

## NA STANDARDNEM EKG ZASNOVANI PRESEJALNI TESTI ZA POGOSTE SRČNE BOLEZNI IN NJIHOVO VREDNOTENJE

*Vito Starc, Todd T. Schlegel, Brian Arenare,  
Borut Kirm, Bojan Vrtovec, Reynolds Delgado, M. A. Rahman*

---

### IZVLEČEK

V prispevku predstavljamo novejšje kazalce, ki zadevajo variabilnost srčne frekvence, intervalov QT in morfologije vala T v različnih odvodih EKG, za zgodnje spoznavanje kardiomiopatij in koronarne bolezni srca, še preden so izraženi simptomi ali standardni znaki v EKG. Kazalce dobimo z analizo 5-minutnega posnetka konvencionalnega EKG z 12 odvodi, vendar posnetega z visoko ločljivostjo. Dobljene izbrane kazalce vrednotimo pri skupinah bolnikov z diagnosticirano kardiomiopatijo ali koronarno boleznijo glede na po spolu in starosti izbrano ustrezno normalno populacijo. V ta namen določamo površino pod krivuljo ROC (angl. receiver operating curve) za vrednotenje specifičnosti in občutljivosti (senzitivnost) in podrobneje predstavljamo omenjeno statistično metodo.

### UVOD

Standardni elektrokardiogram (EKG) z 12 odvodi se uporablja kot nenadomestljivo diagnostično orodje za opredelitev elektrofizioloških značilnosti srca, kot so lega srčne električne osi in velikost posameznih komor, razširjanje srčnega električnega impulza in v zvezi s tem motnje ritma, lokalizacija, obseg in napredovanje ishemičnih sprememb. Na EKG vplivajo še spremembe koncentracije nekaterih elektrolitov, npr. kalija, ali zdravil. Iz EKG zaenkrat ni mogoče ugotavljati mehaničnih lastnosti srca niti ni bilo doslej mogoče ugotavljati bolezenskih sprememb srčne mišice pri nekaterih difuznih boleznih srca z normalnim razširjanjem električnega impulza, kot so npr. kardiomiopatije.

Razvoj elektrokardiografskih metod na podlagi digitalno zajetega EKG signala in z uporabo analitičnih metod s povprečevanjem signala za odstranitev šuma in motenj od signala je omogočil nastanek novih kazalcev, s katerimi je mogoče ugotavljati nekatere subtilne spremembe v EKG, ki jih ni bilo mogoče ugotavljati s klasično elektrokardiografijo. Te novejšje kazalce EKG lahko razvrstimo v tri skupine glede na to, ali se nanašajo

na depolarizacijo ali repolarizacijo miokarda, ali so povezani z regulacijo krvnega obtoka, zlasti z baroceptivnim refleksom. Prva skupina vključuje spremembe kompleksa QRS v visoko ločljivem signalu EKG, druga skupina morfologijo vala T in variabilnost intervala QT, zadnja pa variabilnost srčne frekvenca in njeno turbulenco.

Raziskovalci iz Johnson Space Centra NASA v Houstonu in Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani smo razvili nekaj računalniških analitičnih tehnik za analizo signala EKG, ki omogočajo spremljanje kardiološkega statusa v realnem času pri normalnih preiskovancih in pri srčnih bolnikih <sup>(1,2,3,4)</sup>. V zvezi s tem nas je zanimalo, kakšna je napovedna vrednost nekaterih kazalcev za napovedovanje kardiomiopatij ali koronarne bolezni, ki jih daje standardni, vendar visokoločljivi 5-minutni posnetek EKG z 12 odvodov v mirovanju. Zato smo retrospektivno ugotavljali sposobnost konvencionalnih in naprednejših parametrov EKG za napovedovanje kardiomiopatije z iztisnim deležem manj kot 40 % in koronarne bolezni srca, ki je opredeljena z najmanj eno stenozo nad 50 % ene od glavnih koronarnih arterij. V tem prispevku opisujemo novejša kazalca EKG, ki jih daje računalniška analiza standardnega posnetka EKG. Poleg tega opisujemo statistično metodo za ugotavljanje pripadnosti posameznika določeni skupini na podlagi določevanja površine pod krivuljo (ROC, angl. receiver operating curve)<sup>(5)</sup>. Končno prikazujemo klinično študijo, ki naj bi ugotovila napovedno vrednost opisanih novejših kazalcev za prisotnost kardiomiopatije ali koronarne bolezni pri preiskovancih s pomočjo analize krivulje ROC.

## NOVEJŠI KAZALCI EKG

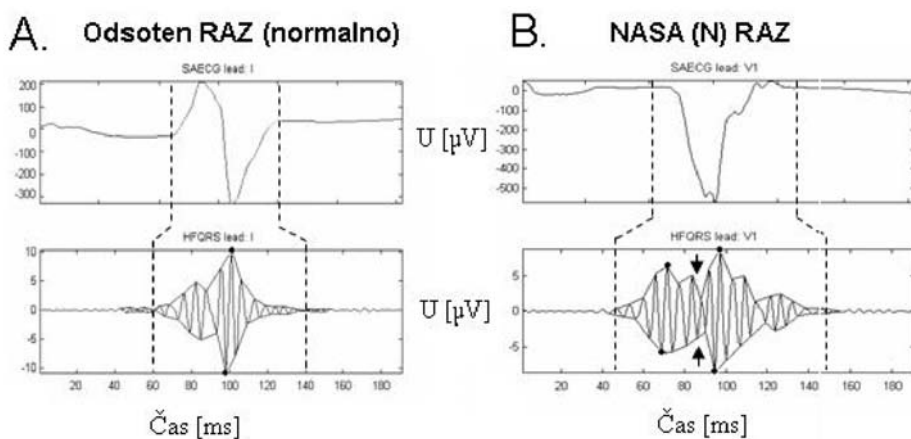
Razdelimo jih v štiri skupine. V prvo sodijo tisti, ki zadevajo lastnosti visokofrekvenčnega dela kompleksa QRS <sup>(1,2,6,7)</sup>, v drugo tisti, povezani z variabilnostjo srčne frekvenca in tonusom vegetativnega živčevja <sup>(2,8,9)</sup>, vključujoč odzivnost baroceptivnega refleksa, v tretjo tisto v zvezi s časovno variabilnostjo intervala QT <sup>(3,10,11)</sup>, in v četrto tisti, povezani z regionalnimi lastnostmi depolarizacije in zadevajo morfologijo vala T <sup>(4,12,13)</sup>.

