

# Miyokard İnfarktüsü Sonrası Kalp Hızı Değişkenliğinin Klinik ve Ekokardiyografik Bulgularla İlişkisinin Değerlendirilmesi

Y. Doç. Dr. Abdi BOZKURT, Prof. Dr. Ahmet BİRAND, Doç. Dr. Gulmira Z. KUDAİBERDİEVA  
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Adana

## ÖZET

Akut miyokard infarktüsü (AMİ) sonrası prognozu etkileyen faktörlerden biri kalp hızı değişkenliği (KHD)'dir. Bu çalışmada AMİ sonrası sol ventrikül (SV) sistolik fonksiyonları korunmuş ve bozulmuş olan iki hasta grubundaki KHD komponentlerindeki değişikliklerin ve KHD'nin klinik ve ekokardiyografik parametrelerle ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Çalışmaya AMİ sonrası SV sistolik fonksiyonları korunmuş 20 (18 E, 2 K yaş ortalaması 49.2±8.2) (Grup I) ve bozulmuş olup, kalp yetersizliği (KY) olan 20 (18 E, 2 K, yaş ortalaması 51.5±7.7) hasta (Grup II) ile kontrol grubu olarak 20 sağlıklı birey (18 E, 2 K yaş ortalaması 50.5±7.9) alındı. Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında SV sistolik fonksiyonları korunmuş ve bozulmuş Mİ grubunda yüksek frekanslı güç (HFP), düşük frekanslı güç (LFP), çok düşük frekanslı güç (VLFP) ve toplam güç (TP)'ün daha düşük, sempatik aktivasyonu yansıtan LFP/HFP oranının ise daha yüksek olduğu gözlemlendi ( $p<0.05$ ). Sol ventrikül sistolik fonksiyonları bozulmuş Mİ grubu, SV sistolik fonksiyonları korunmuş grup ile karşılaştırıldığında LFP/HFP'nin anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptandı. Yine bu grupta HFP'nin diyastol sonu volümü ile negatif, atım volümü ile pozitif, ayrıca VLFP'nin kalp hızı ve NYHA evresi ile negatif bağlantılı olduğu saptandı.

Sonuç olarak AMİ sonrası klinik ve prognoz göstergelelerinden olan parasempatik aktivite sol ventrikül fonksiyonlarından bağımsız olarak azalmakta, sempatik aktivite artmakta ve KHD'yi baskılanmaktadır. Sol ventrikül sistolik fonksiyonları bozulmuş olan hastalarda bu değişiklikler daha belirgindir. Ayrıca KHD komponentlerinden parasempatik aktiviteyi gösteren HFP'nin sol ventrikül sistolik fonksiyonları ile anlamlı derecede ilişkisi bulunmaktadır.

**Anahtar kelimeler:** Kalp hızı değişkenliği, miyokard infarktüsü, klinik ve ekokardiyografik bulgular

Son yıllarda akut miyokard infarktüsü (AMİ) sonrası riskin belirlenmesi amacıyla birçok klinik parametreler, non-invazif ve invazif testler kullanılmıştır. Ancak bireysel testlerin aritmi ve ani ölümleri doğru olarak saptayabilmesi sınırlıdır. Kısa ve uzun dönemdeki yaşam beklentisinin en önemli determi-

nantları bile kardiyak ölüm olasılığını yeterince saptayamamaktadır (1,2). Buna karşılık kalbin otonom sinir sistemi tonusunun değerlendirilmesinde kullanılan kalp hızı değişkenliği (KHD)'nin azalmasının AMİ sonrası mortalite ve aritmi komplikasyonlarının güçlü bir prognostik belirteci olduğu gösterilmiştir (3,4).

