

Kalp Yetersizliğinde Kalp Hızı Değişkenliği Parametreleri ile QT Sürelerinin İlişkisi

Dr. Fatih TEKİNER, Doç. Dr. Kani GEMİCİ, Dr. Davran ÇİÇEK, Dr. Erkan EKİCİBAŞI,
Dr. Murat FAZLIOĞLU, Prof. Dr. Jale CORDAN

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Bursa

Özet

Kalp yetersizliği olan hastalarda kalp hızı değişkenliğinin (KHD) genellikle azaldığı saptanır ve otonomik disfonksiyonun göstergesi olarak yorumlanır. QT interval süresi ve QT dispersiyonunun (QTd) otonom sinir sisteminden etkilendiği bilinmektedir. Bu çalışmada, kalp yetersizliği olan olguların, KHD değerleri ile QT intervalı ve QTd karşılaştırarak aralarındaki ilişki değerlendirildi. Kalp yetersizliği olan 39 olgu çalışmaya alınarak 24-saatlik Holter monitorizasyonu yapıldı. Hastaların KHD parametreleri ve QT dinamisitesi aynı Holter kayıtlarında değerlendirildi. QT dispersiyonu ise 12-derivasyonlu elektrokardiyogramlarda manuel olarak hesaplandı. Çalışmada, düşük frekansın (LF) ve yüksek frekansın (HF) normalize edilmiş (nu) değerleri kullanıldı. Düzeltilmiş QT (QTc); KHD'nin HF(nu) komponenti ile pozitif korelasyon gösterirken ($r=0.36$, $p=0.02$), LF/HF oranı ve SDNN ile negatif korelasyon gösterdi ($r=-0.43$, $p=0.005$, $r=-0.33$, $p=0.03$). LF(nu) komponenti ile QTc arasında anlamlı korelasyon saptanmadı ($r=0.10$, $p=0.51$). Uzun QTc intervali olan hastaların (QTc ≥ 440 ms); HF(nu) değerlerinde anlamlı artma (16 ± 10 'a 9 ± 5 , $p=0.01$), LF/HF oranlarında anlamlı azalma saptandı (1.7 ± 0.6 'ya 3.1 ± 1.6 , $p=0.008$). Uzun veya normal QTc intervali olan hastaların LF(nu) değerlerinde anlamlı fark görülmedi. Azalmış SDNN grubunda (SDNN < 100 ms); QTc intervalinde anlamlı uzama (442 ± 49 ms'ye 402 ± 32 ms, $p=0.001$), düzeltilmiş QT dispersiyonunda (QTcd) anlamlı artma saptandı (47 ± 15 'e 29 ± 18 , $p=0.002$). KHD parametrelerinden sadece SDNN, QTcd ile anlamlı korelasyon gösterdi.

Sonuç olarak; kalp yetersizliği olgularında saptadığımız KHD parametreleri ile QT intervali arasındaki korelasyon, otonomik modülasyonun QT intervalini etkilediğini ve bu etkilerin elektrokardiyografik olarak gösterilebileceğini desteklemektedir. (Türk Kardiyol Dern Arş 2004; 32: 232-238)

Anahtar kelimeler: Kalp hızı değişkenliği, kalp yetersizliği, QT dispersiyonu, QT intervali

Summary

Correlation Between Heart Rate Variability Indices and QT Durations in Heart Failure

Reduced heart rate variability (HRV) is consistently observed and is accepted to be due to autonomic dysfunction in patients with heart failure. The duration of QT interval and QT dispersion (QTd) is also known to be influenced by autonomic nervous system. The aim of this study is to evaluate the correlation between QT interval and QTd with HRV indices. Thirty-nine patients with heart failure were enrolled in the study in order to monitor 24-hour Holter recordings. The HRV indices and QT interval dynamicity were analyzed in the same recordings. QTd measurements were evaluated manually in the 12-lead electrocardiograms. The low-frequency (LF) and high frequency (HF) power were expressed in normalized units(nu). Corrected QT (QTc) intervals were found to be correlated with HF(nu) ($r=0.36$, $p=0.02$), however was negatively correlated with LF/HF ratio ($r=-0.43$, $p=0.005$) and SDNN ($r=-0.37$, $p=0.01$). There was no correlation between LF(nu) and QTc intervals. In patients with prolonged QTc interval (QTc ≥ 440 ms); HF(nu) was significantly higher (16 ± 10 to 9 ± 5 , $p=0.01$) and LF/HF ratio was significantly lower (1.7 ± 0.6 to 3.1 ± 1.6 , $p=0.008$) compared with patients without pro-