## ZNAČILNOSTI KOMPLEKSA QRS VISOKE LOČLJIVOSTI

Če iz kompleksa QRS odstranimo vse frekvence razen tistih med 150 in 250 Hz, dobimo kompleks QRS visoke ločljivosti (HF QRS, angl. *high frequency QRS*,). Njegova uporaba temelji na spoznanju, da se značilnosti HF QRS spremenijo pri akutni ali kronični ishemiiji miokarda. Konvencionalni površinski EKG, ki se uporablja kot osnovno orodje v diagnostiki srčnih bolezni in stanj, za določanje HF QRS ni primeren, ker uporablja frekvenco vzorčenja le do 250 ali 500 Hz, signal pa se dodatno filtrira, da se odstrani visokofrekvenčni šum. Na ta način dobimo signal EKG, ki je omejen z gornjo frekvenco 100 Hz, in izgubimo višje frekvenčne komponente signala, ki vsebujejo potencialno koristno informacijo. Da bi dovolj natančno posneli višje frekvence, zlasti tiste v obsegu frekvenc med 150 in 250 Hz, je potrebno snemati signal z napravo, ki omogoča zajemanje takih frekvenc <sup>(1,14-15)</sup>. Take naprave zahtevajo vzorčenje signala s frekvenco najmanj 1000 Hz in sicer brez visokofrekvenčnega filtriranja signala. Nato se ojačeni kompleksi QRS obdelajo s tehniko povprečevanja, da se izdela referenčni kompleks QRS z izboljšanim razmerjem signal/šum. Izjemni prekatni utripi in tisti, ki vsebujejo motnje, se avtomatično odstranijo (in se torej ne upoštevajo pri povprečevanju signala) s tehniko križne korelacijske funkcije, ki zahteva najmanj 97-odstotno podobnost kompleksa QRS vsakega novo prispelega utripa z referenčnim. Referenčni signal se dodatno filtrira v območju frekvenc med 150 in 250 Hz in se ga morfološko opiše z amplitudo in posameznimi vrhovi.

Ugotovljeno je, da ima ovojnica visokofrekvenčnega kompleksa QRS zdravega srca razmeroma veliko amplitudo in en sam osrednji vrh, medtem ko je pri abnormalnem kompleksu QRS njegova amplituda zmanjšana, kompleks pa se razcepi v najmanj dva vrhova (slika 1). Govori se o področju zmanjšane amplitude (RAZ, angl. *reduced amplitude zone*). Doslej so raziskovalci na tem področju razvili več podobnih kazalcev (6,18). Da bi izboljšali uporabnost ugotavljanja vrednosti RAZ v klinični diagnostiki, so pri NASI v Houstonu razvili programsko orodje, ki omogoča iskanje prisotnosti RAZ v 12 odvodih EKG in v realnem času, to je sprotno. Upoštevali so prisotnost in pogostost pojavljanja RAZ v različnih odvodih in razvili število RAZ<sup>1</sup> (angl. *RAZ score*), ki teče od 0 (ko je RAZ odsoten v vseh odvodih) do 108, ko se RAZ pojavlja zvezno in v mnogih odvodih. Hkrati se izmeri tudi amplituda visokoločljivega kompleksa QRS v EKG in nekateri drugi kazalci. Doslej se je pokazalo, da se število RAZ amplituda signala HF QRS značilno spremenita, če se lokalno (pod merilno elektrodo) zmanjša hitrost depolarizacije miokarda, ki je lahko znak akutne ali kronične ishemije miokarda (16).

**Slika 1.** Visoko ločljivi kompleks QRS (HF QRS) in območje z zmanjšano amplitudo (RAZ).



Primeri visoko ločljivega kompleksa QRS (HF QRS) z odsotnim RAZ pri normalnem, zdravem srcu (A) v standardnem odvodu I in s prisotnim RAZ po definiciji NASE v preokordialnem odvodu VI (B). V obeh primerih je na zgornjem diagramu posnetek povprečenega kompleksa QRS v ustreznem odvodu, spodaj pa visokofrekvenčni EKG z ovojnico. Puščica kaže območje zmanjšane amplitude (RAZ).

## VARIABILNOST SRČNE FREKVENCE, TURBULENCA SRČNE FREKVENCE IN OBČUTLJIVOST BAROREFLEKSA PRI DIHANJU S FREKVENCO 0,1 HZ

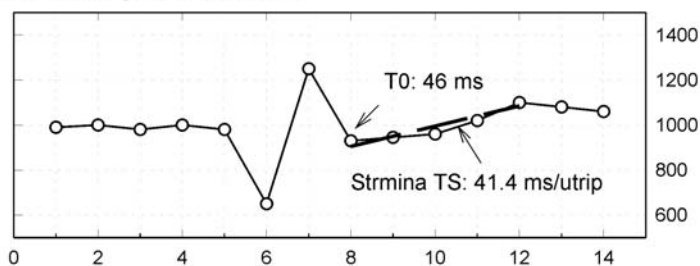
Variabilnost srčne frekvenca (angl. *heart rate variability*, HRV) predstavljajo spontana nihanja utripanja srca, pretežno pod vplivom vegetativnega živčevja (17). Pri srčnih bolnikih je variabilnost srčne frekvenca pogosto zmanjšana in v skladu z izraženostjo srčne bolezni (18). Signal predstavlja niz zaporednih vrednosti srčne frekvenca ali intervalov RR. Navado zberejo za analizo 128 ali 256 utripov. Časovno variabilnost tega signala lahko vrednotimo v časovni domeni ali frekvenčni domeni. Pri prvi gre za to, da statistično opišemo nihanja intervala RR (preprosto navajamo razlike od enega do drugega utripa). Pri drugi pa nas zanima, katere so značilne frekvenca, s katerimi niha izračunan signal,

npr. signal srčne frekvence. Slednje dobimo z različnimi transformacijami iz časovne v frekvenčno sliko, npr. s Fourierjevo, avtoregresijsko, valčno transformacijo ali s periodogramom po Lombu, ki imajo vse svoje prednosti in slabosti (23). Večina tehnik z izjemo Lombovega periodograma zahteva, da se obravnavani signal pojavlja v ekvidistančnih enakih časovnih intervalih, kar pri variabilni srčni frekvenci ni zadoščeno, saj je časovni interval vsakega naslednjega utripa določen z intervalom RR. Zato je predhodno treba signal pretvoriti v ekvidistančnega. Analitična tehnika, ki jo uporabljajo pri NASI, je Lombov periodogram, ki je manj občutljiv na motnje kot bodisi Fourierjeva ali avtoregresijska analiza (19, 20). Lombov periodogram namreč ne zahteva ekvidistančnih časovnih razlik med utripi in je tako neobčutljiv na morebitno prisotnost izjemnih prekatnih utripov.

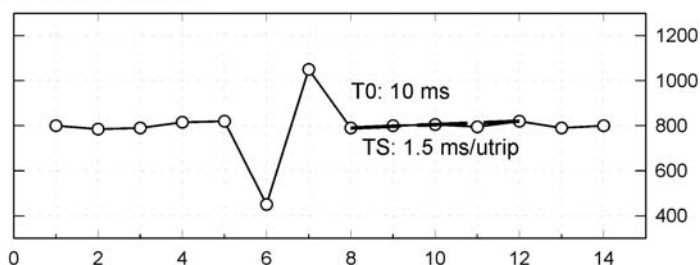
Navadno se izraženost frekvenc predstavi s spektralno močjo v nekem frekvenčnem intervalu. Po dogovoru se vrednotijo frekvenčna območja na naslednja: zelo nizke frekvence (VLF) med 0 in 0,04 Hz, nizke frekvence (LF) med 0,04 in 0,15 Hz in visoke frekvence (HF)

*Slika 2. Turbulenca srčne frekvence.*

### A. Zdrav preiskovanec



### B. Srčni bolnik



Zaporedni utrip

Pri preiskovancu z dobro ohranjeno funkcijo prekata (A) sledi izjemnemu prekatnemu utripu s skrajšanim intervalom RR najprej kompenzatorno podaljšanje srčnega cikla. Pri naslednjem normalnem utripu je nato interval RR nekoliko skrajšan (kazalec TO podaja razliko), v naslednjih utripih pa interval RR narašča. Hitrost naraščanja, ki jo razlagajo z odzivnostjo baroreceptivnega refleksa, podaja kazalec TS. Pri srčnem bolniku (B) prav tako pride do kompenzatornega podaljšanja intervala RR, značilno pa je počasno naraščanje intervala RR.

med 0,15 in 0,4 Hz. Kazalci iz te skupine, ki se navadno uporabljajo, zadevajo celotno moč spektra, spektralno moč posameznega frekvenčnega območja, razmerje moči (npr. LF/VH) in podobno. Kazalci variabilnosti v frekvenčni domeni, zlasti v močnostnem spektru v frekvenčnem intervalu med 0,04 in 0,15 Hz, so zelo uporabni za vrednotenje stopnje pešanja srca in napovedovanje verjetnosti srčnih aritmij pri pešanju srca <sup>(23, 21)</sup>.