AMİ sonrası mortalitenin en önemli belirleyicisinin sol ventrikül disfonksiyonu olduğu gösterilmiştir (5). Kalp yetersizliği (KY) geliştikten sonra ortalama yaşam süresinin erkeklerde 3.2 yıl, kadınlarda ise 5.4 yıl olduğu gösterilmiştir (6). Kalp yetersizliği olan hastalarda yaşam beklentisinin belirlenmesinde kullanılan yöntemlerden biri de KHD'dir. Kalp yetersizliğinde KHD ile sol ventrikül fonksiyon bozukluğu arasında güçlü bir ilişki olduğu doğrultusunda çalışmalar olduğu gibi bu ilişkinin anlamlı olmadığı konusunda da veriler mevcuttur (7,8). Ancak ilişkinin derecesi ne olursa olsun KY'de KHD'nin baskılandığı ve kalbin parasempatik fonksiyonunun bozulduğu, bütün çalışmaların ortak görüşüdür.

Bu çalışmada miyokard infarktüsü geçirdikten sonra sol ventrikül sistolik fonksiyonları korunmuş ve bozulmuş olan hastalarda KHD komponentlerinin belirlenmesi ile bunların ekokardiyografi ve klinik bulgularla ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlandı.

## MATERYEL ve METOD

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Koroner Yoğun Bakım Ünitesine yatırılıp göğüs ağrısı, EKG değişikliği ve kardiyak enzim yükselmeleri ile AMİ tanısı kesinleşmiş ve akut olaydan 2 ay veya daha fazla süre geçmiş, ekokardiyografik ve klinik olarak sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğu bulunmayan 20 (18 E, 2 K; yaş ortalaması 49.2±8.2) (Grup I) ve bozulmuş 20 (18 E, 2 K, yaş ortalaması 51.5±7.7) hasta (Grup II) ile kontrol grubu olarak sağlıklı 20 (18 E, 2 K, yaş ortalaması 50.5±7.9) birey çalışmaya alındı. Kalp hızı değişkenliğini etkileyebileceğinden diyabetes mellitus, kapak hastalığı, hipertansiyon, son 2 ay içerisinde Mİ geçirmiş, 69 yaşın üstünde, atriyal fibri-

lasyonu olan ve beta bloker, dijital ile kalsiyum kanal blokeri kullanan hastalar çalışmaya alınmadılar (9).

**Verilerin elde edilmesi:** Bütün kayıtlar Kardiosis ars-LP kişisel bilgisayar tabanlı, yüksek çözünürlüklü EKG sistemi kullanılarak yazdırıldı. Bipolar X, Y ve Z derivasyonları (0.5-340 Hz) vücut üzerinde "common-mod" hat interferans sinyali ile birlikte eş zamanlı olarak kaydedildi. Bütün sinyaller saniyede 1000 örnek olmak üzere örneklendi ve 12 bit A/D konverter ile dijitize edildi. Analizden önce sübstraksiyon filtreleme ile kayıtlardaki 50 Hz hat interferansı bertaraf edildi.

**Takogram elde edilmesi ve güç spektrumu analizi:** RR takogramlarının elde edilmesi için kayıt süresince yazdırılan tüm R dalgaları, "template-matching" algoritmi saptandı. Bu algoritim bir "composite" sinyal ile bu sinyalden template'in seçtiği bir sinyal arasında "cross-correlation-coefficient (CCC)"ın R hesaplanmasına dayanmaktadır. Bir template oluşturulması için R dalgasına karşılık gelen composite sinyalden 4 ile 8 dalga formu ham X, Y ve Z derivasyonlarının birisinden seçilmektedir. Bunlar bir defa görsel olarak azami uyum için doğrulandıktan sonra ortalama alındı ve bu ortalama dalga formu template olarak kullanıldı. Template ile uyumlu dalgalar görsel olarak doğrulandı. Eğer bazı vurular reddedilmişse yani CCC %98'den küçük ise bu vurular manuel olarak işaretlendi. Aynı şekilde bir ektopik vuru normal olarak değerlendirilmiş ise bunlar da manuel olarak kayıttan çıkarıldı. Böylece anormal vurulara ait artefaktlar ayıklandı.