longed QTc interval. There was no significant difference in the LF(nu) values between patients with prolonged and normal QTc interval. In the reduced SDNN group (SDNN <100 msn); QTc interval was significantly longer (442±49 msn to 402±32 msn, p=0.001) and corrected QT dispersion (QTcd) was significantly increased (47±15 to 29±18, p=0.002). Among HRV indices, only SDNN showed significant correlation with QTcd.

In conclusion; we observed a significant correlation between QT interval and HRV indices that may support autonomic modulation affecting the QT interval. These influences can be detected on electrocardiograms in patients with heart failure. (Türk Kardiyol Dern Arş 2004; 32: 232-238)

Key words: Heart failure, heart rate variability, QT dispersion, QT interval

Kalp yetersizliği major sağlık problemlerindedir. Semptomatik kalp yetersizlikli hastaların yıllık mortalite oranı %10'dur (1,2). Otonom sinir sistemi, aritmik ani ölümlerin gelişiminde önemli rol oynamaktadır. Sempatik hiperaktivite hayatı tehdit eden ventriküler aritmilere yol açabilirken, vagal aktivitenin ventriküler fibrilasyona karşı koruyucu etkisi mevcuttur (3-5). Bu nedenle, nörohormonal sempatik aktivasyonun olduğu kalp yetersizliğindeki otonomik tonusun değerlendirilmesinde kalp hızı değişkenliği (KHD) girişimsel olmayan bir metod olarak kullanılması gündeme gelmiştir. QT intervali ve QT dispersiyonu ise, ventriküler repolarizasyon kararsızlığını gösteren metod olarak kullanılmakta ve otonom sinir sistemi dengelerinden de etkilenebilmektedir.

Biz bu çalışmamızda, kalp yetersizliği olan hastalarda, KHD değerleri ile QT parametrelerini karşılaştırarak, otonom sinir sisteminin QT intervali ve QT dispersiyonu üzerindeki etkilerini araştırmayı amaçladık.

MATERYEL ve METOD

Olgularımız Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji polikliniğinde takip edilen, sol ventrikül (LV) ejeksiyon fraksiyonu (EF) ≤ %40 olup, New York Kalp Cemiyeti (NYHA) sınıflamasına göre fonksiyonel kapasiteleri evre I-III olan hastalardan seçildi. Atriyal fibrilasyonu, atrioventriküler ileti defekti, kalıcı kalp pili, evre IV kalp yetersizliği, kalp kapak patolojisine bağlı kalp yetersizliği, son 6 ay içinde miyokard infarktüsü geçirenler, beta bloker ya da QT intervaline etkili olabilecek antiaritmik alanlar ve otonomik aktiviteyi etkileyebilecek bir hastalığı

olanlar (diyabetes mellitus, kronik renal yetersizlik) çalışma dışı bırakıldılar.

Çalışmaya alınan hastalardan istirahat halinde standart 12-derivasyonlu EKG'leri alındı (25 mm/sn, 10 mm/mV). QT intervali Q dalgasının başından T dalgasının sonuna (T-P hattına ulaştığı nokta) kadar olan mesafe olarak ölçüldü. U dalgasının varlığında T dalgasının sonu, T dalgası ile U dalgası arasındaki eğrinin en derin noktası olarak alındı. T dalgasının sonu belirlenemeyen derivasyonlarda ölçüm yapılmadı. Kalp hızına göre düzeltilmiş QT (QTc) Bazett formülü ile hesaplandı (6). QT interval ölçümlerinin en az 7 derivasyonda yapılması ve bunların en az 3'nün de prekordial derivasyonlar olması koşul olarak alındı. QTc interval dispersiyonu (QTcd) ölçülen maksimum ve minimum QTc intervalleri arasındaki fark olarak tanımlandı.