**Turbulenca srčne frekvence** (angl. *heart rate turbulence*, HRT) je odziv srčne frekvence po izjemnem prekatnem utripu. Skrajšanemu intervalu RR izjemnega utripa navadno sledi podaljšan kompenzatorni interval RR (8). Nato se interval RR vrne skoraj na vrednost pred izjemnim utripom, kasneje pa polagoma narašča zaradi kompenzatorne aktivacije simpatika (slika 2). To nihanje je posledica nenadnega padca srčnega pretoka zaradi slabe polnitve prekatov in slabega iztisa pri izjemnem utripu, kar vzbudi pri zdravih baroreceptivni refleksi, ki takoj pospeši srčni utrip, zaradi česa se nekoliko zviša arterijski tlak. Negativna povratna zveza preko barorefleksa pa kasneje zavre srčno frekvenco, kar se kaže v naraščanju intervala RR tipično od petega do desetega utripa po izjemnem. Strmina naraščanja intervala RR je merilo za občutljivost baroreceptivnega refleksa. Ta je pri zdravih dobro odziven, pa je pri srčnih bolnikih slabše odziven <sup>(22)</sup>.

Turbulenco srčne frekvence navadno vrednotijo z dvema kazalcema, z začetkom turbulence (angl. *turbulence onset*, TO) in strmino turbulence (angl. *turbulence slope*, TS) (8). Začetek turbulence izražajo z relativnim odklikom (v odstotkih) srčne frekvence takoj po izjemnem utripu v primerjavi s tisto pred njim, strmino turbulence pa predstavlja najbolj strmi del regresijske premice skozi pet zaporednih intervalov RR, ki sledijo po izjemnem utripu (27). Ugotovili so močno povezanost med prisotnostjo kardiomiopatij in to strmino, verjetno zaradi oslabitve baroreceptivnega refleksa z razvojem kardiomiopatije (2).

V zvezi s tem omenimo še občutljivost baroreceptivnega refleksa (angl. *baroreflex sensitivity*, BRS), ki je opredeljena kot sprememba srčne frekvence pri naslednjem utripu zaradi spremembe arterijskega tlaka. Načelno bi morali v ta namen meriti časovni potek arterijskega tlaka. Temu se izognejo nekatere nenivazivne metode, ki vzbujajo barorefleks z načinom dihanja, npr. s počasnim dihanjem <sup>(23)</sup>. Pri dihanju s frekvenco 0,1 Hz se doseže največje nihanje srčne frekvence in največje spremembe intervala RR. Ugotovljeno je, da se pri dihanju v tem območju frekvenc odzove arterijski tlak pri skoraj vseh ljudeh z enakim nihanjem. To pomeni, da pri počasnem dihanju daje informacijo o občutljivosti baroreceptivnega refleksa že samo nihanje srčne frekvence. Omenimo še, da v tem območju frekvenc dihanja sovpadata maksimalni nihanji aktivnosti simpatičnega in parasimpatičnega živčevja <sup>(24)</sup>. Tako lahko uporabimo ta način dihanja kot alternativni način alternativnim meritvam BRS, ki uporabljajo arterijski tlak. Raziskave so pokazale, da je občutljivost baroreceptivnega refleksa dober napovedni dejavnik tveganja tako srčnim boleznim kot za nastanek aritmij <sup>(25-26)</sup>.

## ČASOVNA VARIABILNOST INTERVALA QT (QTV) OD UTRIPA DO UTRIPA

Časovna variabilnost QTV je opredeljena podobno kot tista pri srčni frekvenci in pove, kako se v povprečju spreminja interval QT v EKG pri utripanju srca. Navadno se uporabljajo kazalci v časovni domeni, kot sta standardna deviacija ali standardna napaka sprememb intervala QT od utripa do utripa (angleško se pogosto okrajšujeta s SDNN oz. RMSSD) (3,15). Interval QT je pod močnim vplivom srčne frekvence, tako da se interval QT skrajša, če se skrajša interval RR, kot mera za srčno frekvenco. Da bi odstranili vpliv srčne frekvence na lažno povečanje variabilnosti intervala QT, se uporablja kazalec

QTVI<sup>1213</sup>, ki vsebuje razmerje obeh variabilnosti. Ta kazalec se dodatno normira z absolutnim intervalom QT, značilnim za dano časovno območje, in ustreznim intervalom RR, in logaritmirata, da se dobi kazalec:

$$QTVI = \log_{10} \left[ \frac{QT_v / QT_m^2}{RR_v / RR_m^2} \right]$$

Vrednosti tega indeksa pri zdravem srcu so manjše od -1,5, pri obolenem srcu pa se približajo vrednosti 0 in jo celo presežejo. Da bi čim bolj odpravili občutljivost kazalca QTVI na motnje, ga bomo poleg v standardnih odvodih vrednotili z lastnim signalom SVD<sub>1</sub> (3), opisanim v nadaljevanju.

Ker dajejo različni odvodi EKG različno dolge intervale QT, se njihova variabilnost lahko neodvisno kaže v prostoru ali v času. Za obe je potrebno imeti nek interval, v katerem jo vrednotimo. Pri prostorski gre za krajevne razlike med različnimi signali. Najpreprostejši primer predstavljajo razlike med izmerjenimi neodvisnimi signali standardnega EKG, to je odvodi I, II in V1 do V6. Enega od kazalcev, disperzijo intervala QT (angl. *QT dispersion*, QT<sub>d</sub>), predstavlja razlika med najdaljšim in najkrajšim intervalom QT v katerem koli od omenjenih odvodov.

## KAZALCI MORFOLOGIJE VALA T

V preteklosti so mnogi raziskovalci poskušali identificirati koronarno bolezen srca z disperzijo QT<sub>d</sub>, ki pa ni dala zelenih rezultatov (16). Ocenjevanje heterogenosti repolarizacije je vprašljivo tudi s fiziološkega stališča, saj nastopa največji delež variacije QT<sub>d</sub> zaradi tridimenzionalnih lastnosti vala T in oblike, ki se spreminja v odvisnosti od smeri (16, 17). V zadnjem času se zato raje uporablja druga vrsta kazalcev regionalnih razlik intervala QT, to so kazalci, ki opisujejo obliko vala T (angl. *T wave morphology*, TWM) (16, 17, 27). Te kazalce je mogoče natančneje izmeriti, in so manj občutljivi na motnje kot QT<sub>d</sub>.

