

Wrażliwość baroreceptorów tętniczych u osób zdrowych

Grzegorz Raczak¹, Ludmiła Daniłowicz¹, Paweł Derejko¹, Małgorzata Szwoch¹,
 Jacek Kubica² i Grażyna Świątecka¹

¹II Klinika Chorób Serca Instytutu Kardiologii Akademii Medycznej w Gdańsku

²Katedra i Klinika Kardiologii i Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej w Bydgoszczy

Baroreflex sensitivity in healthy subjects

Introduction: *Despite baroreflex sensitivity (BRS) assessment is one of the elementary methods of autonomic nervous system evaluation in patients with a history of heart disease, in the current medical literature there is scarcity of information on this subject with regard to the healthy population that could provide a reference baseline for further studies. The aim of the study was BRS assessment in the group of healthy subjects taking into consideration different methods of BRS evaluation.*

Material and methods: *Total of 74 persons, age 22 to 55 years (mean 38 ± 19), 32 males, 42 females, recognized as healthy on the ground of physical examination and anamnesis were included into the study. In all the subjects BRS was evaluated by phenylephrine test (Phe-BRS), sequential method (Seq-BRS) (taking into consideration separately positive (PosSeqBRS) and negative (NegSeqBRS) sequences) and by three different methods of spectral analysis — Robbe-BRS, LF-BRS, HF-BRS. Analysis was conducted with respect to subjects' age and sex.*

Results: *Phenylephrine test and recordings of spontaneous fluctuations in SBP and RR interval were performed in all of the studied subjects. No serious (disadvantageous) side effects after phenylephrine administration were observed. In the group of subjects under 30 significantly higher values of Phe-BRS, Robbe-BRS, LF-BRS, HF-BRS i Seq-BRS were observed when compared with persons over 40 years of age (in ms/mmHg: 18.9 ± 6.7; 17 ± 9.5; 20.5 ± 14.8; 25.2 ± 15.7; 25.6 ± 13.3 i 13.6 ± 3.8; 11.3 ± 5.6; 13.5 ± 4.5; 15.2 ± 11; 16.7 ± 8.7, respectively; all $p < 0,05$). No differences were observed between males and females, as well as in relation to PosSeq-BRS and NegSeq-BRS. None of the studied persons had BRS value lower than or equal to 3 ms/mm Hg.*

Conclusion: *Presented mean values can provide an approximate reference point for results of BRS assessment obtained in patients with a history of heart disease, allowing for respective age group.* (Folia Cardiol. 2000; 7: 341–346)

baroreflex sensitivity, healthy persons, age

Adres do korespondencji: Dr Grzegorz Raczak
 II Klinika Chorób Serca AMG
 ul. Kieturakisa 1, 80–742 Gdańsk
 Nadesłano: 7.09.2000 r. Przyjęto do druku: 19.10.2000 r.

Wstęp

Badanie wrażliwości baroreceptorów tętniczych (BRS, *baroreflex sensitivity*) za pomocą testu fenylefrynowego stanowi obecnie jedną z podstawowych metod oceny czynności autonomicznego układu nerwowego u chorych kardiologicznych [1], do czego przyczyniło się zastąpienie inwazyjnego sposobu pomiaru ciśnienia tętniczego przez metodę nieinwazyjną opisaną przez Penaza i wsp. [2].

Dożylnie podanie fenylefryny, będącej tzw. „czystym” stymulatorem receptorów α -adrenergicznych, powoduje wzrost ciśnienia krwi [1]. Miarą siły odruchu jest stopień wydłużenia długości cyklu serca, spowodowany odruchowym pobudzeniem nerwu błędnego. Liczne prace wykazały, że opisana metoda jest użyteczna w rozpoznawaniu zagrożenia nagłą śmiercią sercową w dużej populacji osób, które przeżyły przedszpitalną i szpitalną fazę ostrego zawału serca [3–5].

