstęp RR (781 ± 18 vs 726 ± 9 , $p < 0.01$), obniżoną zmienność całkowitą (759 vs 1445, $p < 0.001$), a także obniżenie składowej LF (60.3 ± 2.4 vs 66.7 ± 1.2 , $p < 0.05$).

Badane osoby z nadciśnieniem 'białego fartucha' wykazywały w spoczynku, w porównaniu do badanych z prawidłowym CTK, obniżenie zmienności całkowitej (1905 vs 2570, $p < 0.05$) i składowej HF (41.1 ± 3.8 vs 47.4 ± 1.4 , $p < 0.05$).

Współistnienie przerostu lewej komory serca u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym wiązało się z większym nasileniem zmian w postaci obniżenia zmienności całkowitej (1738 vs 2692, $p < 0.05$), podwyższenia składowej LF (46.3 ± 3.1 vs 40.9 ± 1.1 , $p < 0.05$) i obniżenia składowej HF (41.1 ± 3.0 vs 49.0 ± 1.2 , $p < 0.01$) oraz podwyższenia wskaźnika LF: HF (1.25 ± 1.18 vs 0.84 ± 1.06 , $p < 0.01$).

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, wykazujących zmieniony profil dobowy CTK stwierdzono również bardziej nasilone zmiany w zakresie obniżenia zmienności całkowitej (891 vs 2630 ms^2 , $p < 0.001$), podwyższenia składowej LF (52.3 ± 4.6 vs 41.1 ± 1.1 , $p < 0.01$) i obniżenia składowej HF (35.2 ± 5.3 vs 48.8 ± 1.3 , $p < 0.05$) oraz podwyższenia wskaźnika LF: HF (1.58 ± 1.28 vs 0.85 ± 1.06 ; $p < 0.05$).

W pokoleniu potomków obciążenie rodzinne nadciśnieniem prowadziło do skrócenia odstępu RR (907 ± 21 vs 954 ± 14 ms, $p < 0.05$) oraz obniżenia składowej

HF (42.3 ± 2.8 vs 54.7 ± 1.7 , $p < 0.05$) i podwyższenia wskaźnika LF: HF w spoczynku (0.93 ± 1.14 vs 0.65 ± 1.08 , $p < 0.05$). Po pionizacji, u młodych dorosłych obciążonych nadciśnieniem tętniczym ze strony rodziców stwierdzono niższe wartości składowej LF (58.0 ± 2.4 vs 65.7 ± 1.5 , $p < 0.05$) oraz wskaźnika LF: HF (2.67 ± 1.16 vs 3.38 ± 1.10 , $p < 0.05$). U obciążonych ze strony obojga rodziców po pionizacji obserwowano dodatkowo wyższe wartości składowej HF (26.0 ± 2.4 vs 21.0 ± 1.5 , $p < 0.05$).

W badanej populacji stwierdzono istnienie silnych korelacji wewnątrzrodzinnych – pomiędzy rodzicami a dziećmi oraz w obrębie par rodzeństwa - dla odstępów RR, składowych analizy spektralnej HRV, wyrażonych w jednostkach znormalizowanych oraz dla wskaźnika LF: HF. Najwyższe wartości współczynnika korelacji uzyskano dla składowej HF (rodzic-dziecko: $r = 0.42$, $p < 0.001$; pary rodzeństwa: $r = 0.49$, $p < 0.001$) oraz dla wskaźnika LF: HF (rodzic-dziecko: $r = 0.44$, $p < 0.001$; pary rodzeństwa: $r = 0.48$, $p < 0.001$), wysokie dla odstępów RR (rodzic-dziecko: $r = 0.21$, $p < 0.01$; pary rodzeństwa: $r = 0.22$, $p < 0.001$) i niższe dla składowej LF (rodzic-dziecko: $r = 0.18$, $p < 0.01$; pary rodzeństwa: $r = 0.23$; $p < 0.01$).

U pacjentów z utrwalonym nadciśnieniem tętniczym, a także z nadciśnieniem 'białego fartucha', wykazano zmiany w autonomicznej regulacji układu krążenia, z przesunięciem równowagi współczulno-przywspółczulnej w kierunku przewagi układu sympatycznego. Obecność przerostu lewej komory serca i brak nocnego spadku ciśnienia tętniczego nasilają zmiany w HRV. Upośledzenie aktywności i reaktywności autonomicznego układu nerwowego stwierdzono już u normotensyjnych potomków osób z nadciśnieniem tętniczym, co sugeruje, że zmiany w autonomicznej kontroli układu krążenia wyprzedzają wystąpienie nadciśnienia. Aktywność układu autonomicznego jest dziedziczna, szczególnie w zakresie oscylacji zależnych od nerwu błędnego oraz równowagi współczulno-przywspółczulnej.

Spis rycin i tabel

	Strona
Rycina 1. Protokół zapisu EKG do analizy częstotliwościowej zmienności rytmu serca.	23
Rycina 2. Wpływ pozycji ciała, płci i wieku na odstęp RR.	38
Rycina 3. Wpływ pozycji ciała, płci i wieku na całkowitą zmienność rytmu serca oraz na składową o bardzo niskiej częstotliwości (VLF).	39
Rycina 4. Wpływ pozycji ciała, płci i wieku na składową o niskiej (LF) i wysokiej (HF) częstotliwości (jednostki mocy widma).	40
Rycina 5. Wpływ pozycji ciała, płci i wieku na składową o niskiej (LF) i wysokiej (HF) częstotliwości (jednostki znormalizowane).	41
Rycina 6. Wpływ pozycji ciała, płci i wieku na wskaźnik LF: HF.	42
Rycina 7. Wartości składowych zmienności rytmu serca u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym utrwalonym oraz z nadciśnieniem 'białego fartucha'.	49
Rycina 8. Wartości składowych zmienności rytmu serca u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i przerostem mięśnia lewej komory serca.	51
Rycina 9. Wartości składowych zmienności rytmu serca u potomków pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.	55
Tabela 1. Charakterystyka kliniczna i czynniki stylu życia w badanej populacji.	31
Tabela 2. Wyniki badań specjalistycznych w badanej populacji.	32
Tabela 3. Wartości parametrów analizy częstotliwościowej zmienności rytmu serca, z podziałem na grupy pokoleniowe i płeć.	33
Tabela 4. Wartości zmienności rytmu serca w pozycji leżącej.	35
Tabela 5. Wartości zmienności rytmu serca w pozycji stojącej.	36