Kazalce TWM dobimo z matematično metodo razstavljanja izmerjenih signalov EKG (angl. *singular value decomposition*, SVD) na neodvisne lastne signale in lastne vrednosti. Slednje predstavljajo amplitudo posameznih lastnih signalov. Ker je v standardnem EKG posnetku z 12 odvodih le 8 neodvisno izmerjenih signalov (odvode III, aVF, aVL in aVR dobimo s pomočjo Einthovenovega trikotnika), razstavimo 8 izmerjenih signalov na 8 lastnih, z lastnimi vrednostmi  $\rho_i$ , kjer teče  $i$  od 1 do 8. Pokaže se, da so dovolj že trije največji lastni signali za bolj kot 99-odstotno verni opis izmerjenih signalov EKG z lastnimi signali, pri zdravem srcu le prva dva. To pomeni, da vsebuje repolarizacijski vektor večino energije v dveh ali kvečjemu treh signalih. Preostali del energije, torej manj kot 1 %, pa nosijo ostali lastni signali. Naj spomnimo, da pri konvencionalnem določanju srčnih osi v različnih ravninah predpostavljamo obstoj le enega samega lastnega signala, ki ga projiciramo na različne osi. Klinična pomembna ugotovitev je, da pri obolenem srcu delež energije v preostalih lastnih signalih narašča.

Iz te skupine se uporablja več kazalcev, najpogosteje pa ostanek vala T (angl. *T wave residuum*, TWR) (16,33), in razmerje največjih lastnih vrednosti (angl. *principal component analysis ratio*, PCA ratio) (17). Pri tem kazalec TWR vrednoti energijsko vsebnost preostalih petih lastnih signalov glede na vse osme in je opredeljen kot:

$$TWR = 100 \cdot \frac{\sum_{i=4}^8 \rho_i^2}{\sum_{i=1}^8 \rho_i^2}$$

kjer je  $p_1 \geq p_2 \geq \dots \geq p_8$

kjer so  $p_i$  lastne vrednosti.

Razmerje PCA pa je opredeljeno kot razmerje med drugo in prvo lastno vrednostjo:

$$PCA = 100 \cdot \frac{\rho_2}{\rho_1}$$

Nadaljnji korak je kombinacija metode SVD s tehniko povprečevanja, s katero zmanjšujemo razmerje signal/šum. Če metodo SVD uporabimo na referenčnem signalu, ki ga dobimo s povprečevanjem večjega števila podobnih utripov, se vrednost TWR nadalje zmanjša, še vedno pa se ugotavlja večje vrednosti TWR pri obolelem srcu (4).

Kazalce TWM so doslej raziskovali pri idiopatskih dilatiranih, ishemičnih in hipertrofičnih kardiomiopatijah (16, 33), pri prevodnih motnjah pri akutnem koronarnem sindromu (28). Naši preliminarni izsledki pa kažejo, da so parametri morfologije vala T spremenjeni tudi pri koronarni bolezni srca brez izraženih sprememb v EKG.

## VREDNOTENJE PRIPADNOSTI NEKI SKUPINI S KRIVULJO ROC

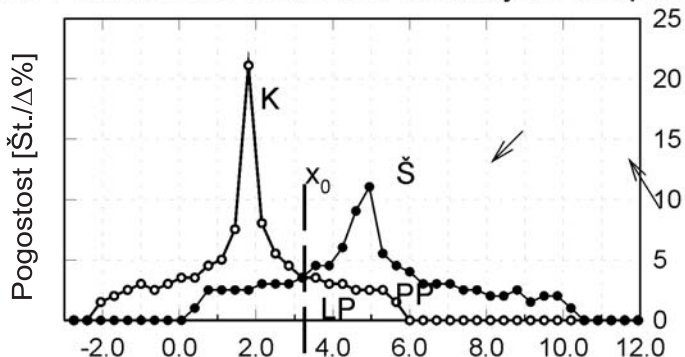
Pogosto želimo ovrednotiti neko spremenljivko (ali kazalec), s katerim želimo ugotavljati, ali je njena vrednost pri neki osebi normalna ali patološko spremenjena. Pri medicinskih raziskavah, zlasti tistih, ki zadevajo z dokazi podprto medicino, se v zadnjem času v ta namen vse bolj uveljavlja statistična metoda ROC, ki so jo sicer začeli uporabljati že med drugo svetovno vojno v ZDA po napadu na Pearl Harbor. Takrat jih je zanimalo, kako uspešni so bili opazovalci primitivnih radarskih zaslonov (angl. *receiver operators*) pri ugotavljanju prisotnosti sovražnih letal z radarji. Njihovo uspešnost so opisali s krivuljo ROC (angl. *receiver operating curve* ali *characteristic*). S to krivuljo so izpeljali več kazalcev, od katerim bomo uporabljali tistega, ki temelji na površini pod krivuljo (angl. *area under curve*, AUC) v diagramu občutljivosti (senzitivnosti) in nespecifičnosti nekega kazalca za nek dogodek. V nadaljnjem v kratkem opisujemo to metodo (5).

Vzemimo, da je znana porazdelitev neke raziskovane skupine in ustrezne kontrolne skupine po neki spremenljivki (ali kazalcu)  $x$  (slika 3a). Naj se porazdelitvi delno prekrivata, študijska skupina (Š) pa naj ima v povprečju večjo vrednost te spremenljivke od kontrolne skupine (K). V splošnem lahko rečemo, da je vrednost  $x$  značilna za razlikovanje med skupinama: čim večja je vrednost  $x$ , tem bolj zanesljivo pripada posameznik študijski skupini in ne kontrolni. Več primerov iz raziskovane skupine zajamemo, večja je občutljivost (senzitivnost) te spremenljivke za ugotavljanje primerov iz raziskovane skupine. Ti predstavljajo prave pozitivne primere (PP). Vendar pa ima lahko del posameznikov iz kontrolne skupine prav tako visoke vrednosti  $x$ . Ti predstavljajo lažne pozitivne primere (LP). Če torej zajamemo primere še iz kontrolne skupine, pomeni, da je spremenljivka nespecifična. Podobno bi lahko opredelili tudi prave negativne (PN) in lažne negativne (LN) primere.

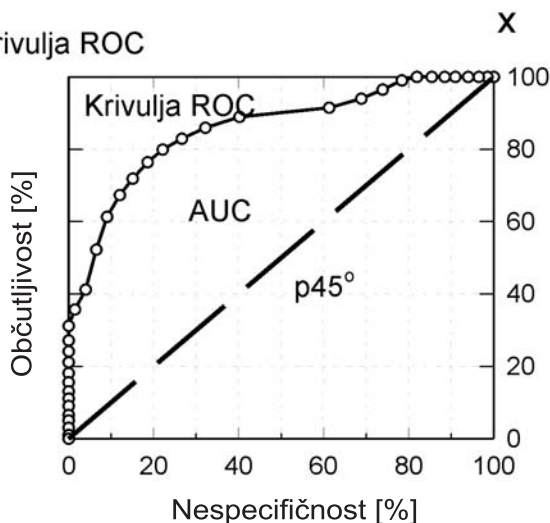
Dodatno normirajmo obe porazdelitvi tako, da bo površina pod vsako posamezno enaka 100 %. Pri vrednosti spremenljivke, ki je nekje med obema povprečnima vrednostima, bo na sliki 3a. površina pod krivuljo Š desno od porazdelitve predstavljala delež PP, saj smo z njo zajeli preiskovance iz raziskovane skupine, površina pod krivuljo K desno od

**Slika 3.** Krivulja ROC in diagram občutljivost na neko spremenljivko od njene nespecifičnosti.

### A. Porazdelitve kontrolne in študijske skupine



### B. Krivulja ROC



A. Porazdelitvi kontrolne (K) in raziskovane skupine (Š) se razlikujeta glede na spremenljivko  $x$ . Obe porazdelitvi sta normirani, tako da je površina pod posamezno krivuljo enaka 1. Pravi pozitivni primeri (PP) ležijo pod krivuljo Š desno od  $x_0$ , lažni pozitivni (LP) pa pod krivuljo K prav tako desno od  $x_0$ .

