

Katedra i Klinika Kardiologii Dziecięcej i Wad Wrodzonych Serca

Uniwersyteckie Centrum Kliniczne w Gdańsku

ul. Dębinki 7

80-952 Gdańsk

Analiza parametrów elektrokardiograficznych ze
szczególnym uwzględnieniem niemiaryowości
oddechowej rytmu serca u zdrowych dzieci w wieku
szkolnym

lek. Paulina Figarska

Promotor: prof. dr hab. Robert Sabiniewicz

Recenzenci:

Prof. dr hab. Jadwiga Moll

Prof. dr hab. Tomasz Moszura

Prof. dr hab. Lesław Szydłowski

Spis treści

Wykaz skrótów	2
Wykaz publikacji wchodzących w skład doktoratu	3
Wykaz rycin i tabel.....	4
Wstęp	6
Założenia i cele pracy.....	11
Materiały i metody	12
Wyniki	15
Dyskusja	28
Wnioski.....	33
Piśmiennictwo.....	34
Streszczenie w języku polskim	38
Streszczenie w języku angielskim.....	39
Publikacja 1	40
Publikacja 2	48
Publikacja 3	55

Wykaz skrótów

BMI - indeks masy ciała; *body mass index*

DBP – rozkurczowe ciśnienie tętnicze; *diastolic blood pressure*

EKG – elektrokardiogram; *electrocardiogram*

Glc – stężenie glukozy we krwi; *fasting blood glucose level*

HDL – stężenie lipoprotein o wysokiej gęstości; *serum high density lipoprotein concentration*

Hgb – stężenie hemoglobiny; *hemoglobin concentration*

HR – częstość akcji serca; *heart rate*

HRV - zmienność akcji serca; *heart rate variability*

LVM - masa lewej komory; *left ventricular mass*

MBP – średnie ciśnienie tętnicze krwi; *mean blood pressure*

Obw – obwód; *circumference*

pvRSA - różnica pomiędzy najdłuższym i najkrótszym odstępem RR w zapisie EKG wyrażona w milisekundach; *the difference between longest and shortest RR interval expressed in milliseconds*

RMSSD - pierwiastek ze średniej kwadratowej różnic pomiędzy kolejnymi odstępami RR w zapisie EKG; *root mean square of successive RR interval differences*

RMSSDc - RMSSD skorygowane do akcji serca; *RMSSD corrected for heart rate*

RSA - niemiarowość oddechowa rytmu serca; *respiratory sinus arrhythmia*

SBP – skurczowe ciśnienie tętnicze; *systolic blood pressure*

SDNN - odchylenie standardowe wszystkich długości odstępów RR z zapisu EKG; *standard deviation of RR intervals*

SDNNc - SDNN skorygowane do akcji serca; *SDNN corrected for heart rate*

TAG – stężenie trójglicerydów; *serum triglyceride concentration*

TC – cholesterol całkowity; *serum total cholesterol*

WHR – stosunek obwodu talii do obwodu bioder; *waist-hip ratio*

Wykaz publikacji wchodzących w skład doktoratu

1. Figarska P, Sabiniewicz R. Does the electrocardiogram grow with an adolescent?: a 3-year follow-up study. *Folia Cardiologica*. 2022;17(4):157–162. DOI: 10.5603/FC.a2022.0030
2. Lubocka P, Sabiniewicz R, Suligowska K, Zdrojewski T. Anthropometric Determinants of Respiratory Sinus Arrhythmia in Children. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Jan 5;19(1):566. doi: 10.3390/ijerph19010566. PMID: 35010824; PMCID: PMC8744931.
3. Lubocka P, Sabiniewicz R. Respiratory Sinus Arrhythmia in Children-Predictable or Random? *Front Cardiovasc Med*. 2021 May 20;8:643846. doi: 10.3389/fcvm.2021.643846. PMID: 34095247; PMCID: PMC8172810.

Wykaz rycin i tabel

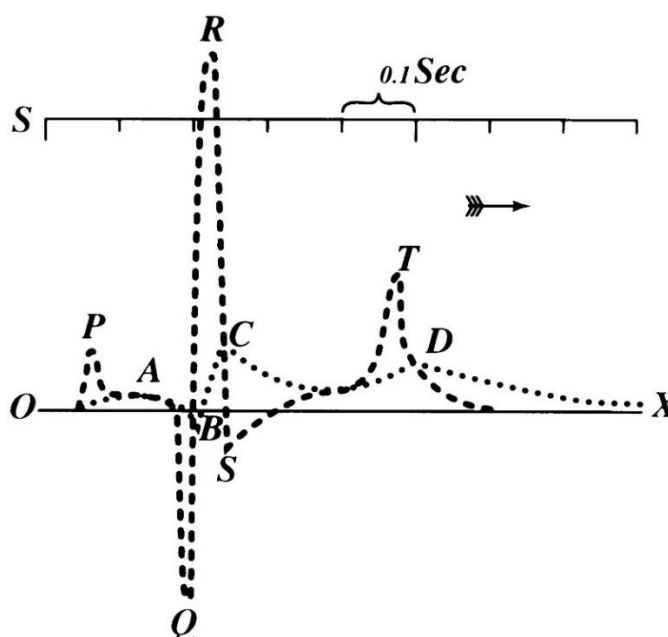
- 1) **Rycina 1** Nałożone na siebie dwie krzywe EKG. Wykres PQRST to elektrokardiogram uzyskany po matematycznych przekształceniach oryginalnej krzywej ABCD zapisanej przez elektrometr kapilarny (s. 6)
- 2) **Rycina 2** Elektrokardiograf skonstruowany przez Enthovena (s. 7)
- 3) **Rycina 3** Bieżnia do prób wysiłkowych wyprodukowana dla Harvard Fatigue Laboratory w 1920 roku (s. 8)
- 4) **Rycina 4** Norman Holter testujący swoje urządzenie na rowerze stacjonarnym (s. 8)
- 5) **Tabela 1** Charakterystyka badanej grupy uczniów klas piątych z podziałem pod względem płci oraz występowania niemiarowości oddechowej rytmu serca (s. 16)
- 6) **Tabela 2** Wartości parametrów zmienności oddechowej rytmu serca wśród uczniów klas piątych z podziałem na grupy pod względem płci i indeksu masy ciała (s. 17)
- 7) **Rycina 5** Wykres ramka-wąsy ilustrujący rozkład pVRSA u uczniów z prawidłową masą ciała (BMI w przedziale od 5. do 85. percentyla dla wieku) oraz uczniów z nadwagą i otyłością (BMI powyżej 85. percentyla dla wieku) (s. 17)
- 8) **Rycina 6** Wykres ramka-wąsy ilustrujący rozkład RMSSD u uczniów z prawidłową masą ciała (BMI w przedziale od 5. do 85. percentyla dla wieku) oraz uczniów z nadwagą i otyłością (BMI powyżej 85. percentyla dla wieku) (s. 18)
- 9) **Rycina 7** Wykres ramka-wąsy ilustrujący rozkład RMSSDc u uczniów z prawidłową masą ciała (BMI w przedziale od 5. do 85. percentyla dla wieku) oraz uczniów z nadwagą i otyłością (BMI powyżej 85. percentyla dla wieku) (s. 18)
- 10) **Rycina 8** Wykres rozrzutu ilustrujący zależność pomiędzy częstością akcji serca a wartością pVRSA (s. 19)
- 11) **Rycina 9** Wykres rozrzutu ilustrujący zależność pomiędzy częstością akcji serca a wartością RMSSDc (s. 19)
- 12) **Rycina 10** Wykres rozrzutu ilustrujący zależność pomiędzy częstością akcji serca a wartością RMSSD (s. 20)
- 13) **Tabela 3** Wartości zmiennych elektrokardiograficznych u uczniów badanych w 2016 i w 2019 roku oraz współczynniki korelacji (r) pomiędzy nimi (s. 20)
- 14) **Rycina 11** Wykresy ramka-wąsy przedstawiające wartości amplitud załamków R i S w poszczególnych odprowadzeniach z podziałem na chłopców i dziewczęta (s. 21-22)

- 15) **Tabela 4** Charakterystyka podgrupy pacjentów, którzy uczestniczyli w programie dwukrotnie z podziałem na chłopców i dziewczęta (s. 23)
- 16) **Rycina 12** Wykresy pierścieniowe przedstawiające proporcje miarowych i niemiarowych zapisów EKG w 2016 i 2019 roku z podziałem ze względu na płeć (s. 24)
- 17) **Tabela 5** Wartości parametrów zmienności rytmu serca u dzieci uczestniczących w dwóch edycjach programu SOPKARD-Junior z podziałem na chłopców i dziewczęta (s. 25)
- 18) **Rycina 13** Wykresy pierścieniowe przedstawiające zmiany parametrów zmienności rytmu serca w formie surowej i skorygowanej do akcji serca u chłopców i dziewcząt (s. 26)
- 19) **Rycina 14** Wykresy słupkowe przedstawiające zmianę częstości akcji serca u poszczególnych uczestników badania z podziałem na chłopców i dziewczęta (s. 27)

Wstęp

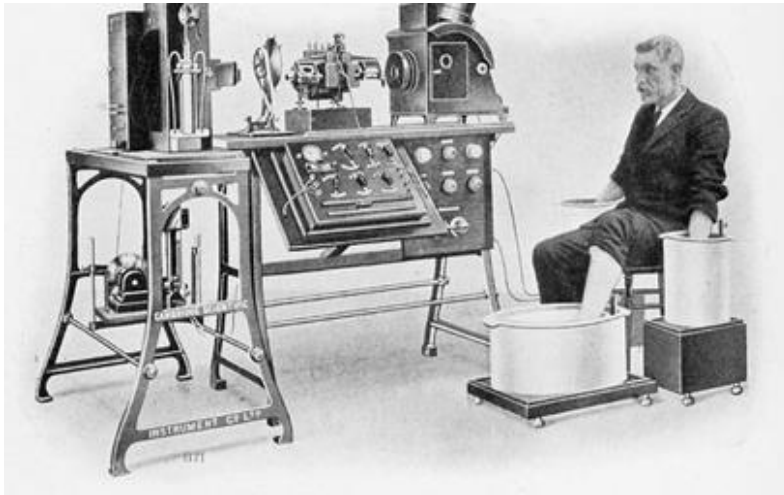
Mięsień sercowy oprócz swojej czynności mechanicznej, wykazuje również ściśle powiązaną z nią aktywność elektryczną. Zjawisko to zostało po raz pierwszy zaobserwowane przez włoskiego fizyka Carlo Matteucciego, który w 1842 r. udowodnił przepływ prądu elektrycznego w bijącym sercu żaby¹. Od tego czasu rozpoczęły się próby zidentyfikowania jego źródła, drogi i funkcji. Nowe doniesienia z dziedziny biologii i medycyny szły w parze z postępem technologicznym. Pierwszy ludzki elektrokardiogram został zapisany

w 1869 r. przy użyciu rejestratora syfonowego. W 1887 r. Augustus Waller podjął kolejną udaną próbę odwzorowania aktywności elektrycznej serca przy użyciu elektrometru kapilarnego podłączonego do elektrod umieszczonych na klatce piersiowej i grzbiecie badanego. Udało mu się wykazać, że każdy skurcz komór poprzedzony jest wzrostem aktywności elektrycznej mięśnia sercowego. Zastosowana przez Wallera technika pomiaru prądu elektrycznego, choć dokładna, wymagała zbyt skomplikowanych przekształceń matematycznych, aby możliwe było jej zastosowanie na szerszą skalę (ryc. 1). Jej ulepszeniem w krótkim czasie zainteresował się holenderski fizjolog, Willem Einthoven, który ostatecznie poświęcił elektrokardiografii większość swojej kariery zawodowej i przyczynił się do komercjalizacji badania. Dzięki zastosowaniu przez Einthovena nowego typu galwanometru, możliwa stała się precyzyjna ocena prądu o bardzo niskich amplitudach bez konieczności wykonywania skomplikowanych obliczeń. Co więcej, udało mu się opracować metodę przesyłu zapisu EKG poprzez telegram. W ciągu czterdziestu lat swojej pracy stworzył bazę kilkuset elektrokardiogramów, opisał prawidłową krzywą EKG, oraz przyporządkował



Ryc. 1 Nałożone na siebie dwie krzywe EKG. Wykres PQRST to elektrokardiogram uzyskany po matematycznych przekształceniach oryginalnej krzywej ABCD zapisanej przez elektrometr kapilarny
źródło: *Circulation* 1998; 18; 3; s. 1938

niektóre nieprawidłowości zapisu wybranym patologiom układu krążenia. Do lat 50-tych XX wieku dzięki Einthovenowi i innym naukowcom, poznane zostały takie jednostki jak: zespół Wolf-Parkinsona-White'a, migotanie przedsionków, bigeminia, zespół wydłużonego QT oraz uniesienie odcinka ST w dławicy Prinzmetal'a. Elektrokardiograf Einthovena różnił się jednak



Ryc. 2 Elektrokardiograf skonstruowany przez Einthovena.

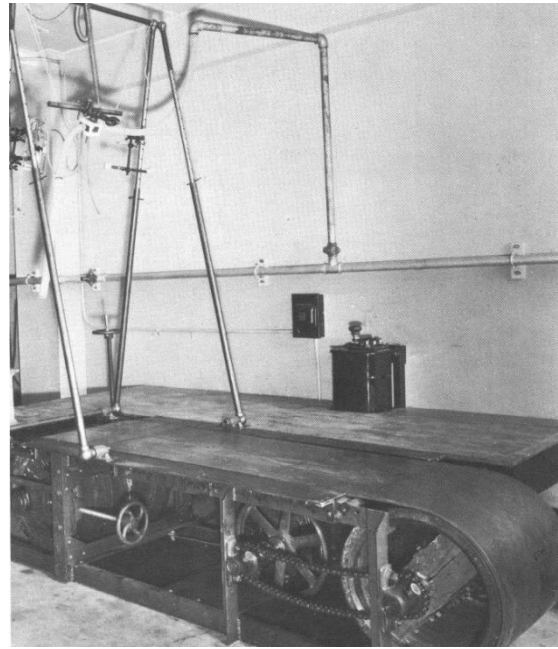
Źródło: domena publiczna/wikipedia

w znacznym stopniu od aparatów stosowanych obecnie (Ryc. 2). Cała maszyna ważyła około 270 kg, zajmowała dwa pomieszczenia i była obsługiwana przez pięciu pracowników, a wchodzące w jej skład elektromagnesy musiały być chłodzone bieżącą wodą. Wynik badania,

natomiast, rejestrował się na kliszy fotograficznej. Chociaż pierwszy elektrokardiograf zbierał dane tylko z trzech odprowadzeń kończynowych, a za elektrody służyły cylindryczne naczynia wypełnione roztworem elektrolitu, zasada działania urządzenia pozostała niezmienną do czasów obecnych: generowany przez komórki miokardium prąd elektryczny odchyła wektor pola magnetycznego, a jego zmiany rejestrowane są przez galwanometr. W roku 1934, dr Frank N. Wilson z Uniwersytetu w Michigan stworzył koncepcję elektrody obojętnej, mogącej stanowić punkt odniesienia dla innych elektrod umieszczonych w dowolnych punktach ciała. W ten sposób 4 lata później wprowadzono do użytku elektrody przedsercowe, a po kolejnych 4 latach, po zwiększeniu napięcia na elektrodach kończynowych, również odprowadzenia aVR, aVL i aVF. Tak opracowano standardowy 12-odprowadzeniowy zapis EKG.

Dalszy postęp elektrokardiografii miał na celu zmniejszenie rozmiarów rejestratora i poprawę dostępności badania. Chociaż do roku 1935 udało się zredukować wagę aparatu EKG ponad 20-krotnie, do około 11 kg, pozyskanie krzywej EKG nadal było możliwe jedynie na terenie ośrodków szpitalnych. Jednocześnie, dzięki rosnącej popularności badania i zaangażowaniu naukowców, rosła liczba jednostek chorobowych, w diagnostyce których

EKG pełniło ważną funkcję. Stosunkowo wcześnie, bo już w latach 20. XX wieku zwrócono uwagę na przydatność EKG wysiłkowego do oceny pacjentów z dławicą piersiową, a w roku 1929 opublikowano pierwsze normy dla elektrokardiograficznej próby wysiłkowej (Ryc. 3). Drugą ścieżką rozwoju elektrokardiografii były prace nad jej zastosowaniem w warunkach pozaszpitalnych. Zważywszy na fakt, że urządzenie wymagało własnego źródła zasilania, jego potencjalne rozmiary ponownie wzrosły. Temat całodobowej rejestracji EKG w okresie normalnej aktywności podjął amerykański fizyk Norman Jeffrey Holter². Skonstruował on niespełna 40-kilogramowy rejestrator wyposażony w baterie i przekazujący sygnał drogą radiową do centrali. W 1947r. opublikował swoją fotografię w czasie jazdy rowerem z przenośnym rejestratorem EKG w plecaku (Ryc. 4). Zgodził się jednak, że sprzęt ten nie był wystarczająco uniwersalny, aby móc go wykorzystać do celów diagnostycznych u pacjentów z chorobami serca. Potrzeba było kolejnych 15 lat, aby dostosować wynalazek Holtera do potrzeb praktyki klinicznej. W 1963r. pochwalił się on na łamach *Science* skonstruowanym przez siebie rejestratorem. Dziś słowo „holter” jest powszechnie używanym eponimem – nie tylko dla 24-godzinnego rejestratora EKG, ale również ciśnienia tętniczego. Nie można pominąć roli cyfryzacji



Ryc. 3 Bieżnia do prób wysiłkowych wyprodukowana dla Harvard Fatigue Laboratory w 1920 roku; źródło: Collins Exercise and Stress Testing Equipment catalog, s. 2



Ryc. 4 Norman Holter testujący swoje urządzenie na rowerze stacjonarnym; źródło: Cardiology Journal 2009; 16; s. 387

i łączności bezprzewodowej w rozwoju elektrokardiografii. Ułatwiają one transmisję i przechowywanie badań oraz wydłużają czas zapisu aż do opcji ciągłego monitorowania pacjenta. Ponadto, wprowadzenie wstępnej automatycznej obróbki danych ułatwiło żmudną analizę wielogodzinnych badań.

