QT 間隔の時間的変動と心室性不整脈 — QT variability index と周波数解析による検討 —

大野則彦* 斎藤寛和* 大坂元久* 新 博次*
高野照夫*

心室性不整脈と QT 間隔変動との関連を time domain analysis(TDA)および frequency domain analysis(FDA)により検討した。対象は持続性心室頻拍または心室細動を有する(VT/VF)患者 19 例, VT/VF を有しない心疾患(H)患者 19 例, 健常(N)者 19 例で, 臥位で標準 12 誘導心電図を 10 分間記録し, 1 心拍ごとの RR 間隔, QT 間隔を自動計測し得られた時系列データより TDA の指標として QT variability index(QTVI)を, FDA の指標として低周波数帯域(LF), 高周波数帯域(HF)のパワー値, RR 間隔変動と QT 間隔変動の coherence を求め比較した。QTVI は N 群(-0.766 ± 0.331)に比し H 群(-0.119 ± 0.723), VT/VF 群(-0.117 ± 0.692)で有意に大きかった($p < 0.005$)。VT/VF 群では他の 2 群に比べ QT 間隔変動の LF パワー値, HF パワー値は有意に大きく(N 群 vs H 群 vs VT/VF 群: LF: $28 \pm 12 \text{ msec}^2$ vs $42 \pm 31 \text{ msec}^2$ vs $88 \pm 92 \text{ msec}^2$; $p < 0.005$ vs N 群, $p < 0.05$ vs H 群; HF: $45 \pm 21 \text{ msec}^2$ vs $67 \pm 52 \text{ msec}^2$ vs $163 \pm 176 \text{ msec}^2$; $p < 0.005$ vs N 群, $p < 0.01$ vs H 群), LF の coherence は有意に小さかった(N 群 vs H 群 vs VT/VF 群: 0.329 ± 0.156 vs 0.305 ± 0.186 vs 0.163 ± 0.072 ; $p < 0.005$ vs N 群, $p < 0.01$ vs H 群)。VT/VF 群では QT 間隔変動が大きく, 交感神経の影響が示唆された。

(心電図, 2002; 22: 274~284)

Keywords

- QT 間隔変動
- 心室性不整脈
- QT variability index
- 周波数解析
- coherence

I. はじめに

心臓突然死の多くはその直接死因が致死性不整脈であるといわれる¹⁾。ホルター心電図装着中に突然死をきたした例をまとめた報告では, 83%が頻脈性心室性不整脈によるものであった²⁾。したがって致

* 日本医科大学第一内科

(〒113-8603 東京都文京区千駄木 1-1-5)

Temporal fluctuation of QT interval and ventricular arrhythmia

— QT variability index and frequency analysis of QT interval —

Norihiko Ohno, Hirokazu Saitoh, Motohisa Osaka, Hirotsugu Atarashi, Teruo Takano

2002年2月6日 原稿受領 / 2002年6月14日 掲載承認

死性心室性不整脈の予知は心臓突然死を予防するうえで有用と考えられ、これまでハイリスク患者識別法として、左室駆出率³⁾、心拍変動⁴⁾、圧受容体感受性⁵⁾、心室遅延電位⁶⁾、心臓電気生理学的検査⁷⁾などが検討されてきた。

心室性不整脈は心室再分極異常とも深く関連することから、心室再分極過程の評価は心室性不整脈予知に重要である。これまで心室再分極の空間的不均一性の指標であるQT dispersionが広く研究^{8)~10)}されてきたが、標準12誘導心電図の最大QT間隔と最小QT間隔の差で表されるQT dispersionはその再現性が低いとする報告¹¹⁾や体表面心電図から得られたQT dispersionと心筋局所より直接測定したdispersion of ventricular repolarizationは相関しないとする報告もあり¹²⁾、近年その有用性について疑問視されている^{13), 14)}。

一方心室再分極の時間的不均一性(temporal dispersion)の指標としてT波の交替現象(T wave alternans : TWA)の検討が広く行われている^{15)~17)}。その多くはTWAが心室性不整脈の予知因子として有用であると報告しているが、現在臨床的に検討されているTWAは主に μ -voltレベルでのTWAで、その計測には特殊な機器を使用しなければならない。