Standart 12-derivasyonlu EKG'ler alındıktan sonra hastalara Holter EKG kayıt cihazları aynı gün içinde takıldı. Holter EKG kayıtları, Syneflash Holter Recorder (Ela medical, Montrouge, France) cihazı ile yapıldı. Ventrikül repolarizasyonunun dinamisitesini değerlendirmek amacıyla QT intervalinin 24 saatlik ölçümü aynı Holter sisteminin QT analiz yazılımı kullanılarak yapıldı (Synetec™ version 1.10, Ela medical, Montrouge, France). Bu sistemle 24 saatlik kayıtlardan 30 sn'lik 2880 örnek elde edilmekte ve otomatik olarak ortalama QT intervalleri T dalgasının sonundan ölçülmektedir. Her periyoddaki ortalama QT kalp hızına göre Bazett formülü ile düzeltilmektedir (QTc). Bu yazılımda 24 saat içindeki her 30 saniyelik periyotta QT/RR ilişkisinin lineer regresyon analizi yapılmakta ve lineer regresyonun eğimi, korelasyon katsayısı çıkarılmaktadır. Eğer QT arasındaki korelasyon katsayısı >0.5 ise ileri analize alınmaktadır. Çalışmada 24 saatlik ortalama QTc değerleri kullanıldı.

KHD parametrelerinin analizi, 24 saatlik Holter EKG kayıtlarından aynı yazılım (Synetec™ version

1.10, Ela medical, Montrouge, France) kullanılarak yapıldı. KHD'nin zaman ölçümleri (time domain) analizinde; RR sürelerinin standart deviasyonuna (SDNN, msn) bakıldı. KHD'nin Fast Fourier dönüşümü ile elde edilen güç spektrumunun (power spectrum) 0.04-0.15 Hz arası düşük frekans (LF), 0.16-0.40 arası yüksek frekans (HF) bandı olarak hesaplandı. LF ve HF değerlerinin normalize edilmiş (nu) değerleri kullanıldı (7,8).

Tüm sayısal değerler ortalama \pm standart sapma olarak verildi. Sayısal değerler arasındaki istatistiksel karşılaştırma tek yönlü Student + test ile yapıldı. İki sayısal değişken arasındaki ilişki Pearson korelasyon katsayısı ile değerlendirildi. P değeri 0.05 altında ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. İstatistiksel analiz SPSS 10.0 paket programı kullanılarak yapıldı.

BULGULAR

Çalışmaya 39 hasta (32 erkek, 7 kadın) alındı. Hastaların ortalama yaşı 59 ± 10 idi. 7 hasta NYHA fonksiyonel sınıf evre I, 21 hasta evre II ve 11 hasta evre III olarak sınıflandırıldı. NYHA'na göre ortalama fonksiyonel kapasiteleleri 2.19 ± 0.85 , LV ortalama ejeksiyon fraksiyonları $\%34 \pm 10$ olarak belirlendi (Tablo 1). KHD'nin HF(nu) komponenti QTc ile pozitif korelasyon gösterirken ($r=0.36$, $p=0.02$), LF/HF oranı ile negatif korelasyon gösterdi ($r=-0.43$, $p=0.005$). LF(nu) komponenti ile anlamlı korelasyon saptanmadı ($r=0.10$, $p=0.51$). KHD'nin zaman ölçüm parametrelerinden olan SDNN, QTc ile negatif korelasyon gösterdi ($r=-0.33$, $p=0.03$). QTcd ile KHD'nin frekans analizleri arasında anlamlı korelasyon saptanmazken, SDNN ile QTcd arasında negatif korelasyon ($r=-0.37$, $p=0.01$) saptandı (Tablo 2, Şekil 1).