Tabela 6.	Proporcje zmienności parametrów zmienności rytmu serca w obrębie badanej populacji, zależne od płci i wieku, fizjologicznych warunków badania oraz od czynników stylu życia.	46
Tabela 7.	Wartości parametrów analizy częstotliwościowej zmienności rytmu serca u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i zmienionym profilem dobowym ciśnienia.	53
Tabela 8.	Współczynniki korelacji pomiędzy składowymi analizy częstotliwościowej zmienności rytmu serca w obrębie par krewnych.	57

Piśmiennictwo

- (1) Aguirre A, Wodicka GR, Maayan C, Shannon DC. Interaction between respiratory and RR interval oscillations at low frequencies. *J Auton Nerv Syst* 1990; 29:241-246.
- (2) Akselrod S, Gordon D, Madwed JB, Snidman NC, Shannon DC, Cohen RJ. Hemodynamic regulation: investigation by spectral analysis. *Am J Physiol* 1985; 249:H867-H875.
- (3) Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, Shannon DC, Barger AC, Cohen RJ. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat to beat cardiovascular control. *Science* 1981; 213:220-222.
- (4) Anderson EA, Sinkey CA, Lawton WJ, Mark AL. Elevated sympathetic nerve activity in borderline hypertensive humans. Evidence from direct intraneural recordings. *Hypertension* 1989; 14:177-183.
- (5) Appel ML, Berger RD, Saul JP, Smith JM, Cohen RJ. Beat to beat variability in cardiovascular variables: noise or music? *J Am Coll Cardiol* 1989; 14:1139-1148.
- (6) Badra LJ, Cooke WH, Hoag JB, Crossman AA, Kuusela TA. Respiratory modulation of human autonomic rhythms. *Am J Physiol* 2001; 280:H2674-H2688.
- (7) Bak AAA, Grobbee DE. A randomized study on coffee and blood pressure. *J Hum Hypertens* 1990; 4:259-264.
- (8) Bao W, Srinivasan SR, Wattigney WA. The relation of parental cardiovascular disease to risk factors in children and young adults. The Bogalusa Heart Study. *Circulation* 1995; 91:365-369.

- (9) Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock JE, Erbaugh JK. An Inventory for measuring depression. *Arch Gen Psych* 1961; 4:561-571.
- (10) Bellavere F, Balzani I, De Masi G, Carraro M, Carezza P, Cobelli C, Thomaseth K. Power spectral analysis of heart rate variation improves assessment of diabetic cardiac autonomic neuropathy. *Diabetes* 1992; 41:633-640.
- (11) Benowitz NL, Sharp DS. Inverse relation between serum cotinine concentration and blood pressure in cigarette smokers. *Circulation* 1989; 80:1309-1312.
- (12) Bernard C. Influence du grand sympathique sur la sensibilité et sur la calorification. *Compte Rendu Soc Biol (Paris)* 1851; 3:163-183.
- (13) Bieniaszewski L. Fizjologiczne mechanizmy kontroli częstości akcji serca. W: Piotrowicz R, red. *Zmienność rytmu serca*. Gdańsk: Via Medica, 1995: 5-13.
- (14) Bigger JT, Fleiss JL, Rolnitzky LM, Steinman RC. Frequency domain measures of heart period variability to assess risk late after myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1993; 21:729-736.
- (15) Bigger JT, Fleiss JL, Rolnitzky LM, Steinman RC. The ability of several short-term measures of RR variability to predict mortality after myocardial infarction. *Circulation* 1993; 88:927-934.
- (16) Bigger JT, Fleiss JL, Steinman RC, Rolnitzky LM, Schneider WJ, Stein PK. RR variability in healthy, middle-aged persons compared with patients with chronic coronary heart disease or recent acute myocardial infarction. *Circulation* 1995; 91:1936-1943.

- (17) Bohm R, van Boak M, van Hooff M, Moy J, Rahn KH. Salivary flow in borderline hypertension. *Klin Wochenschr* 1985; 63(suppl 3):154-156.
- (18) Brguljan J, Fagard R, Macor F, Amery A. The sympathetic response to different orthostatic challenges and its daytime variation, assessed by power spectral analysis of heart rate. *J Hypertens* 1993; 11(Suppl. 5):S150-S151.
- (19) Broda G. Zmienność rytmu serca w populacji generalnej mężczyzn: charakterystyka, determinanty oraz wartość prognostyczna. Warszawa: Instytut Kardiologii, 2002.
- (20) Busjahn A, Voss A, Knoblauch H, Knoblauch M, Jeschke E, Wessel N, Bohlender J, McCarron J, Faulhaber H-D, Schuster H, Dietz R, Luft FC. Angiotensin-converting enzyme and angiotensinogen gene polymorphisms and heart rate variability in twins. *Am J Cardiol* 1998; 81:755-760.
- (21) Cavallini MC, Roman MJ, Pickering TG, Schwartz JE, Pini R, Devereux RB. Is white coat hypertension associated with arterial disease or left ventricular hypertrophy? *Hypertension* 1995; 26:413-419.
- (22) Czarkowski M, Chojnowski K, Osikowska-Loksztejn M, Chodakowska J. Ciśnienie tętnicze u młodych mężczyzn obarczonych rodzinnym występowaniem pierwotnego nadciśnienia tętniczego - pomiary tradycyjne i automatyczne pomiary całodobowe. *Polski Tyg Lek* 1994; 49:221-224.
- (23) Czarnecka D, Kawecka-Jaszcz K. Udział czynników genetycznych i środowiskowych w determinacji podwyższonego ciśnienia tętniczego krwi. *Przegl Lek* 1987; 44:621-625.
- (24) Dąbrowska B. Zmienność rytmu serca: nowe spojrzenie na rolę aktywności układu autonomicznego serca w różnych stanach klinicznych. W: Piotrowicz R, red. Zmienność rytmu serca. Gdańsk: Via Medica, 1995: 81-97.