BergerらはQT間隔時間的変動の新しい指標としてQT variability index(QTVI)を提唱し、拡張型心筋症患者で増大することを報告した¹⁸⁾。QTVIは標準12誘導心電図からも測定可能で、アルゴリズムは明解であるが、その有用性についての検討は少ない。また、QT間隔は心拍数の影響のみならず自律神経の直接的影響^{19), 20)}も受けるが、周波数解析によるQT間隔変動を検討した報告は少なく、これまでに正常者における自律神経調節との関連^{21), 22)}や心疾患患者における心拍変動との関連¹⁸⁾についての報告はあるが、心室性不整脈患者におけるQT間隔変動については明らかではない。そこで我々はQT間隔変動をQTVIによるtime domain analysisとfrequency domain analysisの両面から解析し心室性不整脈との関連につき検討した。

II. 対象と方法

1. 対象

対象は各種心疾患で日本医科大学付属病院に入院し持続性心室頻拍(30秒以上持続する心室頻拍)または心室細動が確認された心室性不整脈(VT/VF)患者19例(男13例, 女6例)、心室頻拍、心室細動を有しない心疾患(H)患者19例(男15例, 女4例)、日本医科大学付属病院で健康診断を受けた器質的心疾患を有しない健常(N)者19例(男13例, 女6例)である(表)。VT/VF群では入院時または入院中に標準12誘導心電図またはモニター心電図で自然発作のVT/VFが確認され、頻度は1回から複数回まで様々であった。H群では既往歴、標準12誘導心電図、ホルター心電図、運動負荷心電図においてVT/VFは認めなかった。VT/VF群の基礎心疾患は陳旧性心筋梗塞13例(68%)、拡張型心筋症2例(11%)、肥大型心筋症1例(5%)、ウイルス性心筋炎後の心機能低下例1例(5%)、QT延長症候群2例(11%)で、特にQT延長症候群はVT/VF群にのみ含まれた。H群の基礎心疾患は陳旧性心筋梗塞14例(74%)、拡張型心筋症4例(21%)、肥大型心筋症1例(5%)であった。VT/VF群、H群では経胸壁心臓超音波検査を施行し、左室駆出率を求めた。

2. 方法

1) 心電図記録

安静臥位にて標準12誘導心電図を10分間記録した。心電計(フクダ電子社製FDX-6521)を介し、A/D変換器MP100(Biopac社製)にてサンプリング周波数1,000HzでA/D変換後パーソナルコンピュータに取り込んだ。デジタル信号に変換した心電信号を循環動態全自動解析システム・フラクレット(大日本製薬社製)に転送し一心拍ごとのRR間隔、QT間隔を計測した。フラクレットの計測アルゴリズムは以前に報告されている^{23), 24)}。計測した誘導は胸部V₂誘導またはV₅誘導でT波がより認識しやすい誘導とした。また期外収縮については前後一心拍を含め解析より除外した。心房細動、脚ブロック例

表 患者背景

	N群(n=19)	H群(n=19)	VT/VF群(n=19)	p値
年齢(歳)	58.9±19.1	59.3±15.1	59.1±20.3	N.S.
性別(男/女)	13/6	15/4	13/6	N.S.
左室駆出率(%)		44.3±21.4	39.9±16.9	N.S.
基礎心疾患				
陳旧性心筋梗塞		14(74%)	13(68%)	
前壁/後壁		7/7	8/5	
拡張型心筋症		4(21%)	2(11%)	
肥大型心筋症		1(5%)	1(5%)	
心筋炎			1(5%)	
QT延長症候群			2(11%)	
使用薬剤				
ACE阻害薬		4	8	N.S.
アンギオテンシンⅡ受容体拮抗薬		3	1	N.S.
硝酸剤		12	10	N.S.
ジギタリス		1		N.S.
β遮断薬		9	5	N.S.
Ca拮抗薬		4	2	N.S.
計測誘導				
V2誘導/V5誘導	9/10	11/8	9/10	N.S.

N群：健常群，H群：心疾患群，VT/VF群：持続性心室頻拍/心室細動群，N.S.：Not significant

は対象より除外した。使用薬剤は表に示す通りである。

2) QTVI

自動計測したRR間隔より瞬時心拍数を求め、10分間全心拍のheart rate mean(HRm)，heart rate variance(HRv)を、また自動計測した同心拍のQT間隔よりQT mean(QTm)，QT variance(QTv)を求めBergerらの報告¹⁸⁾に従い次の式でQTVIを求めた。

$$QTVI = \log_{10} [(QTV/QTm^2)/(HRv/HRm^2)]$$

QTVIは上式に示すようにQT間隔の平均の2乗で除し正規化したQT間隔の分散と、同様に正規化した心拍数の分散の比で表されており、心拍数の変動に影響されないQT間隔の変動指標と考えられる。