Inne publikacje opisują zachowanie BRS u chorych z niewydolnością serca [6, 7], nadciśnieniem tętniczym oraz z wieloma innymi stanami patologicznymi [8, 9]. Niemało prac powstało również na temat innych metod oceny BRS u osób ze schorzeniami różnego typu, takich jak metoda sekwencyjna zaproponowana przez Paratiego i wsp. [10], metody spektralne [11, 12] albo próba Valsalvy [13].

Z tego względu może nieco dziwić stosunkowo mała liczba publikacji poświęconych ocenie BRS wśród osób uznanych za zdrowe. W badaniu takiej populacji, poza uzyskaniem wartości średnich, które mogą stanowić orientacyjny punkt odniesienia dla wyników uzyskanych u osób chorych, interesujące wydaje się stwierdzenie, czy występują u nich szczególnie niskie wartości BRS, zbliżone do 3 ms/mm Hg lub niższe. Na podstawie wyników obszernej pracy eksperymentalnej Schwartz'a i wsp. [14], w której badane psy z wyjściową niską wartością BRS ginęły częściej w wyniku migotania komór (VF, *ventricular fibrillation*) wtórnego do sztucznie wywołanego pozawałowego niedokrwienia serca, można przypuszczać, że stwierdzenie obniżonej wartości BRS u osób uznawanych za zdrowe może ułatwić identyfikację tych, u których w wypadku wystąpienia niedokrwienia serca ryzyko letalnego VF jest szczególnie duże [1, 14].

Celem pracy było zbadanie, jakie wartości BRS występują w grupie osób zdrowych, z uwzględnieniem różnych metod oceny tego parametru.

Materiał i metody

Badaniami objęto grupę 74 osób w wieku 22–55 lat (średnio 38 ± 19 lat), złożoną z 32 mężczyzn

i 42 kobiet, uznanych za zdrowe na podstawie wywiadu i badania fizykalnego. Badania zostały zaakceptowane przez Niezależną Komisję Etyki Badań Naukowych przy AM w Gdańsku.

U wszystkich osób wykonano ocenę BRS za pomocą testu fenylefrynowego (wg Smytha i wsp. [15]), metody sekwencyjnej (opisanej przez Paratiego i wsp. [10]), z rozbiciem na sekwencje dodatnie i ujemne, oraz trzech różnych sposobów analizy spektralnej, zaproponowanych przez Paganiego i wsp. [11] oraz Robbego i wsp. [12]. W analizie danych brano pod uwagę wiek oraz płeć badanych osób. Kolejność badań była u wszystkich osób taka sama. Po okresie 15-minutowego leżenia w celu ustabilizowania krążenia 2-krotnie wykonywano 8-minutową rejestrację spontanicznej zmienności skurczowego ciśnienia krwi (SBP, *systolic blood pressure*) i częstości akcji serca, w celu oceny parametrów sekwencyjnych i spektralnych, a następnie testu fenylefrynowego.

Ocena BRS za pomocą testu fenylefrynowego (Phe-BRS)

Badanie to wykonywano według standardowego protokołu opisanego szczegółowo we wcześniejszych publikacjach [15, 16]. Osoby będące na czczo przez co najmniej 3 h badano w pozycji leżącej na plecach. Fenylefrynę podawano w dawce początkowej 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc. w postaci 30-sekundowych bolusów, w celu uzyskania wzrostu SBP o 15–30 mm Hg. W razie potrzeby dawkę tę stopniowo zwiększano, za każdym razem o 25–50 μg . Po uzyskaniu optymalnej dawki test powtarzano przynajmniej 3-krotnie w odstępach 10-minutowych. Ostateczną wartość Phe-BRS przedstawiano w ms/mm Hg, wyliczając ją jako średnią co najmniej 3 dokonanych pomiarów przy współczynniku korelacji $> 0,8$.