Od wczesnych etapów zainteresowania elementami krzywej EKG i ich oceną w kontekście konkretnych schorzeń, zaznaczały się dwa wyraźne nurty. Pierwszy z nich skupiał się na patologii z zakresu odcinka ST, a więc na pacjentach z chorobą niedokrwioną serca. Drugi natomiast zajmował się opisywaniem różnych wariantów zaburzeń rytmu i przewodzenia. Ponadto, EKG odgrywało istotną rolę w diagnostyce wad wrodzonych serca i kardiomiopatii. Stosunkowo nowym aspektem analizy EKG jest ocena zmienności rytmu serca. Ponieważ modulacja dobową i sytuacyjną rytmu serca zależy w dużej mierze od autonomicznego układu nerwowego, zmienność rytmu pośrednio dostarcza informacji o działaniu układu współczulnego i przywspółczulnego u danego osobnika.

Zapis EKG zależy nie tylko od kondycji mięśnia sercowego, ale również od wieku pacjenta, jego stanu emocjonalnego, pory dnia i struktury tkanek klatki piersiowej³⁻⁵. Uwarunkowania te są najbardziej widoczne u pacjentów pediatrycznych, u których zachodzą procesy wzrostu i dojrzewania wszystkich narządów i układów. Procesy te zachodzą w różnym tempie, w sposób liniowy lub skokowy. Okresem najbardziej intensywnych zmian morfologicznych i fizjologicznych w życiu młodego człowieka jest faza skoku pokwitaniowego⁶, inicjowana przez wzrost wydzielania gonadoliberyny przez podwzgórze. Jej długość oraz czas wystąpienia są w dużej mierze zależne od płci: u chłopców skok pokwitaniowy rozpoczyna się około 12. roku życia, natomiast u dziewcząt rozpoczyna się około 2 lata wcześniej i kończy przed osiągnięciem pełnoletności. Przemiany związane z dojrzewaniem dotyczą również układu krążenia. Wraz z wiekiem dochodzi do spadku spoczynkowej akcji serca⁷, co niesie za sobą zmiany długości poszczególnych odcinków krzywej EKG; zmienia się również położenie serca w klatce piersiowej, jego masa i proporcje wielkości komór. Z tego powodu, ocena pediatrycznego EKG jest nieco bardziej skomplikowana niż w przypadku osób dorosłych i wymaga posługiwania się zakresami norm dla poszczególnych grup wiekowych^{8,9}.

Ponadto, w przeciwieństwie do zdrowych dorosłych, zapis pediatrycznego EKG często wykazuje znaczną niemiarywość zależną od czynności oddechowej¹⁰. Niemiarywość

oddechowa rytmu serca (*respiratory sinus arrhythmia*, RSA) jest zjawiskiem fizjologicznym w tej grupie wiekowej, a jej duże nasilenie nierzadko imituje zaburzenia rytmu serca⁷. RSA prowadzi do wzrostu akcji serca w fazie wdechu i jej spadku w fazie wydechu^{11,12}. Dzięki temu mechanizmowi wzrasta efektywność wymiany gazowej w płucach. Strukturą odpowiedzialną za regulację RSA jest nerw błędny, będący częścią układu przywspółczulnego. W warunkach doświadczalnych RSA ocenia się jako jedną z komponent krótkoterminowej zmienności rytmu serca (*heart rate variability*, HRV). Wykazano, że w dobrostanie, u osób o dobrej tolerancji wysiłku fizycznego, bez chorób przewlekłych, wyższa spoczynkowa aktywność nerwu błędnego koreluje z wykładnikami HRV^{13–15}. Z drugiej strony, u osób z obciążeniami zdrowotnymi: otyłością^{16–18}, nadciśnieniem tętniczym^{19,20}, insulinopornością²¹, chorobą wieńcową²², dominuje udział układu współczulnego, a niemiarywość oddechowa zanika. Klasyczna analiza HRV wymaga dobrej jakości zapisu EKG o długości od 5 do 10 minut²³, wykonanego w czasie spokojnego czuwania, co u pacjentów pediatrycznych jest trudne do osiągnięcia. Jest to jeden z powodów, dla których pomiary HRV nie są wykonywane w praktyce klinicznej.

Pomimo że EKG jest badaniem powszechnie znanym i często wykonywanym, wciąż istnieją aspekty jego analizy, wymagające zgłębienia. Dotychczas opublikowano kilka prac definiujących normy parametrów elektrokardiograficznych u dzieci w zależności od płci i wieku^{5,9,24}, ale w żadnej z nich nie odniesiono ich do wzrostu somatycznego, który może mieć istotny wpływ na interpretację zapisów w tej zróżnicowanej grupie pacjentów. Ponadto, interesującym parametrem, który można oszacować na podstawie zapisu EKG jest niemiarywość oddechowa. Biorąc pod uwagę bezpośredni związek RSA z aktywnością układu przywspółczulnego, jej oznaczenie mogłoby być potencjalnym źródłem informacji o aktualnej kondycji pacjenta, jego wydolności fizycznej i ryzyku rozwinięcia chorób układu sercowo-naczyniowego. Z uwagi na nieliczne dane o nasileniu niemiarywości oddechowej u zdrowych dzieci, problem ten wymaga pogłębionej analizy.

W poniższej pracy opisano wpływ zmian antropometrycznych zachodzących w okresie skoku pokwitaniowego u dzieci na zmienne elektrokardiograficzne z uwzględnieniem niemiarywości oddechowej rytmu serca zarejestrowanej w 10-sekundowym zapisie EKG.

Założenia i cele pracy

Celem pracy była analiza zależności zmiennych elektrokardiograficznych u zdrowych dzieci w wieku szkolnym od masy ciała, wzrostu oraz ciśnienia tętniczego krwi oraz ocena zmian tych parametrów w trzyletniej obserwacji, ze szczególnym uwzględnieniem niemierności oddechowej rytmu serca.

Materiały i metody

Przedmiotem pracy jest cykl trzech publikacji dotyczących parametrów elektrokardiograficznych ze szczególnym uwzględnieniem niemiaryowości oddechowej rytmu serca u dzieci o łącznym IF = 10,46. Badanie przeprowadzono w oparciu o program profilaktyczny SOPKARD-Junior²⁵ prowadzony wśród uczniów klas piątych szkół podstawowych w Sopocie w latach 2015-2018. Kryteria włączenia do badania stanowiły pobieranie nauki na terenie miasta Sopotu oraz pisemna zgoda rodzica lub opiekuna prawnego na udział w programie. Łącznie przebadano 681 uczniów, spośród których 13 wyłączono z badania ze względu na nieodpowiedni wiek (poniżej 9 lat i 8 miesięcy lub powyżej 11 lat i 8 miesięcy), 39 z powodu absencji szkolnej w dniach kiedy prowadzone były badania, oraz 3 z powodu zaburzeń rytmu serca zarejestrowanych w spoczynkowym EKG. Ostatecznie do badania zakwalifikowano grupę 626 piątoklasistów w wieku 9,67-11,67 lat, spośród których 52% stanowili chłopcy. Stan zdrowia dzieci weryfikowano na podstawie pisemnych kwestionariuszy wypełnianych przez rodziców przed badaniem. Przyjmowanie suplementacji hormonów tarczycy, doustnych leków przeciwhistaminowych i przeciwleukotrienowych oraz wziewnych beta-2-mimetyków nie stanowiło kryterium wyłączenia z badania.

W 2019 roku badanie powtórzono w niezmienionej formie wśród uczniów klas ósmych sopockich szkół podstawowych. W rezultacie, ponownie zbadano 120 dzieci (52% chłopców), które uczestniczyły w programie w 2016 roku.

Wszystkie badania wchodzące w skład programu SOPKARD-Junior za wyjątkiem badania echokardiograficznego były prowadzone w szkołach we wrześniu danego roku, w godzinach zajęć lekcyjnych, przez studentów kierunku lekarskiego pod nadzorem lekarza. W ramach programu wykonywano pomiary wzrostu, masy ciała, obwodu talii i bioder. Ciśnienie tętnicze mierzono 3-krotnie, a następnie wyciągano średnią z drugiego i trzeciego pomiaru. Wzrost masę ciała, BMI oraz wartości ciśnienia tętniczego krwi badanych odniesiono do siatek centylowych OLAF 2010²⁶. Ponadto, wykonywano badania laboratoryjne krwi i moczu (morfologia, podstawowe badania biochemiczne, TSH, lipidogram, poziom glukozy na czczo), spoczynkowe 12-odprowadzeniowe badanie elektrokardiograficzne przy pomocy aparatu Mortara Eli 280 oraz badanie echokardiograficzne na aparacie GE Vivid E95

uwzględniające ocenę anatomii jam i połączeń sercowych, frakcji wyrzutowej techniką M-mode oraz przepływów przez zastawki i duże naczynia.

EKG wykonywano w osobnym pomieszczeniu z zachowaniem co najmniej 2-godzinnego odstępu od zajęć wychowania fizycznego i obfitych posiłków. Każde dziecko przed wykonaniem EKG otrzymywało ustną informację o tym, że badanie jest krótkie, nieinwazyjne i bezbolesne. Zapis rejestrowano po 1-3 minutach odpoczynku w pozycji leżącej, przy częstotliwości próbkowania 10 000 kHz, prędkości przesuwu papieru 25 mm/s i cesze 10 mm/mV. Jakość techniczna zapisu była weryfikowana przez osobę wykonującą; w przypadku występowania artefaktów badanie powtarzano. Wartości akcji serca oraz czas trwania odstępów PQ i QT oraz zespołów QRS były mierzone automatycznie przez aparat i weryfikowane ręcznie. W przypadku rozbieżności powyżej 10 %, pod uwagę brano pomiar ręczny.

10 sekund zapisu wybranych automatycznie przez aparat przekształcano na format cyfrowy. Po dwukrotnym powiększeniu zapisu, każdy odstęp RR w odprowadzeniu II mierzono metodą półautomatyczną w programie Adobe Reader DC. Podobną metodą dokonywano pomiarów woltaży załamków R i S we wszystkich odprowadzeniach, przyjmując za wartość właściwą średnią pomiarów dwóch pierwszych załamków w danym odprowadzeniu. Wszystkie pomiary wykonywane były przez jednego badacza. Następnie wyliczono parametry służące do oceny zmienności rytmu serca: różnicę pomiędzy najdłuższym i najkrótszym odstępem RR w zapisie (pvRSA), pierwiastek ze średniej kwadratowej różnicy pomiędzy kolejnymi odstępami RR (RMSSD), oraz odchylenie standardowe długości odstępów RR (SDNN). Celem korekcji RMSSD i SDNN do akcji serca, zastosowano model wykładniczy²⁷. Rytm określano jako miarowy jeżeli różnica między najdłuższym i najkrótszym odstępem RR nie przekraczała 160 ms.

W pierwszej pracy: *Does the electrocardiogram grow with an adolescent?: a 3-year follow-up study* analizowano zmiany w EKG u 120 pacjentów, których badano dwukrotnie w odstępie trzech lat. Celem pracy była ocena zmian w zapisie EKG, jakie zachodziły wraz z wzrastaniem pacjentów. Wykonano analizę porównawczą pod kątem akcji serca, czasu trwania PR, QRS, QT i QTc, osi elektrycznej zespołów QRS oraz woltaży załamków R i S w poszczególnych odprowadzeniach. Porównania przeprowadzono w następujących grupach:

- chłopców i dziewcząt badanych w roku 2016,

- chłopców i dziewcząt badanych w roku 2019,
- wszystkich dzieci badanych w roku 2016 i w roku 2019.

Następnie, poszukiwano korelacji pomiędzy zmianami parametrów elektrokardiograficznych oraz zmianami parametrów antropometrycznych (wzrost, masa ciała, BMI, obwód talii i bioder) na przestrzeni trzech lat.

W kolejnej pracy: *Anthropometric Determinants of Respiratory Sinus Arrhythmia in Children* skupiono się na zjawisku niemiaryowości oddechowej. W grupie 626 uczniów klas piątych badanych w latach 2015-2018 przeprowadzono analizę porównawczą zmiennych antropometrycznych u dzieci z miarową i niemiarową akcją serca, przyjmując za punkt odcięcia różnicę 160 ms pomiędzy czasem trwania kolejnych odstępów RR²⁸. Ponadto, pacjentów podzielono na podgrupy pod względem BMI:

- ≥ 5 i < 85 pc – prawidłowa masa ciała
- < 5 pc – niedobór masy ciała
- ≥ 85 i < 95 pc – nadwaga
- ≥ 95 pc – otyłość.

Dla powyższych grup wykonano analizę porównawczą akcji serca, pVRSA i RMSSD wraz z jej odpowiednikiem skorygowanym do akcji serca (RMSSDc).

W ostatniej publikacji: *Respiratory Sinus Arrhythmia in Children-Predictable or Random?* porównywano zmienność akcji serca w zapisach EKG wykonanych u dzieci w odstępie trzech lat. Porównywano pod kątem parametrów antropometrycznych, ciśnienia tętniczego oraz wyników badań laboratoryjnych uczniów, u których zaobserwowano wzrost lub spadek poszczególnych wykładników HRV (pVRSA, RMSSD, SDNN, RMSSDc, SDNNc).

Analizę statystyczną dla wszystkich prac przeprowadzono w programie TIBCO Software Inc. (2017) Statistica, wersja 13. Do oceny normalności rozkładu używano testu Shapiro-Wilka. Biorąc pod uwagę, że rozkład większości zmiennych istotnie odbiegał od rozkładu normalnego, zastosowano test *U* Manna-Whitney'a dla zmiennych niezależnych oraz test kolejności par Wilcoxon dla zmiennych zależnych. Korelacje oceniano przy użyciu rozkładu Spermana. Za poziom istotności statystycznej przyjęto wartość $p < 0,05$.

Badanie otrzymało aprobatę Niezależnej Komisji Bioetycznej ds. Badań Naukowych przy Gdańskim Uniwersytecie Medycznym (NKBBN/370/2020).

Wyniki

łącznie przebadano 626 uczniów klas piątych (52,1 % chłopców), których wiek wynosił średnio $10,77 \pm 0,50$ lat. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pod względem wieku, wzrostu, masy ciała ani BMI pomiędzy chłopcami i dziewczętami. Chłopcy charakteryzowali się istotnie wyższymi wartościami skurczowego ciśnienia krwi ($p = 0,037$) i obwodu talii ($p < 0,001$) oraz niższą akcją serca ($p < 0,001$) w porównaniu do dziewcząt. W badaniu echokardiograficznym u żadnego z pacjentów nie stwierdzono istotnej hemodynamicznej wady serca ani kardiomiopatii. Spośród parametrów elektrokardiograficznych, czas trwania zespołu QRS był istotnie dłuższy u chłopców ($p < 0,001$), natomiast skorygowany odstęp QT (QTc) – u dziewcząt ($p < 0,001$).

43% piątoklasistów miało miarową akcję serca w czasie badania EKG, natomiast u pozostałych 57% stwierdzono niemiarywość oddechową. Badani z niemiarywością oddechową charakteryzowali się niższą średnią częstością akcji serca ($75,94 \pm 10,65$ vs $87,70 \pm 14,44$ /min; $p < 0,001$), niższą masą ciała ($38,84 \pm 8,83$ kg vs $40,58 \pm 9,11$ kg; $p = 0,009$), niższym BMI ($17,78 \pm 2,98$ kg/m² vs $18,46 \pm 3,16$ kg/m²; $p = 0,005$) oraz niższym skurczowym ($p = 0,018$) i rozkurczowym ($p = 0,004$) ciśnieniem krwi. Nie zaobserwowano istotnych różnic pod względem wzrostu w obu grupach. Spośród parametrów elektrokardiograficznych istotne statystycznie różnice wykazano jedynie dla QTc, które było dłuższe u dzieci z miarową akcją serca ($p < 0,001$).