3) Frequency domain analysis

10分間のRR間隔データをBergerらの方法²⁵⁾を用いて8Hzで再サンプリングして時系列を作成した。一方QT間隔の時系列は、各々のQT間隔の出現時刻を対応するR波の出現時刻にあわせた。このタコ

グラムを直線で補間した後、8Hzで再サンプリングし、再構成されたRR間隔データと時相が等しいデータを作成した。これら時系列データに対し高速フーリエ変換(FFT)で周波数解析を行い、低周波数帯域(LF：0.04～0.15Hz)，高周波数帯域(HF：0.15～0.40Hz)のパワー値を求めた。

さらにRR間隔およびQT間隔のパワースペクトラム解析および両者のクロススペクトラム解析より、RR間隔とQT間隔間のcoherenceを求めた。coherenceの計算はWelchの方法²⁶⁾に従って10分間のデータを64秒ごとに区切り、これらのデータを32秒ずつずらして50%-overlapping法を用いてアンサンブル平均によってパワー値、coherenceを求めた。coherenceの誤差区間は区切ったデータの個数が多ければ狭小化するが、細分化しすぎると低周波数成分の解析が不可能になる。そこで我々は細分化したデータ長を64秒とし低周波数成分の解析を可

能にし、しかも coherence の誤差区間が小さくなるようにした。その結果、たとえば coherence 値が 0.4 のときでも、その真の値は 0.4 ± 0.33 にあることになり、推定した 0.4 は低いながらも相関があるということがいえる²⁷⁾。LF 領域も解析可能な coherence 値は LF 領域および HF 領域のピーク値を用い比較した。

4) 統計学的検討

測定値は平均値 $\pm$ 標準偏差で表し、3 群間の比較は連続変数の場合は One-way ANOVA (Fisher の PLSD 法) で、カテゴリー変数の場合は χ^2 検定で行った。 $p < 0.05$ を統計学的有意差ありとした。

Ⅲ. 結 果

1. 患者背景

患者背景を表に示した。平均年齢は N 群, H 群, VT/VF 群でそれぞれ 58.9 ± 19.1 歳, 59.3 ± 15.1 歳, 59.1 ± 20.3 歳で 3 群間に有意差はなかった。男女比はそれぞれ 13 : 6, 15 : 4, 13 : 6 で 3 群間に有意差はなかった。左室駆出率は H 群 $44.3 \pm 21.4\%$, VT/VF 群 $39.9 \pm 16.9\%$ で両群間に有意差はなかった。使用薬剤は硝酸剤が最も多く H 群では 12 例, VT/VF 群では 10 例で投与されていた。ACE 阻害薬

図1 各群の心拍数とQT間隔

HRm, HRv, QTm は 3 群間で統計学的有意差がなかったが, QTv は VT/VF 群で N 群, H 群に比し有意に大きかった。

* : $p < 0.05$ vs H 群, ** : $p < 0.0005$ vs N 群, HRm : Heart rate mean, HRv : Heart rate variance, QTm : QT mean, QTv : QT variance

またはアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬はH群7例, VT/VF群9例, ジギタリスはH群1例, β 遮断薬はH群9例, VT/VF群5例, Ca拮抗薬はH群4例, VT/VF群2例で投与されていた。各薬剤の使用率に両群間で差は認めなかった。

2. Time domain analysis

QT間隔は胸部 V_2 誘導または V_5 誘導のうちT波がより認識しやすい誘導で計測した。その結果計測誘導はN群で V_2 誘導9例, V_5 誘導10例, 同様にH群で11例, 8例, VT/VF群で9例, 10例で3群間に差はなかった。

心拍数の比較ではHRmは3群間で差がなく(N群 vs H群 vs VT/VF群: 65.5 ± 9.0 bpm vs 74.9 ± 17.8 bpm vs 76.1 ± 20.5 bpm; NS), HRvはH群で小さかったが統計学的有意差はなかった(8.8 ± 5.1 bpm² vs 4.4 ± 4.3 bpm² vs 7.0 ± 6.4 bpm²; NS)。QT間隔の比較ではQTmは3群間で差がなかったが(380.6 ± 24.3 msec vs 391.0 ± 40.2 msec vs 409.3 ± 72.2 msec; NS), QTvはVT/VF群(158.1 ± 153.3 msec²)でN群(44.2 ± 18.7 msec²; $p < 0.0005$), H群(74.9 ± 49.4 msec²; $p < 0.05$)に比し有意に大きかった(図1)。QTVIはN群(-0.766 ± 0.331)に比しH群(-0.119 ± 0.723), VT/VF群(-0.117 ± 0.692)