Ocena BRS za pomocą metody sekwencyjnej (Seq-BRS)

Badanie wykonywano na podstawie 8-minutowej rejestracji spontanicznej zmienności ciśnienia krwi i częstości akcji serca. Analiza polegała na automatycznym wychwytywaniu sekwencji 3 lub więcej kolejnych ewolucji serca, w których wzrostowi (lub obniżeniu) ciśnienia krwi towarzyszyło stopniowe wydłużenie (skrócenie) długości cyklu serca, świadczące o tym, że pośrednikami reakcji są baroreceptory tętnicze. Najpierw obliczano wartość BRS dla każdej znalezionej sekwencji, a następnie, poprzez uśrednienie poszczególnych wyników, określano jego wartość ostateczną (tzw. wskaźnik globalny). Dodatkowo wyliczano średnie wartości Seq-BRS, odrębne dla sekwencji rosnących (SeqPos-BRS)

i malejących (SeqNeg-BRS). Minimalne rejestrowane zmiany ciśnienia krwi i długości cyklu serca to odpowiednio 1 mm Hg i 6 ms.

Ocena wskaźników HF-BRS i LF-BRS

Badanie tych wskaźników wykonywano na podstawie analizy spektralnej zmienności SBP oraz częstości akcji serca. Przy założeniu, że spontaniczne oscylacje ciśnienia krwi powodują podobne wahania długości cyklu serca, rozpatrywano zależność tych dwóch zmiennych w tradycyjnych zakresach częstotliwości: 0,04–0,15 Hz i 0,15–0,4 Hz, wyliczając wskaźniki α -LF i α -HF jako pierwiastek kwadratowy ilorazu mocy widma zmienności długości cyklu serca i mocy widma skurczowego ciśnienia krwi, przy koherencji $\geq 0,5$.

Ocena BRS za pomocą metody Robbego (Robbe-BRS)

Analizę spektralną przeprowadzono z użyciem algorytmu Blackmana-Tuckeya i tzw. funkcji przejścia (*transfer function*). Średnią wartość funkcji przejścia obliczano w zakresie częstotliwości 0,04–0,15 Hz, przy spełnionym warunku koherencji większym lub równym 0,5. Uzyskany wynik określano mianem wskaźnika Robbego.

Podczas przeprowadzania wszystkich testów dokonywano jednokanałowego zapisu EKG za pomocą aparatu Mingograf 720 oraz nieinwazyjnej ciągłej rejestracji SBP przy użyciu aparatu Finapres (Ohmeda). Uzyskane zsynchronizowane dane analizowano przy użyciu standardowego oprogramowania POLYAN [17].

Ocena statystyczna

Wyniki pomiaru BRS uzyskane w badanych grupach osób zostały przedstawione jako wartości średnie \pm odchylenie standardowe. W uzasadnionych przypadkach zastosowano logarytmiczną transformację danych w celu uzyskania ich normalnego rozkładu. Różnice pomiędzy grupami oceniano za pomocą testu Studenta oraz testów nieparametrycznych. Dla wszystkich porównań przyjęto wartość $p < 0,05$ jako statystycznie znamiennej.

Wyniki

Test fenylefrynowy oraz rejestrację spontanicznych zmian SBP oraz długości cyklu serca wykonano u wszystkich 74 badanych osób. U żadnej z nich nie zaobserwowano niekorzystnych działań niepożądanych związanych z podawaniem fenylefryny.

Charakterystykę kliniczną pacjentów oraz średnie wartości poszczególnych parametrów dla

całej badanej populacji przedstawia tabela 1. Wartości średnie BRS, oceniane za pomocą poszczególnych metod w grupach wiekowych ≤ 40 rż. i > 40 rż., przedstawiono w tabeli 2. Zwraca uwagę fakt, że niezależnie od sposobu oceny BRS stwierdzono znamienne obniżanie się wartości BRS wraz z wiekiem. Wartości średnie BRS oceniane za pomocą poszczególnych metod w grupach kobiet i mężczyzn przedstawia tabela 3. Przy użyciu wszystkich parametrów różnice między grupami nie były znamienne statystycznie. U żadnej z badanych osób nie stwierdzono wartości BRS ≤ 3 ms/mm Hg. Najniższe stwierdzone przez nas wartości to 6,1 ms/mm Hg dla Phe-BRS i 5,2 ms/mm Hg dla Robbe-BRS. Porównywane wartości średnie SeqPos-BRS, jak również SeqNeg-BRS, obliczane metodą sekwencyjną, nie różniły się istotnie.