QTc intervali ≥ 440 msn olan hastaların KHD parametreleri, QTc intervali < 440 msn olan hastaların KHD parametreleriyle karşılaştırıldığında; HF(nu) değerlerinde anlamlı artma (16 ± 10 'a 9 ± 5 , $p=0.01$), LF/HF oranında anlamlı azalma saptandı (1.7 ± 0.6 'ya 3.1 ± 1.6 , $p=0.008$). LF(nu) değerlerinde anlamlı fark görülmedi. SDNN azalma eğiliminde olmakla beraber fark istatik-

sel olarak anlamlı değildi (67 ± 28 msn'ye 89 ± 37 msn, $p=0.06$) (Tablo 3). SDNN <100 msn olan hastaların QTc intervali SDNN ≥ 100 msn olan grupla karşılaştırıldığında, QTc intervalinde anlamlı uzama (442 ± 49 msn'ye 402 ± 32 msn, $p=0.001$), QTcd'de anlamlı artma saptandı (47 ± 15 'e 29 ± 18 , $p=0.002$) (Tablo 4, Şekil 2).

TARTIŞMA

KHD metoduyla, efferent kardiyak sempatik - parasempatik modülasyon sinüs nodu seviyesinde ölçülebilmektedir. Efferent nöral stimülasyonunun miyokardiyal seviye etkileri ise efektif refrakter periyottaki değişmelerle ölçülebileceği deneysel çalışmalarda gösterilmiştir (9). Ventriküler repolarizasyon süresini gösteren QT intervali bazı sınırlamalara rağmen efektif refrakter periyodu da temsil etmektedir (10). QT intervali otonomik modülasyondan ekilendiği gibi (11,12), birbirini takip eden kalp sikluslarından da etki-

Tablo 1. Çalışmaya alınan olguların klinik, Holter ve elektrokardiyografik değerleri

Hasta sayısı (n)	39
Yaş (yıl)	59 ± 10
Erkek/kadın	32/7
NYHA (evre)	2.19 ± 0.85
EF (%)	34 ± 10
Ortalama Kalp Hızı (vuru/dakika)	71 ± 12
Ortalama R-R (msn)	874 ± 144
SDNN (msn)	79.7 ± 36.2
LF (nu)	26.7 ± 14.1
HF (nu)	11.9 ± 7.5
LF/HF	2.7 ± 1.5
QTc	425.9 ± 50.3
QTcd	41 ± 18

EF: ejeksiyon fraksiyonu, LF(nu): normalize düşük frekans, HF(nu): normalize yüksek frekans, SDNN: R-R sürelerinin standart deviasyonu, QTc: düzeltilmiş QT intervali, QTcd: düzeltilmiş QT dispersiyonu