図2 各群のQTVI

QTVIはN群に比しH群, VT/VF群で有意に大きかった。

*: $p < 0.005$ vs N群

QTVI: QT variability index

で有意に大きかった($p < 0.005$) (図2)。

3. Frequency domain analysis (図3)

RR間隔のFFTの結果, LFのパワー値に3群間で差はなく(N群 vs H群 vs VT/VF群: $1,547 \pm 1,499$ msec² vs $879 \pm 1,034$ msec² vs $1,130 \pm 1,327$ msec²; NS), HFのパワー値も3群間で統計学的有意差はなかったが, N群に比しH群では低い傾向を示した($1,218 \pm 1,278$ msec² vs 431 ± 440 msec² vs 961 ± 894 msec²; NS)。

一方QT間隔のFFTの結果はLFパワー値, HFパワー値ともにVT/VF群ではN群, H群に比べ有意に高値を示した(N群 vs H群 vs VT/VF群: LF: 28 ± 12 msec² vs 42 ± 31 msec² vs 88 ± 92 msec²; $p < 0.005$ vs N群, $p < 0.05$ vs H群; HF: 45 ± 21 msec² vs 67 ± 52 msec² vs 163 ± 176 msec²; $p < 0.005$ vs N群, $p < 0.01$ vs H群)。

4. Coherence (図4)

LF領域でcoherenceがピーク値を示した周波数は3群間で差はなかった(N群 vs H群 vs VT/VF群: 0.080 ± 0.026 Hz vs 0.076 ± 0.033 Hz vs 0.075 ± 0.030 Hz; NS)。同領域でのcoherenceのピーク値はN群, H群に比べVT/VF群で有意に低値(N群 vs H群 vs VT/VF群: 0.329 ± 0.156 vs 0.305 ± 0.186 vs 0.163 ± 0.072 ; $p < 0.005$ vs N群, $p < 0.01$ vs H群)であった(図4上段)。

一方HF領域でcoherenceがピーク値を示した周波数はH群に比べVT/VF群で有意に高かったが(N群 vs H群 vs VT/VF群: 0.288 ± 0.058 Hz vs 0.248 ± 0.064 Hz vs 0.301 ± 0.058 Hz; $p < 0.05$ vs H群), 同領域でのcoherenceのピーク値は3群間で差はなかった(N群 vs H群 vs VT/VF群: 0.388 ± 0.115 vs 0.356 ± 0.133 vs 0.308 ± 0.184 ; NS) (図4下段)。

IV. 考 察

1. QTVIの意義

Bergerらはtemporal dispersion of repolarizationの新たな指標としてQT variability index (QTVI)を提唱し, QTVIが拡張型心筋症患者で増大すること

図3 各群のRR間隔およびQT間隔のfrequency domain analysis 指標

上段左がRR間隔のLFパワー値，上段右がRR間隔のHFパワー値，下段左がQT間隔のLFパワー値，下段右がQT間隔のHFパワー値を示す。RR間隔のパワー値に3群間で統計学的有意差はなかった。QT間隔はLFパワー値，HFパワー値ともにVT/VF群でN群，H群に比し有意に大きかった。

* : $p < 0.05$ vs H群, ** : $p < 0.01$ vs H群, *** : $p < 0.005$ vs N群, LF : Low frequency, HF : High frequency

を示した¹⁸⁾。QT間隔は心拍数の影響を受けるため，心拍変動が大きい場合それを反映してQT間隔変動は大きく，小さい場合は同様に小さくなることが考えられ，QT間隔絶対値のみの検討では過大または過小評価をするおそれがある。しかしQTVIは，平均QTで正規化したQTの変動の大きさを同様に正規化した心拍数の変動の大きさととのlog比で表したもので，心拍変動の影響を除いたQT間隔の変動指標であり，このような評価の誤りを是正することができる。AtigaらはQTVIが心室性不整脈患者，特

に心室細動を含む心臓突然死患者²⁸⁾や，肥大型心筋症患者，特に心臓突然死をきたすことの多い遺伝子型患者²⁹⁾で増大することを示し，ハイリスク患者の識別にQTVIが有用であることを示した。