Pełną charakterystykę badanej grupy piątoklasistów z podziałem ze względu na płeć oraz występowanie niemiarywości akcji serca przedstawia tabela 1.

	razem		chłopcy		dziewczęta		miarowa HR		niemiarowość oddechowa	
N (%)	626 (100%)		326 (52,1%)		300 (47,9%)		269 (43,0%)		357 (57,0%)	
	średnia	SD	średnia	SD	średnia	SD	średnia	SD	średnia	SD
wiek [lata]	10,77	0,50	10,78	0,48	10,75	0,48	10,81	0,49	10,74	0,50
wzrost [cm]	147,44	7,28	147,34	7,21	147,55	7,36	147,70	7,33	147,24	7,24
masa ciała [kg]	39,59	8,98	40,03	9,54	39,11	8,33	40,58	9,11	38,84	8,83 *
BMI [kg/m ²]	18,07	3,07	18,27	3,19	17,86	2,93	18,46	3,16	17,78	2,98 *
Obw. pasa [cm]	64,90	8,61	66,15	9,20	63,55	7,72 **	65,87	8,80	64,18	8,41 *
Obw. bioder [cm]	77,67	8,07	78,12	8,25	77,19	7,87	78,71	8,10	76,90	7,97 *
SBP [mmHg]	106,52	9,73	105,77	9,66	107,35	9,75 *	107,50	9,80	105,79	9,62 *
DBP [mmHg]	63,90	8,02	63,45	7,75	64,39	8,29	64,93	8,10	63,12	7,87 *
HR [/min]	80,99	13,71	78,44	12,85	83,76	14,09**	87,70	14,44	75,94	10,65**
PQ [ms]	135,69	17,84	136,65	18,49	134,64	17,08	135,63	18,53	135,74	17,33
QRS [ms]	86,96	9,20	88,48	9,55	85,30	8,51 **	86,70	9,24	87,15	9,18
Oś QRS [°]	66,15	26,65	63,39	26,91	69,16	26,09	64,79	27,94	67,19	25,63
QTc [ms]	411,32	21,08	408,02	20,81	414,91	20,81**	418,94	20,35	405,58	19,78**

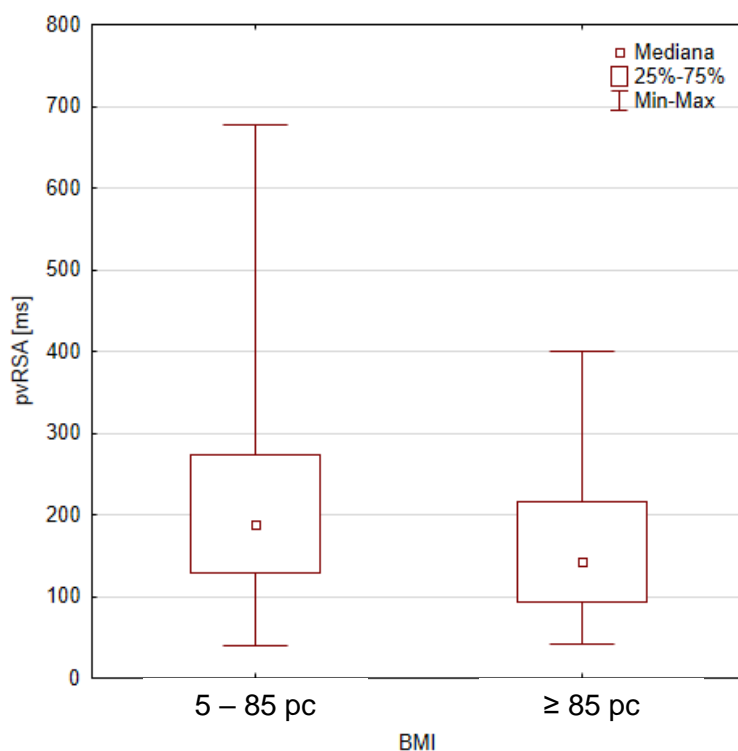
*Tabela 1 Charakterystyka badanej grupy uczniów klas piątych z podziałem pod względem płci oraz występowania niemiarowości oddechowej rytmu serca. Gwiazdką oznaczono parametry, dla których występowały statystycznie istotne różnice pomiędzy analizowanymi grupami ($p < 0,05$), w przypadku współczynnika $p < 0,001$, stosowano symbol **. SD – odchylenie standardowe, Obw – obwód, SBP – skurczowe ciśnienie tętnicze, DBP – rozkurczowe ciśnienie tętnicze, HR – częstość akcji serca*

Spośród badanych dzieci 77,5% charakteryzowało się prawidłową masą ciała, u 5,4% stwierdzono niedobór masy ciała, u 13,1% nadwagę, a u 4% otyłość (tabela 2). W powyższych podgrupach pacjenci różnili się pod względem średniej akcji serca: dzieci z nadwagą i otyłością miały istotnie wyższą HR w porównaniu do dzieci o prawidłowym BMI ($p < 0,001$). Pacjenci o prawidłowej masie ciała charakteryzowali się wyższymi wartościami pVRSa (Ryc. 5) i RMSSD (Ryc. 6) w porównaniu do rówieśników z nadwagą. Po korekcji RMSSD do akcji serca (RMSSDc), zarówno w całej badanej grupie, jak i osobno u poszczególnych płci, powyższych różnic nie obserwowano (Ryc. 7). Tabela 2 przedstawia zestawienie parametrów niemiarowości oddechowej rytmu serca w podgrupach

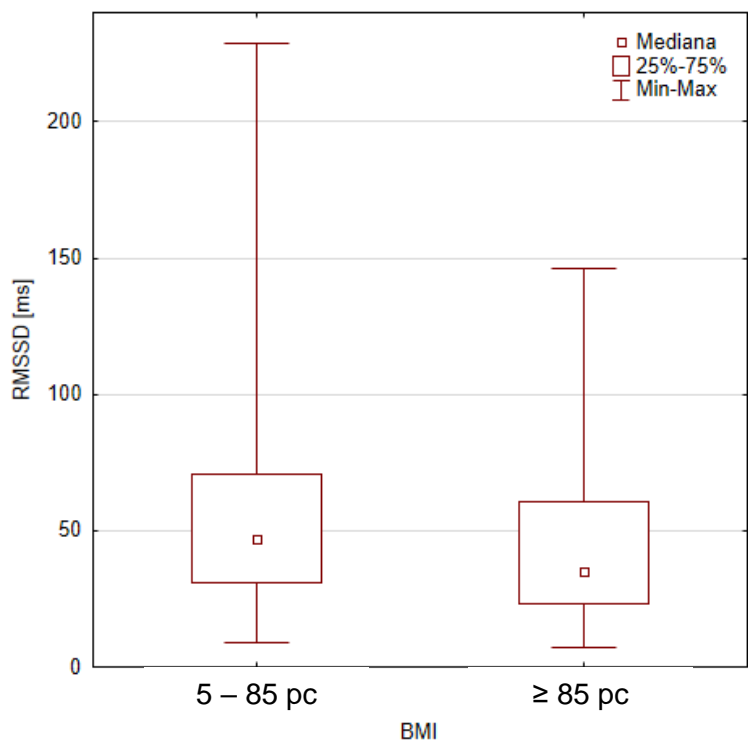
wyodrębnionych na podstawie płci i centyla BMI. Wykazano istotne statystycznie ujemne współczynniki korelacji dla akcji serca i pvRSA ($r = -0,52$; Ryc. 8) oraz RMSSD ($r = -0,58$; Ryc.9), w przeciwieństwie do RMSSDc (Ryc. 10). W rozkładzie Spearmana nie zaobserwowano istotnych statystycznie korelacji pomiędzy wykładnikami niemiarkowości oddechowej a żadnym spośród badanych parametrów antropometrycznych ($r < 0,20$).

	N (%)	HR	pvRSA	RMSSD	RMSSDc
razem	626 (100%)	80,99 (13,71)*	203,30 (110,55)**	53,92 (34,53)**	99,91 (51,41)**
chłopcy	326 (52,1%)	78,44 (12,85)*	210,78 (113,98)*	56,58 (35,55)*	96,05 (48,78)
dziewczęta	300 (47,9%)	83,76 (14,09)	195,18 (106,30) *	51,02 (33,19) *	104,10 (53,90)
norma	485 (77,5%)	80,37 (13,68)	210,46 (113,23)	55,77 (35,18)	101,61 (51,55)
nadwaga	82 (13,1%)	84,58	159,41 (84,26)	40,99 (25,80)	88,64 (52,91)
otyłość	25 (4,0%)	86,52 (15,67)	186,62 (108,08)	53,73 (39,65)	104,47 (46,20)
niedowaga	34 (5,4%)	81,21 (13,91)	219,31 (107,24)	58,88 (34,11)	99,37 (47,86)

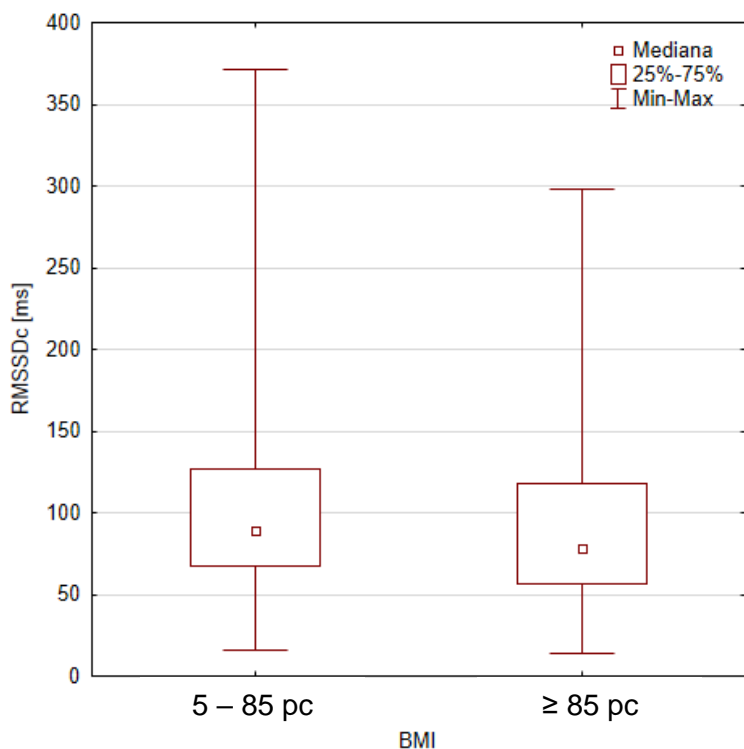
Tabela 2 Wartości parametrów zmienności oddechowej rytmu serca wśród uczniów klas piątych z podziałem na grupy pod względem płci i indeksu masy ciała (BMI). Wartości pogrubione wykazywały istotne statystycznie różnice pomiędzy chłopcami i dziewczętami, gwiazdką o prawidłowym i podwyższonym (≥ 85 pc) BMI, symbolem ** oznaczono zmienne, dla których w analogicznym porównaniu stwierdzono $p < 0,001$



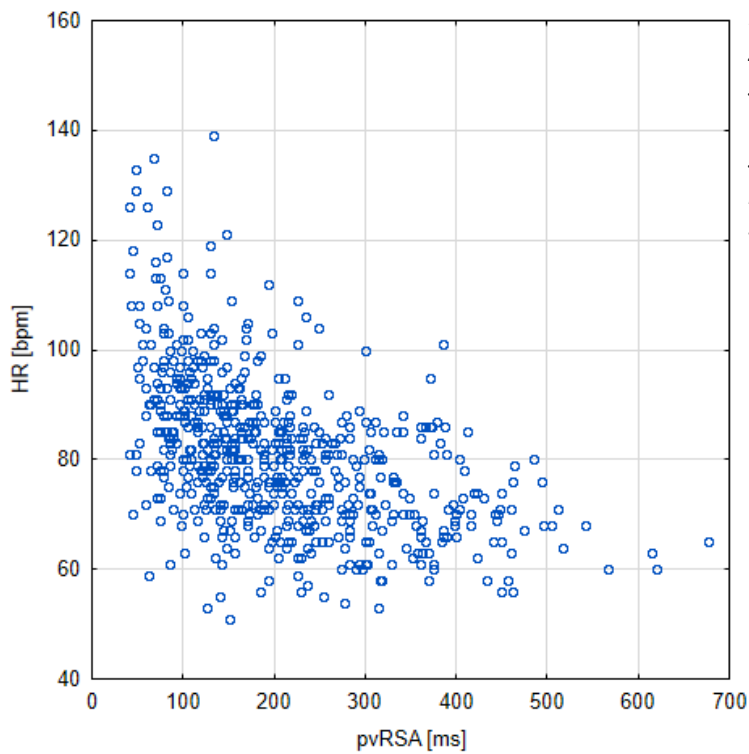
Ryc. 5 Wykres ramka-wąsy ilustrujący rozkład pvRSA u uczniów z prawidłową masą ciała (BMI w przedziale od 5. do 85. percentyla dla wieku) oraz uczniów z nadwagą i otyłością (BMI powyżej 85. percentyla dla wieku). Różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie ($p < 0,001$)



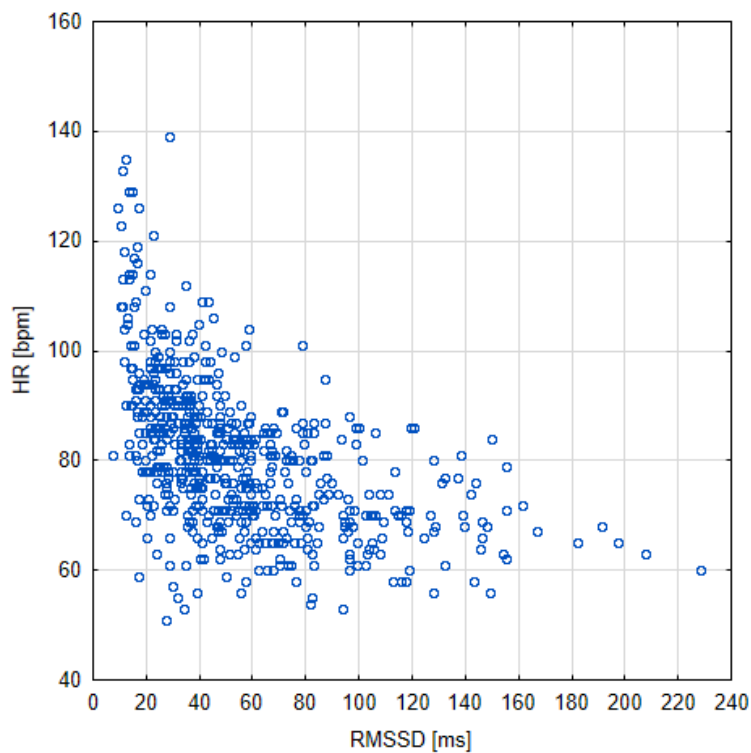
Ryc. 6 Wykres ramka-wąsy ilustrujący rozkład RMSSD u uczniów z prawidłową masą ciała (BMI w przedziale od 5. do 85. percentyla dla wieku) oraz uczniów z nadwagą i otyłością (BMI powyżej 85. percentyla dla wieku). Różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie ($p < 0,001$)



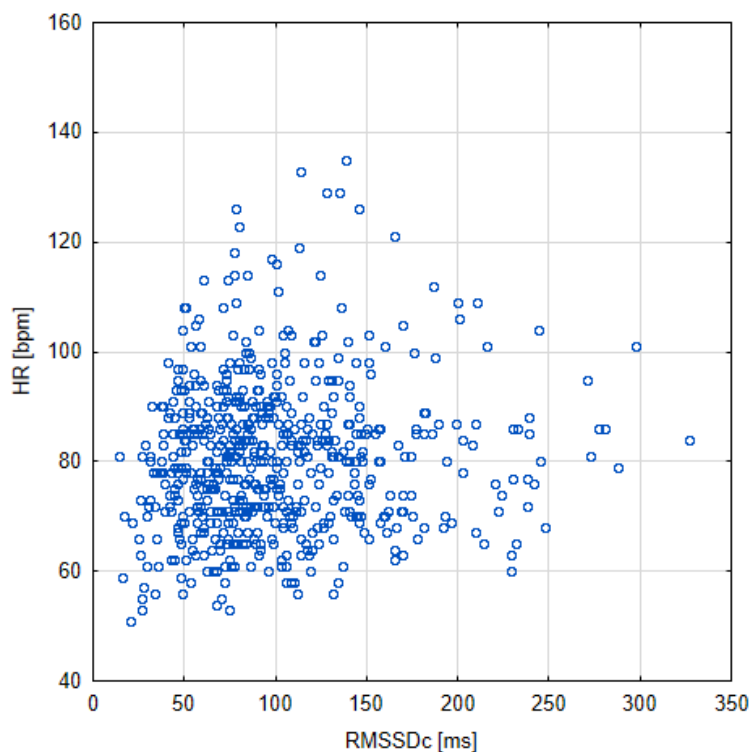
Ryc. 7 Wykres ramka-wąsy ilustrujący rozkład wartości RMSSDc u uczniów z prawidłową masą ciała (BMI w przedziale od 5. do 85. percentyla dla wieku) oraz uczniów z nadwagą i otyłością (BMI powyżej 85. percentyla dla wieku). **Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami ($p = 0,059$)**



Ryc. 8 Wykres rozrzutu ilustrujący zależność pomiędzy częstotliwością akcji serca (HR) a wartością pvRSA. W analizie Spearmanna stwierdzono istotną statystycznie korelację pomiędzy zmiennymi ($r = -0.52$)



Ryc. 9 Wykres rozrzutu ilustrujący zależność pomiędzy częstotliwością akcji serca (HR) a wartością RMSSD. W analizie Spearmanna stwierdzono istotną statystycznie korelację pomiędzy zmiennymi ($r = -0,58$)



Ryc. 10 Wykres rozrzutu ilustrujący zależność pomiędzy częstością akcji serca (HR) a wartością RMSSDc. **W analizie Spearmanna nie stwierdzono istotnej statystycznie korelacji pomiędzy zmiennymi**

Spośród badanych 626 dzieci, grupę 120 dzieci zbadano ponownie po 3 latach. Pacjenci mieli wówczas $13,8 \pm 0,49$ lat, a 51,6 % z nich stanowili chłopcy, którzy charakteryzowali się wyższym wzrostem w porównaniu do dziewcząt. W odniesieniu do pozostałych parametrów antropometrycznych nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy płciami.