Tablo 2. Kalp hızı değişkenliği parametreleri ile QT ölçümleri arasındaki ilişki

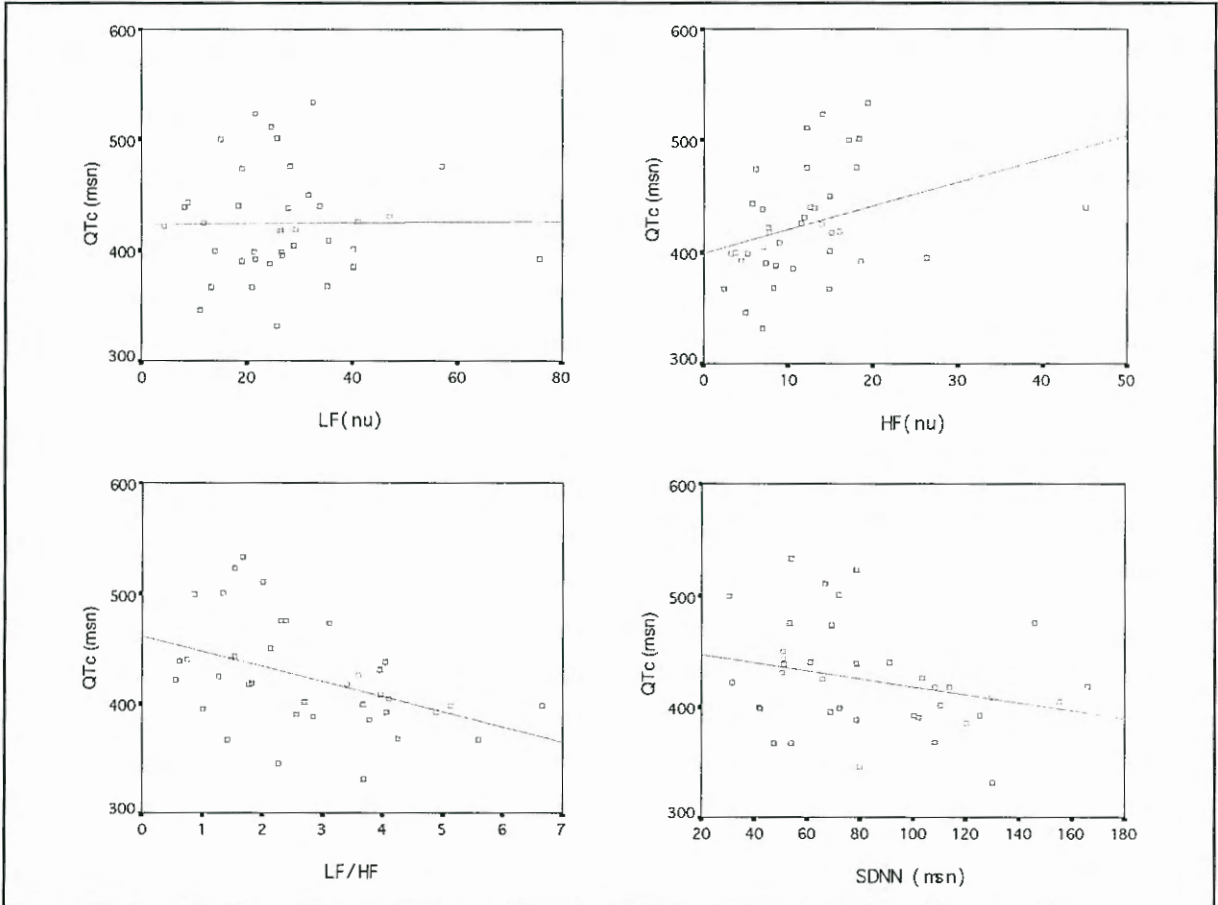
	QTc (msm)		QTc dispersiyonu	
	r	p	r	p
LF(nu)	0.10	AD	-0.30	AD
HF(nu)	0.36	0.02	0.14	AD
LF/HF	-0.43	0.005	-0.16	AD
SDNN	-0.33	0.03	-0.37	0.01

AD: İstatistiksel olarak anlamlı değil, LF(nu): normalize düşük frekans, HF(nu): normalize yüksek frekans, SDNN: R-R sürelerinin standart deviasyonu, QTc: düzeltilmiş QT intervali, QTcd: düzeltilmiş QT dispersiyonu

lenmektedir (13). Bu nedenle çalışmamızda, Holter kayıtlarındaki KHD parametreleri ile QT intervalini aynı stabil kalp hızlarında karşılaştırabilmek amacıyla yukarıda anlatılan metotla, QT dinamisitesine bakıldı. Böylelikle otonomik

modülasyon hem sinüs nodu seviyesinde, hem de miyokardial seviyede değerlendirildi.