今回我々はBergerらの報告に基づきQTVIを計測したが，QT間隔の計測はBergerらとは異なる方法を用いた。Bergerらはテンプレートとなる一心拍を他の各心拍に重ね合わせ両心拍のT波の面積の差が最小となるよう伸縮し，その伸縮率をテンプレートのQT間隔に掛け合わせるにより各心拍のQT

図4 各群のheart rate variabilityとQT variabilityのcoherence

上段左がLF領域でcoherenceがピーク値を示した周波数、上段右がLF領域でのcoherenceのピーク値、下段左がHF領域でcoherenceがピーク値を示した周波数、下段右がHF領域でのcoherenceのピーク値を示す。LF領域ではcoherenceのピーク値の周波数は3群間で差はなかったが、coherenceのピーク値はVT/VF群でN群、H群に比し有意に低値であった。HF領域ではcoherenceのピーク値の周波数はVT/VF群でH群に比し有意に高値であったが、coherenceのピーク値は3群間で差はなかった。

* : $p < 0.05$ vs H群, ** : $p < 0.01$ vs H群, *** : $p < 0.005$ vs N群, LF : Low frequency, HF : High frequency

間隔を求めた¹⁸⁾。我々は循環動態全自動解析システム・フラクレット(大日本製薬社製)を用い、全心拍でQ波の開始点とT波の終末点を決定しQT間隔を計測した。つまり我々の方法はQT間隔の実測値を用いており、より一般的であると考ええる。

今回の検討では、正常群(N群)に比し、心疾患群(H群)、VT/VF群でQTVIは有意に大であり、過去の報告と同様の結果であった。つまり心疾患患者、心室性不整脈患者でQT間隔の時間的変動が大きく

なることが示された。しかし今回の検討では持続性心室頻拍または心室細動を有しない心疾患群(H群)と有する群(VT/VF群)との間にQTVIの差はなかった。H群では統計学的有意差はなかったものの他の2群に比べHRvが小さく、同群でQTVIが大きかった要因の一つとして心拍変動が小さかったことが考えられた。HRvは先に示したようにQTVI計測式の分母であり、計算上HRvが小さければQTVIは大きくなる。しかしAtigaらはHRvとQTVIが相関せず、

心室性不整脈予知因子としてQTVIがHRVよりも有用であったとしている²⁸⁾。一方VT/VF群ではQTVが他の2群に比し有意に大きく、QT間隔絶対値の変動が大きかったことが示され、H群とVT/VF群ではQTVIが大きくなる要因が多少異なっていると思われた。

2. Frequency domain analysis の意義

短時間のRR間隔時系列データの周波数解析によるheart rate variability (HRV)は自律神経活動の指標となることが知られている^{30)~33)}。今回我々の検討ではRR間隔の周波数解析においてLFのパワー値に3群間で差はなく、HFのパワー値は統計学的有意差はなかったもののN群に比しH群で低い傾向を示した。心疾患群でHFのパワー値が低下することは過去の報告とも合致すると思われる^{34)~36)}。

一方QT間隔の周波数解析(QTV)についての報告はHRVに比べ少ないが、正常者においてQTVはHRVのパワー値に比べその絶対値は小さいものの^{21), 37), 38)}、HRVと同様の変動を示し、LFとHFのパワーがそれぞれ識別可能である^{21), 38), 39)}。また自律神経緊張度の変化によりQTVも変動し、調節呼吸による迷走神経緊張下ではLFは低下、HFは増大、ヘッドアップチルトによる交感神経緊張下ではLFは増大、HFは低下することが報告されている²¹⁾。今回の我々の検討でもHRVのパワー値に比べQTVのパワー値は小さかった。そしてHRV同様周波数領域をLF領域、HF領域に分けての検討では、LFパワー値、HFパワー値ともにVT/VF群で大きかった。これはVT/VF群のQT間隔変動が大きいことが周波数解析においても示されたことを意味し、これには低周波数帯、高周波数帯ともに影響を与えているものと考えられる。

3. 心拍変動とQT間隔変動のcoherence

HRVとQTVのcoherenceについての検討では、VT/VF群のcoherenceのピーク値はLF領域において有意に低値を示した。一般にLF領域(0.04~0.15Hz)はおもに交感神経活動の指標と考えられるが^{40)~42)}、VT/VF群で同領域でのQTVのパワー値が