- (25) Dąbrowski A. Heart rate variability. Co to jest? Dlaczego ważne? *Kardiol Pol* 1994; 40:41-43.
- (26) Dąbrowski A, Piotrowicz R. Dobowa zmienność rytmu serca u chorych z nietrwiałym częstoskurczem komorowym. *ESS* 1995; 2:180-185.
- (27) Dassi S, Balsama M, Guzzetti S. Twenty-four hour power spectral analysis of heart rate variability and of arterial pressure in normotensive and hypertensive subjects. *J Hypertens* 1991; 9(suppl. 6):S72-S73.
- (28) De Meersman RE, Reisman SS, Daum M, Zorowitz R, Leifer M, Findley T. Influence of respiration on metabolic, hemodynamic, psychometric, and R-R interval power spectral parameters. *Am J Physiol* 1995; 269:H1437-H1440.
- (29) Devereux R, Lutas EM, Casale PN, Kligfield P, Eisenberg RR, Hammond IW, Miller DH, Reis G, Alderman MH, Laragh JH. Standardization of M-mode echocardiographic left ventricular anatomic measurements. *J Am Coll Cardiol* 1984; 4:1222-1230.
- (30) Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, Gottlieb GJ, Campo E, Sachs I, Reichek N. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol* 1986; 57:450-458.
- (31) DiBona GF. Peripheral and central interconnections between the renin-angiotensin system and the renal sympathetic nerves in control of renal function. *Ann N Y Acad Sci* 2001; 940:395-406.
- (32) DiBona GF. Neural control of the kidney. Past, present, and future. *Hypertension* 2003; 41:621-624.
- (33) Eich RH, Peters RJ, Cuddy RP, Smulyan H, Lyons RH. The hemodynamics in labile hypertension. *Am Heart J* 1962; 63:188-195.

- (34) Elliot TR. The action of adrenaline. *J Physiol (London)* 1905; 32:401-467.
- (35) Esler M, Jennings G, Biviano B, Lambert G, Hasking G. Mechanism of elevated plasma noradrenaline in the course of essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1986; 8(suppl 5):S39-S43.
- (36) Esler M, Jennings G, Lambert G. Noradrenaline release and the pathophysiology of primary human hypertension. *J Hypertens* 1989; 2:140S-146S.
- (37) Esler M, Julius S, Zweifler A, Randall O, Harburg E, Gardiner H, DeQuattro V. Mild high-renin essential hypertension. Neurogenic human hypertension? *N Engl J Med* 1977; 296:405-411.
- (38) Esler M, Skews H, Leonard P, Jackman G, Bobik A, Korner P. Age dependence of noradrenaline kinetics in normal subjects. *Clin Sci* 1981; 60:217-219.
- (39) Ewing DJ. Heart rate variability: an important new risk factor in patients following myocardial infarction. *Clin Cardiol* 1991; 14:683-685.
- (40) Ewing DJ, Martin CN, Young RJ, Clarke BF. The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years' experience in diabetes. *Diabetes Care* 1985; 8:491-498.
- (41) Ewing DJ, Neilson JMM, Shapiro JA, Reid W. Twenty four hour heart rate variability: effects of posture, sleep and time of day in healthy controls and comparison with bedside tests of autonomic function in diabetic patients. *Br Heart J* 1991; 65:239-244.
- (42) Fagard R, Thijs L, Amery A. Age and the hemodynamic response to posture and to exercise. *Am J Ger Cardiol* 1993; 2:23-40.

- (43) Fagard RH, Pardaens K, Staessen JA. Influence of demographic, antropometric and lifestyle characteristics on heart rate and its variability in the population. *J Hypertens* 1999; 17:1589-1599.
- (44) Fagard RH, Pardaens K, Staessen JA. Relationship of heart rate and heart rate variability with conventional and ambulatory blood pressure in the population. *J Hypertens* 2001; 19:389-397.
- (45) Ferrieres J, Ruidavets JB. Association between resting heart rate and hypertension treatment in a general population. *Am J Hypertens* 1999; 12:628-631.
- (46) Fogari R, Zoppi A, Marasi G, Preti P, Mugellini A, Vanasia A, Lusardi P. The epidemiology of resting heart rate in male working population: association with blood pressure, age, smoking habits and other cardiovascular risk factors. *J Cardiovasc Risk* 1997; 4:209-213.
- (47) Frohlich ED, Kozul VJ, Tarazi RC, Duston HP. Physiological comparison of labile and essential hypertension. *Circ Res* 1970; 26(suppl 1):55-69.
- (48) Furlan R, Guzzetti S, Crivellaro W. Continuous 24-hour assessment of the neural regulation of systemic arterial pressure and RR variabilities in ambulant subjects. *Circulation* 1990; 81:537-547.
- (49) Garrison RJ, Kannel WB, Stokes JI. Incidence and precorsurs of hypertension in young adults. *Prev Med* 1987; 16:235-251.
- (50) Gillum RF. The epidemiology of resting heart rate in a national sample of men and women: associations with hypertension, coronary artery disease, blood pressure and other cardiovascular risk factors. *Am Heart J* 1988; 116:163-174.