B. Diagram občutljivosti na spremenljivko  $x$  od njene nespecifičnosti ( $= 1 - \text{specifičnost}$ ) dobimo, če nanašamo vrednosti PP v odvisnosti od ustreznih LP, ki jih dobimo pri različnih vrednostih  $x$ . V danem primeru dobimo krivuljo ROC. Če bi se porazdelitvi popolnoma prekrivali, bi dobili premico pod kotom  $45^\circ$  ( $p45^\circ$ ), površina med njo in krivuljo ROC pa predstavlja površino AUC (angl. area under curve), tudi površino ROC. Normiramo jo tako, da jo pomnožimo z 2.



vrednosti  $x$  pa delež LP, saj smo z njo zajeli del kontrolne skupine. Nadalje konstruirajmo diagram občutljivosti (senzitivnosti) te spremenljivke glede na njeno nespecifičnost (1 - specifičnost) in v diagram nanašajmo točke, ki pripadajo različnim vrednostim  $x$  (slika 3b). Dobimo krivuljo ROC, ki kaže, kako se spreminja delež PP v odvisnosti od deleža LP pri različnih vrednostih  $x$ . Ker smo normirali obe porazdelitvi, se vrednosti občutljivosti in nespecifičnosti gibljeta med 0 in 1,0 ali med 0 in 100 %.

Če pa je porazdelitev raziskovane skupine premaknjena desno od kontrolne, dobimo v območju prekrivanja desno od  $x$  več PP kot LP. V primeru, ko je vrednost  $x$  zelo majhna, zajamemo obe porazdelitvi. Takrat je LP = 100 % na PP = 100 % (skrajna desna zgornja točka v diagramu). Ko  $x$  narašča, zajamemo zmeraj manj LP, pri še višjih vrednostih pa tudi zmeraj manj PP: krivulja teče levo in počasi navzdol. Če bi se porazdelitvi natančno prekrivali, bi dobili v diagramu premico pod kotom  $45^\circ$ . Torej leži točka pri vrednosti  $x$  višje od premice pod kotom  $45^\circ$ . V primeru, da sta porazdelitvi daleč narazen in se ne prekrivata, skoči krivulja že pri vrednosti LP = 0 na PP = 100 % in tam ostane pri vseh LP > 0. Tedaj površina pod krivuljo predstavlja, kako dobro neka spremenljivka ali kazalec napoveduje h kateri skupini pripada posameznik. Navadno se uporablja površina med krivuljo in premico  $45^\circ$ , ki je maksimalna enaka polovici prvotne. Zato se pomnoži z 2, da se pri dobrem razlikovanju med skupinama približa površina vrednosti 1.0. Ta površina imenujejo AUC (angl. *area under curve*). Zanima nas tudi, pri kateri vrednosti  $x$  je napovedovanje ali nekdo pripada kontrolni ali študijski skupini najboljše (optimalna vrednost  $x$ ). Tedaj je vsota števil LP in LN najmanjša.

## **PREISKOVANCI**

V predstavljenem prispevku smo retrospektivno analizirali zmožnosti konvencionalnih in naprednejših parametrov EKG za napovedovanje kardiomiopatije z iztisnim deležem manj kot 40% in koronarne bolezni srca, ki je opredeljena z najmanj eno stenozo nad 50 % ene od glavnih koronarnih arterij. Naši preiskovanci so bili bolniki z ugotovljeno kardiomiopatijo ( $n = 38$ ) z znano koronarno boleznijo srca ( $n = 38$ ) in po starosti ter spolu ustrezna skupina zdravih asimptomatskih oseb ( $n = 38$ ), pri katerim smo izmerili 5-minutni posnetek standardnega EKG z 12 odvodov z visoko ločljivostjo v položaju leže. Izključili smo prisotnost kračnega bloka, aritmij, umetnih spodbujevalcev ali preekscitacijskega sindroma. Študijo je odobrila ustrezna etična komisija sodelujočih ameriških partnerjev (Institutional Review Board), preiskovanci pa so bili pred meritvijo seznanjeni s postopkom.

Od 38 bolnikov s kardiomiopatijo, jih je 30 imelo ishemično kardiomiopatijo, 8 dilatativno kardiomiopatijo, medtem ko smo hipertrofično obliko te bolezni izključili. Od teh bolnikov jih je 84 % prejelo zaviralce receptorjev beta in 61 % zaviralce angiotenzinske konvertaze ali ekvivalentna zdravila.

Od 38 bolnikov s koronarno boleznijo, ki jim je bila diagnoza postavljena s kateterizacijo srca in so imeli vsi normalni iztisni delež, jih je 14 % imelo enožilno bolezen, 6 % dvožilno in 18 % tri ali več žilno bolezen, pri 14 bolnikih pa je bila predhodno že opravljena revaskularizacija. Od vseh koronarnih bolnikov jih je 74 % prejelo zaviralce receptorjev beta in 52 % zaviralce angiotenzinske konvertaze ali ekvivalentna zdravila.

Nekatere značilnosti preiskovancev smo opisali v tabeli 1.

**Tabela 1.** Značilnosti preiskovancev

	CM (Skupina 1) N = 38	CAD (Skupina 2) N = 38	Kontrola (Skupina 3) N = 38	Vrednost P 2 vs 3	Vrednost P 1 vs 3
Moški spol (%)	25 (66)	21 (55)	25 (66)		
Starost (leta)	55 ± 13	58 ± 9	54 ± 13	NS	NS
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	27.9 ± 5.8	28.7 ± 5.9	26.3 ± 4.4	NS	NS
Srčna frekv. (1/min)	73 ± 12	66 ± 11*	65 ± 10	NS	< 0,01
Sistolni tlak (mmHg)	122 ± 28	139 ± 27*	130 ± 16	< 0,01	<0,01
Diastolni tlak (mmHg)	74 ± 13	75 ± 12	83 ± 8	< 0,01	< 0,01
Iztisni delež (%)	23,8 ± 5,9	55,2 ± 3,9*	NA	NA	NA
10 letno tveganje FRS (%)	NA	NA	8,2 ± 8,2	NA	NA

Vse vrednosti so izražene s ± SD, NS – ni signifikantno, NA – ni bilo ugotavljanja. CM – kardiomiopatija, CAD – koronarna bolezen, BMI – indeks telesne mase. Iztisni delež je bil ugotovljen z ehokardiografijo, FRS – stopnja tveganja po Framinghamski študiji.