Güç spektrumları takogramların Fast-Fourier Transformasyonu uygulanarak elde edildi ve güç spektral yoğunlukları hesaplandı. Çok düşük güç (very low frequency power = VLFP =  $\leq 0.04$  Hz), düşük frekanslı güç (low frequency power = 0.04-0.15 Hz), yüksek frekanslı güç (high frequency power = HFP = 0.15-0.4 Hz) frekansları, güçlerin logaritmaları, LFP/HFP oranı, total güç (total power=TP) ve güçlerin TP'a olan yüzdeleri kaydedildi (9,10). Kalp hızı değişkenliği parametrelerinin karşılaştırılmasında logaritmik değerler de kullanıldı.

**Ekokardiyografi:** Hastaların ekokardiyografileri KHD ölçümü ile aynı saatte Toshiba SSH 160 A cihazı ve 3.75 MHz transduser ile yapıldı. Kalp boşlukları, kapak hareketleri, sistol ve diyastol sonu boyutları ile volümleri, duvar kalınlıkları, sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonları kaydedildi. Duvar hareket bozukluğu nedeniyle ejeksiyon fraksiyonu, alan ölçümü ile hesaplandı.

**İstatistik:** Bulguların istatistiksel değerlendirilmesinde Mann-Whitney U ve Spearman korelasyon testi kullanıldı. Sonuçlar ortalama±SD olarak ifade edildi. Anlamlılık düzeyi sınırı 0.05 olarak alındı.

## BULGULAR

Sol ventrikül disfonksiyonu bulunmayan (Grup I) ve bulunan (Grup II) ile kontrol grubunun yaş, cinsiyet, nabız sayıları, Mİ yaşı ve duvar lokalizasyonları arasında anlamlı derecede bir fark bulunmadı (Tablo 1).

Ekokardiyografik veriler karşılaştırıldığında AMİ geçirmiş ve SV disfonksiyonu bulunmayan hasta grubuna oranla SV disfonksiyonu bulunan grupta sol ventrikülün özellikle sistolik fonksiyonlarının anlamlı derecede bozulduğu saptandı (Tablo 2).

SV disfonksiyonu bulunan ve bulunmayan hastaların kalp hızı değişkenliği ölçümleri karşılaştırıldığında Grup II'de bulunanlarda HFP ve LFP'nin logaritmik değerlerinin anlamlı derecede azaldığı gözlemlendi. Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında ise her iki Mİ grubunda HFP ve LFP değerlerinin daha düşük, LFP/HFP oranının daha yüksek olduğu görüldü (Tablo 3).

Kalp hızı değişkenliğinin bazı komponentleri ile klinik bulgular ve ekokardiyografik parametreler arasında anlamlı derecede ilişki bulundu. Bunlardan VLFP dakikadaki kalp hızı ( $r=-0.55$ ,  $p=0.01$ ) ve NYHA evresi ile ( $r=-0.49$ ,  $p=0.02$ ) HFP ise EDV ile anlamlı derecede negatif bağıntılı bulundu ( $r=-0.49$ ,  $p=0.01$ ). Ayrıca HFP ile atım volümü arasında an-

Tablo 1. Hasta gruplarının klinik özellikleri

	Grup I	Grup II	Kontrol	P1	P2	P3
Yaş	49.2±8.2	51.5±7.7	50.5±7.9	AD	AD	AD
Cins						
Erkek	18	18	18	AD	AD	AD
Kadın	2	2	2	AD	AD	AD
Nabız Sayısı	78.2±13.7	80.6±14.2	75.4±13.1	AD	AD	AD
Mİ Süresi (ay)	6.1±7.4 5±8			AD		
Anteriyor	9	10		AD		
İnferiyor	7	6		AD		
Anteriyor+ İnferiyor	3	4		AD		