QTc ve frekans analizleri: Çalışma grubunu oluşturan kalp yetersizliği hastalarında; QTc, HF ile pozitif korelasyon, LF/HF oranıyla negatif korelasyon gösterirken, QTc ile LF arasında korelasyon izlenmedi. Aslında sempatik hiperaktivasyonda rölatif olarak LF bandında ossilasyon artışı beklenmektedir. Normal vakalarla karşılaştırıldığında hafif kalp yetersizliği olanlarda LF'de belirgin yükselme, HF'de ise azalma mevcuttur (14). Ancak daha ileri kalp yetersizliğinde; artmış kalp hızı ve yüksek kan katekolamin düzeylerinin işaret ettiği nörohormonal sempatik aktivasyonuna rağmen LF bandında paradoks olarak azalma ya da kaybolma olmaktadır. Sempatik hiperaktivasyona rağmen azalmış ya da bozulmuş LF yanıtı; (i) persistan



Şekil 1. Kalp yetersizlikli hastalarda kalp hızı değişkenliği (KHD) parametreleriyle düzeltilmiş QT (QTc) ilişkisi

Tablo 3. Olguların QT sürelerine göre kalp hızı değişkenliği değerleri

	QTc <440 msn	QTc ≥440 msn	p
LF(nu)	26±15	26±12	AD
HF(nu)	9±5	16±10	0.01
LF/HF	3.1±1.6	1.7±0.6	0.008
SDNN (msn)	89±37	67±28	AD

AD: İstatistiksel olarak anlamlı değil, LF(nu): normalize düşük frekans, HF(nu): normalize yüksek frekans, SDNN: R-R sürelerinin standart deviasyonu, QTc: düzeltilmiş QT intervali

Tablo 4. SDNN ile QTc ve QTcd değerlerinin karşılaştırılması

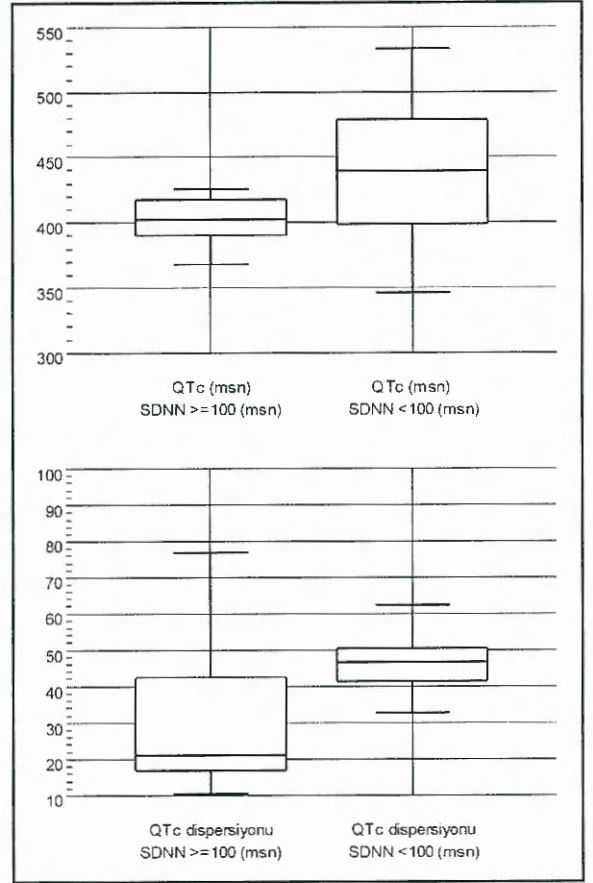
	SDNN ≥100 msn	SDNN <100 msn	p
QTc (msn)	402±32	442±49	0.001
QTcd (msn)	29±18	47±15	0.002

SDNN: R-R sürelerinin standart deviasyonu, QTc: düzeltilmiş QT intervali, QTcd: düzeltilmiş QT dispersiyonu

sempatik aktivasyon ile sinüs nodunun nöral inputlara duyarsızlaşmasına, (ii) ileri kalp yetersizliğindeki irregüler solunum paterninin mekanik ve hemodinamik etkileriyle, atımdan atıma değişkenliği daha kompleks hale getirerek LF ve HF komponentlerini etkilemesine bağlanmaktadır (15,16). Diğer çalışmalarda gözlenen LF yanıtında bozulma bizim olgularımızda da görülmüştür.