大きく、HRVとのcoherenceが小さいことは、正常群に比べVT/VF群ではQT間隔変動への心拍変動を介さない交感神経の影響が大きいことを意味すると思われる。一方副交感神経活動の指標と考えられるHF領域(0.15~0.40Hz)^{31), 40), 42)}では、3群間でcoherenceのピーク値に差を認めず、QTVへの心拍変動を介した副交感神経の影響は3群とも同等であると考えられた。

これまでのRR間隔変動とQT間隔変動のcoherenceについての報告では、正常者においてcoherenceが高くRR間隔変動とQT間隔変動の連動が保たれている一方、心疾患患者でこの連動性が低下するといわれている^{18), 21), 29), 38), 43)}。Bergerらは拡張型心筋症患者でのcoherenceの低下が、心室性不整脈発生の基盤になりうるとしており、この現象が細胞レベルでのelectrical restitutionの変化によるのではないかと述べている¹⁸⁾。またAtigaらも肥大型心筋症患者でcoherenceが小さく、特に突然死のリスクが高い遺伝子型で最小であったと報告している²⁹⁾。ただしいずれも周波数領域が0~0.2Hzのみでの検討であり、自律神経の影響についてまでは述べられていない。今回我々はLF領域、HF領域に分けてcoherenceの検討を行い、LF領域でVT/VF群のcoherenceが低下していたことは、心室性不整脈の発生に心拍数への影響とは解離した心室再分極への交感神経の直接的影響が関与していることを示唆すると思われた。

4. 問題点

本研究の問題点の一つとして薬剤の影響があげられる。今回対象としてI群、III群抗不整脈薬内服例は含めなかったが、H群およびVT/VF群症例は各種心血管作動薬を内服していた。これら薬剤が心室再分極に影響をおよぼしていたことは否定できない。特に β 遮断薬は心室再分極への直接的影響および心拍数を介しての影響も考えられる。しかし今回対象となったH群、VT/VF群には心機能低下例が含まれており、薬剤の中断は困難であったこと、H群とVT/VF群では各薬剤の使用率に差がなかった

ことから本研究では薬剤内服下で検討を行った。

次に計測誘導について、本研究では V_2 誘導、 V_3 誘導のうち、よりT波を認識しやすい誘導を選択し、統一しなかった。これはT波を認識しやすい誘導のほうがより正確にQT間隔を計測できると考えたためである。T波平低化やT波とU波が融合している誘導ではQT間隔計測が困難であることも多く、その信頼性が低下する可能性がある。なお今回の検討では3群間で計測誘導に差はなかった。

また本研究は単回の心電図のみを解析し、その再現性については検討しなかった。心室再分極のspatial dispersionを表すQT dispersionはその再現性が低いとする報告¹¹⁾もあるが、temporal dispersionについては不明である。今後temporal dispersionの再現性についての検討も必要であろう。

V. 結 語

今回我々は正常群(N群)、心疾患群(H群)、致死性心室性不整脈群(VT/VF群)についてQT間隔の時間的変動をtime domain, frequency domain両者より解析し検討を行った。Time domainの指標であるQTVIはH群、VT/VF群でともに増大したが、その要因については両群間で異なっていた。周波数解析からはVT/VF群でLF領域でのQTVのパワー値が大きく、HRVとのcoherenceが小さいことより、QT間隔変動への心拍変動を介さない交感神経の関与が示唆された。