- (51) Goldstein DS. Plasma catecholamines and essential hypertension. An analytical review. *Hypertension* 1983; 5:86-99.
- (52) Gosse P, Promax H, Durandet P, Clementy J. White coat hypertension: no harm for the heart. *Hypertension* 1993; 22:766-770.
- (53) Grupa Robocza Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (Sznajderman M., Kawecka-Jaszcz K., Rynkiewicz A., Łapiński M., Kabat M.) 24-godzinne monitorowanie ciśnienia tętniczego – stan obecny i perspektywy. *Pol Arch Med Wewn* 1993; 89: 251-254.
- (54) Guidelines Subcommittee. 1999 World Health Organization - International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. *J Hypertens* 1999; 17:151-183.
- (55) Guzzetti S, Dassi S, Pecis M. Altered pattern of circadian neural control of heart period in mild hypertension. *J Hypertens* 1991; 9:831-838.
- (56) Guzzetti S, Piccaluga E, Casati R, Cerutti S, Lombardi F, Pagani M. Sympathetic predominance in essential hypertension: a study employing spectral analysis of heart rate variability. *J Hypertens* 1988; 6:711-717.
- (57) Ha Jee S, He J, Whelton PK, Suh I, Klag MJ. The effect of chronic coffee drinking on blood pressure. A meta-analysis of controlled clinical trials. *Hypertension* 1999; 33:647-652.
- (58) Haed GA. Cardiac baroreflexes and hypertension. *Clin Exp Pharm Physiol* 1994; 21:791-802.
- (59) Hamill RW, Earley CJ, Guernsey LA. Hormonal regulation of adult sympathetic neurons: the effects of castration on tyrosine hydroxylase activity. *Brain Res* 1984; 299:331-337.

- (60) Hayano J, Sakakibara Y, Yamada A, Yamada M, Mukai S, Fujinami T, Yokoyama K, Watanabe Y, Takata K. Accuracy of assessment of cardiac vagal tone by heart rate variability in normal subjects. *Am J Cardiol* 1991; 67:199-204.
- (61) Herd JA, Morse WH, Kelleher RT, Jones LG. Arterial hypertension in the spinal monkey during behavioural experiments. *Am J Physiol* 1969; 217:24-29.
- (62) Hirsh JA, Bishop B. Respiratory sinus arrhythmia in humans: how breathing pattern modulates heart rate. *Am J Physiol* 1981; 241:H620-H629.
- (63) Hojo Y, Noma S, Ohki T, Nakajima H, Satoh Y. Autonomic nervous system activity in essential hypertension: a comparison between dippers and non-dippers. *J Hum Hypertens* 1997; 11:665-671.
- (64) Hon EH, Lee ST. Electronic evaluations of the fetal heart rate patterns preceding fetal death: further observations. *Am J Obstet Gynecol* 1965; 87:814-826.
- (65) Huikuri HV, Pikkujämsä SM, Airaksinen KEJ, Ikäheimo MJ, Rantala AO, Kauma H. Sex-related differences in autonomic modulation of heart rate in middle-aged subjects. *Circulation* 1996; 94:122-125.
- (66) Huikuri HV, Valkama JO, Airaksinen KEJ, Seppänen T, Kessler KM, Takkunen JT, Myeberg RJ. Frequency domain measures of heart rate variability before the onset of nonsustained and sustained ventricular tachycardia in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1993; 87:1220-1228.
- (67) Huikuri HV, Ylitalo A, Pikkujämsä SM. Heart rate variability in systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1996; 77:1073-1077.

- (68) Jensen-Urstad K, Storck N, Bouvier F, Ericson M, Lindblad E, Jensen-Urstad M. Heart rate variability in healthy subjects is related to age and gender. *Acta Physiol Scand* 1997; 160:235-241.
- (69) Jiang X, Srinivasan SR, Urbina E, Berenson GS. Hyperdynamic circulation and cardiovascular risk in children and adolescents. The Bogalusa Heart Study. *Circulation* 1995; 91:1101-1106.
- (70) Jobs K, Januszewicz P, Wszyńska T. Historia naturalna nadciśnienia tętniczego granicznego u młodzieży w wieku 14 lat na podstawie 4-letniej obserwacji. *Przegl Lek* 1991; 48:503-507.
- (71) Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The sixth report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med* 1997; 157:2413-2446.
- (72) Julius S. Interaction between renin and the autonomic nervous system in hypertension. *Am Heart J* 1988; 116:611-616.
- (73) Julius S. Effect of sympathetic overactivity on cardiovascular prognosis in hypertension. *Eur Heart J* 1998; 19(suppl F):F14-F18.
- (74) Julius S, Jamerson K, Mejia A, Krause L, Schork N, Jones K. The association of borderline hypertension with target organ changes and higher coronary risk. Tecumseh Blood Pressure Study. *JAMA* 1990; 264:354-358.
- (75) Julius S, Krause L, Schork N, Mejia A, Jones K, van de Ven C, Johnson E, Sekkarie MA, Kjeldsen SE, Petrin J, Schmoeder R, Gupta R, Ferraro J, Nazzaro P, Weissfeld J. Hyperkinetic borderline hypertension in Tecumseh, Michigan. *J Hypertens* 1991; 9:77-84.