Uzamış QTc (QTc≥440 msn) değerleri olan hastaların diğer gruba göre LF/HF oranlarında azalma ve HF değerlerinde artma yine bozulmuş LF yanıtı işaret etmektedir. Aslında otonom sinir sisteminin sonuç etkisi QT intervalini kısaltma yönündedir ve otonom sinir sistemi devre dışı kalmış primer otonomik yetersizlik olgularında QT intervalinin uzadığı bilinmektedir (17,18). Sonuç olarak persistan sempatik hiperaktivasyon otonomik disfonksiyona yol açarak hem LF yanıtını bozmakta, hem de QT intervalini uzatmaktadır.

QTc ve zaman analizleri: SDNN, global KHD'nin göstergesi olarak kabul edilmektedir

**Şekil 2.** SDNN değerleriyle düzeltilmiş QT (QTc) ve düzeltilmiş QT dispersiyonunun (QTcd) dağılımı

ve toplam nörokardiyak inputu temsil eder. SDNN'de azalma; sempatik, parasempatik ve renin-angiotensin sistemindeki anormal etkileşimi yansıtmaktadır. Yakın zamanda yapılan 3 çalışmada da azalmış SDNN'in (SDNN<100 msn) kalp yetersizliği hastalarında artmış kardiyak ölümle ilişkili olduğu bulunmuştur (19-21). Çalışmamızda SDNN ile QTc intervali arasında negatif bir korelasyon saptanmıştır. SDNN<100 msn olan olguların QTc intervalleri de SDNN≥100 msn olan olgularınkine oranla anlamlı olarak daha uzun bulunmuştur.

QTcd ve KHD: Ventriküler repolarizasyon sırasında meydana gelen bölgesel farklılıkların yüzey EKG'ye yansması sonucunda ortaya çıkan QT dağılımındaki artış, SDNN ile istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon gösterirken frekans parametreleriyle korelasyon göster-

medi. Bu bulguların nedeni şu şekilde açıklanabilir; kalp yetersizliği olan hastalarda sıklıkla görülen anormal solunum paterni KHD'ni etkilemektedir. SDNN, frekans parametrelerine göre daha stabil bir indekstir. Anormal solunuma bağlı kalp hızında meydana gelen kısa süreli değişimlerden frekans analizlerine göre daha az etkilenmektedir (7). Frekans analizlerinin bu kısıtlılığı, hastalara kontrollü solunum yaptırılarak alınan eş zamanlı EKG ve kısa-dönem Holter kayıtları ile aşılabılır. Bu yöntem ile elde edilen LF, HF değerlerinin QTcd ile karşılaştırılmasının daha uygun olacağı kanısındayız.

Olguların evre I-III kalp yetersizliği olan hastalardan seçilmesi, heterojen bir grup oluşturulması nedeniyle çalışmamız için potansiyel bir kısıtlılık olarak görülebilir. Çünkü, kalp yetersizliğinde sempatik aktivasyon derecesi, yetersizliğin ağırlığına paralel olarak artmaktadır (22). Ancak olgularımızın çoğunluğunda evre II kalp yetersizliği bulunmaktaydı ve evre IV kalp yetersizliği olanlar da çalışma dışında bırakılmışlardı.

Verilerimize göre; bozulmuş LF yanıtı ve azalmış KHD'nin, uzamış QT ile ilişkili olduğunu düşünebiliriz. Sinüs düğümü seviyesindeki KHD'de azalmanın, miyokardiyal seviyede elektriksel kararsızlığı arttırarak, miyokardın anatomik ve metabolik (hipertrofi, skar, iskemi gibi) yapısındaki farklılıkların yanında QTc intervalinde uzamaya neden olan bir diğer faktör olduğunu söyleyebiliriz.

Sonuç olarak; kalp yetersizliğinde repolarizasyon süresindeki uzama ve kısalmadan otonomik dengesizliklerin de sorumlu olduğunu ve bunun elektrokardiyografik olarak gösterilebileceğini düşünüyoruz.