Spośród pomiarów elektrokardiograficznych, 94% mieściło się w granicach normy (2-98 pc) w odniesieniu do siatek centylowych opracowanych przez Rijnbeek'a i współautorów⁹. Chłopcy i dziewczęta nie różnili się pod względem czasu trwania odstępu PQ, zespołu QRS, QT i QTc zarówno podczas wyjściowego, jak i kontrolnego badania. Obserwowano istotne wydłużenie PQ ($p = 0,001$), QRS ($p = 0,001$), jak i QT ($p = 0,001$) w 3-letniej obserwacji, natomiast oś zespołów QRS i skorygowany odstęp QT nie zmieniły się w sposób istotny

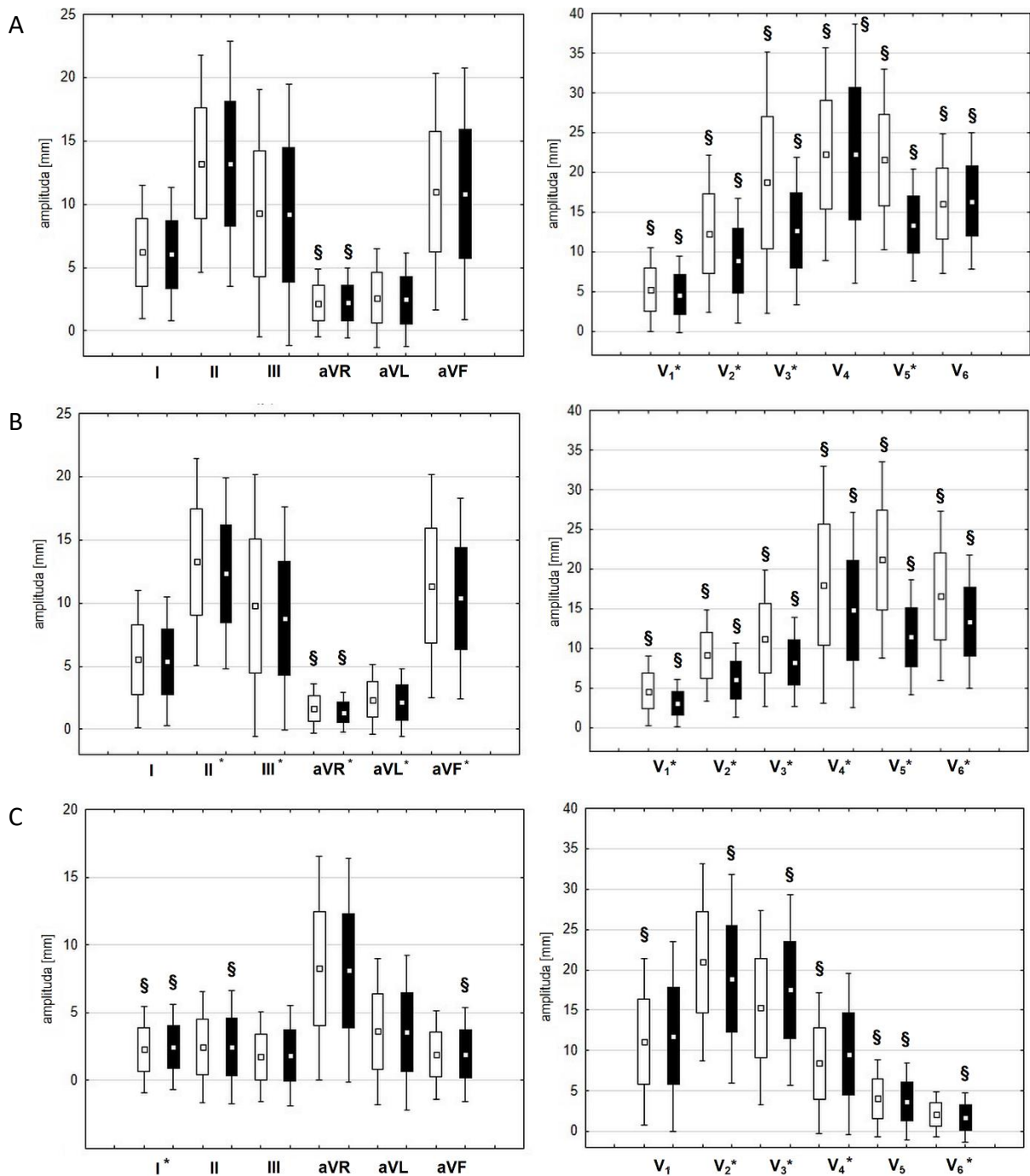
statystycznie (odpowiednio: $p = 0,320$

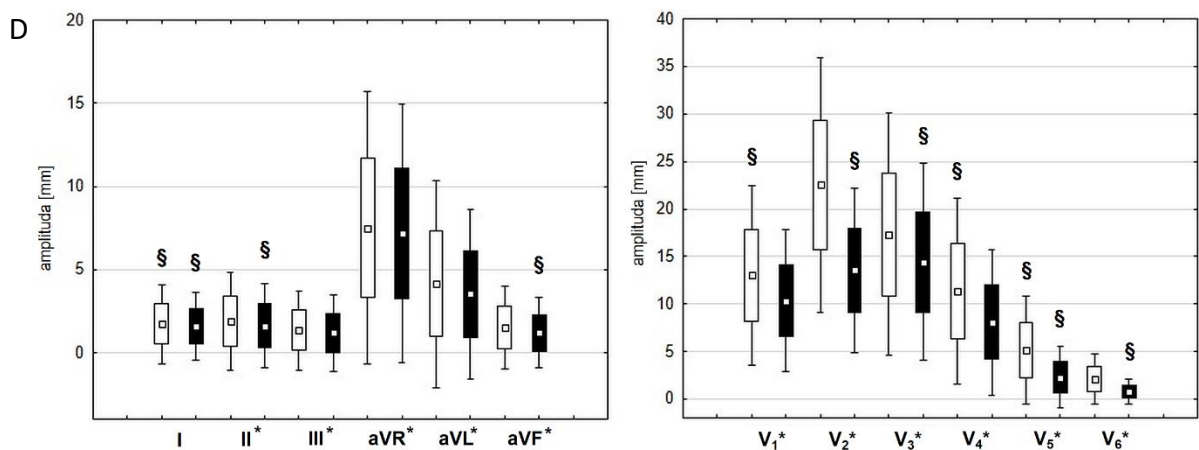
zmienna	2016 średnia (SD)	2019 średnia (SD)	r
PR [ms]*	134 (16,2)	141 (17,7)	0,76
QRS [ms]*	87 (9,0)	93 (8,6)	0,78
oś ORS (°)	66 (22,3)	65 (23,5)	0,90
QT [ms]*	354 (22,8)	370 (25,9)	0,52
QTc [ms]	410 (22,0)	409 (22,0)	0,54

i $p = 0,857$). Występowały istotne statystycznie korelacje pomiędzy pomiarami z 2016 i 2019 roku (Tabela 3).

Tabela 3 Wartości zmiennych elektrokardiograficznych u uczniów badanych w 2016 i w 2019 roku oraz współczynniki korelacji (r) pomiędzy nimi. Gwiazdką oznaczono parametry, dla których stwierdzono istotne statystycznie różnice w odstępie 3 lat ($p < 0,05$)

Wykazano istotny związek pomiędzy morfologią zespołów QRS a płcią, szczególnie w odniesieniu do odprowadzeń przedsercowych (Ryc. 8). Zarówno w 2016, jak i w 2019 roku załamki R w odprowadzeniu aVR oraz odprowadzeniach V1-V6 były istotnie wyższe u chłopców niż u dziewcząt.





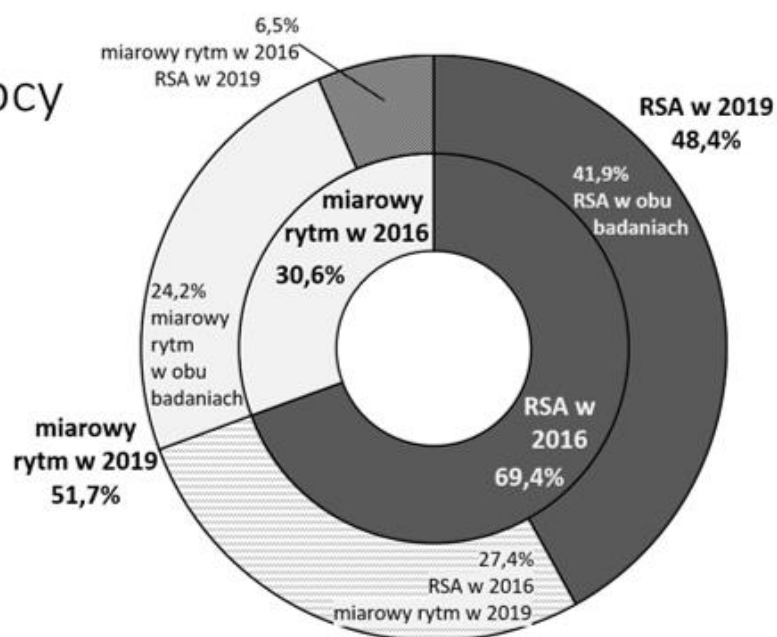
Ryc. 11 Wykresy ramka-wąsy przedstawiające wartości amplitud załamek R i S w poszczególnych odprowadzeniach z podziałem na chłopców i dziewczęta. Białe pola reprezentują pomiary z 2016 roku, a czarne – z 2019. Gwiazdką oznaczono istotne statystycznie różnice pomiędzy pomiarami w odstępie 3 lat, a znakiem § – istotne różnice pomiędzy chłopcami i dziewczętami. A: załamek R u chłopców, B: załamek R u dziewcząt, C: załamek S u chłopców, D (p. strona 22): załamek S u dziewcząt

Wśród 120 dzieci badanych dwukrotnie (p. Tabela 4) niemiarowość oddechową przy pierwszym badaniu stwierdzono u 61,7% (69,4% chłopców i 55,2% dziewcząt). Trzy lata później RSA występowała u 51,7% badanych (48,4% chłopców i 55,2% dziewcząt). U 23,3% dzieci, które wyjściowo charakteryzowały się niemiarową akcją serca, nie stwierdzono RSA po 3 latach, natomiast, 13,3% dzieci miało miarowy zapis EKG w pierwszym badaniu i niemiarowy po 3 latach. Szczegółowy rozkład dzieci z miarową i niemiarową akcją serca z podziałem na chłopców i dziewczęta w poszczególnych rocznikach przedstawia Ryc. 12.

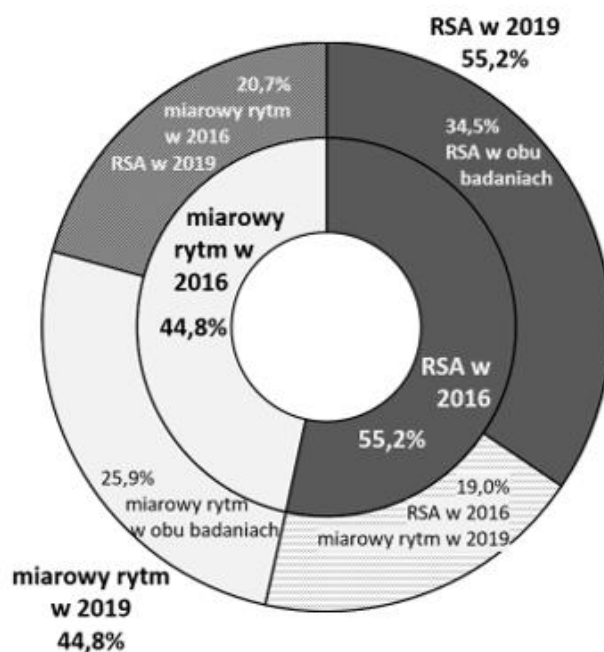
	razem		chłopcy		dziewczęta	
	M	SD	M	SD	M	SD
HR [bpm]	81,3	12,47	79,2	10,98	83,6	13,64
ΔHR [bpm]*	-7,0	13,04	-3,1	11,67	-11,2	13,20
wzrost [cm]	148,1	7,97	148,5	8,02	147,7	7,96
Δ wzrostu [cm]**	18,1	4,75	20,3	4,12	15,9	4,35
Masa ciała [kg]	39,9	9,83	40,4	10,11	39,4	9,59
Δ m.c. [kg]	16,8	5,93	17,7	6,81	15,9	4,76
BMI [kg/m ²]	18,0	3,12	18,1	3,22	17,9	3,05
ΔBMI [kg/m ²]	2,4	1,90	2,2	2,08	2,7	1,68
Obw. talii [cm]*	64,7	8,75	66,7	9,45	62,8	7,59
Δ obw. talii [cm]	6,2	6,77	5,9	7,04	6,4	6,55
Obw. bioder [cm]	77,3	8,31	77,5	8,66	77,0	8,02
Δ obw. bioder [cm]	12,5	8,21	12,3	8,64	12,6	7,84
WHR**	0,8	0,06	0,9	0,06	0,8	0,05
Δ WHR	-0,0	0,10	-0,0	0,08	-0,0	0,12
SBP [mmHg]	108,7	8,99	107,9	8,65	109,6	9,31
Δ SBP [mmHg]	6,9	10,07	9,0	9,82	4,9	9,99
DBP [mmHg]	64,9	7,43	63,6	7,12	66,2	7,56
Δ DBP [mmHg]	1,8	7,73	3,1	7,90	0,5	7,41
MBP [mmHg]	79,5	7,05	78,4	6,65	80,7	7,31
Δ MBP [mmHg]	3,5	7,15	5,1	7,01	2,0	7,03
TC [mg/dl]	181,0	27,20	183,3	27,73	178,6	26,67
Δ TC [mg/dl] *	-22,7	18,25	-26,6	19,93	-18,6	15,45
TAG [mg/dl]	74,7	33,90	71,2	34,12	78,5	33,59
Δ TAG [mg/dl]	2,2	36,97	3,9	33,09	0,3	40,94
Glc [mg/dl]	89,2	8,40	90,0	8,63	88,4	8,16
Δ Glc [mg/dl]	-0,4	10,86	-0,3	13,64	-0,5	6,95
HDL [mg/dl]	64,1	12,50	64,1	12,96	64,1	12,12
Δ HDL [mg/dl]**	-7,9	8,05	-11,4	7,22	-4,2	7,24
Hgb [g/dl]	13,6	0,68	13,6	0,73	13,5	0,62
Δ Hgb [g/dl]**	0,8	2,21	1,3	2,08	0,2	2,23

Tabela 4 Charakterystyka podgrupy pacjentów, którzy uczestniczyli w programie dwukrotnie z podziałem na chłopców i dziewczęta. Symbolem Δ oznaczono zmianę wartości danego parametru w okresie 3 lat. DBP – rozkurczowe ciśnienie tętnicze krwi, Glc – stężenie glukozy we krwi; HR – częstość akcji serca; Hgb – stężenie hemoglobiny; MBP – średnie ciśnienie tętnicze krwi; SBP – skurczowe ciśnienie tętnicze krwi; TAG – stężenie trójglicerydów, TC – cholesterol całkowity, WHR – stosunek obwodu talii do obwodu bioder

Chłopcy



Dziewczęta



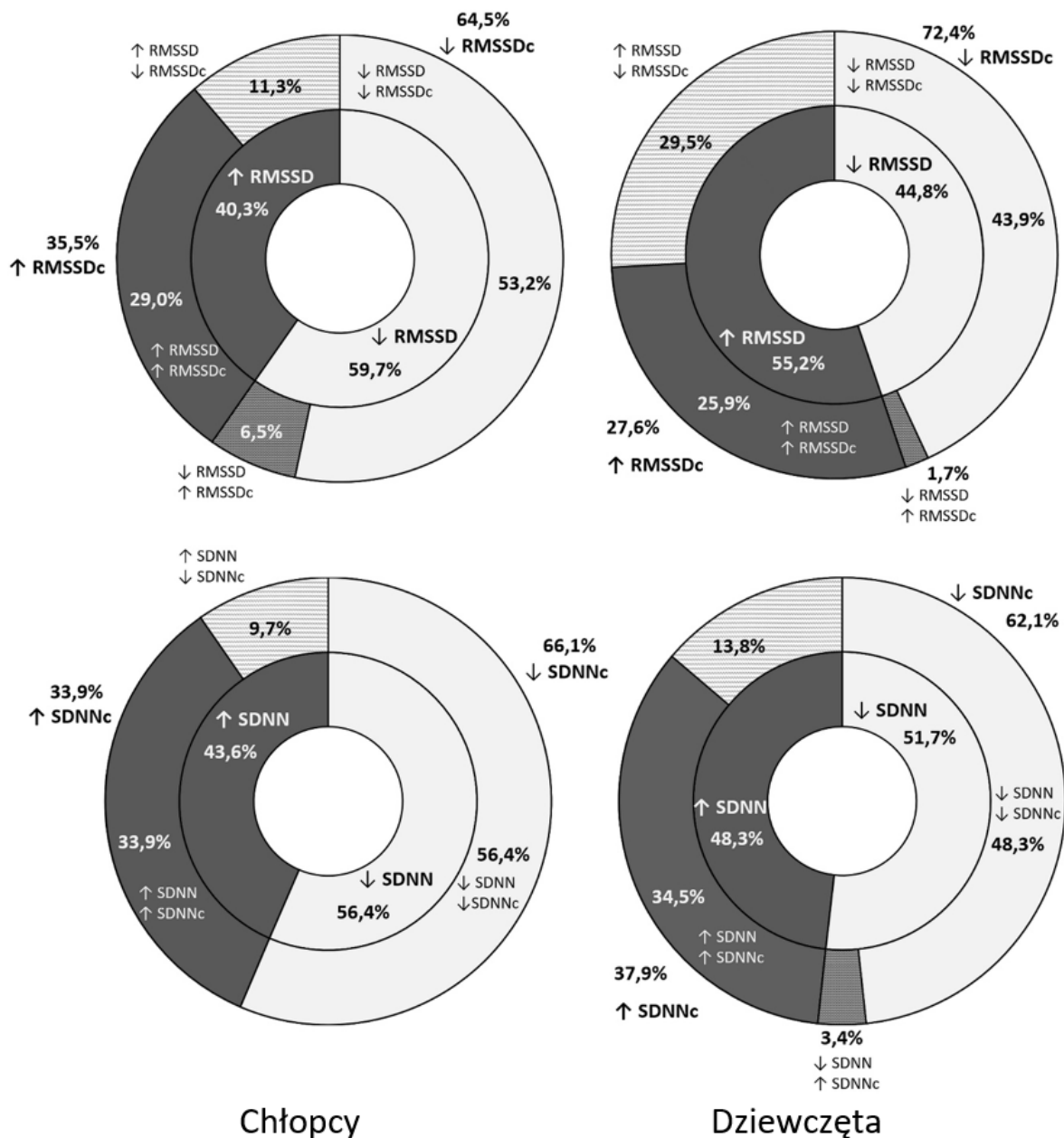
Ryc. 12 Wykresy pierścieniowe przedstawiające proporcje miarowych i niemiarowych zapisów EKG w 2016 i 2019 roku z podziałem ze względu na płeć. Wewnętrzny pierścień odnosi się do badań z 2016 roku (badania na uczniach klas piątych), natomiast zewnętrzny, reprezentuje zapisy wykonane 3 lata później

W ilościowej ocenie wykładników RSA wykazano, że pvRSA, SDNN i RMSSD oznaczone w latach 2016 i 2019, nie wykazywały istotnych statystycznie różnic między sobą. Natomiast, parametry uwzględniające korektę do akcji serca (RMSSDc i SDNNc) różniły się między sobą w stopniu istotnym ($p < 0,05$). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy chłopcami i dziewczętami w zakresie nieskorygowanych wykładników RSA w żadnym z analizowanych roczników. Zestawienie parametrów opisujących RSA w sposób ilościowy przedstawiono w tabeli 5.