Tabela 1. Charakterystyka kliniczna pacjentów oraz wartości średnie poszczególnych parametrów w całej badanej populacji

Table 1. Clinical characteristics of patients and average values of different parameters in the whole population

| | |
|--------------------------------------|-----------------|
| Wiek (lata) | 38 \pm 10 |
| Płeć (M:K) | 32:42 |
| Spoczynkowa długość cyklu serca [ms] | 940 \pm 142 |
| Phe-BRS [ms/mm Hg] | 16,4 \pm 4,2 |
| Seq-BRS [ms/mm Hg] | 20,9 \pm 11,9 |
| Robbe-BRS [ms/mm Hg] | 14 \pm 8,2 |
| LF-BRS [ms/mm Hg] | 17,7 \pm 12,3 |
| HF-BRS [ms/mm Hg] | 21,2 \pm 14,8 |

Tabela 2. Wartości średnie BRS uzyskane za pomocą poszczególnych metod w grupach wiekowych ≤ 40 rż. i > 40 rż.

Table 2. Average BRS values obtained by different methods in the group of patients under 40 years of age and in those age 40 or older

| Badany parametr | Osoby ≤ 40 rż. | Osoby > 40 rż. | p |
|----------------------|---------------------|------------------|---------|
| Phe-BRS [ms/mm Hg] | 18,9 \pm 6,7 | 13,6 \pm 3,8 | < 0,001 |
| Seq-BRS [ms/mm Hg] | 17 \pm 9,5 | 11,3 \pm 5,6 | < 0,001 |
| Robbe-BRS [ms/mm Hg] | 20,5 \pm 14,8 | 13,5 \pm 4,5 | < 0,001 |
| LF-BRS [ms/mm Hg] | 25,2 \pm 15,7 | 15,2 \pm 11 | < 0,001 |
| HF-BRS [ms/mm Hg] | 25,6 \pm 13,3 | 16,7 \pm 8,7 | < 0,001 |

Tabela 3. Wartości średnie BRS uzyskane za pomocą poszczególnych metod w grupach kobiet i mężczyzn**Table 3.** Average BRS values obtained by different methods in the groups of males and females

| Badany parametr | Kobiety | Mężczyźni | p |
|----------------------|-------------|-------------|----|
| Phe-BRS [ms/mm Hg] | 13,1 ± 4,2 | 14,6 ± 3,7 | NS |
| Seq-BRS [ms/mm Hg] | 20,3 ± 12,4 | 21,8 ± 11,7 | NS |
| Robbe-BRS [ms/mm Hg] | 13,5 ± 8,7 | 14,5 ± 7,2 | NS |
| LF-BRS [ms/mm Hg] | 17,2 ± 13,9 | 19 ± 8,8 | NS |
| HF-BRS [ms/mm Hg] | 19 ± 14,7 | 22,1 ± 14 | NS |

Dyskusja

W naszej pracy ważne jest przedstawienie średnich wartości BRS uzyskanych w różnych grupach wiekowych, w zależności od płci oraz w grupie mieszanej. Niewiele jest w piśmiennictwie takich doniesień, zwłaszcza w odniesieniu do testu fenylefrynowego. Ponadto istotny wydaje się brak w badanej grupie wartości BRS niższych niż 3 ms/mm Hg. Wbrew niektórym doniesieniom z piśmiennictwa zjawisko to prawdopodobnie nie występuje zbyt często.

Wartości średnie BRS u osób zdrowych

U poszczególnych autorów średnie wartości BRS u młodych osób wynoszą $14,8 \pm 9,2$ ms/mm Hg [18] i $16 \pm 1,8$ ms/mm Hg [19]. Nasz wynik mieści się w podobnych granicach. Należy jednak pamiętać, że nie powinno się oceniać wartości BRS wśród ludzi zdrowych, nie biorąc pod uwagę wieku badanych osób. Tank i wsp. [20] potwierdzili zmniejszanie się wartości BRS w grupach osób starszych, zaznaczając ponadto, że największy spadek wartości tego parametru następuje pomiędzy 4. a 5. dekadą życia. Dawson i wsp. [21] stwierdzają natomiast, że po 40 rż. wartość BRS zmienia się w mniejszym stopniu. Wynika z tego, że dobierając grupę kontrolną do osób po zawale serca (których średni wiek jest wyższy niż 40 lat), wskazane jest przyjęcie określonej granicy wiekowej. Nasze wyniki potwierdzają tę zasadę, ponieważ wartości BRS są wyraźnie niższe u osób starszych.