- (76) Julius S, Mejia A, Jones K, Krause L, Schork N, van de Ven C, Johnson E, Petrin J, Sekkarie MA, Kjeldsen SE, Schmouder R, Gupta R, Ferraro J, Nazzaro P, Weissfeld J. 'White coat' versus 'sustained' borderline hypertension in Tecumseh, Michigan. *Hypertension* 1990; 16:617-623.
- (77) Julius S, Nesbitt S. Sympathetic overactivity in hypertension. A moving target. *J Hypertens* 1996; 9:113S-120S.
- (78) Julius S, Palatini P, Nesbitt S. Tachycardia: an important determinant of coronary risk in hypertension. *J Hypertens* 1998; 16(suppl 1):S9-S15.
- (79) Julius S, Pascual AV, London R. Role of parasympathetic inhibition in the hyperkinetic type of borderline hypertension. *Circulation* 1971; 44:413-418.
- (80) Jung J, Heisel A, Tscholl D, Fries R, Schieffer H, Özbek C. Assessment of heart rate variability by using different commercially available systems. *Am J Cardiol* 1996; 49:118-120.
- (81) Kawecka-Jaszcz K. European Project on Genes in Hypertension (EPOGH) - informacja o programie. *Nadciśnienie Tętnicze* 2000; 4:221-223.
- (82) Kawecka-Jaszcz K. Badanie EPOGH - European Project on Genes in Hypertension. *Nadciśnienie Tętnicze* 2002; Supl A:A43-A45.
- (83) Kienzle MG, Ferguson DW, Birkett CL, Myers GA, Berg WL, Mariano DJ. Clinical hemodynamic and sympathetic neural correlates of heart rate variability in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1992; 69:482-485.
- (84) Kingwell BA, Thompson JM, Kaye DM, McPherson GA, Jennings GL, Esler M. Heart rate spectral analysis, cardiac norepinephrine spillover and muscle sympathetic nerve activity during human sympathetic nervous activation and failure. *Circulation* 1994; 90:234-240.

- (85) Kleinbaum DG, Kupper LL, Muller KE. The correlation coefficient and straight-line regression analysis. Applied regression analysis and other multivariable methods. Boston (Mass): PWS-KENT Publishing Company, 1988: 86-94.
- (86) Kohara K, Igase M, Maguchi M, Fukuoka T, Kitami Y, Hiwada K. Autonomic nervous function in essential hypertension in the elderly. Evaluation by power spectral analysis of heart rate variability. *Am J Hypertens* 1996; 9:1084-1089.
- (87) Kohara K, Nishida W, Maguchi M, Hiwada K. Autonomic nervous function in non-dipper essential hypertensive subjects. Evaluation by power spectral analysis of heart rate variability. *Hypertension* 1995; 26:808-814.
- (88) Korner P. Integrative cardiovascular control. *Physiol Rev* 1971; 51:312-367.
- (89) Kuch B, Hense HW, Sinnreich R, Kark JD, von Eckardstein A, Sapoznikov D. Determinants of short-period heart rate variability in the general population. *Cardiology* 2001; 95:131-138.
- (90) Kuo TBJ, Lin T, Yang CCH, Li C-L, Chen C-F, Chou P. Effect of aging on gender differences in neural control of heart rate. *Am J Physiol* 1999; 277:H2233-H2239.
- (91) Kupari M, Virolainen J, Koskinen P, Tikkanen MJ. Short-term heart rate variability and factors modifying the risk of coronary artery disease in a population sample. *Am J Cardiol* 1993; 72:897-903.
- (92) Kuwajima I, Suzuki Y, Fujisawa A, Kuramoto K. Is white coat hypertension innocent? Structure and function of the heart in the elderly. *Hypertension* 1993; 22:826-831.

- (93) Kuznetsova T, Staessen JA, Kawecka-Jaszcz K, Babeanu S, Casiglia E, Filipovsky J, Nachev C, Nikitin Y, Peleska J, O'Brien E, on behalf of the EPOGH Investigators. Quality control of the blood pressure phenotype in the European Project on Genes in Hypertension. *Blood Press Monit* 2002; 7:215-224.
- (94) Laitinen T, Hartikainen J, Vanninen E, Nishanen L, Geelen G, Länsimies E. Age and gender dependency of baroreflex sensitivity in healthy subjects. *J Appl Physiol* 1998; 84:576-583.
- (95) Langewitz W, Rüdell H, Schächinger H. Reduced parasympathetic cardiac control in patients with hypertension at rest and under mental stress. *Am Heart J* 1994; 127:122-128.
- (96) Lantelme P, Gessek J, Milon H, Gayet C, Buttard P, Karam C. Cardiac damages are associated with a greater daytime blood pressure and an enhanced blood pressure variability in white coat hypertensive subjects. *Eur Heart J* 1996; 27:295-301.
- (97) Laude D, Weise F, Girard A, ELghozi JL. Spectral analysis of systolic blood pressure and heart rate oscillations related to respiration. *Clin Exp Pharm Physiol* 1995; 22:352-357.
- (98) Liao D, Barnes RW, Chambless LE, Simpson RJ, Sorlie P, Heiss G, for the ARIC Investigators. Age, race and sex differences in autonomic cardiac function measured by spectral analysis of heart rate variability - The ARIC study. *Am J Cardiol* 1995; 76:906-912.
- (99) Liao D, Cai J, Barnes RW, Tyroler HA, Rautaharju P, Holme I, Heiss G. Association of cardiac autonomic function and the development of hypertension. The ARIC Study. *Am J Hypertens* 1996; 9:1147-1156.

- (100) Lipsitz LA, Mietus J, Moody GB, Goldberger AL. Spectral characteristics of heart rate variability before and during postural tilt. Relations to aging and syncope. *Circulation* 1990; 81:1803-1810.
- (101) Loimaala A, Huikuri HV, Oja P, Pasanen M, Vuori I. Controlled 5-mo aerobic training improves heart rate but not heart rate variability or baroreflex sensitivity. *J Appl Physiol* 2000; 89:1825-1829.
- (102) Luczak H, Laurant WJ. An analysis of heart rate variability. *Ergonomics* 1973; 16:85-97.
- (103) Malik M. Wpływ jakości zapisów holterowskich na parametry czasowej analizy zmienności rytmu serca. W: Piotrowicz R, red. *Zmienność rytmu serca*. Gdańsk: Via Medica, 1995: 62-80.
- (104) Malik M. Heart rate variability. *Curr Opin Cardiol* 1998; 13:36-44.
- (105) Malik M, Camm AJ. Components of heart rate variability - what they really mean and what we really measure. *Am J Cardiol* 1993; 72:821-822.
- (106) Malik M, Farrell T, Camm AJ. Circadian rhythm of heart rate variability after acute myocardial infarction and its influence on the prognostic value of heart rate variability. *Am J Cardiol* 1990; 66:1049-1054.
- (107) Malliani A, Lombardi F, Pagani M. Power spectrum analysis of heart rate variability: a tool to explore neural regulatory mechanisms. *Br Heart J* 1994; 71:1-2.
- (108) Malliani A, Pagani M, Furlan R, Guzzetti S, Lucini D, Montano N, Cerutti S, Mela GS. Individual recognition by heart rate variability of two different autonomic profiles related to posture. *Circulation* 1997; 96:4143-4145.