	2016		2019		p ^a	2016		2019		p ^b	2016		2019		p ^c
	M	SD	M	SD		chłopcy		chłopcy			dziewczęta		dziewczęta		
						M	SD	M	SD		M	SD	M	SD	
pvRSA	196,5	93,0	191,9	107,7		202,7	86,8	199,1	123,0		189,9	99,62	184,2	88,94	
RMSSD	61,1	35,5	64,3	43,3		64,4	35,4	67,5	50,3		57,6	35,62	60,8	34,48	
SDNN	63,3	32,6	63,2	38,9		65,1	29,1	66,0	46,1		61,3	36,12	60,2	29,48	
RMSSDc	115,1	56,3	95,6	53,0	**	112,1	46,5	103,4	60,2		118,2	65,39	87,3	43,01	**
SDNNc	43,4	30,0	51,0	39,6	*	46,5	29,9	52,7	46,0		40,2	30,15	49,1	31,75	*

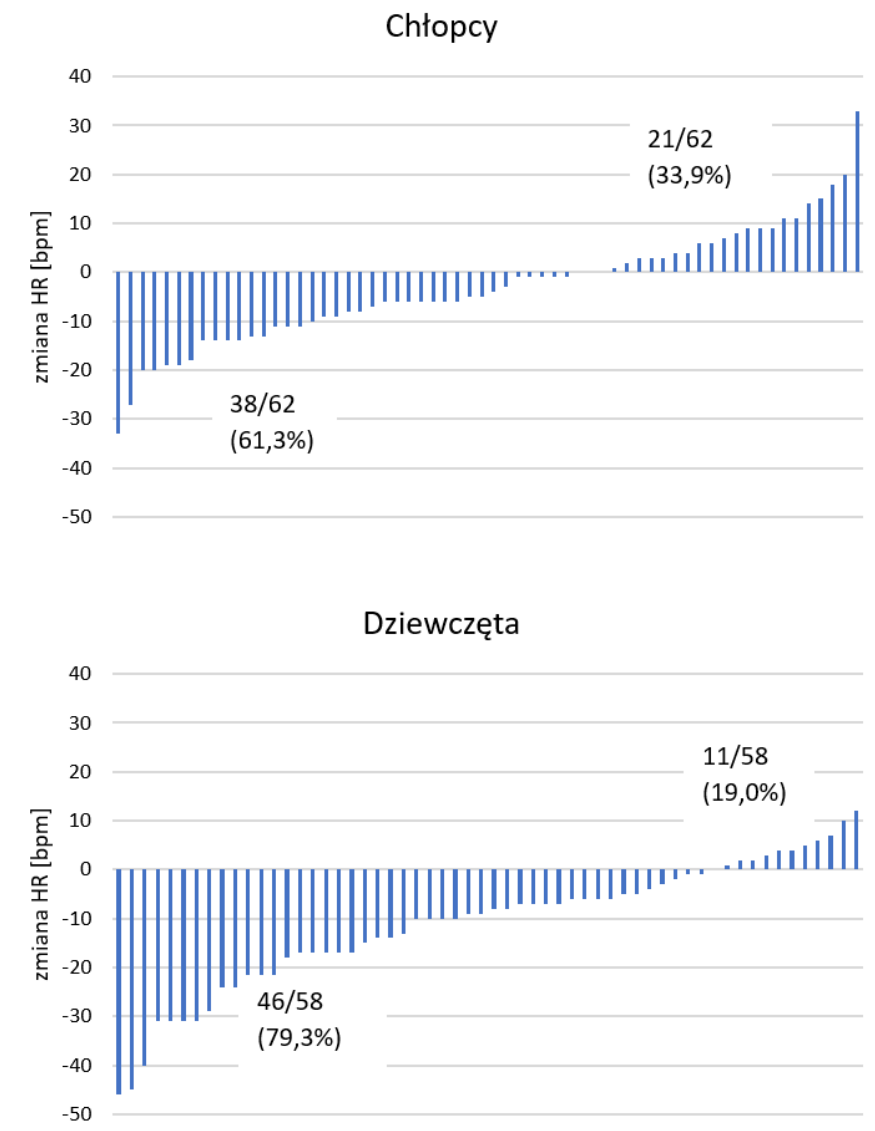
Tabela 5 Wartości parametrów zmienności rytmu serca u dzieci uczestniczących w dwóch edycjach programu SOPKARD-Junior z podziałem na chłopców i dziewczęta. p^a - współczynnik istotności statystycznej dla porównania wszystkich dzieci uczestniczących w edycji 2016 i 2019; p^b - współczynnik istotności statystycznej dla porównania chłopców uczestniczących w edycji 2016 i 2019; p^c - współczynnik istotności statystycznej dla porównania dziewcząt uczestniczących w edycji 2016 i 2019. Gwiazdką oznaczono porównania dla których wystąpiły istotne statystycznie różnice ($p < 0,05$), dla $p < 0,001$ stosowano symbol **

Niższą wartość RMSSD w drugim badaniu stwierdzono u 52,5 % badanych (59,7 % chłopców i 44,8% dziewcząt). U 11,3% chłopców i 29,5 % dziewcząt pomimo wzrostu RMSSD, zaobserwowano spadek RMSSDc. W powyższych przypadkach wyższe wartości RMSSD wynikały z istotnie niższej akcji serca w czasie drugiego badania. Podobne zmiany stwierdzono również w zakresie SDNN, z mniejszymi rozbieżnościami pomiędzy chłopcami i dziewczętami. Rozkład zmian surowych wykładników RSA oraz ich skorygowanych odpowiedników, z podziałem na chłopców i dziewcząt przedstawiają wykresy z ryciny 13.



Ryc. 13 Wykresy pierścieniowe przedstawiające zmiany parametrów zmienności rytmu serca w formie surowej i skorygowanej do akcji serca u chłopców i dziewcząt. Wewnętrzne pierścienie odnoszą się do wartości nieskorygowanych (RMSSD i SDNN), a zewnętrzne – do tych samych zmiennych po korekcji. Strzałki w górę oznaczają wzrost danego parametru względem wyjściowego badania, natomiast strzałki w dół – jego spadek. Warto zauważyć, że w grupie dziewcząt w ponad 30% przypadków kierunek zmiany RMSSD nie był zgodny z kierunkiem zmiany RMSSDc. Jest to efekt istotnej zmiany częstości akcji serca pomiędzy porównywanymi badaniami (Ryc. 14)

Dzieci, u których w obu badaniach stwierdzono niemiarową akcję serca charakteryzowały się istotnie niższymi wartościami akcji serca i skurczowego ciśnienia tętniczego w porównaniu do rówieśników z miarową akcją serca. Dzieci, u których odnotowano wzrost i spadek wykładników RSA nie różniły się istotnie pod względem parametrów antropometrycznych i laboratoryjnych. Wzrostowi RMSSD i SDNN towarzyszył istotny statystycznie spadek HR. Dla parametrów skorygowanych (RMSSDc i SDNNc) powyższych zależności nie obserwowano.



Ryc. 14 Wykresy słupkowe przedstawiające zmianę częstości akcji serca u poszczególnych uczestników badania z podziałem na chłopców i dziewczęta. Każdy słupek reprezentuje jedną osobę. Wartości na osi pionowej stanowią różnicę między częstością akcji serca w 2019 roku i w 2016 roku u tego samego dziecka. Na wykresach podano liczbę i procent dzieci, u których akcja serca zmniejszyła się (pod osią poziomą) i zwiększyła się (nad osią poziomą). U dziewcząt wyraźnie częściej niż u chłopców (79,3% vs 61,3 %) występował spadek akcji serca, co mogło mieć wpływ na obserwacje dotyczące niemiarowości oddechowej

Dyskusja

Wszystkie włączone do cyklu publikacji prace dotyczą zmian w zapisie EKG u zdrowych dzieci, jednakże każda z nich skupia się na innym aspekcie tego badania. W pierwszej z opublikowanych prac analizowano klasyczne elementy oceny EKG (długość odstępu PQ, QRS, QTc, kierunek osi elektrycznej serca). Zaobserwowano, że zmiany długości poszczególnych odcinków (PQ, QRS, QTc) zachodzące wraz z wiekiem, nie są zależne od wzrostu somatycznego i płci badanych. Stwierdzono natomiast istotne różnice woltaży załamków R i S, wynikające prawdopodobnie z rozwoju piersi u dorastających dziewcząt. W drugiej pracy wykazano, że nie ma bezpośredniego związku pomiędzy masą ciała u dzieci a niemiarowością oddechową. Niższe nasilenie RSA u dzieci z podwyższonym wskaźnikiem BMI wynikają z ich tendencji do wyższej spoczynkowej akcji serca. W ostatniej pracy wykazano, że niemiarowość oddechowa rytmu serca w krótkim zapisie EKG jest zjawiskiem nieprzewidywalnym na podstawie prostych parametrów antropometrycznych i laboratoryjnych, a jej nasilenie częściowo wiąże się z aktualną częstością akcji serca pacjenta.

Otrzymane wyniki odnoszące się do norm parametrów elektrokardiograficznych w dużej części stanowią potwierdzenie danych z dotychczas opublikowanych prac. Spośród dostępnych publikacji, różnice pomiędzy czasem trwania zespołów QRS w zależności od płci w podobnej grupie wiekowej opisano jedynie w badaniu Rijnbeek'a i współautorów⁹. Wśród analizowanych pacjentów, pomimo podobnych wartości różnic pomiędzy średnimi wartościami QRS (u chłopców dłuższe o 3 - 5 ms), różnice te nie były statystycznie istotne, co może wynikać z większej liczebności grupy badanej w pracy Rijnbeek'a⁹. W kwestii QTc u nastolatków, wielu autorów zauważa, że jego średnie i maksymalne wartości są o około 10 ms wyższe u dziewcząt niż u chłopców^{3,9,29}. Nie zawsze jednak są to różnice istotne statystycznie. W prezentowanym badaniu, podobnie jak w pracy Rijnbeek'a⁹ nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic tego parametru, w przeciwieństwie do badania Lue i współautorów²⁹.

Pomimo że w czasach dobrze rozwiniętej kardiologicznej diagnostyki obrazowej, ocena woltaży zespołów QRS ma niewielkie znaczenie praktyczne, wysokie woltaże załamków R i S często stanowią podstawę do wysunięcia podejrzenia kardiomiopatii przerostowej. Jednakże, masa mięśnia lewej komory (*left ventricular mass*; LVM) nie jest jedyną

detrminantą amplitudy tych załamków, co pośrednio wykazano w powyższej pracy. Inne istotne czynniki to odległość serca od ściany klatki piersiowej oraz skład tkanek dzielących serce od powierzchni elektrody⁴. LVM w wieku rozwojowym zwiększa się wraz ze wzrostem somatycznym i poprawą tolerancji wysiłku fizycznego. W populacji ogólnej, w każdym wieku masa mięśnia lewej komory jest wyższa u mężczyzn, a jej największy przyrost obserwuje się po okresie pokwitania. U kobiet przyrost LVM jest procesem bardziej jednostajnym. Prawdopodobnie tłumaczy zależność woltaży zespołów QRS od płci. W badaniu Rijnbeek'a rozbieżności amplitud załamków R i S u dziewcząt i chłopców opisywano już od pierwszego miesiąca życia, natomiast w badaniu Lue²⁹ zanotowano je dopiero w dziewiątym roku życia. Pomimo oczywistego zwiększania się LVM, zarówno w powyższej pracy, jak i u poprzednich badaczy, stwierdzono zmniejszenie się woltaży załamków R i S u dziewcząt między 10. i 13. rokiem życia. Powiązanie tej obserwacji z rozwojem tkanki gruczołowej piersi w tym wieku dodatkowo potwierdza istotna statystycznie korelacja pomiędzy przyrostem masy ciała oraz BMI a zmianą wyżej wymienionych woltaży.

W dotychczas opublikowanych pracach nie analizowano zależności pomiędzy wysokością ciała a kształtem krzywej EKG. W powyższym badaniu ani wzrost, ani zmiana wysokości ciała nie miały istotnego statystycznie wpływu na żaden z analizowanych parametrów za wyjątkiem osi zespołów QRS u chłopców. Zaobserwowano dodatnią korelację pomiędzy przyrostem wysokości ciała w ciągu 3 lat, a odchyleniem osi elektrycznej w prawo, co może odpowiadać bardziej pionowemu ułożeniu serca w smukłej klatce piersiowej. Warto zauważyć, że wśród dziewcząt nie stwierdzono podobnej zależności, co może wynikać z ich wolniejszego tempa wzrostu w analizowanym okresie.

Ujemna korelacja pomiędzy częstością akcji serca a niemiarowością oddechową została potwierdzona zarówno w dużej grupie 626 piątoklasistów, jak i u części z nich po trzech latach. Jest to znane zjawisko, które wytłumaczyć można zarówno na poziomie fizjologicznym, jak i matematycznym. Po pierwsze, zarówno zwolnienie akcji serca, jak i nasilenie niemiarowości oddechowej wynikają ze zwiększonej aktywności nerwu błędnego. Ponadto, niższa akcja serca wiąże się z wydłużeniem odstępów RR, co pozwala na większe bezwzględne różnice między nimi (wyższe pvRSA). Ta właściwość parametrów opisujących RSA została zaobserwowana w poprzednich badaniach^{30,31} i doprowadziła do opracowania formuły korygującej RMSSD i SDNN do dominującej w zapisie częstości rytmu serca.

Ważnym aspektem wszystkich moich prac była analiza wpływu masy ciała i BMI na EKG. Według danych z literatury, otyłość może wiązać się z wydłużeniem odstępu PQ oraz zespołów QRS, a także obniżeniem woltaży załamek. W powyższej pracy, chociaż dzieci z nawagą i otyłością nie były wyłączone z badania, ich grupa była relatywnie niewielka (25 osób), co mogło wpłynąć na obniżenie jakości analizy statystycznej. Poza dłuższymi wartościami QTc u dzieci z podwyższonym wskaźnikiem BMI, nie stwierdzono zależności między masą ciała a klasycznymi zmiennymi elektrokardiograficznymi.

Tendencja do wyższych średnich akcji serca wśród osób z nadwagą i otyłością jest zjawiskiem wielokrotnie opisywanym w literaturze³²⁻³⁵ i wiąże się bezpośrednio z parametrami zmienności rytmu serca. Biorąc pod uwagę fakt, że otyłość i inne choroby cywilizacyjne prowadzą do zwiększenia aktywności układu współczulnego, niższe wartości parametrów opisujących zmienność rytmu serca u osób otyłych wydają się uzasadnione. Niemniej jednak, doniesienia na ten temat są niespójne: Hirsh i współautorzy wykazali, że wzrost masy ciała o 10 % wiąże się z istotnym wzrostem średniej akcji serca i utratą jej zmienności³⁶, Tascilar opisał obniżoną HRV u dzieci otyłych w porównaniu z grupą kontrolną²¹, Quilliot nie stwierdził istotnego związku pomiędzy BMI u dzieci a HRV, natomiast opisał korelację pomiędzy obniżeniem HRV a insulinoopornością³⁷. W innej pracy zwrócono uwagę, że wartość HRV u dzieci z otyłością zależy od czasu jej utrzymywania się u danego osobnika³⁵. W moim badaniu dzieci plasujące się na siatce BMI powyżej 85. percentyla cechowały się istotnie wyższą akcją serca i jednocześnie niższymi wykładnikami RSA. Po korekcji do akcji serca, różnic w zakresie RSA nie obserwowano. Można więc sądzić, że w badaniach nad RSA istotną rolę odgrywa zastosowana metodologia pomiarów i sposób przedstawienia wyników.

W kilku badaniach wykazano, że zarówno nadwaga, jak i otyłość zmniejszają zmienność akcji serca, w innych udowodniono wyłącznie związek HRV z otyłością. Ciekawych obserwacji w tym zakresie dokonali Mazurak i współautorzy, którzy badali HRV u otyłych dzieci w czasie redukcji masy ciała i porównywali zmierzone wartości do grupy kontrolnej złożonej ze zdrowych osobników³⁸. Wykazali oni, że po obniżeniu masy ciała, grupa otyłych dzieci wykazywała się wyższymi wartościami HRV w porównaniu do grupy kontrolnej, pomimo że wyjściowo nie obserwowano między nimi istotnych różnic. W mojej pracy nie stwierdziłam istotnych statystycznie korelacji pomiędzy zmianą BMI a wykładnikami RSA.

Może to wynikać z zastosowania uproszczonej metodologii lub złożoności zmian zachodzących w układzie autonomicznym w czasie zmiany masy ciała.

Znanym czynnikiem wpływającym na RSA jest wiek. Według dostępnej literatury HRV wzrasta do około 10. roku życia, a następnie stopniowo spada aż do osiągnięcia dorosłości. U badanych pomiędzy 10. a 13. rokiem życia obserwowałam zarówno zanik RSA, jak i jej pojawienie się. Podobnie z ilościowymi wykładnikami HRV: u części populacji wystąpił ich wzrost, a u części z nich – spadek. Wyniki te pokazują, że RSA u danego osobnika pozostaje pod wpływem wielu czynników, z których dużej części nie jesteśmy w stanie ujednoczyć dla całej badanej grupy³⁹. HRV zależy między innymi od aktualnej, chwilowej akcji serca, od stanu emocjonalnego, jakości snu, stanu odżywienia i nawodnienia, oraz ogólnej kondycji, które to czynniki zmieniają się dynamicznie u każdego osobnika. Korekcja do HR pozwala wyeliminować przynajmniej jedną zmienną z tej listy, co potwierdza zasadność jej stosowania dla krótkich zapisów EKG.