Porównanie wartości BRS u kobiet i mężczyzn

W tej dziedzinie zdania poszczególnych badaczy są podzielone. Istnieje grupa prac, które wykazują obecność istotnych różnic pomiędzy BRS u kobiet i mężczyzn. Na przykład Huikuri i wsp. [22] stwierdzają w badaniu zdrowych osób istotnie niższe wartości BRS u kobiet w wieku 40–60 lat w porównaniu z mężczyznami w tym samym wieku (odpowiednio $8 \pm 4,6$ ms/mm Hg i $10,5 \pm 4,6$ ms/mm Hg; $p < 0,001$). Abdel-Rahman i wsp. [23] uzyskali podobne wyniki, zaznaczając, że prawidłowość taką można stwierdzić tylko przy podawaniu fenylefryny w postaci 30-sekundowych bolusów, natomiast wolniejsze podawanie leku powoduje zanik różnicy wielkości BRS pomiędzy płciami. Laitinen i wsp. [24] w sposób najbardziej zdecydowany wykazali różnicę BRS u kobiet i mężczyzn, stwierdzając, że obok wieku pacjenta, jego płeć jest najsilniejszym fizjologicznym czynnikiem modyfikującym wielkość tego wskaźnika. Jednocześnie Tank i wsp. [20], a także autorzy niniejszej pracy nie stwierdzili takiej różnicy i to niezależnie od zastosowanej techniki badania. Obserwowane różnice wymagają wyjaśnienia w dalszych badaniach.

Wybór techniki oceny BRS

Jak wiadomo, najbardziej sprawdzoną metodą oceny BRS jest test fenylefrynowy. Niedogodnością w jego stosowaniu jest konieczność dożylnego podawania leku wazowaktywnego. Planując badania przesiewowe dużych grup osób, konieczne jest uproszczenie ich metodyki. Z tego względu BRS bada się często za pomocą mniej wygodnego, ale sprawdzonego testu fenylefrynowego, obserwując jednocześnie inne parametry, obiecujące, lecz wymagające potwierdzenia swojej wartości. Uzyskane przez nas wartości BRS w całej badanej grupie są najwyższe przy stosowaniu Seq-BRS i HF-BRS, co może się wiązać z opisywanym w piśmiennictwie wpływem aktywności oddechowej badanej osoby na mierzone parametry. Pomimo różnic pomiędzy wartościami średnimi, uzyskanymi za pomocą poszczególnych metod, we wszystkich przypadkach zachowana jest proporcja zależności od wieku i niezależności od płci.

Wnioski

Uzyskane wartości średnie BRS, oceniane za pomocą wszystkich użytych metod, mogą stanowić orientacyjny punkt odniesienia dla wyników uzyskanych u chorych kardiologicznych, po uwzględnieniu podziału na grupy wiekowe.

Streszczenie

Odruch z baroreceptorów u osób zdrowych

Wstęp: Pomimo faktu, że badanie wrażliwości baroreceptorów tętnicznych (BRS, baroreflex sensitivity) stanowi jedną z podstawowych metod oceny czynności autonomicznego układu nerwowego u chorych kardiologicznych, niewiele jest w piśmiennictwie informacji opisujących grupę osób zdrowych, stanowiących dla nich punkt odniesienia.

Cel pracy: Ocena wartości BRS w populacji ludzi zdrowych, z uwzględnieniem różnych metod badania tego parametru.