P1: Grup I-Grup II, P2: Grup I-Kontrol, P3: Grup II-Kontrol, AD: Anlamlı Değil

**Tablo 2. Hasta gruplarının ekokardiyografik bulgularının karşılaştırılması**

	Grup I	Grup II	Kontrol	P1	P2
EDV (ml)	97.8±19.6	113.6±35.6	90.8±15	0.2	0.04
ESV (ml)	36.9±11.6	64.0±25.9	32.5±7.9	0.01	0.0003
EF (%)	59.1±6.5	43.7±3.4	64.3±7.4	0.0001	0.0001
FS (%)	34.9±0.6	22.5±0.5	35.2±20	0.0001	0.0007
E (msn)	47.5±14.0	42±12.3	64.3±9.5	0.3	0.0005
A (msn)	50±11.1	50.3±21.6	49.1±11.9	0.9	0.8
E/A	0.9±0.2	0.9±0.2	1.3±0.3	0.5	0.0004
SAK (%)	39.3±13.0	45.4±8.3	32.8±8.6	0.1	0.009

EDV: Diyastol sonu hacim ESV: Sistol sonu hacim EF: Ejeksiyon fraksiyonu FS: Fraksiyonel kısalma SAK: Sol atriyum katkısı  
P1: Grup I - Grup II P2: Grup II - Kontrol

**Tablo 3. Hasta gruplarının kalp hızı değişkenliği komponentlerin karşılaştırılması**

	Grup I	Grup II	Kontrol	P1	P2	P3
HFP (abs)	142.7±140.7	82.9±89.7	641.8±701.5	0.1	0.003	0.001
HFP (rel) %	14.1±7.3	13.2±7.4	26.2±13.0	0.7	0.0009	0.0004
VLFP (abs)	578.2±923.2	325.9±381.7	753.5±625.4	0.2	0.4	0.001
VLFP (rel)%	46.6±15.1	41.1±19.1	35.2±11.4	0.3	0.01	0.2
LFP (abs)	367.5±337.6	223.4±208.7	726.6±423.5	0.1	0.005	0.0001
LFP (rel) %	35.5±10.8	37.0±14.2	36.4±9.0	0.7	0.7	0.8
LFP/HFP	3.2±2.0	4.0±2.9	2.0±1.8	0.4	0.06	0.02
TP	1093.5±1328.5	632.3±624.5	1077.3±624.7	0.1	0.9	0.03
Log HFP	1.982±0.40	1.652±0.586	2.599±0.448	0.04	0.0001	0.0001
Log VLFP	2.539±0.392	2.164±0.782	2.768±0.313	0.06	0.04	0.002
Log LFP	2.421±0.356	2.143±0.523	2.793±0.257	0.05	0.0005	0.0001
Log TP	2.894±0.339	2.605±0.583	3.233±0.291	0.06	0.001	0.0001

HFP : Yüksek frekanslı güç  
VLFP : Çok düşük frekanslı güç  
LFP : Düşük frekanslı güç  
TP : Total güç  
Log : Logaritmik değer  
abs : Mutlak  
% : Relatif

P1: Grup I - Grup II  
P2: Grup I - Kontrol  
P3: Grup II - Kontrol

lamalı derecede pozitif bağıntı saptandı ( $r=0.55$ ,  $p=0.01$ ).

## TARTIŞMA

Akut miyokard infarktüsü sonrası prognoza etki eden yaş, cins, uyarı-ileti bozuklukları, reinfarktüs, aritmi, sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğu ve iskeminin varlığı gibi bir çok etken ile birlikte kalbin otonom sinir sisteminde meydana gelen değişiklikler de önemli bir prognoz göstergesidir (11-17). Üstelik diğer prognoz belirteçlerinden bağımsızdır. Miyokard infarktüsü geçiren hastalarda parasempatik sinir sistemi (PSS) aktivitesinin azaldığı ve sempatik sinir

sistemi (SSS) aktivitesinin ise arttığı gösterilmiştir (13). Bu fonksiyonların değerlendirilmesinde KHD ölçümü metodu yaygın olarak kullanılmaktadır (9). Çünkü KHD, kalbin sempatik ve parasempatik sinir sistemi tarafından kontrolü ve bu iki sistem arasındaki dengenin bir göstergesidir. KHD spektral komponentlerinden HFP parasempatik, LFP sempatik ve parasempatik, LFP/HFP oranı ise sempatik sinir sistemi aktivitesinin bir göstergesidir (10).