Zgodnie z dotychczasową wiedzą, wpływ płci na nasilenie niemiaryowości oddechowej jest znikomy, z zaznaczoną niewielką tendencją do wyższych wartości wśród kobiet²⁷. W moim badaniu zaobserwowałam różnice pomiędzy chłopcami i dziewczętami pod względem nieskorygowanych wykładników niemiaryowości (RMSSD i SDNN), które zanikały po korekcji do akcji serca, co potwierdza spostrzeżenia poprzednich autorów⁴⁰.

Badanie wskazuje na zasadność korekcji wykładników zmienności rytmu serca, szczególnie w grupach o dużej rozpiętości HR, a w populacji dziecięcej – w grupach zróżnicowanych wiekowo. Odstąpienie od wspomnianej korekcji może doprowadzić do sprzecznych wniosków³³.

Należy podkreślić, że 10-sekundowy zapis EKG nie jest powszechnie uznaną metodą analizy HRV, a jego wykorzystanie w powyższej pracy może być znane zarówno za jej wartość, jak i ograniczenie. Długie zapisy EKG, na przykład zapisy holterowskie dostarczają szczegółowych danych na temat akcji serca i jej zmienności na przestrzeni całego dnia. Jednakże, w przypadku ich zastosowania, warunki badania są różne dla każdego osobnika. Ponadto, w tak dużej ilości danych, znajdzie się proporcjonalna ilość artefaktów, których eliminacja jest niejednokrotnie bardziej pracochłonna niż sama analiza HRV. Z drugiej strony, krótki zapis, który stanowi niewielką próbkę całkowitej czynności elektrycznej serca, może być wykonany

w wystandaryzowanych warunkach, jest łatwy do powtórzenia i interpretacji. Dla celów naukowych wykonuje się zapisy EKG o długości 5-10 minut u pacjenta w spoczynku, najczęściej w pozycji leżącej²³. Ponieważ wykonanie takiego badania w populacji pediatrycznej jest dość trudne w praktyce klinicznej, moja praca miała zweryfikować przydatność standardowego badania EKG do tego celu. Podobne próby pojęto kilku wcześniejszych badaczy^{41,42}.

Parametry użyte do oceny HRV, zostały dobrane do stosowanej metodologii na podstawie doniesień z literatury. Niewiele spośród wykładników HRV można wyliczyć na podstawie kilkunastu odstępów RR. Wybrałam RMSSD, która nie tylko koreluje z aktywnością układu przywspółczulnego²³, ale również była użyta do oceny 10-sekundowych EKG w badaniu na dużej grupie pacjentów²⁷. We wspomnianej pracy analizowano również SDNN, pomimo że jest to parametr silnie zależny od liczby odstępów RR w zapisie, a na jego wielkość wpływa zarówno układ przywspółczulny, jak i współczulny¹⁴. Różnica pomiędzy najdłuższym i najkrótszym odstępem RR w zapisie (pVRSA), pomimo że nie była dotąd stosowana dla 10-sekundowych zapisów, została użyta z uwagi na prostotę oznaczenia. Ponadto, jest to parametr, względem którego określa się zapis jako miarowy lub niemiarowy według aktualnych wytycznych.

W kwestii ograniczeń badania, należy również nadmienić, że aktywność układu przywspółczulnego u ludzi jest wypadkową różnych czynników, z których nie wszystkie zostały wzięte pod uwagę. Między innymi, HRV wykazuje wahania dobowe, z wyższymi wartościami w godzinach porannych niż w wieczornych²³. Pomimo że staraliśmy się maksymalnie ujednolicić warunki badania, przeprowadzając je w stałych godzinach (pomiędzy 8:00 a 12:00), i według ściśle określonego schematu, HRV w czasie rejestracji EKG u niektórych osobników mogła zostać zakłócona również przez chwilową stymulację współczulną. W poprzednich pracach podejmowano próby ujednolicenia warunków badania poprzez pokazywanie uczestnikom tego samego filmu lub odtwarzanie określonego utworu muzycznego. Z uwagi na fakt, że reakcja na określone bodźce jest cechą indywidualną (ten sam utwór wywołuje różne emocje u różnych osobników), zrezygnowałam z tej metody w opisanym badaniu.

Wnioski

Płeć i budowa ciała mają istotny wpływ na amplitudy zespołów QRS u dzieci w wieku pokwitania. Z tego względu, powinno się stosować odrębne wartości referencyjne dla chłopców i dziewcząt w tej grupie wiekowej.

Budowa ciała nie ma istotnego związku z występowaniem niemiaryowości oddechowej rytmu serca w spoczynkowym EKG u dzieci, w przeciwieństwie do częstości akcji serca w czasie badania. Niemiaryość oddechowa rytmu serca w populacji pediatrycznej jest zjawiskiem zmiennym, a jej obecność i nasilenie zależą w dużej mierze od aktualnej sytuacji emocjonalnej pacjenta. Aby obiektywnie ocenić nasilenie RSA, należy skorygować zmierzone wartości do aktualnej akcji serca.

Dane z pomiarów RSA w oparciu o 10-sekundowe zapisy EKG wykonane w 3-letnim odstępie nie wykazują istotnego związku z masą ciała, ciśnieniem tętniczym i wynikami lipidogramu u dzieci w wieku od 10 do 13 lat.

Piśmiennictwo

- (1) Westhorpe, R. N.; Ball, C. The Electrocardiogram. *Anaesth. Intensive Care* **2010**, *38* (2), 2010.
- (2) Roberts, W. C.; Silver, M. A. Norman Jefferis Holter and Ambulatory ECG Monitoring. *Am. J. Cardiol.* **1983**, *52* (7), 903–906. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(83\)90439-3](https://doi.org/10.1016/0002-9149(83)90439-3).
- (3) Semizel, E.; Öztürk, B.; Bostan, O. M.; Cil, E.; Ediz, B. The Effect of Age and Gender on the Electrocardiogram in Children. *Cardiol. Young* **2008**, *18* (1), 26–40. <https://doi.org/10.1017/S1047951107001722>.
- (4) Hedman, K.; Patti, A.; Moneghetti, K. J.; Hsu, D.; Christle, J. W.; Ashley, E.; Hadley, D.; Haddad, F.; Froelicher, V. Impact of the Distance from the Chest Wall to the Heart on Surface ECG Voltage in Athletes. *BMJ Open Sport Exerc. Med.* **2020**, *6* (1), 1–7. <https://doi.org/10.1136/bmjsem-2019-000696>.
- (5) Paech, C.; Anhalt, M.; Gebauer, R. A.; Wagner, F.; Vogel, M.; Kirsten, T.; Weidenbach, M.; Kiess, W.; Dähnert, I.; Körner, A. New Normal Limits for Pediatric ECG in Childhood Obesity? Influence of Childhood Obesity on the ECG. *Prog. Pediatr. Cardiol.* **2018**, *48* (May 2017), 119–123. <https://doi.org/10.1016/j.ppedcard.2017.11.002>.
- (6) Bogin, B.; Varea, C.; Hermanussen, M.; Scheffler, C. Human Life Course Biology: A Centennial Perspective of Scholarship on the Human Pattern of Physical Growth and Its Place in Human Biocultural Evolution. *Am. J. Phys. Anthropol.* **2018**, *165* (4), 834–854. <https://doi.org/10.1002/ajpa.23357>.
- (7) Beckers, F.; Verheyden, B.; Aubert, A. E. Aging and Nonlinear Heart Rate Control in a Healthy Population. *Am. J. Physiol. - Hear. Circ. Physiol.* **2006**, *290* (6), 2560–2570. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00903.2005>.
- (8) Davignon, A.; Rautaharju, P.; Boisselle, E.; Soumis, F.; Mégélas, M.; Choquette, A. Normal ECG Standards for Infants and Children. *Pediatr. Cardiol.* **1980**, *1* (2), 123.
- (9) Rijnbeek, P. R.; Witsenburg, M.; Schrama, E.; Hess, J.; Kors, J. A. New Normal Limits for the Paediatric Electrocardiogram. *Eur. Heart J.* **2001**, *22* (8), 702–711. <https://doi.org/10.1053/euhj.2000.2399>.
- (10) Fumihiko Y, J. H. Respiratory Sinus Arrhythmia*: Why Does the Heartbeat Synchronize With Respiratory Rhythm? *Chest* **2004**, *125* (2), 683–690.
- (11) Hayano, J.; Yasuma, F. Hypothesis: Respiratory Sinus Arrhythmia Is an Intrinsic Resting Function of Cardiopulmonary System. *Cardiovasc. Res.* **2003**, *58* (1), 1–9. [https://doi.org/10.1016/S0008-6363\(02\)00851-9](https://doi.org/10.1016/S0008-6363(02)00851-9).
- (12) Berntson, G. G.; Cacioppo, J. T.; Quigley, K. S. Respiratory Sinus Arrhythmia: Autonomic Origins, Physiological Mechanisms, and Psychophysiological Implications. *Psychophysiology* **1993**, *30* (2), 183–196. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.1993.tb01731.x>.
- (13) Brunetto, A. F.; Roseguini, B. T.; Silva, B. M.; Hirai, D. M.; Guedes, D. P. Effects of Gender and Aerobic

- Fitness on Cardiac Autonomic Responses to Head-up Tilt in Healthy Adolescents. *Pediatr. Cardiol.* **2005**, *26* (4), 418–424. <https://doi.org/10.1007/s00246-004-0808-0>.
- (14) Nagai, N.; Hamada, T.; Kimura, T.; Moritani, T. Moderate Physical Exercise Increases Cardiac Autonomic Nervous System Activity in Children with Low Heart Rate Variability. *Child's Nerv. Syst.* **2004**, *20* (4), 209–214. <https://doi.org/10.1007/s00381-004-0915-5>.
- (15) Radtke, T.; Khattab, K.; Brugger, N.; Eser, P.; Saner, H.; Wilhelm, M. High-Volume Sports Club Participation and Autonomic Nervous System Activity in Children. *Eur. J. Clin. Invest.* **2013**, *43* (8), 821–828. <https://doi.org/10.1111/eci.12112>.
- (16) Lucini, D.; Tosi, F.; Malacarne, M.; Pagani, M.; de Giacomo, G.; Respizzi, S. Altered Cardiovascular Autonomic Regulation in Overweight Children Engaged in Regular Physical Activity. *HEART* **2015**, *99* (6), 376–381.
- (17) Gishti, O.; Gaillard, R.; Durmus, B.; Abrahamse, M.; Van Der Beek, E. M.; Hofman, A.; Franco, O. H.; De Jonge, L. L.; Jaddoe, V. W. V. BMI, Total and Abdominal Fat Distribution, and Cardiovascular Risk Factors in School-Age Children. *Pediatr. Res.* **2015**, *77* (5), 710–718. <https://doi.org/10.1038/pr.2015.29>.
- (18) Cho, Y. H.; Craig, M. E.; Jopling, T.; Chan, A.; Donaghue, K. C. Higher Body Mass Index Predicts Cardiac Autonomic Dysfunction: A Longitudinal Study in Adolescent Type 1 Diabetes. *Pediatr. Diabetes* **2018**. <https://doi.org/10.1111/pedi.12642>.
- (19) Xie, G.-; Ling, ; Wang, J.-H.; Zhou, ; Yan, ; Xu; Hui, ; Sun, J.-H.; Yang, ;; Rui, S.-. Association of High Blood Pressure with Heart Rate Variability in Children. *Iran. J. Pediatr.* **2013**, *23* (1), 37–44.
- (20) Pal, G. K.; Adithan, C.; Ananthanarayanan, P. H.; Pal, P.; Nanda, N.; Thiyagarajan, D.; Syamsunderkiran, A. N.; Lalitha, V.; Dutta, T. K. Association of Sympathovagal Imbalance with Cardiovascular Risks in Young Prehypertensives. *Am. J. Cardiol.* **2013**, *112* (11), 1757–1762. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2013.07.040>.
- (21) Taşçılar, M. E.; Yokuşoğlu, M.; Boyraz, M.; Baysan, O.; Köz, C.; Dünderöz, R. Cardiac Autonomic Functions in Obese Children - Original Article. *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol.* **2011**, *3* (2), 60–64. <https://doi.org/10.4274/jcrpe.v3i2.13>.
- (22) Li, H.-R.; Lu, T.-M.; Cheng, H.-M.; Lu, D.-Y.; Chiou, C.-W.; Chuang, S.-Y.; Yang, A. C.; Sung, S.-H.; Yu, W.-C.; Chen, C.-H. Additive Value of Heart Rate Variability in Predicting Obstructive Coronary Artery Disease Beyond Framingham Risk. *Circ. J.* **2016**, *80* (2), 494–501. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-15-0588>.
- (23) M. Malik. Heart Rate Variability: Standards of Measurement, Physiological Interpretation, and Clinical Use. *Circulation* **1996**, *93* (5), 1043–1065.
- (24) O'Connor, M.; McDaniel, N.; Brady, W. J. The Pediatric Electrocardiogram. Part I: Age-Related

- Interpretation. *Am. J. Emerg. Med.* **2008**, *26* (2), 221–228. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2007.08.003>.
- (25) Suligowska, K.; Czarniak, P.; Krawczyk, M.; Szcześniak, P.; Król, E.; Kusiak, A.; Sabiniewicz, R.; Wierzba, T.; Utracka, A.; Urban, M.; Wytrykowska, A.; Pakalska, A.; Drewek, K.; Giczewska, A.; Popowski, P.; Wrotkowska, M.; Marczulin, J.; Bochniak, M.; Zdrojewski, T. An Assessment of Health Status and Health Behaviours in Adolescents: Main Points and Methods of the SOPKARD-Junior Programme. *Arch. Med. Sci.* **2018**, *14* (1), 38–51. <https://doi.org/10.5114/aoms.2016.63742>.
- (26) Kułaga, Z.; Litwin, M.; Grajda, A.; Gurszkowska, B.; Napieralska, E.; Kułaga, K.; Oraz, G.; Badaczy, O. Rozkłady Wartości Ciśnienia Krwi w Populacji Referencyjnej Dzieci i Młodzieży w Wiekach Szkolnym Distribution of Blood Pressure in School-Aged Children and Adolescents Reference Population. *Stand. Med.* **2010**, *7*, 100–111.
- (27) van den Berg, M. E.; Rijnbeek, P. R.; Niemeijer, M. N.; Hofman, A.; Herpen, G. van; Bots, M. L.; Hillege, H.; Swenne, C. A.; Eijgelsheim, M.; Stricker, B. H.; Kors, J. A. Normal Values of Corrected Heart-Rate Variability in 10-Second Electrocardiograms for All Ages. *Front. Physiol.* **2018**, *9* (APR), 1–9. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00424>.
- (28) Baranowski, R.; Wojciechowski, D.; Maciejewska, M. Zalecenia Dotyczące Stosowania Rozpoznań Elektrokardiograficznych. *Kardiologia Polska*. 2010, p. supl. IV.
- (29) Lue, H. C.; Wu, M. H.; Wang, J. K.; Lin, M. T.; Lu, C. W.; Chiu, S. N.; Chen, C. A.; Wu, E. T.; Wang, C. C.; Fu, C. M.; Tseng, W. C.; Chang, W. H.; Lee, M. C. Study on ECG in the Adolescent. *Pediatr. Cardiol.* **2018**, *39* (5), 911–923. <https://doi.org/10.1007/s00246-018-1841-8>.
- (30) Monfredi, O.; Lyashkov, A. E.; Johnsen, A. B.; Inada, S.; Schneider, H.; Wang, R.; Nirmalan, M.; Wisloff, U.; Maltsev, V. A.; Lakatta, E. G.; Zhang, H.; Boyett, M. R. Biophysical Characterization of the Underappreciated and Important Relationship between Heart Rate Variability and Heart Rate. *Hypertension* **2014**, *64* (6), 1334–1343. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03782>.
- (31) de Geus, E. J. C.; Gianaros, P. J.; Brindle, R. C.; Jennings, J. R.; Berntson, G. G. Should Heart Rate Variability Be “Corrected” for Heart Rate? Biological, Quantitative, and Interpretive Considerations. *Psychophysiology* **2019**, *56* (2), 1–26. <https://doi.org/10.1111/psyp.13287>.
- (32) Vanderlei, L. C. M.; Pastre, C. M.; Júnior, I. F. F.; de Godoy, M. F. Analysis of Cardiac Autonomic Modulation in Obese and Eutrophic Children. *Clinics* **2010**, *65* (8), 789–792. <https://doi.org/10.1590/S1807-59322010000800008>.
- (33) Herzig, D.; Eser, P.; Radtke, T.; Wenger, A.; Rusterholz, T.; Wilhelm, M.; Achermann, P.; Arhab, A.; Jenni, O. G.; Kakebeeke, T. H.; Leeger-Aschmann, C. S.; Messerli-Bürgy, N.; Meyer, A. H.; Munsch, S.; Puder, J. J.; Schmutz, E. A.; Stülb, K.; Zysset, A. E.; Kriemler, S. Relation of Heart Rate and Its Variability during Sleep with Age, Physical Activity, and Body Composition in Young Children. *Front. Physiol.* **2017**, *8* (FEB), 1–12. <https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00109>.