Materiał i metody: Badaniami objęto grupę 74 osób w wieku 22–55 lat (średnio 38 ± 19 lat), złożoną z 32 mężczyzn i 42 kobiet, uznanych za zdrowe na podstawie wywiadu i badania fizykalnego. U wszystkich wykonano ocenę BRS za pomocą testu fenylefrynowego (Phe-BRS), metody sekwencyjnej (Seq-BRS), z rozbiem na sekwencje dodatnie (PosSeq-BRS) i ujemne (NegSeq-BRS), oraz trzech różnych sposobów analizy spektralnej — Robbe-BRS, LF-BRS, HF-BRS. W analizie danych brano pod uwagę wiek oraz płeć badanych osób.

Wyniki: Test fenylefrynowy oraz rejestrację spontanicznych zmian SBP i długości cyklu serca wykonano u wszystkich badanych osób. U żadnej z nich nie zaobserwowano niekorzystnych działań niepożądanych związanych z podawaniem fenylefryny. W grupie osób ≤ 40 rż. stwierdzono znamienne wyższe średnie wartości Phe-BRS, Robbe-BRS, LF-BRS, HF-BRS i Seq-BRS niż w grupie osób > 40 rż. (odpowiednio w ms/mm Hg: $18,9 \pm 6,7$; $17 \pm 9,5$; $20,5 \pm 14,8$; $25,2 \pm 15,7$; $25,6 \pm 13,3$ i $13,6 \pm 3,8$; $11,3 \pm 5,6$; $13,5 \pm 4,5$; $15,2 \pm 11$; $16,7 \pm 8,7$, wszystkie $p < 0,05$). Nie zaobserwowano znamienych różnic pomiędzy płciami w zakresie badanych parametrów, jak również pomiędzy PosSeqBRS i NegSeqBRS badanych u tych samych osób. U żadnej z nich nie stwierdzono za pomocą którejkolwiek z metod wartości BRS niższych lub równych 3 ms/mm Hg.

Wnioski: Uzyskane wartości średnie BRS oceniane za pomocą wszystkich zastosowanych metod mogą stanowić orientacyjny punkt odniesienia dla wyników badania tych parametrów uzyskanych u chorych kardiologicznych po uwzględnieniu podziału na grupy wiekowe. (Folia Cardiol. 2000; 7: 341–346)

wrażliwość baroreceptorów tętnicznych, ludzie zdrowi, wiek

Piśmiennictwo

1. La Rovere M.T., Pinna G.D., Mortara A. Assessment of baroreflex sensitivity. W: Malik M. red. Clinical guide to cardiac autonomic tests. Kluwer Academic Publishers, London 1998; 257–285.
2. Penaz J. Photoelectric measurement of blood pressure, volume and flow in the finger. Digest of the International Conference on Medicine and Biological Engineering. Dresden 1973; 104 (streszczenie).
3. La Rovere M.T., Bigger J.T.Jr, Marcus F.I., Mortara A., Schwartz P.J. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. Lancet 1998; 351: 478–84.
4. Seidl K., Rameken M., Gohl K., Gietzen F., Huber Ch., Strunk-Mueller Ch., Senges J. Baroreflex sensitivity and heart rate variability are independent risk indicators for 1 year mortality in patients after acute transmural myocardial infarction and individually optimized therapy: Results of the post-infarct risk stratification study (PIRS). J. Am. Coll. Cardiol. 2000; 35 (supl. A): 145 (streszczenie).
5. Farrell T.G., Paul V., Cripps T.R., Malik M., Bennett E.D., Ward D., Camm A.J. Baroreflex sensitivity and electrophysiological correlates in patients after acute myocardial infarction. Circulation 1991; 83: 945–952.
6. Davies L.C., Francis D., Jurak P., Kara T., Piepoli M., Coats A.J. Reproducibility of methods for assessing baroreflex sensitivity in normal controls and in patients with chronic heart failure. Clin. Sci. 1999; 97: 515–522.
7. Mortara A., La Rovere M.T., Pinna G.D., Prpa A., Maestri R., Febo O., Pozzoli M., Opasich C., Tavazzi L. Arterial baroreflex modulation of heart rate in