## METODE

Pri vseh preiskovancih smo v mirovanju in leže napravili posnetek konvencionalnega površinskega EKG z 12 odvodi, vendar z visoko ločljivostjo. EKG smo snemali 5 minut ali najmanj toliko časa, da smo zajeli 256 utripov srca, uporabnih za našo analizo. Za zajemanje EKG z visoko ločljivostjo smo uporabili napravo Cardiax (IMED, Budimpešta, Madžarska), priključeno na osebni računalnik, s frekvenco zajemanja signala 1 ms in brez visokofrekvenčnega filtriranja. Za analizo smo uporabili naprednejši software (Cardiosoft, Houston, TX), ki so ga skupaj razvili z NASO, Texas (visokofrekvenčni kompleks QRS in kazalci variabilnosti srčne frekvence) in Medicinsko fakulteto Univerze v Ljubljani (variabilnost intervala QT).

Signal iz konvencionalnega EKG smo analizirali avtomatično in merili srčno frekvenco, interval RR, širino kompleksa QRS, trajanje intervala QTc (korigiran z Bazettovo formulo), interval Jtc in srčno os v frontalni ravnini. Da bi objektivno izključili prisotnost miokardnega infarkta, smo uporabili Silvestrove kriterije (Andersonovo varianto) in prisotnost abnormalnosti v veznici ST in valu T (zvišanje ali znižanje veznice ST ali prisotnost abnormalnega vala T) ugotavljali na podlagi avtomatične računalniške interpretacije EKG. Preizkusa s počasnim dihanjem nismo delali.

Novjša programska oprema za analizo signala EKG je obsegala naslednje elemente:

- določanje visoko ločljivega kompleksa QRS (150-250 Hz) z uporabo povprečevanja preko 256 utripov,
- določanje morfologije vala T z uporabo analitične metode SVD in povprečevanjem preko enakega intervala kot zgoraj,
- variabilnost srčne frekvence od utripa do utripa (HRV, z multiplimi stohastičnimi in determinističnimi modeli),
- sprotno časovno variabilnost intervala QT (QTV, analitični program MF Univerze v Ljubljani),
- turbulenco srčne frekvence (HRT), če so bili prisotni izjemni prekatni utripi,
- celotna analiza je potekala v realnem času, tako da so bili rezultati znani na koncu 5 minutne meritve.

Podatke smo analizirali retrospektivno in zato predstavljajo naš niz za učenje. Prvim 38 bolnikom v skupini s kardiomiopatijo, pri katerih smo dobili dovolj dobre podatke za analizo naprednejših kazalcev EKG, smo izbrali ustrezno skupino 38 zdravih preiskovancev, usklajenih po spolu in starosti. Nato smo izbrali prvih 38 bolnikov s koronarno boleznijo in brez kardiomiopatije, usklajenih po spolu in starosti s skupino s kardiomiopatijo in zdravih preiskovancev. Za dokončni preizkus bo potrebno uporabiti vrednosti dobljenih kazalcev v prospektivni študiji in jih preveriti z dvojnim slepim preizkusom.

## **REZULTATI IN DISKUSIJA**

Najpomembnejše rezultate retrospektivne analize povzemamo v tabeli 2. Od testiranih kazalcev so se najbolj izkazali turbulenca srčne frekvence, variabilnost intervala QT, kazalci visoko ločljivega kompleksa QRS in kazalci morfologije vala T.

**Turbulenca srčne frekvence** in njena strmina (kazalec TS) je pokazal najboljše rezultate: pri skupini s kardiomiopatijo je površina ROC dosegla vrednost 0,99, občutljivost 93 %, specifičnost 100 %, pri optimalni vrednosti kazalca TS < 5,0 ms/utrip za skupino CM. Pri skupini koronarnih bolnikov je bila površina ROC 0,80 v primerjavi s kontrolno, vendar je bilo število preiskovancev razmeroma majhno (N = 4).

Kazalec TS se je tako pokazal kot najbolj zanesljiv za ugotavljanje kardiomiopatije ali koronarne bolezni, za uporabo pri presejalnih testih pa ima veliko hibo – obvezno prisotnost izjemnih utripov, potrebnih za izračun kazalca TS. Pri naših preiskovancih so se v 5 minutnem posnetku ti pojavili le pri 1/5 bolnikov iz skupine kardiomiopatiij, 1/10 koronarnih bolnikov in 1/20 zdravih preiskovancev. To je glavni omejitveni dejavnik za uporabnost turbulence srčnega utripa pri napovedovanju srčnih bolezni, čeprav bi bilo mogoče del težav rešiti z daljšim posnetkom EKG, npr. celodnevnim. Ponuja se naslednja rešitev. Če kazalec TS odraža občutljivost baroceptivnega refleksa, potem bi bilo mogoče s tehniko počasnega dihanja 0.1 Hz, kot so jo opisali Davies in sod. (28) in ki zahteva snemanje 1 do 2 minutnega EKG v mirovanju, dobiti podoben kazalec.

Od preostalih kazalcev, ki so bili splošno merljivi pri vseh preiskovancev, je pokazal najboljšo napovedno vrednost parameter QTVI, ki smo ga določali iz prvega lastnega signala SVD1, dobljenega z metodo razstavljanja 8 merjenih signalov EKG na lastne signale. Ker dobimo prvi lastni signal EKG iz 8 merjenih signalov, predstavlja ta način hkrati

**tabela 2.** Konvencionalni in naprednejši kazalci EKG za skupino bolnikov s kardiomiopatijo (CM), koronarno boleznijo srca (CAD) in s kontrolno skupino zdravih preiskovancev, vrednotenih glede na vrednost P in površino pod krivuljo ROC.

Kazalci EKG	CM (Skupina 1)	CAD (Skupina 2)	Kontrola (Skupina 3)	2 vs. 3		1 vs. 3	
				P	AUC	P	AUC
	<b>N = 38</b>	<b>N = 38</b>	<b>N = 38</b>				
<b>KONVENCIONALNI</b>							
Interval QRS (ms)	101 ± 12	97 ± 10	92 ± 6	<0,01	0,734	<0,001	0,832
Interval QTc (ms)	453 ± 47	438 ± 32	423 ± 19	<0,01	0,641	<0,001	0,755
Disperzija QT (ms)	29 ± 14	23 ± 14	17 ± 10	<0,05	0,632	<0,001	0,758
Srčna os (stopinj)	12 ± 51	45 ± 30	50 ± 28	NS	0,548	<0,001	0,702
Srčna frekv. (1/min)	73 ± 12	66 ± 11	65 ± 10	NS	0,508	<0,001	0,698
<b>HF QRS</b>							
Vrednost RAZ (točk)	63 ± 22	53 ± 23	26 ± 15	<0,001	<b>0,836</b>	<0,001	<b>0,907</b>
Amplituda rms (uV)	34 ± 12	37 ± 14	40 ± 14	NS	0,611	<0,05	0,664
<b>Morfologija vala T</b>							
Razmerje PCA (%)	37,6 ± 21,5	30,3 ± 22,4	16,7 ± 7,5	<0,001	0,672	<0,001	<b>0,839</b>
TWR rel (%)	0,09 ± 0,15	0,04 ± 0,06	0,02 ± 0,02	<0,01	0,650	<0,001	0,827
TWRabs (uV <sup>2</sup> ×10 <sup>-3</sup> )	14,2 ± 28,2	10,6 ± 10,2	7,6 ± 4,5	NS	0,492	NS	0,516
<b>HRV</b>							
LFP (Ln, ms <sup>2</sup> /Hz)	3,0 ± 2,3	4,7 ± 1,8	6,0 ± 1,0	<0,001	0,734	<0,001	<b>0,903</b>
SDNN (ms)	29,0 ± 24,8	35,5 ± 21,9	56,0 ± 24,2	<0,001	0,764	<0,001	0,817
LFP/HFP	1,4 ± 1,6	1,9 ± 1,9	3,6 ± 2,8	<0,01	0,704	<0,001	0,775
VLFP (Ln, ms <sup>2</sup> /Hz)	4,1 ± 2,3	5,5 ± 1,7	6,0 ± 0,8	NS	0,629	<0,001	0,807
RMSSD (ms)	15,6 ± 13,2	26,7 ± 18,7	32,3 ± 20,2	NS	0,583	<0,001	0,798