- (34) Taylor, M. J.; Vlaev, I.; Taylor, D.; Kulendran, M.; Gately, P.; Al-Kuwari, H.; Darzi, A.; Ahmedna, M. Cardiac Autonomic Regulation as a Predictor for Childhood Obesity Intervention Success. *Int. J. Obes.* **2017**, *41* (5), 824–827. <https://doi.org/10.1038/ijo.2017.25>.
- (35) Rabbia, F.; Silke, B.; Conterno, A.; Grosso, T.; De Vito, B.; Rabbone, I.; Chiandussi, L.; Veglio, F. Assessment of Cardiac Autonomic Modulation during Adolescent Obesity. *Obes. Res.* **2003**, *11* (4), 541–548. <https://doi.org/10.1038/oby.2003.76>.
- (36) Hirsch, J.; Leibel, R. L.; Mackintosh, R.; Aguirre, A. Heart Rate Variability as a Measure of Autonomic Function during Weight Change in Humans. *Am. J. Physiol. - Regul. Integr. Comp. Physiol.* **1991**, *261* (6 30-6). <https://doi.org/10.1152/ajpregu.1991.261.6.r1418>.
- (37) Quilliot, D.; Fluckiger, L.; Zannad, F.; Drouin, P.; Ziegler, O. Impaired Autonomic Control of Heart Rate and Blood Pressure in Obesity: Role of Age and of Insulin-Resistance. *Clin. Auton. Res.* **2001**, *11* (2), 79–86. <https://doi.org/10.1007/BF02322050>.
- (38) Mazurak, N.; Sauer, H.; Weimer, K.; Dammann, D.; Zipfel, S.; Horing, B.; Muth, E. R.; Teufel, M.; Enck, P.; Mack, I. Effect of a Weight Reduction Program on Baseline and Stress-Induced Heart Rate Variability in Children with Obesity. *Obesity* **2016**, *24* (2), 439–445. <https://doi.org/10.1002/oby.21355>.
- (39) Dobbs, W. C.; Fedewa, M. V.; MacDonald, H. V.; Holmes, C. J.; Cicone, Z. S.; Plews, D. J.; Esco, M. R. The Accuracy of Acquiring Heart Rate Variability from Portable Devices: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sport. Med.* **2019**, *49* (3), 417–435. <https://doi.org/10.1007/s40279-019-01061-5>.
- (40) Gasior, J. S.; Sacha, J.; Jeleń, P. J.; Pawlowski, M.; Werner, B.; Dabrowski, M. J. Interaction between Heart Rate Variability and Heart Rate in Pediatric Population. *Front. Physiol.* **2015**, *6* (DEC), 1–10. <https://doi.org/10.3389/fphys.2015.00385>.
- (41) Munoz, M. L.; Van Roon, A.; Riese, H.; Thio, C.; Oostenbroek, E.; Westrik, I.; De Geus, E. J. C.; Gansevoort, R.; Lefrandt, J.; Nolte, I. M.; Snieder, H. Validity of (Ultra-)Short Recordings for Heart Rate Variability Measurements. *PLoS One* **2015**, *10* (9), 1–15. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0138921>.
- (42) Nussinovitch, U.; Elishkevitz, K. P.; Katz, K.; Nussinovitch, M.; Segev, S.; Volovitz, B.; Nussinovitch, N. Reliability of Ultra-Short ECG Indices for Heart Rate Variability. *Ann. Noninvasive Electrocardiol.* **2011**, *16* (2), 117–122. <https://doi.org/10.1111/j.1542-474X.2011.00417.x>.

Streszczenie w języku polskim

Wstęp: Niemiarowość oddechowa rytmu serca jest zjawiskiem powszechnie obserwowanym w populacji pediatrycznej. Celem pracy była analiza zmiennych elektrokardiograficznych u zdrowych dzieci w wieku szkolnym ze szczególnym uwzględnieniem niemiarowości oddechowej rytmu serca.

Materiały i metody: przedmiotem pracy jest cykl trzech publikacji powstałych oparciu o program SOPKARD-Junior. Badaniem objęto 626 uczniów klas piątych szkół podstawowych w wieku $10,77 \pm 0,50$ lat (52% chłopców), u których wykonano spoczynkowe 10-sekundowe badanie EKG, pomiary antropometryczne i badania laboratoryjne. Niemiarowość oddechową oceniano ilościowo na podstawie pomiaru RMSSD, SDNNc oraz różnicy pomiędzy najdłuższym i najkrótszym odstępem RR. 120 uczestników programu zbadano ponownie po 3 latach według tego samego protokołu. W pierwszej publikacji analizowano zmiany parametrów elektrokardiograficznych (akcji serca, osi zespołów QRS, PQ, QRS i QTc) w ciągu 3 lat w zależności od wzrostu somatycznego. Przedmiotem drugiej pracy był wpływ wzrostu i masy ciała na nasilenie niemiarowości oddechowej. W ostatniej pracy analizowano zmiany nasilenia niemiarowości oddechowej w zależności od parametrów antropometrycznych.

Wyniki: Niemiarowość oddechową stwierdzono u 57% badanych. Uczniowie z niemiarowością charakteryzowali się niższymi wartościami akcji serca ($p < 0,001$), masy ciała ($p = 0,009$), BMI ($p = 0,005$) oraz skurczowego ($p = 0,018$) i rozkurczowego ($p = 0,004$) ciśnienia krwi. Wykazano istotne statystycznie ujemne korelacje dla akcji serca i pvRSA ($r = -0,52$) oraz RMSSD ($r = -0,58$). W okresie 3 lat obserwowano istotne statystycznie wydłużenie PQ ($p = 0,001$), QRS ($p = 0,001$) i QT ($p = 0,001$) oraz spadek RMSSDc ($p < 0,001$) i SDNNc ($p = 0,001$). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w zakresie parametrów antropometrycznych wśród dzieci, u których stwierdzono wzrost i spadek nasilenia niemiarowości oddechowej. Niższą wartość RMSSD w drugim badaniu stwierdzono u 52,5% dzieci, natomiast niższą wartość RMSSDc – u 68,3%. Dysproporcja ta wynikała z fizjologicznego spadku spoczynkowej akcji serca u uczestników badania.

Wnioski: Niemiarowość oddechowa rytmu serca u dzieci jest zjawiskiem o zmiennym nasileniu. Jej występowanie jest w dużym stopniu uwarunkowane przez aktualną akcją serca, nie wykazuje istotnego związku z płcią ani budową ciała badanego. Wiarygodna ocena nasilenia niemiarowości oddechowej wymaga korekcji do akcji serca.

Streszczenie w języku angielskim

Introduction: Respiratory sinus arrhythmia is a common phenomenon among pediatric patients. The study was conducted to analyse electrocardiographic variables in healthy children with special focus on respiratory sinus arrhythmia.

Materials and methods: The subject of the study is a set of three publications based on SOPKARD-Junior programme. 626 primary school students (52% male) aged 10.77 ± 0.50 years were included in the study. All of the participants underwent a resting 10-second ECG recording, anthropometric measurements and laboratory tests. The magnitude of respiratory sinus arrhythmia was defined based on the difference between longest and shortest RR interval, as well as on RMSSD and SDNN values. 120 of the participants were examined three years later according to the same protocol. The first publication refers to changes in basic electrocardiographic parameters (heart rate, heart axis, PQ, QRS, QTc) in 3-year interval. The second one describes the impact of height and body mass on the degree of respiratory sinus arrhythmia in the ECG. In the last publication, changes in respiratory sinus arrhythmia within the 3 years of observation were analysed in terms of the anthropometric parameters.

Results: 57 % of subjects presented with respiratory sinus arrhythmia. Students with respiratory sinus arrhythmia had significantly lower heart rate ($p < 0.001$), body mass ($p = 0.009$), BMI ($p = 0.005$) as well as systolic ($p = 0.018$) and diastolic ($p = 0.004$) blood pressure. Statistically significant correlations with heart rate were observed for pvRSA ($r = -0.52$) and RMSSD ($r = -0.58$). After three years, the students presented with substantially longer PQ ($p = 0.001$), QRS ($p = 0.001$) and QT ($p = 0.001$) as well as with lower RMSSDc ($p < 0.001$) and SDNNc ($p = 0.001$) values. No significant differences regarding anthropometric parameters between children with an increase and decrease of respiratory sinus arrhythmia were observed. Lower RMSSD values after 3-year time were reported in 52.5% of subjects, whereas lower RMSSDc values – in 68.3%. This discrepancy was a result of physiological decline in heart rate in the adolescents.

Conclusions: Respiratory Sinus arrhythmia in children is changeable and highly dependent on momentary situation. However, it is independent of sex and body stature. The analysis of respiratory sinus arrhythmia in children should comprise correction for heart rate.

Does the electrocardiogram grow with an adolescent?: a 3-year follow-up study

Czy wraz z nastolatkiem rośnie jego elektrokardiogram? –
badanie na podstawie 3-letniej obserwacji

Paulina Figarska[✉], Robert Sabiniewicz[✉]

Department of Paediatric Cardiology and Congenital Heart Disease, Medical University of Gdansk, Gdańsk, Poland

Abstract

Introduction. Human heart's growth and development are followed by gradual changes on the electrocardiogram. The study was conducted to analyse changes in the resting electrocardiogram of 10-year-olds in relation to their somatic growth.

Material and methods. 120 students (62 male) aged 10.8 (\pm 0.49) years were examined. The study consisted of a resting electrocardiogram and anthropometric measurements repeated in a 3-year interval. Statistical analysis of changes in electrocardiographic parameters (PR, QRS, QTc, QRS axis, wave amplitudes) and corresponding changes in height, weight, and body mass index (BMI) was conducted.

Results. Through time, a substantial elongation of PR ($p < 0.001$), ORS ($p < 0.001$), and QT ($p < 0.001$) lengths was observed while the QRS axis and corrected QT time remained stable ($p = 0.320$ and 0.857 respectively). In girls PR elongation correlated with an increase in BMI ($r = 0.33$). Right axis deviation corresponded with height gain in boys ($r = 0.45$). R and S amplitudes in limb leads did not change significantly except for lead I. There was a considerable decline in R and S wave voltages in precordial leads in adolescent girls that corresponded with weight and BMI increase. In boys, the increase in BMI was related to greater R waves in left precordial leads.

Conclusions. Adolescent growth has an influence on some electrocardiographic variables. There are significant differences between boys' and girls' electrocardiograms regarding QRS amplitudes.

Key words: child development, adolescent, cardiology, physiology

Folia Cardiologica 2022; 17, 4: 218–225

Introduction

Human growth and development are two inseparable processes on the way towards adulthood. Despite being commonly associated with the musculoskeletal system, they take place simultaneously in all parts of the body,

including the circulatory system. As the body grows, the left ventricular mass (LVM) increases to provide satisfactory cardiac output with lower resting heart rate (HR). As a consequence, important changes on the electrocardiogram (ECG) appear, including elongation of the mean RR interval and all its components (PR, QRS, QT) in various

Address for correspondence: Paulina Figarska MD, Katedra i Klinika Kardiologii Dziecięcej i Wad Wrodzonych Serca, Gdański Uniwersytet Medyczny, ul. Dębinki 7, 80–952 Gdańsk, Poland, phone: +48 664 411 839, e-mail: paulinalubocka@gumed.edu.pl

This article is available in open access under Creative Commons Attribution-Non-Commercial-No Derivatives 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0) license, allowing to download articles and share them with others as long as they credit the authors and the publisher, but without permission to change them in any way or use them commercially.

proportions, gradual left heart axis deviation, and changes in wave amplitudes.

A human's individual growth curve is not linear in nature. Its shape in the first years of life is strongly dependent on genetic and environmental factors that can change it significantly [1]. The majority of pubescent children experience a growth spurt, which is a phase of intense somatic metamorphosis and subsequent physiological adaptations triggered by a rapid increase in GnRH secretion [2]. Both sexes undergo a series of transitions in a specific order. The intense growth phase in males begins approximately 2 years later than in females, is usually longer, and brings greater effects. The human heart's growth has also been proven to be sex-dependent [3] as well as related to fat-free body mass [4]. These observations, however, have not been attributed to variations in ECG. Similarly to many other diagnostic tools, paediatric ECG has its age-dependent reference values [5, 6], however, wide normal ranges of the parameters are a source of doubt for health practitioners assessing the lengths and durations of distinct waveforms. This study was conducted to investigate the effect of growth on individual changes in resting ECG of healthy adolescents in 3-year observation.

Material and methods

The study was conducted as a part of a yearly program SOPKARD-Junior [7], which is aimed at the primary prevention of non-communicable diseases. It was originally addressed to 5th grade students (10–11 years of age) in September 2016 and repeated after 3 years, in September 2019. The program included all children studying in the town of Sopot (about 36 000 inhabitants) provided that written consent was given by their parents. In September 2016 164 students participated in the program, 131 of which were present again during the second edition (79.9%). 120 students with correct ECG recordings obtained in both editions were included in the study. We excluded 11 participants: 6 participants for heart rhythm disturbances on one of the recordings and 5 for school absence on the day of examination. None of the subjects had signs of a substantial heart defect or cardiomyopathy on transthoracic echocardiography. On the examination day the students' height and weight were measured and standard 12-lead, 10-second electrocardiograms were recorded. We used the Mortara Eli 280 instrument at the chart speed of 25 mm/s and the standard calibration of 10 mm/mV. All tests for each year were performed by one physician. The technical quality of each recording was assessed straight away. In case it was not satisfactory, the ECG was repeated. All files were converted to digital format. Measurements of heart rate, PR, QRS, and QT were taken automatically and visually checked. In case the automatically taken measurement differed by ≥ 20 ms from the manually taken, it was replaced. Subsequently,

R and S wave amplitudes were measured in each lead after magnifying the image by 200%. We used a digital measuring tool from Adobe Acrobat Reader DC software. The peak wave amplitude and the isoelectric line were indicated manually by the same investigator. For the R and S amplitudes, we took the mean of the two corresponding measurements (from the 1st and the 2nd QRS complex). The study conception was approved by the local Independent Bioethics Committee for Scientific Research.

A statistical comparison of each electrocardiographic variable was performed as follows:

- for males and females in the 2016 study;
- for males and females in the 2019 study;
- for corresponding scores in both electrocardiograms (2016 and 2019).

Finally, the analysis of correlations between changes in anthropometric parameters (height, weight, body mass index [BMI]) and changes in electrocardiographic variables throughout the follow-up period was performed.

The statistical analysis was made in TIBCO Software Inc. (2017). Statistica, version 13. We used the Shapiro-Wilk test to determine the normal distribution of data. Because most of the variables were not normally distributed, the Mann-Whitney *U* test was used for comparative analysis of groups, and the Wilcoxon test was used for dependent samples. Spearman coefficients were calculated as determinants of correlations between variables.

Results

A total of 120 adolescents were examined, 62 (51.6%) of which were male. The mean age was 10.8 (0.49) years in 2016 and 13.8 (0.49) years in 2019 and was the same for both sexes. Average values of height, weight, and BMI were presented in Table 1. Height gain in 3-year time was greater in boys' respect for girls ($p < 0.001$).

For each of the ECG variables, at least 94% of the scores were within the 2–98 percentile range in accordance with Rijnbeek's tables. There were no significant differences between sexes in terms of the PR interval, QRS axis, QRS duration, QT, and QTc time neither in 2016, nor 2019 ($p > 0.05$). The PR ($p < 0.001$), QRS ($p < 0.001$) and QT ($p < 0.001$) durations changed significantly in three years time, while the QRS axis and QTc remained stable ($p = 0.320$ and 0.857 respectively). There were high positive correlation ratios between PR ($r = 0.76$), QRS duration ($r = 0.78$), and QRS axis ($r = 0.90$) measured in the 3-year interval. Correlations between QT and QTc measurements at the two visits were also statistically significant however of lower strength ($r = 0.52$ and $r = 0.54$ respectively) (Table 2).

In contrast to interval lengths, the QRS morphology was sex-dependent (Figure 1). At both visits, the R voltages in lead aVR and precordial leads were significantly greater in boys' ECGs. There was a significant decline in R voltages

Table 1. The main characteristics of the study population during the two visits. The data were presented as mean (SD)

	Total		Boys		Girls	
	2016	2019	2016	2019	2016	2019
Age [years]	10.8 (0.49)	13.8 (0.49)	10.8 (0.49)	13.8 (0.49)	10.8 (0.49)	13.7 (0.50)
Height [cm]	147.9 (8.0)	165.9 (8.7)*	148.1 (8.2)	168.3 (9.9)	147.6 (7.9)	163.5 (6.4)
Weight [kg]	39.7 (9.8)	56.4 (12.3)	40.0 (10.2)	57.5 (13.7)	39.4 (9.5)	55.2 (10.5)
BMI [kg/m ²]	18.0 (3.1)	20.4 (3.5)	18.0 (8.0)	20.2 (8.0)	17.9 (3.0)	20.6 (3.3)
HR [bpm]	81 (12.5)	74 (11.7)	79 (11.0)	76 (13.0)	84 (13.6)	72 (9.9)
SBP [mm Hg]	109 (8.9)	115 (9.1)	108 (8.8)	116 (8.3)	110 (9.1)	114 (9.8)
DBP [mm Hg]	65 (7.4)*	67 (7.9)	64 (7.2)	67 (8.4)	66 (7.5)	66 (7.4)

*A significant difference between boys and girls; BMI – body mass index; DBP – diastolic blood pressure; HR – heart rate; SBP – systolic blood pressure; SD – standard deviation

Table 2. Interval measurements were taken at both visits

Variable	2016 M (SD)	2019 M (SD)	R-value
PR [ms]*	134 (16.2)	141 (17.7)	0.76
QRS [ms]*	87 (9.0)	93 (8.6)	0.78
QRS axis (*)	66 (22.3)	65 (23.5)	0.90
QT [ms]*	354 (22.8)	370 (25.9)	0.52
QTc [ms]	410 (22.0)	409 (22.0)	0.54

*A substantial difference between the 2016 and 2019 measurements ($p < 0.05$); r – the Spearman correlation coefficient for both measurements

through the follow-up period, regarding all leads except lead I in girls and some of the precordial leads in boys. As for the S waves, their amplitudes decreased in girls' ECGs in all leads except lead I, whereas, in boys a decline in leads V1 and V6 and an increase in lead I, V3 and V4 were observed. Substantial correlations between measurements taken in 2016 and 2019 were reported for both sexes.