- (109) Malliani A, Pagani M, Lombardi F, Cerutti S. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation* 1991; 84:482-492.
- (110) Mancia G, Ferrari A, Gregorini L. Blood pressure and heart rate variabilities in normotensive and hypertensive human beings. *Circ Res* 1983; 53:96-104.
- (111) Mancia G, Ludbrook J, Ferrari A, Gregorini L, Zanchetti A. Baroreceptor reflex in human hypertension. *Circ Res* 1978; 43:170-177.
- (112) McArdle WD, Katch FI, Katch VL. Exercise physiology. Energy, nutrition, and human performance. Philadelphia: Lea and Febiger, 1991.
- (113) Minami J, Ishimitsu T, Matsuoka H. Effects of smoking cessation on blood pressure and heart rate variability in habitual smokers. *Hypertension* 1999; 33:586-590.
- (114) Molgaard H, Hermansen K, Bjerregaard P. Spectral components of short-term RR interval variability in healthy subjects and effects of risk factors. *Eur Heart J* 1994; 15:1174-1183.
- (115) Montano N, Ruscone TG, Porta A, Lombardi F, Pagani M, Malliani A. Power spectral analysis of heart rate variability to assess the changes in sympathovagal balance during graded orthostatic tilt. *Circulation* 1994; 90:1826-1831.
- (116) Morcet JF, Safar M, Thomas F, Guize L, Benetos A. Associations between heart rate and other risk factors in a large French population. *J Hypertens* 1999; 17:1671-1676.
- (117) Muiesan ML, Rizzoni D, Zulli R. Circadian changes of power spectral analysis of heart rate in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. *High Blood Press* 1996; 5:166-172.

- (118) Muiesan ML, Rizzoni D, Zulli R. Power spectral analysis of the heart rate in hypertensive patients with and without left ventricular hypertrophy: the effect of a left ventricular mass reduction. *J Hypertens* 1998; 16:1641-1650.
- (119) Muiesan ML, Salvetti M, Rizzoni D, Castellano M, Donato F, Agabiti-Rosei E. Association of change of left ventricular mass with prognosis after long-term antihypertensive treatment: a ten years follow-up. *J Hypertens* 1995; 13:1091-1096.
- (120) Narkiewicz K. Układ współczulny a nadciśnienie tętnicze. Gdańsk: Via Medica, 2001.
- (121) Ng AV, Callister R, Johnson DG, Seals DR. Age and gender influences muscle sympathetic nerve activity at rest in healthy humans. *Hypertension* 1993; 21:498-503.
- (122) Novak V, Novak P, de Champlain J, Le Blanc AR, Martin R, Nodeau R. Influence of respiration on heart rate and blood pressure fluctuations. *J Appl Physiol* 1993; 1985:H151-H153.
- (123) O'Brien IAD, O'Hare P, Corral RJM. Heart rate variability in healthy subjects: effect of age and the derivation of normal ranges for tests of autonomic function. *Br Heart J* 1986; 55:348-354.
- (124) Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S, Rimoldi O, Furlan R, Pizzinelli P, Sandrone G, Malfatto G, Dell'Orto S, Piccaluga E. 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; 59:178-193.
- (125) Parati G, Frattola A, Di Rienzo M, Castiglioni P, Mancia G. Broadband spectral analysis of blood pressure and heart rate variability in very elderly subjects. *Hypertension* 2003; 30:803-808.

- (126) Parati G, Pomidossi G, Albini F, Malaspina D, Mancia G. Relationship of 24-hour blood pressure mean and variability to severity of target-organ damage in hypertension. *J Hypertens* 1987; 5:93-98.
- (127) Parati G, Saul JP, Di Rienzo M, Mancia G. Spectral analysis of blood pressure and heart rate variability in evaluating cardiovascular regulation. A critical appraisal. *Hypertension* 1995; 25:1276-1286.
- (128) Petretta M, Bianchi V, Marciano F. Influence of left ventricular hypertrophy on heart period variability in patients with essential hypertension. *J Hypertens* 1995; 13:1299-1306.
- (129) Petretta M, Marciano F, Bianchi V. Power spectral analysis of heart period variability in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. *Am J Hypertens* 1995; 8:1206-1213.
- (130) Petrie JC, O'Brien ET, Littler WA, de Swiet M. Recommendations on blood pressure measurement by a Working Party of the British Society of Hypertension. *Br Med J* 1989; 293:611-615.
- (131) Piccirillo G, Munizzi MR, Fimorgani FL, Marigliano V. Heart rate variability in hypertensive subjects. *Int J Cardiol* 1996; 53:291-298.
- (132) Piccirillo G, Viola E, Nocco M, Durante M, Tarantini S, Marigliano V. Autonomic modulation of heart rate and blood pressure in normotensive offspring of hypertensive subjects. *J Lab Clin Med* 2000; 135:145-152.
- (133) Piotrowicz R. Metody oceny zmienności odstępów R-R rytmu serca w badaniu holterowskim. W: Piotrowicz R, red. *Zmienność rytmu serca*. Gdańsk: Via Medica, 1995: 38-61.