Kazalci EKG	CM (Skupina 1)	CAD (Skupina 2)	Kontrola (Skupina 3)	2 vs. 3		1 vs. 3	
				P	AUC	P	AUC
<b>QTV</b>							
QTVI (II)	-0,63 ± 0,86	-1,23 ± 0,66	-1,96 ± ,39	<0,001	<b>0,862</b>	<0,001	0,938
QTVI (SVD <sub>1</sub> )	-0,98 ± 0,78	-1,56 ± 0,60	-2,17 ± ,28	<0,001	0,833	<0,001	<b>0,954</b>
RMSSD (II, ms)	7,3 ± 4,6	5,0 ± 3,6	2,7 ± 2,3	<0,001	0,748	<0,001	0,879
RMSSD (SVD <sub>1</sub> , ms)	5,0 ± 4,5	3,0 ± 2,2	1,6 ± 0,9	<0,001	0,724	<0,001	0,857
SDNN (II, ms)	5,6 ± 3,3	4,1 ± 2,1	2,5 ± 1,5	<0,001	0,783	<0,001	0,855
SDNN (SVD <sub>1</sub> , ms)	4,1 ± 3,0	2,8 ± 1,2	1,9 ± 0,8	<0,001	0,737	<0,001	0,785
	<b>N = 15</b>	<b>N = 4</b>	<b>N = 10</b>				
<b>HRT</b>							
TS (ms/utrip)	1,9 ± 1,7	5,1 ± 4,8	17,7 ± 10,8	<0,01	0,90	<0,0001	<b>0,99</b>
TO	-0,2 ± 1,6	-1,4 ± 0,4	-2,6 ± 1,7	NS	0,80	<0,05	0,84

Vse vrednosti so navedene kot povprečje ± standardna deviacija. N = 114, s 38 posamezniki iz vsake skupine (kardiomiopatija, koronarna bolezen in normalni). Zaradi odsotnosti izjemnih utripov smo pri kazalcih turbulence srčne frekvence (HRT) opazovali v skupini s kardiomiopatijo le 15 oseb, pri zdravih pa le 10 oseb. Kljub temu, da se je pokazal ta kazalec kot najbolj zanesljiv, pa ga je težko izmeriti, saj se morajo izjemni utripi pojavljati solitarno in ne pogosteje kot 6/min. AUC je površina pod krivuljo (angl. area under curve) – z rezultati glede na posamezni tip bolezni, ki daje najboljšo vrednost za specifičnost in senzitivnost za posamezno bolezen. HF – visokofrekvenčni (obsega frekvenčne pojave v EKG signaliz med 150 – 250 Hz). Kazalce RAZ, PCA, TWR, LFP, SDNN, LFP/HFP, VLFP, RMSSD, QTVI, TS in TO smo opisali v tekstu. Kazalci variabilnosti intervala QT so podani za drugi standardni odvod II in za lastni signal z največjo lastno vrednostjo (SVD<sub>1</sub>)

tehniko povprečevanja in odstranjevanja šuma in motenj. Naj spomnimo, da nastopata v formuli za QTVI obe varianci, za interval QT in srčno frekvenco (HRV in QTV), kar morda lahko pojasni veliko napovedno vrednost tega parametra. Kajti pri bolnikih z zgodnjo fazo kardiomiopatije pri Chagasovi bolezni (naše neobjavljene meritve), pri katerih pa variabilnost srčne frekvence ni prizadeta, dajeta boljše napovedno vrednost kot kazalec QTVI obe statistični meri intervala QT, SDNN in RMSSD.

Za mnoge raziskovalce je odvod II standardnega EKG postal standard za analizo variabilnosti QTV, zlasti zaradi razmeroma visokega in pokončnega vala T. Vendar pa včasih ugotovljamo velike razlike v variabilnosti QTV med različnimi odvodi zaradi motenj, šuma in gibanja osi vala T, ki določa v kateri smeri je val T najvišji. Naši rezultati kažejo, da daje prvi lastni signal SVD1 najmanjše fluktuacije oblike vala T, ker se zmeraj postavi v os vala T in daje zato največjo amplitudo vala T (3).

Največja omejitev analize QTV, ki je podobna tisti za HRV, je zelo velika občutljivost na prisotnost izjemnih utripov in drugih artefaktov. Prisotnost enega samega izjemnega utripa med 32 normalnimi lahko poveča QTV za nekajkrat. Za neoporečno določanje QTV je zato pomembno dobro prepoznavanje in odstranjevanje izjemnih in drugih utripov z izmaličenimi valovi v EKG.

Vrednost RAZ visokofrekvenčnega kompleksa QRS, ki upošteva pogostost pojavljanja zmanjšanega območja amplitud v HF QRS v različnih odvodih EKG, je dala pri skupini s kardiomiopatijo v primerjavi s kontrolno površino ROC enako 0,91, občutljivost 88 %, specifičnost 82 % in optimalno natančnost 85 % za napoved kardiomiopatije pri vrednosti kazalca > 40 točk. V tej študiji se je vrednost RAZ pokazala kot eden najboljše uporabljenih pri razmeroma kratkem posnetku EKG za napovedovanje kardiomiopatije. Če pa ima ta test kakšno hibo, je to prav gotovo njegova specifičnost. Npr. lažno pozitivne vrednosti (visoke vrednosti RAZ) se pogosto pojavijo pri zdravih športnikih, zlasti s prisotno zgodnjo repolarizacijo in zasukom srčne osi v desno, pri debelosti in pri koronarni bolezni. Torej, če je HF QRS pogosto pozitiven pri drugih srčnih boleznih, kjer ni kardiomiopatije, je treba njegovo vrednost vrednotiti glede na celotno klinično sliko. Za zanesljivo določanje HF QRS je potrebna dobra preparacija elektrod, odsotnost električnih motenj v prostoru in tihi, sodelujoči preiskovanec.

Kazalci morfologije vala T, vključno z razmerjem PCA, ki predstavlja velikost signala druge glavne osi glede prvega, in reziduumom ostankom vala T (TWR), ki predstavlja prispevek vsote 5 najmanjših lastnih signalov glede na vsoto vseh osem, so se doslej pokazali obetavni pri napovedovanju umrljivosti pri srčnih bolnikih in so nadomestili prej pogosto uporabljeno disperzijo intervala QT (33, 17).

V razliki od zgoraj opisanih načinov, kjer so uporabili za vrednotenje morfologije vala T le mediani utrip, pa v naši analizi določamo morfologijo vala T iz referenčnega utripa, ki ga dobimo s povprečevanjem (4). Ta izboljšava ne samo zmanjša vrednosti razmerja kazalca TWR, kar pomeni čistejšo obliko, ampak daje tudi višje vrednosti površine ROC, občutljivosti in specifičnosti.