- chronic heart failure: clinical and hemodynamic correlates and prognostic implications. *Circulation* 1997; 96: 3450–3458.
8. Raczak G., La Rovere M.T., Mortara A., Assandri J., Prpa A., Pinna G.D.P., Maestri R., D'Armini A.M., Viganò M., Cobelli F. Arterial baroreflex modulation of heart rate in patients early after heart transplantation: lack of parasympathetic reinnervation. *J. Heart and Lung. Transplant.* 1999; 18: 399–406.
 9. Thomson H.L., Wright K., Frenneaux M. Baroreflex sensitivity in patients with vasovagal syncope. *Circulation* 1997; 95: 395–400.
 10. Parati G., Di Rienzo M., Bertinieri G., Pomidossi G., Casadei R., Groppelli A., Pedotti A., Zanchetti A., Mancia G. Evaluation of the baroreceptor-heart rate reflex by 24-hour intra-arterial blood pressure monitoring in humans. *Hypertension* 1988; 12: 214–222.
 11. Pagani M., Lombardi F., Guzzetti S. i wsp. Power spectral analysis of heart rate and blood pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. *Circ. Res.* 1986; 59: 178–193.
 12. Robbe H.W.J., Mulder L.J.M., Ruddle H., Langewitz W.A., Veldman J.B.P., Mulder G. Assessment of baroreceptor reflex sensitivity by means of spectral analysis. *Hypertension* 1987; 10: 538–543.
 13. Smith S.A., Stallard T.J., Salih M.M., Littler W.A. Can sinoaortic baroreceptor heart rate reflex sensitivity be determined from phase IV of the Valsalva manoeuvre? *Cardiovasc. Res.* 1987; 21: 422–427.
 14. Schwartz P.J., Vanoli E., Stramba-Badiale M., De Ferrari G.M., Billman G.E., Foreman R.D. Autonomic mechanisms and sudden death. *Circulation* 1988; 78: 969–979.
 15. Smyth H.S., Sleight P., Pickering G.W. Reflex regulation of arterial pressure during sleep in man. A quantitative method of assessing baroreflex sensitivity. *Circ. Res.* 1969; 24: 109–121.
 16. Raczak G. Zastosowanie testów wrażliwości baroreceptorów tętniczych w kardiologii. *Kardiol. Pol.* 1999; 51: 429–439.
 17. Maestri R., Pinna G.D. POLYAN: A computer program for polyparametric analysis of cardio-respiratory variability signals. *Computer Methods and Programs in Biomedicine* 1998; 56: 37–48.
 18. Bristow J.D., Honour A.J., Pickering J.W., Sleight P., Smyth H.S. Diminished baroreflex sensitivity in high blood pressure. *Circulation* 1969; 39: 48–54.
 19. Eckberg D.L., Drabinsky M., Braunwald E. Defective cardiac parasympathetic control in patients with heart disease. *N. Engl. J. Med.* 1971; 285: 877–883.
 20. Tank J., Baevski R.M., Fender A., Baevski A.R., Graves K.F., Ploewka K., Week M. Reference values of indices of spontaneous baroreceptor reflex sensitivity. *Am. J. Hypertens.* 2000; 13: 268–275.
 21. Dawson S.L., Robinson T.G., Youde J.H., Martin A., James M.A., Weston P.J., Panerai R.B., Potter J.F. Older subjects show no age — related decrease in cardiac baroreceptor sensitivity. *Age Ageing* 1999; 28: 347–353.
 22. Huikuri H.V., Pikkujamsa S.M., Airaksinen K.E., Ikaheimo M.J., Rantala A.O., Kauma H., Lilja M., Kesaniemi Y.A. Sex-related differences in autonomic modulation of heart rate in middle-aged subjects. *Circulation* 1996; 94: 122–125.
 23. Abdel-Rahman A.R., Merrill R.H., Wooles W.R. Gender-related differences in the baroreceptor reflex control of heart rate in normotensive humans. *J. Appl. Physiol.* 1994; 77: 606–613.
 24. Laitinen T., Hartikainen J., Niskanen L., Geelen G., Lansimies E. Age and gender dependency of baroreflex sensitivity in healthy subjects. *J. Appl. Physiol.* 1998; 84: 576–583.