- (134) Piotrowicz R, Stolarz K. Zmienność rytmu serca w nadciśnieniu tętniczym. Część II: Zmienność rytmu serca i jej profil dobowy u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. *Nadciśnienie Tętnicze* 1999; 3:257-264.
- (135) Piotrowicz R, Stolarz K. Zmienność rytmu serca w nadciśnieniu tętniczym. Część I: Wprowadzenie. *Nadciśnienie Tętnicze* 1999; 3:194-199.
- (136) Pitzalis MV, Iacoviello M, Massari F, Guida P, Romito R, Forleo C. Influence of gender and family history of hypertension on autonomic control of heart rate, diastolic function and brain natriuretic peptide. *J Hypertens* 2001; 19:143-148.
- (137) Pomeranz B, Macaulay RJB, Caudill MA, Kutz I, Adam D, Gordon D, Kilborn KM, Barger AC, Shannon DC, Cohen RJ, Benson H. Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. *Am J Physiol* 1985; 74:H151-H153.
- (138) Radaelli A, Bernardi L, Valle F. Cardiovascular autonomic modulation in essential hypertension. Effect of tilting. *Hypertension* 1994; 24:556-563.
- (139) Rall TW. Evolution of mechanism of action of methylxanthines: from calcium mobilizers to antagonists of adenosine receptors. *Pharmacologist* 1982; 24:277-287.
- (140) Ramaekers D, Ector H, Aubert AE, Rubens A, Van de Werf F. Heart rate variability and heart rate in healthy volunteers. Is female autonomic nervous system cardioprotective? *Eur Heart J* 1998; 19:1334-1341.
- (141) Rebbeck TR, Turner ST, Sing CF. Probability of having hypertension: effects of sex, history of hypertension in parents, and other risk factors. *J Clin Epidemiol* 1996; 49:727-734.

- (142) Ryan SM, Goldberger AL, Pincus SM, Mietus J, Lipsitz LA. Gender- and age-related differences in heart rate dynamics: are women more complex than men? *J Am Coll Cardiol* 1994; 24:1700-1707.
- (143) Sahn DJ, DeMaria A, Kisslo J, Weyman A. Recommendations regarding quantification in M-mode: results of a survey on echocardiographic measurements. *Circulation* 1978; 58:1072-1083.
- (144) Salch TM, Connell BJ. Centrally mediated effect of 17beta-estradiol on parasympathetic tone in male rats. *Am J Physiol* 1999; 276:R474-R481.
- (145) Sayers BM. Analysis of heart rate variability. *Ergonomics* 1973; 16:17-32.
- (146) Schiller NB, Shah PM, Crawford M, DeMaria A, Devereux R, Feigenbaum H, Gutgesell H, Reichek N, Sahn D, Schnittger I. Recommendations for quantification of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on standards, subcommittee on quantification of two-dimensional echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr* 1989; 2:358-367.
- (147) Schlaich MP, Schmieder RE. Left ventricular hypertrophy and its regression: pathophysiology and therapeutic approach: focus on treatment by antihypertensive agents. *Am J Hypertens* 1998; 11:1394-1404.
- (148) Schwartz JB, Gibb WJ, Tran T. Aging effects on heart rate variation. *J Gerontol* 1991; 46:M99-M106.
- (149) Shear CL, Burke GL, Freedman DS, Berenson GS. Value of childhood blood pressure measurements and family history in predicting future blood pressure status: results from 8 years of follow-up in the Bogalusa Heart Study. *Pediatrics* 1986; 77:862-869.

- (150) Siche J-P, Tremel F, Comparat V, de Gaudemaris R, Mallion J-M. Examination of variability in arterial blood pressure at rest using spectral analysis in hypertensive patients. *J Hypertens* 1995; 13:147-153.
- (151) Simpson DM, Wicks R. Spectral analysis of heart rate indicates reduced baroreceptor-related heart rate variability in elderly persons. *J Gerontol* 1988; 43:M21-M24.
- (152) Singh JP, Larson MG, O'Donnell ChJ, Tsuji H, Evans JC, Levy D. Heritability of heart rate variability. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1999; 99:2251-2254.
- (153) Singh JP, Larson MG, Tsuji H, Evans JC, O'Donnell ChJ, Levy D. Reduced heart rate variability and new-onset hypertension. Insights into pathogenesis of hypertension: The Framingham Heart Study. *Hypertension* 1998; 32:293-297.
- (154) Sinnreich R, Friedlander Y, Sapoznikov D, Kark JD. Familial aggregation of heart rate variability based on short recordings - the kibbutzim family study. *Hum Genet* 1998; 103:34-40.
- (155) Sinnreich R, Kark JD, Friedlander Y, Sapoznikov D, Luria MH. Five minute recordings of heart rate variability for population studies: repeatability and age-sex characteristics. *Heart* 1998; 80:156-162.
- (156) Smith PA, Graham LN, Mackintosh AF, Stoker JB, Mary DASG. Sympathetic neural mechanisms in white-coat hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:126-132.
- (157) Spielberger CD, Jacobs G, Crane R, Russell S, Westberry L, Barker L, Johnson E, Knight J, Marks E. Preliminary manual for the State-Trait

Personality Inventory (STPI). Tampa (FL): Center for Research in Behavioral Medicine and Community Psychology, University of South Florida., 1979.

- (158) St George IM, Williams S, Stanton WR, Silva PA. Smoking and blood pressure in 15 years olds in Dunedin, New Zealand. *BMJ* 1991; 302:89-90.
- (159) Staessen JA, Asmar R, De Buyzere M, Imai Y, Parati G, Shimada K, Stergiou G, Redón J, Verdecchia P, and the Participants of the 2001 Consensus Conference on Ambulatory Blood Pressure Monitoring. Task Force II: blood pressure measurement and cardiovascular outcome. *Blood Press Monit* 2001; 6:355-370.
- (160) Staessen JA, Bulpitt CJ, O'Brien E, Cox J, Fagard R, Stanton A, Thijs L, Van Hulle S, Vyncke G, Amery A. Diurnal blood pressure profile. A population study. *Am J Hypertens* 1992; 5:386-392.
- (161) Staessen JA, Fagard R, Amery A. Life style as a determinant of blood pressure in the general population. *Am J Hypertens* 1994; 7:685-694.
- (162) Stein PK, Kleiger RE, Rottman JN. Differing effects of age on heart rate variability in men and women. *Am J Cardiol* 1997; 80:302-305.
- (163) Takalo R, Korhonen I, Turjanmaa V, Majahalme S, Tuomisto M, Uusitalo A. Short-term variability of blood pressure and heart rate in borderline and mildly hypertensive subjects. *Hypertension* 1994; 23:18-24.
- (164) 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; 93:1043-1065.