Akut miyokard infarktüslü hastalarda HFP'nin azalması durumunda hastane mortalitesinin arttığı gösterilmesiyle beraber KHD'nin yüksek riskli hastaların belirlenmesindeki değeri anlaşılmıştır (3,4). KHD'nin azalması mortalite ve aritminin güçlü bir

göstergesidir. Üstelik bu göstergenin düşük EF, sık ektopik vuru ve geç potansiyellerin varlığı gibi diğer prognoz göstergelerinden bağımsız olduğu gösterilmiştir (3,4). AMİ'de bütün sebeplere bağlı mortalitenin belirlenmesinde KHD EF ile benzer değere sahipken, aritmi ve buna bağlı ölümler gözönüne alındığında KHD'nin EF'den daha duyarlı bir gösterge olduğu belirtilmiştir (4,9). KHD komponentlerinden VLFP ve TP'nin güçlü, HFP ve LFP'nin ise orta derecede mortalite göstergesi olduğu, VLFP'nin özellikle aritmeye bağlı mortalitenin en güçlü göstergesi olduğu kabul edilmiştir (18).

Lombardi ve ark.'ları (13,19) AMİ süresince sempatik aktivasyonun arttığını ve bunun AMİ lokalizasyonundan ve ilaç tedavi protokolünden bağımsız olduğunu, buna karşılık parasempatik etkinliği gösteren HFP'deki azalmanın kalbin PSS modülasyonunun azaldığının göstergesi olduğunu saptamışlardır. Ayrıca sempato-vagal dengenin 6. ve 12. aylarda normale doğru yaklaştığını göstermişler. AMİ'de metaiodobenzilguanidin sintigrafisi ile kardiyak sempatik denervasyon olduğu gösterilmiş ve bunun da KHD'ni azalttığı düşünülmüştür (20).

Çalışmamızda kontrol grubuyla karşılaştırıldığında AMİ geçirmiş ve sol ventrikül sistolik fonksiyonları korunmuş olan hastalarda KHD'nin bütün komponentlerinin azaldığı, sempatik sinir sistemi aktivasyonunu gösteren LFP/HFP oranının yükseldiği ve bu değişikliklerin tümünün istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı. Bu bulgular literatürde AMİ'de sempatik aktivitede artma, parasempatik aktivitede azalma olduğunu gösteren KHD parametrelerindeki değişiklikleri ile uyumludur.

Akut miyokard infarktüsü sonrasında KHD'de değişiklikler görülmesine rağmen sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğu gelişenler ile bu fonksiyonları korunmuş hastalar arasında bazı farklılıklar olduğu konusunda pek az çalışma bulunmaktadır. Lombardi ve ark.'ları (21) EF'u normal ve azalmış AMİ'lü hastalarda kısa ve uzun süreli kayıtlardan elde edilen KHD komponentlerini değerlendirmişler. Normal EF'una sahip olan hastalara oranla LFP, HFP ve LFP/HFP oranının EF'u düşük hastalarda anlamlı derecede azaldığını, bu azalmanın infarktüs lokalizasyonundan bağımsız olduğunu ve bunun da spesifik otonomik değişiklikten çok sinüs düğümünün sempatik stimülasyona duyarlılığının azalmasına bağlan-

ması gerektiğini öne sürmüşlerdir. Biz de çalışmamızda AMİ geçirmiş ve sol ventrikül sistolik fonksiyonları korunmuş gruba oranla LFP, HFP, VLFP ve TP'nin KY olan grupta azaldığını fakat bu komponentlerden sadece LFP ve HFP'deki azalmanın anlamlı derecede olduğunu tespit ettik.