KAYNAKLAR

1. MERIT-HF Study Group: Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL randomised intervention trial in congestive heart failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999;353:2001-7

2. The Captopril-Digoxin Multicentre Research Group: Comparative effects of therapy with captopril and digoxin in mild to moderate heart failure. *JAMA* 1988;259:539-44

3. Lown B: Sudden cardiac death: The major challenge confronting contemporary cardiology. *Am J Cardiol* 1979;43:313-8

4. Schwartz PJ, La Rovere MT, Vanoli E: Autonomic nervous system and sudden cardiac death: experimental basis and clinical observations for post-myocardial infarction risk stratification. *Circulation* 1992;85(suppl I):I-77-I-91

5. Schwartz PJ, Priori SG: Sympathetic nervous system and cardiac arrhythmias. In: Zipes DP, Jalife J, eds. *Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside*. Philadelphia, PA: WB Saunders, 1990:330-43

6. Bazett HC: An analysis of time relation of electrocardiogram. *Heart* 1920;7:353-57

7. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology: Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Circulation* 1996;93:1043-65

8. Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S, Rimoldi O, Furlan R, Pizzinelli P: Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. *Circ Res* 1986;59:178-93

9. Inoue H, Zipes DP: Time course of denervation of efferent sympathetic and vagal nerves after occlusion of the coronary artery in the canine heart. *Circ Res* 1988;62:1111-20

10. Rosanski G, Jalife J, Moe G: Determinants of postrepolarization refractoriness in depressed mammalian ventricular muscle. *Circ Res* 1984;55:486-96

11. Ahnve S, Vallin H: Influence of heart rate and inhibition of autonomic on the QT interval. *Circulation* 1982;65:435-9

12. Browne KF, Zipes DP, Heger JJ, Prystowsky EN: Influence of the autonomic nervous system on the QT interval in man. *Am J Cardiol* 1982;50:1099

13. Franz MR, Swerdlow CD, Liem LB, Shaefer J: Cycle length dependence of human action potential duration in vivo. Effects of single extrastimuli, sudden sustained rate acceleration and deceleration, and different steady-state frequencies. *J Clin Invest* 1988;82:972-9

14. Malliani A, Pagani M, Lombardi F, et al: Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation* 1991;84:482-92

15. Szabo BM, Van Veldhuisen DJ, Brouwer J, Haaksma J, Lie KI: Relation between severity of disease and impairment of heart rate variability parameters in patients with chronic congestive heart failure secondary to coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1995; 76: 713-6

16. Galinier M, Pathak A, Fourcade J, et al: Depressed low frequency power of heart rate variability as an independent predictor of sudden death in chronic heart failure. *Eur Heart J* 2000;21:475-82

17. Lo SS, Mathias CJ, Sutton MS: QT interval and dispersion in primary autonomic failure. *Heart* 1996;75:498-501
18. Fei L, Gill JS, Katritsis D, Camm AJ: Abnormal autonomic modulation of QT interval in patients with idiopathic ventricular tachycardia associated with clinically normal hearts. *Br Heart J* 1993;69:311-4
19. Nolan J, Batin PD, Andrews R, et al: Prospective study of heart rate variability and mortality in chronic heart failure. Results of United Kingdom heart failure evaluation and assesment of risk trial (UK-HEART). *Eur Heart J* 1999;20:1335-41
20. Szabo BM, van Veldhuisen DJ, van der Veer N, et al: Prognostic value heart rate variability in chronic congestive heart failure secondary to idiopathic or ischemic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1997;79:978-80
21. Ponikowski P, Anker SD, Chua TP, et al: Depressed heart rate variability an independent predictor of death in chronic congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1997;79:1645-50
22. Francis GS, Goldsmith SR, Levine TB, Olivari MT, Cohn CN: The neurohumoral axis in congestive heart failure. *Ann Intern Med* 1984; 101: 370-7