- (165) The SAS Institute. The GENMOD procedure. SAS Online Doc Version 7.1: SAS/STAT. Cary, North Carolina, USA: The SAS Institute Inc., 2000: 1311-1411.
- (166) Timio M, Verdecchia P, Venanzi S, Gentili S, Ronconi M, Francucci B, Montanari M, Bichisao E. Age and blood pressure changes. A 20-year follow-up study in nuns in a secluded order. *Hypertension* 1988; 12:457-461.
- (167) Trap-Jensen J, Carlsen JE, Svendsen TL, Christensen NJ. Cardiovascular and adrenergic effects of cigarette smoking during immediate non-selective and selective beta adrenoreceptor blockade in humans. *Eur J Clin Invest* 1979; 9:181-183.
- (168) Tsuji H, Larson MG, Venditti FJ, Manders ES, Evans JC, Feldman CL, Levy D. Impact of reduced heart rate variability on risk for cardiac events: the Framingham Heart Study. *Circulation* 1996; 94:2850-2855.
- (169) Tsuji H, Venditti FJ, Manders ES, Evans JC, Larson MG, Feldman CL. Determinants of heart rate variability. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28:1539-1546.
- (170) Tsuji H, Venditti FJ, Manders ES, Evans JC, Larson MG, Feldman CL, Levy D. Reduced heart rate variability and mortality risk in an elderly cohort: the Framingham Heart Study. *Circulation* 1994; 90:878-883.
- (171) Umetani K, Singer DH, McCraty R, Atkinson M. Twenty-four hour time domain heart rate variability and heart rate: relations to age and gender over nine decades. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31:593-601.
- (172) van Ittersum FJ, Ijzerman RG, Stehouwer CDA, Donker AJM. Analysis of twenty-four-hour ambulatory blood pressure monitoring: what time period to

- assess blood pressure during waking and sleeping. *J Hypertens* 1995; 13:1053-1058.
- (173) Verdecchia P, Porcellati C, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Battistelli M, Guerrieri M, Gatteschi C, Zampi I, Santucci A, Santucci C, Reboldi G. Ambulatory blood pressure. An independent predictor of prognosis in essential hypertension. *Hypertension* 1994; 24:793-801.
- (174) Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Porcellati C. Prognostic significance of the white coat effect. *Hypertension* 1997; 29:1218-1224.
- (175) Verdecchia P, Staessen JA, White WB, Imai Y, O'Brien ET. Properly defining white coat hypertension. *Eur Heart J* 2002; 23:106-109.
- (176) von Euler US. A specific sympathomimetic ergone in adrenergic nerve fibers (sympathin) and its relations to adrenaline and noradrenaline. *Acta Physiol Scand* 1946; 12:73-97.
- (177) von Euler US, Hellner S, Purkhold A. Excretion of noradrenaline in the urine in hypertension. *Scand J Clin Lab Invest* 1954; 6:54-59.
- (178) Voss A, Busjahn A, Wessel N, Schurath R, Faulhaber HD, Luft FC, Dietz R. Familial and genetic influences on heart rate variability. *J Electrocardiol* 1996; 29(Suppl):154-160.
- (179) Weber MA, Neutel JM, Smith DHG, Graettinger WF. Diagnosis of mild hypertension by ambulatory blood pressure monitoring. *Circulation* 1994; 90:2291-2298.
- (180) White M, Courtemanche M, Stewart DJ, Talajic M, Mikes E, Cernacek P. Age and gender-related changes in endothelin and catecholamine release, and in autonomic balance in response to head-up tilt. *Clin Sci* 1997; 93:309-316.

- (181) Whitsett TL, Mannion CV, Christensen HD. Cardiovascular effects of coffee and caffeine. *Am J Cardiol* 1984; 53:918-922.
- (182) Witkowska M. Rola układu sympatycznego w patomechanizmie nadciśnienia tętniczego - leki hipotensyjne hamujące jego aktywność. *Nadciśnienie Tętnicze* 1998; 2:124-132.
- (183) Wolf MM, Varigos GA, Hunt D, Sloman JG. Sinus arrhythmia in acute myocardial infarction. *Med J Aust* 1978; 2:52-53.
- (184) Yamada Y, Miyajima E, Tochikubo O, Matsukawa AT, Ishii M. Age-related changes in muscle sympathetic nerve activity. *Hypertension* 1989; 13:870-877.
- (185) Yamasaki Y, Kodama M, Masuhisa M, Kishimoto M, Ozaki H, Tani A. Diurnal heart rate variability in healthy subjects: effects of aging and sex difference. *Am J Physiol* 1996; 271(Suppl. 40):H303-H310.
- (186) Yo Y, Nagano M, Nagano N, Iiyama K, Higaki J, Mikami H. Effects of age and hypertension on autonomic nervous regulation during passive head-up tilt. *Hypertension* 1994; 23(Suppl. 1):I-82-I-86.
- (187) Zhang J, Kesteloot H. Anthropometric, lifestyle and metabolic determinants of resting heart rate. *Eur Heart J* 1999; 20:103-110.
- (188) Ziegler D, Laux G, Dannehl K, Spüler M, Mühlen H, Mayer P. Assessment of cardiovascular autonomic function: age-related normal ranges and reproducibility of spectral analysis, vector analysis, and standard tests of heart rate variation and blood pressure responses. *Diabetic Med* 1992; 9:166-175.