〔文 献〕

- 1) Willich SN, Maclure M, Mittleman M, Arntz HR, Muller JE : Sudden cardiac death : Support for a role of triggering in causation. *Circulation*, 1993 ; 87 : 1442 ~ 1450
- 2) Bayes de Luna A, Coumel P, Leclercq JF : Ambulatory sudden cardiac death : mechanism of production of fatal arrhythmia on the basis of data from 157 cases. *Am Heart J*, 1989 ; 117 : 151 ~ 159
- 3) Bigger JT, Fleiss JL, Kleiger R, Miller JP, Rolnitzky LM : The relationship among ventricular arrhythmias, left ventricular dysfunction, and mortality in the 2 years after myocardial infarction. *Circulation*, 1984 ; 69 : 250 ~ 258
- 4) Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT, Moss AJ : Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 1987 ; 59 : 256 ~ 262
- 5) Farrell TG, Paul V, Cripps TR, Malik M, Bennett ED, Ward D, Camm AJ : Baroreflex sensitivity and electrophysiological correlates in patients after acute myocardial infarction. *Circulation*, 1991 ; 83 : 945 ~ 952
- 6) Steinberg JS, Berbari EJ : The signal-averaged electrocardiogram : update on clinical applications. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 1996 ; 7 : 972 ~ 988
- 7) Wilber DJ, Garan H, Finkelstein D, Kelly E, Newell J, McGovern B, Ruskin JN : Out-of-hospital cardiac arrest : Use of electrophysiologic testing in the prediction of long-term outcome. *N Engl J Med*, 1988 ; 318 : 19 ~ 24
- 8) Barr CS, Naas A, Freeman M, Lang CC, Struthers AD : QT dispersion and sudden unexpected death in chronic heart failure. *Lancet*, 1994 ; 343 : 327 ~ 329
- 9) Day CP, McComb JM, Campbell RWF : QT dispersion : an indication of arrhythmia risk in patients with long QT intervals. *Br Heart J*, 1990 ; 63 : 342 ~ 344
- 10) Perkiomaki JS, Koistinen MJ, Yli-Mayry S, Huikuri HV : Dispersion of QT interval in patients with and without susceptibility to ventricular tachyarrhythmias after previous myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*, 1995 ; 26 : 174 ~ 179
- 11) Kautzner J, Gang Y, Camm AJ, Malik M : Short-and long-term reproducibility of QT, QTc, QT dispersion measurement in healthy subjects. *PACE*, 1994 ; 17 : 928 ~ 937
- 12) Fuller MS, Sandor G, Punske B, Taccardi B, MacLeod RS, Ershler PR, Green LS, Lux RL : Estimates of repolarization dispersion from electrocardiographic measurements. *Circulation*, 2000 ; 102 : 685 ~ 691
- 13) 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 ~ 843
- 14) Brendorp B, Elming H, Jun L, Kober L, Malik M, Jensen GB, Torp-Pedersen C : QT dispersion has no prognostic information for patients with advanced congestive heart failure and reduced left ventricular systolic function. *Circulation*, 2001 ; 103 : 831 ~ 835
- 15) Rosenbaum DS, Jackson LE, Smith JM, Garan H, Ruskin JN, Cohen RJ : Electrical alternans and vulnerability to ventricular arrhythmias. *N Engl J Med*, 1994 ; 330 : 235 ~