## ZAKLJUČKI

Rezultati nakazujejo, da lahko z naprednejšimi kazalci EKG razlikujemo zdrave preiskovance od tistih s kardiomiopatijo ali koronarno boleznijo z občutljivostjo, večjo kot 90 % in specifičnostjo večjo kot 90 %.

Naslednji korak pri napovedovanju srčnih boleznih je izdelava superkazalca, ki bi ga dobili iz petih najboljših na podlagi logistične regresije. Poleg tega bo potrebno bistveno povečati število preiskovancev v posameznih skupinah, in zajeti različne starostne skupine. V načrtovanju je policentrična študija, ki bi zajela najmanj 5 univerzitetnih bolnišnic. Prav tako bo potrebno dobljene kazalce preveriti v prospektivni študiji z dvojnim slepim preizkusom.

## LITERATURA

1. Schlegel TT, Kulecz WB, DePalma JL, Feiveson AH, Wilson JS, Rahman MA, Bungo MW. Real-time 12-lead high frequency QRS electrocardiography for enhanced detection of myocardial ischemia and coronary artery disease. *Mayo Clin Proc.* 2004; 79: 339-50.
2. Schlegel TT, Arenare B, Starc V, Greco EC, Poulin G, Moser DR, Delgado R. The best identifiers of cardiomyopathy in short duration ECG recordings: high frequency QRS reduced amplitude zone score, QT interval variability, low frequency RR interval power and heart rate turbulence slope. *Folia Cardiologica.* 2005; 12: 86-9.
3. Starc V, Schlegel TT. Real-time Multi-channel System for Beat to Beat QT Interval Variability. *J Electrocardiol* 2006 (in press)
4. Batdorf BH, Feiveson AH, Schlegel TT. The effect of signal averaging on the reproducibility and reliability of measures of T-wave morphology. *J Electrocardiol* 2006; 39: 266-70.
5. Anon. Receiver operating characteristic, Wikipedia, [http://en.wikipedia.org/wiki/Receiver\\_operating\\_characteristic](http://en.wikipedia.org/wiki/Receiver_operating_characteristic).
6. Rahman MA, Gedevarishvili A, Birnbaum Y, Sarmiento L, Sattam W, Kulecz WB, Schlegel TT. High-frequency QRS electrocardiogram predicts perfusion defects during myocardial perfusion imaging. *J Electrocardiol* 2006; 39: 73-81.
7. Maehara K, Kokubun T, Awano N, Taira K, Ono M, Furukawa T, Shimizu Y, Maruyama Y. Detection of abnormal high-frequency components in the QRS complex by the wavelet transform in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Jpn Circ J* 1999; 63: 25-32.
8. Schmidt G, Malik M, Barthel P, Schneider R, Ulm K, Rolnitzky L, Camm AJ, Bigger JT, Jr., Schomig A. Heart-rate turbulence after ventricular premature beats as a predictor of mortality after acute myocardial infarction. *Lancet.* 1999; 353: 1390-6.
9. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Eur Heart J.* 1996; 17: 354-81.
10. Atiga WL, Calkins H, Lawrence JH, Tomaselli GF, Smith JM, Berger RD. Beat-to-beat repolarization lability identifies patients at risk for sudden cardiac death. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 1998; 9: 899-908.
11. Vrtovec B, Starc V, Starc R. Beat-to-beat QT interval variability in coronary patients. *J Electrocardiol* 2000; 33: 119-25.
12. Malik M, Acar B, Gang Y, Yap YG, Hnatkova K, Camm AJ. QT dispersion does not represent electrocardiographic interlead heterogeneity of ventricular repolarization. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2000; 11: 835-43.
13. Okin PM, Malik M, Hnatkova K, Lee ET, Galloway JM, Best LG, Howard BV, Devereux RB. Repolarization abnormality for prediction of all-cause and cardiovascular mortality in American Indians: the Strong Heart Study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005; 16: 1-7.
14. Abboud S. High-frequency electrocardiogram analysis of the entire QRS in the diagnosis and assessment of coronary artery disease. *Prog Cardiovasc Dis* 1993; 35: 311-28.
15. Aversano T, Rudikoff B, Washington A, Trill S, Coombs V, Raqueno J. High frequency QRS electrocardiography in the detection of reperfusion following thrombolytic therapy. *Clin Cardiol* 1994; 17: 175-82.
16. Abboud S, Berenfeld O, Sadeh D. Simulation of high-resolution QRS complex using a ventricular model with a fractal conduction system. Effects of ischemia on high-frequency QRS potentials. *Circ Res* 1991; 68: 1751-60.
17. Benvenuto GM, Ometto R, Fontanelli A, Fortunato A, Ruffini PA, Fosser V, Morandi P. Chemotherapy-related cardiotoxicity: new diagnostic and preventive strategies. *Ital Heart J* 2003; 4: 655-67.
18. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Eur Heart J* 1996; 17: 354-81.
19. Laguna P, Moody GB, Mark RG. Power spectral density of unevenly sampled data by least-square analysis: performance and application to heart rate signals. *IEEE Trans Biomed Eng* 1998; 45: 698-715.

20. Moody GB. Spectral Analysis of Heart Rate Without Resampling. *Computers in Cardiology*. 1993; 20: 715-8.
21. La Rovere MT, Pinna GD, Maestri R, Mortara A, Capomolla S, Febo O, Ferrari R, Franchini M, Gnemmi M, Opasich C, Riccardi PG, Traversi E, Cobelli F. Short-term heart rate variability strongly predicts sudden cardiac death in chronic heart failure patients. *Circulation* 2003; 107: 565-70.
22. <http://www.h-r-t.org>
23. Davies LC, Colhoun H, Coats AJ, Piepoli M, Francis DP. A noninvasive measure of baroreflex sensitivity without blood pressure measurement. *Am Heart J*. 2002; 143: 441-7.
24. Bernardi L, Sleight P, Bandinelli G, Cencetti S, Fattorini L, Wdowczyk-Szulc J, Lagi A. Effect of rosary prayer and yoga mantras on autonomic cardiovascular rhythms: comparative study. *BMJ* 2001; 323: 1446-9.
25. Bernardi L, Gabutti A, Porta C, Spicuzza L. Slow breathing reduces chemoreflex response to hypoxia and hypercapnia, and increases baroreflex sensitivity. *J Hypertens* 2001; 19: 2221-9.
26. La Rovere MT, Pinna GD, Hohnloser SH, Marcus FI, Mortara A, Nohara R, Bigger JT, Jr., Camm AJ, Schwartz PJ. Baroreflex sensitivity and heart rate variability in the identification of patients at risk for life-threatening arrhythmias: implications for clinical trials. *Circulation* 2001; 103: 2072-7.
27. Zabel M, Malik M, Hnatkova K, Papademetriou V, Pittaras A, Fletcher RD, Franz MR. Analysis of T-wave morphology from the 12-lead electrocardiogram for prediction of long-term prognosis in male US veterans. *Circulation* 2002; 105: 1066-70.
28. Kesek M, Jernberg T, Lindahl B, Xue J, Englund A. Principal component analysis of the T wave in patients with chest pain and conduction disturbances. *Pacing Clin Electrophysiol* 2004; 27: 1378-87.