Kalp yetersizliğinde KHD ile kalbin otonom sinir sistemi fonksiyonları birçok araştırmacı tarafından ve çeşitli yöntemlerle değerlendirilmiştir. Saul ve ark.'ları (22), 25 hastayı içeren KY'li olan hasta grubunda KHD'nin bütün komponentlerinin düşük olduğunu ve bu hastalarda PSS aktivitesinin azaldığını göstermiştir. Binkley ve ark.'ları (23) EF'u %14-40 olan 10 kardiyomiyopati hasta grubunda HFP'nin düşük ve LFP/HFP oranının ise yüksek olduğunu ve sonuçla KY'de azalmış parasempatik ve artmış sempatik aktivasyon sonucu otonomik dengesizliğin varlığına dikkat çekmiştir. Casolo ve ark.'ları (24) yine 20 hastayı içeren çalışmalarında KY'de KHD'nin parasempatik aktivasyonunu gösteren komponentinde azalma olduğunu bulmuşlardır. Kienzle ve ark.'ları (7) ise KY olan hastalarda KHD'nin KY'nin şiddeti ile sıkı bir ilişkisinin olmadığını ve KHD'deki azalmanın sempatik aktivasyon artışı ile bağlantılı olduğunu bildirmişlerdir. Bu nedenle KHD'nin hastalığın şiddetinden ziyade sempato-vagal denge veya dengesizliğinin ve bu yönü ile de mortalitenin bir göstergesi olduğu görüşü kabul edilmiştir (7,25). Bizim çalışmamızda kontrol grubuna oranla KY olan grupta KHD'nin bütün komponentlerinin (LFP, HFP, VLFP, TP) anlamlı derecede düşük, LFP/HFP oranının yüksek olduğu dolayısıyla sempatik aktivitenin arttığı ve parasempatik aktivitenin azaldığı görülmektedir.

Kalp yetersizliği olan hastalarda KHD ile yaş, EF, kardiyak output ve fonksiyonel sınıflama arasında bağıntı bulunmadığı ancak HFP'nin kardiyak output ile pozitif ve plazma norepinefrin düzeyi ile negatif bağıntılı, LFP'nin ise bunun aksine kardiyak output ile negatif ve norepinefrin düzeyi ile pozitif bağıntılı olduğu bildirilmiştir (7). Biz de çalışmamızda HFP'nin ekokardiyografik parametrelerden EDV ile negatif atım volümü ile pozitif bağıntılı olduğunu saptadık. Ayrıca 5 dakikadan daha az süreli kayıtlarda değerlendirilmesinin uygun olmayacağı belirtilen VLFP'nin (9) 7 dakikalık kayıtlarımızda değerlendirildiğinde dakikadaki kalp hızı ve NYHA evresi ile anlamlı derecede negatif bağıntılı olduğunu tespit ettik.

Sonuç olarak AMİ sonrası klinik ve prognoz göstergelerinden olan parasempatik aktivite sol ventrikül fonksiyonlarından bağımsız olarak azalmakta, sempatik aktivite artmakta ve KHD'i baskılanmaktadır. Sol ventrikül sistolik fonksiyonları bozulmuş olan hastalarda bu değişiklikler daha belirgindir. Ayrıca KHD komponentlerinden parasempatik aktiviteyi gösteren HFP'nin sol ventrikül sistolik fonksiyonları ile anlamlı derecede ilişkisi bulunmaktadır.