- 16) Gold MR, Bloomfield DM, Anderson KP, El-Sherif NE, Wilber DJ, Groh WJ, Estes NA, Kaufman ES, Greenberg ML, Rosenbaum DS : A comparison of T wave alternans, signal averaged electrocardiography and programmed ventricular stimulation for arrhythmia risk stratification. *J Am Coll Cardiol*, 2000 ; 36 : 2247 ~ 2253
- 17) Hohnloser SH, Klingenhoben T, Li YG, Zabel M, Peetermans J, Cohen RJ : T wave alternans as a predictor of recurrent ventricular tachyarrhythmias in ICD recipients : Prospective comparison with conventional risk markers. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 1998 ; 9 : 1258 ~ 1268
- 18) Berger RD, Kasper EK, Baughman KL, Marban E, Calkins H, Tomaselli GF : Beat-to-beat QT interval variability : Novel evidence for repolarization lability in ischemic and nonischemic dilated cardiomyopathy. *Circulation*, 1997 ; 96 : 1557 ~ 1565
- 19) Schwartz PJ, Malliani A : Electrical alternation of the T-wave : clinical and experimental evidence of its relationship with the sympathetic nervous system and with the long Q-T syndrome. *Am Heart J*, 1975 ; 89 : 45 ~ 50
- 20) Browne KF, Zipes DP, Heger JJ, Prystowski EN : Influence of the autonomic nervous system on the Q-T interval in man. *Am J Cardiol*, 1982 ; 50 : 1099 ~ 1103
- 21) Lombardi F, Sandrone G, Porta A, Torzillo D, Terranova G, Baselli G, Cerutti S, Malliani A : Spectral analysis of short term R-Tapex interval variability during sinus rhythm and fixed atrial rate. *Eur Heart J*, 1996 ; 17 : 769 ~ 778
- 22) Kowallik H, Braun C, Meesmann M : Independent autonomic modulation of sinus node and ventricular myocardium in healthy young men during sleep. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2000 ; 11 : 1063 ~ 1070
- 23) Nagai R, Nagata S : New algorithms for real-time, 24hr continuous and noise-adjusted power spectral analysis of heart rate and blood pressure fluctuations in conscious rats. *Jpn J Pharmacol*, 1996 ; 72 : 355 ~ 364
- 24) Nagai R, Nagata S : New algorithmic-based digital filter processing system for real-time continuous blood pressure measurement and analysis in conscious rats. *Comput Biol Med*, 1995 ; 25 : 483 ~ 494
- 25) Berger RD, Akselrod S, Gordon D, Cohen RJ : An efficient algorithm for spectral analysis of heart rate variability. *IEEE Trans Biomed Eng*, 1986 ; 33 : 900 ~ 904
- 26) Bendat JS, Piersol AG : Random Data Analysis and Measurement Procedures (2nd Ed.). Wiley, New York, 1986.
- 27) Osaka M, Yambe T, Saitoh H, Yoshizawa M, Itoh T, Nitta S, Kishida H, Hayakawa H : Mutual information discloses relationship between hemodynamic variables in artificial heart-implemented dogs. *Am J Physiol*, 1998 ; 275 : H1419 ~ H1433
- 28) 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
- 29) Atiga WL, Fananapazir L, McAreavey D, Calkins H, Berger RD : Temporal repolarization lability in hypertrophic cardiomyopathy caused by β -myosin heavy-chain gene mutations. *Circulation*, 2000 ; 101 : 1237 ~ 1242
- 30) Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, Shannon DC, Barger AC, Cohen RJ : Power spectrum analysis of heart rate fluctuation : a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science*, 1981 ; 213 : 220 ~ 222
- 31) Pomeranz B, Macaulay RJB, Caudill MA, Kutz I, Adam D, Gordon D, Kilborn KM, Barger AC, Shannon DC, Cohen RJ, Benson H : Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. *Am J Physiol*, 1985 ; 248 : H151 ~ H153
- 32) Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S, Rimoldi O, Furlan R, Pizzinelli P, Sandrone G, Malfatto G, Dell'Orto S, Piccaluga E : Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympathovagal interaction in man and conscious dog. *Circ Res*, 1986 ; 59 : 178 ~ 193
- 33) Task force of the European society of cardiology and North American society of pacing and electrophysiology : Heart rate variability : Standards of measurements, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation*, 1996 ; 93 : 1043 ~ 1065
- 34) Lombardi F, Sandrone G, Pernpruner S, Sala R, Garimoldi M, Cerutti S, Baselli G, Pagani M, Malliani A : Heart rate variability as an index of sympathovagal interaction after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 1987 ; 60 : 1239 ~ 1245
- 35) Binkley PF, Nunziata E, Haas GJ, Nelson SD, Cody RJ : Parasympathetic withdrawal is 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 : 462 ~ 472
- 36) Lombardi F, Sandrone G, Mortara A, La Rovere MT, Colombo E, Guzzetti S, Malliani A : Circadian variation of spectral indices of heart rate variability after myocardial infarction. *Am Heart J*, 1992 ; 123 : 1521 ~

- 37) Sarma JSM, Singh N, Schoenbaum MP, Venkataraman K, Singh BN : Circadian and power spectral changes of RR and QT intervals during treatment of patients with angina pectoris with nadolol providing evidence for differential autonomic modulation of heart rate and ventricular repolarization. *Am J Cardiol*, 1994 ; 74 : 131 ~ 136
- 38) Lombardi F, Colombo A, Porta A, Baselli G, Cerutti S, Fiorentini C : Assessment of the coupling between RTapex and RR interval as an index of temporal dispersion of ventricular repolarization. *PACE*, 1998 ; 21 : 2396 ~ 2400
- 39) Nollo G, Speranza G, Grasso R, Bonamini R, Mangiardi L, Antolini R : Spontaneous beat-to-beat variability of the ventricular repolarization duration. *J Electrocardiol*, 1992 ; 25 : 9 ~ 17
- 40) Miliani A, Pagani M, Lombardi F, Cerutti S : Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation*, 1991 ; 84 : 482 ~ 492
- 41) Kamath MV, Fallen EL : Power spectral analysis of heart rate variability : a noninvasive signature of cardiac autonomic function. *Crit Rev Biomed Eng*, 1993 ; 21 : 245 ~ 311
- 42) Montano N, Ruscone TG, Porta A, Lombardi F, Pagani M, Malliani A : Power spectrum analysis of heart rate variability to assess the changes in sympathovagal balance during graded orthostatic tilt. *Circulation*, 1994 ; 90 : 1826 ~ 1831
- 43) Theres H, Romberg D, Leuthold T, Borges AC, Stangl K, Bauman G : Autonomic effects of dipyridamole stress testing on frequency distribution of RR and QT interval variability. *PACE*, 1998 ; 21 : 2401 ~ 2406