## KAYNAKLAR

1. Holmes DR, Davis K, Gersh BJ, Mock MB, Pettinger MB: Risk factor profiles of patients with sudden cardiac death and death from other cardiac causes: A report from the Coronary Artery Surgery Study (CASS). *J Am Coll Cardiol* 1989; 13: 524-30
2. Marcus FI, Cobb LA, Edwards JE, et al: The multicenter Postinfarction Research Group: Mechanism of death and prevalence of myocardial ischemic symptoms in the terminal event after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1988; 61: 8-15
3. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT, Moss AJ and The Multicenter Postinfarction Research Group: Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987; 59: 256-62
4. Odemuyiwa O, Malik M, Farrell T, Bashir Y, Poloniecki J, Camm J: Comparison of the predictive characteristics of heart rate variability index and left ventricular ejection fraction for all-cause mortality, arrhythmic events and sudden death after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1991; 68: 434-9
5. Braunwald E: Heart Disease. Philadelphia. WB Saunders Company 1997; 5th Ed. Ch:37, p: 1235
6. Ho KK, Anderson KM, Kannel WB, Grossman W, Levy D: Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham Heart Study Subjects. *Circulation* 1993; 88: 107-15
7. Kienzle MG, Ferguson DW, Birkett CL, Myers GA, Berg WJ, Mariano DJ: Clinical, hemodynamic and sympathetic neural correlates of heart rate variability in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1992; 69: 761-7
8. Nolan J, Flapan AD, Capawell S, et al: Decreased cardiac parasympathetic activity in chronic heart failure and its relation to left ventricular function. *Br Heart J* 1992; 67: 482-5
9. Malik M: Task Force The European Society of Cardiology and North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart Rate Variability. Standards of Measurement, Physiological Interpretation and Clinical Use. *Circulation* 1996; 93: 1043-65
10. Malliani A, Pagani M, Lombardi F, et al: Cardiovascular neural regulation explored in the frequency-domain. *Circulation* 1991; 94: 1482-92

11. Bosch X, Théroux P, Waters DD, Pelletier GB, Roy D: Early postinfarction ischemia: Clinical, angiographic, and prognostic significance. *Circulation* 1987; 75: 988-95
12. Goldberg RJ, Seeley D, Becker RC, et al: Impact of atrial fibrillation on the in-hospital and long-term survival of patients with acute myocardial infarction: A community-wide perspective. *Am Heart J* 1990; 119: 996-1001
13. Lombardi F, Sandrone G, Pernpruner S, et al: Heart rate variability as an index of sympathovagal interaction after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987; 60: 1239-45
14. Marcus FI, Friday K, McCans J, et al: Age-related prognosis after acute myocardial infarction (The Multicenter Diltiazem Postinfarction Trial). *Am J Cardiol* 1990; 65: 559-66
15. The Multicenter Postinfarction Research Group: Risk stratification and survival after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1983; 309: 331-6
16. Toffler GH, Stone PH, Muller JE, et al: Effect of gender and race on prognosis after myocardial infarction: Adverse prognosis for women, particularly black women. *J Am Coll Cardiol* 1987; 9: 473
17. Tzivoni D, Gavish A, Zin D, et al: Prognostic significance of ischemic episodes in patients with previous myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1988; 62: 661-4
18. Bigger JT, Fleiss JL, Steinman RC, Rolnitzky LM, et al: Frequency domain measures of heart period variability and mortality after myocardial infarction. *Circulation* 1992; 85: 164-71
19. Lombardi F, Sandrone G, Spinnler MT, et al: Heart rate variability in the early hours of an acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1996; 77: 1037-44
20. Livanis EG, Flevari PG, Theodorakis GN, Vassilopoulos NG, Kremastinos DT: Decreased post-myocardial infarction heart rate variability and cardiac denervation assessed by metaiodobenzylguanidine scintigraphy. *Am J Cardiol* 1997; 79: 482-6
21. Lombardi F, Sandrone G, Mortara A, et al: Linear and non-linear dynamics of heart rate variability after acute myocardial infarction with normal and reduced left ventricular ejection fraction. *Am J Cardiol* 1996; 77: 1283-8
22. Saul JP, Arai Y, Berger RD, Lilly LS, Colucci WS, Cohen RJ: Assessment of autonomic regulation in chronic congestive heart failure by heart rate spectral analysis. *Am J Cardiol* 1988; 61: 1292-9
23. Binkley PF, Nunziata E, Haas GJ: Parasympathetic withdrawal as an integral component of autonomic imbalance in congestive heart failure: Demonstration in human subjects and verification in a paced canine model of ventricular failure. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 464-72
24. Casolo G, Balli E, Taddei T, Amushasi J, Gori C: Decreased spontaneous heart rate variability in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1989; 64: 1162-7
25. Rich MW, Saini JS, Kleiger RE, Carney RM, teVelde A, Freedland KE: Correlation of heart rate variability with clinical and angiographic variables and late mortality after coronary angiography. *Am J Cardiol* 1988; 62: 714-7