No significant correlations between changes in height and interval lengths were observed. Heart rate both in 2016 and 2019 was independent of anthropometric parameters. The same referred to heart rate change in relation to somatic growth. Neither PR and QRS lengths nor their changes in 3 years were related to students' somatic growth. In male students, we observed a moderate positive correlation ($r = 0.45$) of QRS axis deviation towards the right with height change (Figure 2). QT elongation in boys corresponded negatively with BMI increase, but the coefficient was low ($r = -0.26$). No significant correlations were observed after QT correction (QTc).

The analysis of correlations between wave amplitudes and indices of somatic growth revealed important discrepancies between sexes (Table 3). In boys, height gain had no substantial impact on R and S voltages, while weight gain correlated with higher R ($r = 0.27$) and S ($r = 0.47$) voltages in lead I, and higher R voltages in lead

V₆ ($r = 0.31$). Similarly, increase in BMI during the follow-up period was associated with an increase in R amplitudes in lead I ($r = 0.36$) and V₆ ($r = 0.38$), as well as S amplitudes in lead I ($r = 0.38$) and aVR ($r = 0.40$). In girls, height gain correlated with a decline in S amplitudes in lead I ($r = 0.35$) and aVR ($r = 0.32$), while an increase in BMI was associated with R voltage gain in lead I ($r = 0.28$).

Importantly, in girls, there were negative correlations between indices of growth and changes in wave amplitudes regarding leads V₂–V₆. The Spearman coefficients for the aforementioned analysis were collected in Table 3.

Discussion

The study proved that the physiological elongation of ECG intervals is independent from height, weight, and BMI change in early adolescents. Additionally, it showed that there is no significant difference between adolescent boys' and girls' ECGs in terms of PQ, QRS, and QT durations. An interesting part of the analysis is the observations regarding R and S wave amplitudes. Not only were they higher in boys' respect for girls, but also the decline in R and S voltages correlated with somatic growth in pubescent girls. This finding is probably due to breast development in the female subject throughout the follow-up period.

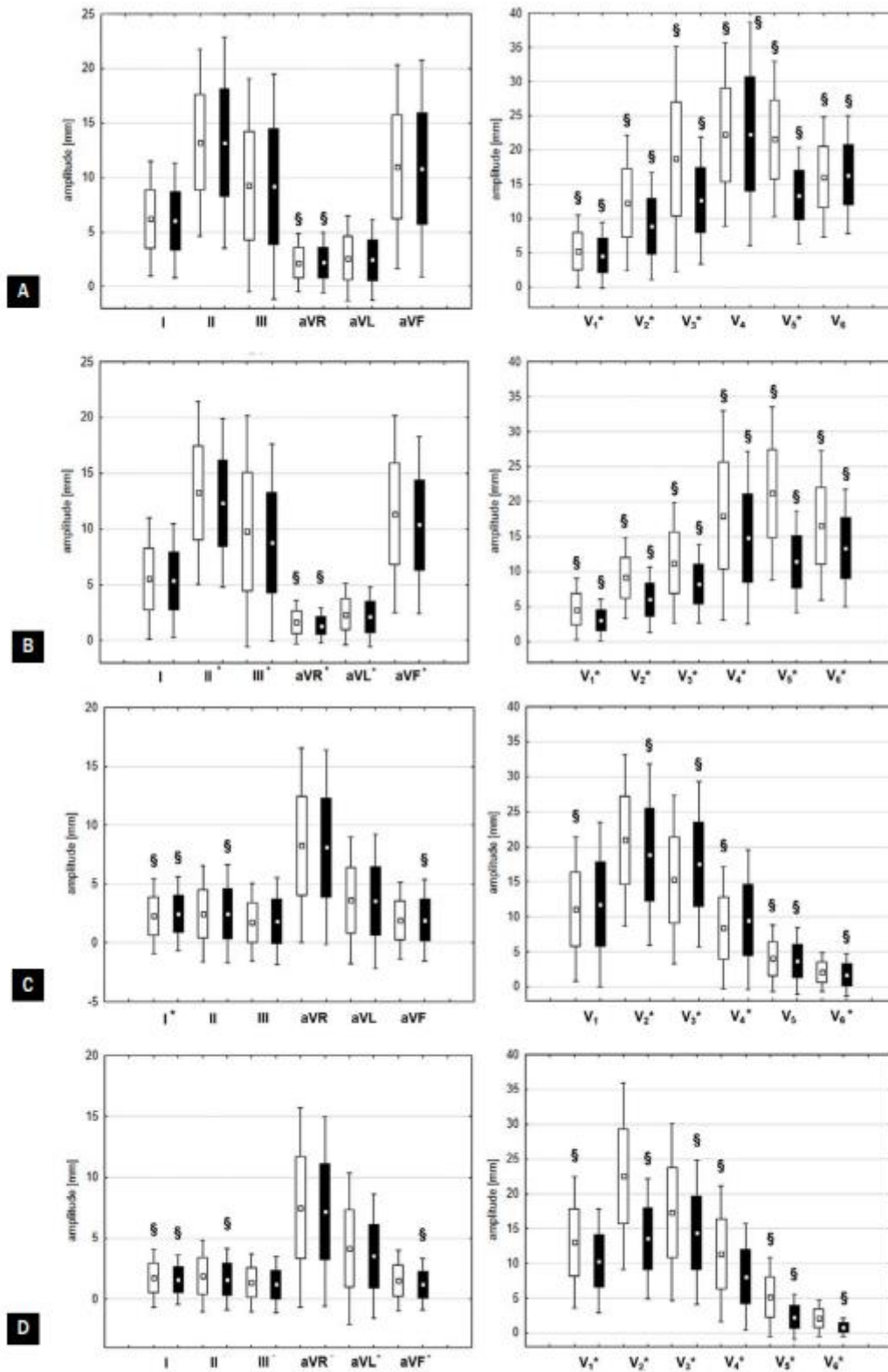


Figure 1. Box-plots illustrating R and S wave amplitudes in distinct leads for boys and girls separately: **A.** R waves – boys; **B.** R waves – girls; **C.** S waves – boys; **D.** S waves – girls; White bars represent the measurements from 2016 and the black ones – from 2019. *Substantial difference between 2016 and 2019 measurements; §Substantial difference between boys and girls in terms of a distinct variable

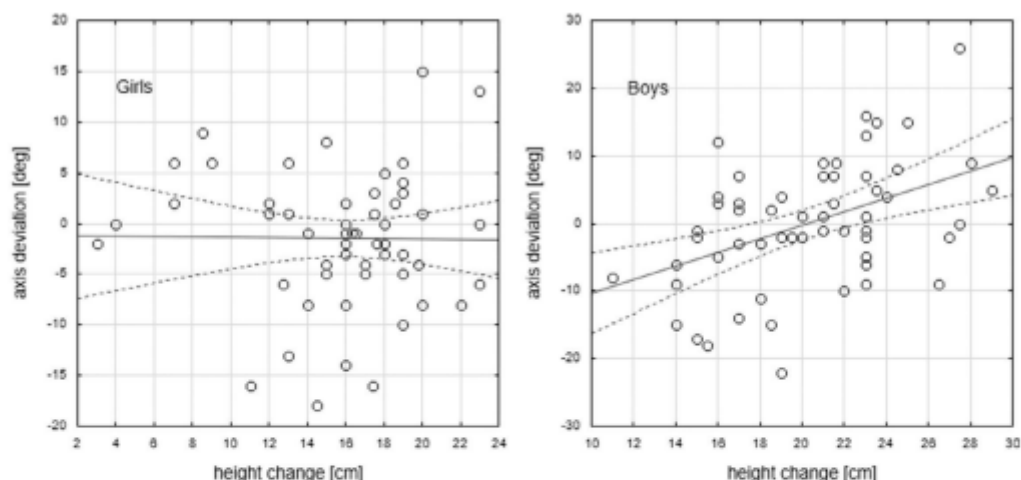


Figure 2. A scatter chart showing the relationship between the change of the QRS axis and height. A positive correlation ($r = 0.45$) is only present in boys

Table 3. The Spearman distribution of R and S amplitudes in relation to height, weight, and BMI for boys and girls separately. Significant correlation ratios were marked in bold

	Boys						Girls					
	R waves			S waves			R waves			S waves		
	Height	Weight	BMI	Height	Weight	BMI	Height	Weight	BMI	Height	Weight	BMI
I	-0.15	0.27	0.37	0.03	0.47	0.51	0.08	0.26	0.28	0.35	0.07	0.00
II	0.06	0.21	0.23	-0.10	-0.03	0.00	0.23	0.11	0.06	-0.08	-0.16	-0.13
III	0.21	0.07	-0.01	0.12	-0.18	-0.19	0.13	-0.11	-0.13	-0.07	-0.02	-0.02
aVR	0.04	0.16	0.12	-0.21	0.17	0.40	0.08	-0.06	-0.07	0.32	0.17	0.10
aVL	-0.16	0.10	0.20	0.22	0.11	0.18	0.11	0.00	0.05	-0.07	-0.25	-0.18
aVF	0.13	0.14	0.10	0.07	-0.21	-0.24	0.15	0.02	-0.01	0.00	0.04	-0.04
V ₁	-0.05	-0.14	-0.18	0.04	-0.09	-0.14	-0.23	-0.11	0.03	-0.07	-0.14	-0.09
V ₂	-0.10	-0.09	-0.08	0.10	0.04	0.10	-0.20	-0.46	-0.41	-0.11	-0.31	-0.30
V ₃	-0.24	-0.21	-0.19	0.19	0.09	0.10	-0.30	-0.28	-0.20	-0.04	-0.29	-0.33
V ₄	-0.09	-0.05	-0.02	0.21	0.12	0.12	-0.36	-0.28	-0.18	0.03	-0.35	-0.46
V ₅	0.04	0.23	0.25	0.16	0.10	0.12	-0.31	0.09	0.21	0.17	-0.30	-0.39
V ₆	0.24	0.31	0.38	0.00	0.08	0.16	-0.07	0.11	0.13	0.17	-0.34	-0.35

BMI – body mass index

Our results are consistent with previous studies where a significant sex-dependent variation of interval lengths was not observed [5, 8–11]. In Rijnbeek’s study [6] the QRS duration was longer in adolescent boys than in girls, with median values and upper limits (98 pc) differing by 3–5 ms. In our study a similar difference regarding the mean values was not statistically significant, which might be the result of a smaller sample number. As for the QTc, upper limits are higher for adolescent girls by about 10 ms [6, 8, 10],

however, the differences reported in cross-sectional studies are not always remarkable. A significant difference in QTc in children aged 13–18 was observed by Lue [8], in contrast to Rijnbeek’s study [6]. We did not detect a significant change in QTc over time, which is consistent with previous reports.

Even though, electrocardiography has a limited role in screening for structural heart disease, high QRS amplitudes in precordial leads are commonly being associated with

ventricular hypertrophy. Noticeably, left ventricular mass (LVM) is not the only predictor of R and S voltage; other factors include the heart's distance from the chest wall [12], the composition of tissues surrounding the heart, and their inhomogeneities [13–15]. Importantly, an increase in LVM in children was proven to be confluent with somatic growth and related to sex, aerobic fitness, and family history of cardiovascular disease [3, 4]. Thus, in a healthy population, boys have greater LVM at any age and undergo an additional considerable increase during adolescence, while in females LVM increases more steadily [16]. Normal values of R and S wave amplitudes are, therefore, sex-dependent [6, 8, 10], which was additionally confirmed in our study. The discrepancy in R waves in left precordial leads was observed by Rijnbeek [6] from the 1st month of life onwards, and appeared in the other leads in early adolescence, while Lue [8] reported significant differences between males and females starting from the age of 9. Similarly, in our study R waves in boys and girls differed significantly at both visits. Apart from greater LVM increase in boys, the difference may be attributed to breast development, which normally takes place at the age of 10–14. These two phenomena can explain opposite coefficient signs in correlations (positive in boys, negative in girls) between changes of wave amplitudes in precordial leads and an increase in BMI and weight.

To our knowledge, height gain has not been evaluated in terms of electrocardiographic variables in previous studies. In the present analysis, height was not an independent predictor for any of the analyzed parameters except for QRS axis in boys. Right axis deviation following a rapid growth can be explained by the vertical orientation of the heart in the elongated chest. Noticeably, in girls, whose growth is more steady, such a relationship did not occur. A low degree of correlation of height gain with some of the R and S waves was secondary to a positive relationship between changes in height and weight throughout the observation period.

Another factor declared to influence the shape of the electrocardiogram is body stature. In our study population the change in body weight and BMI was not only due to linear growth but in some cases a sign of developing obesity. In fact, 10 students (6 boys and 4 girls), were placed above the 95th percentile for BMI at the age of 14 with 8 of them not being obese 3 years before. The effect of excess weight on ECG was discussed in several studies regarding

both adults [17, 18] and children [11, 19]. Simple obesity is not related to pathological left axis deviation as is commonly thought but to low QRS voltage [17]. Additionally, in their cross-sectional study on obese and normal-weight adolescents, Sun and colleagues observed positive correlations of the PR interval and QRS duration with BMI [19]. The effect of obesity on QTc prolongation is debatable [20, 21]. As in the case of Sun's study [19], we observed no relationship between BMI increase and QT.

Our study has some limitations. First of all, we used different precordial electrodes than the authors of ECG percentile charts. We found the standard V₁–V₆ set more appropriate for our study population than the one including V_{3a} and V₇ electrodes instead of V₅. Secondly, QRS amplitudes measurements in the present study were not made from, so-called, mean beats, applied by previous researchers. Even though the method differed, our measurements did not diverge substantially from Rijnbeek's normal limits [6]. Additionally, the use of nonparametric statistics might have limited accuracy of our estimations. Finally, we did not take daily physical activity into consideration in our analysis regarding QRS voltage, which might be subject to further evaluation. Repetition of the analysis in another 3 years' time could also give better insight into the subject.

In conclusion, sex and body stature are considerable determinants of electrocardiographic variables in early adolescents, predominantly regarding QRS amplitudes. We suggest using sex-dependent reference values for ECG evaluation in this group. In paediatric patients with no underlying heart defect, the process of their somatic growth should be taken into consideration when interpreting an ECG.

Conflict of interest

The authors have stated that there are no conflicts of interest in connection with this article. Written informed consent was obtained from legal guardians of the study participants.

Funding

Paulina Figarska received funds from EU project "Integrated Development Program of the Medical University of Gdańsk POWER 3.5" to cover the costs of article preparation and processing.

Streszczenie

Wstęp. W wyniku wzrastania i dojrzewania dzieci obserwuje się u nich postępujące zmiany w elektrokardiogramie (EKG). Celem badania była ocena zmian w spoczynkowym EKG u 10-latków oraz ich zależności od tempa wzrostu somatycznego.

Materiał i metody. W grupie 120 uczniów (62 chłopców) w wieku 10,8 (\pm 0,49) lat wykonano spoczynkowe EKG oraz pomiary antropometryczne w odstępie 3 lat. Przeprowadzono analizę statystyczną zmian parametrów elektrokardiograficznych (PR, QRS, QTc, oś zespołów QRS, amplitudy załamek) w zależności od zmiany wzrostu, masy ciała i wskaźnika masy ciała (BMI) badanych.

Wyniki. W czasie obserwacji zaobserwowano istotne statystycznie wydłużenie PR ($p < 0,001$), ORS ($p < 0,001$) i QT ($p < 0,001$) bez istotnych zmian osi zespołów QRS i QTc (odpowiednio: $p = 0,320$ i $0,857$). Wydłużenie odstępu PR u dziewcząt korelowało ze wzrostem BMI ($r = 0,33$), natomiast u chłopców odchylenie osi QRS w prawo korelowało z przyrostem wysokości ciała. Woltaże załamek R i S w odprowadzeniach kończynowych z wyłączeniem I nie zmieniły się istotnie w czasie obserwacji. W odprowadzeniach przedsercowych zaobserwowano spadek woltaży załamek, który u dziewcząt korelował z przyrostem masy ciała i BMI. U chłopców wzrost woltaży załamek R i S w odprowadzeniach przedsercowych lewokomorowych korelował z przyrostem BMI.

Wnioski. Proces wzrastania nastolatków ma wpływ na niektóre parametry elektrokardiograficzne. Elektrokardiogramy chłopców i dziewcząt różnią się głównie pod względem amplitud zespołów QRS.

Słowa kluczowe: dorastanie, nastolatek, kardiologia, fizjologia

Folia Cardiologica 2022; 17, 4: 218–225

References

- Ulljaszek SJ. The international growth standard for children and adolescents project: environmental influences on preadolescent and adolescent growth in weight and height. *Food Nutr Bull.* 2006; 27(4 Suppl Growth Standard): S279–S294, doi: 10.1177/15648265060274S510, indexed in Pubmed: 17361663.
- Bogin B, Varea C, Hermanussen M, et al. Human life course biology: A centennial perspective of scholarship on the human pattern of physical growth and its place in human biocultural evolution. *Am J Phys Anthropol.* 2018; 165(4): 834–854, doi: 10.1002/ajpa.23357, indexed in Pubmed: 29574837.
- Schieken RM, Schwartz PF, Goble MM. Tracking of left ventricular mass in children: race and sex comparisons: the MCV Twin Study. *Medical College of Virginia. Circulation.* 1998; 97(19): 1901–1906, doi: 10.1161/01.cir.97.19.1901, indexed in Pubmed: 9609082.
- Janz KF, Dawson JD, Mahoney LT. Predicting heart growth during puberty: The Muscatine Study. *Pediatrics.* 2000; 105(5): E63, doi: 10.1542/peds.105.5.e63, indexed in Pubmed: 10799627.
- Davignon A, Rautaharju P, Boisselle E, et al. Normal ECG standards for infants and children. *Pediatric Cardiology.* 1980; 1(2): 123–131, doi: 10.1007/bf02083144.
- Rijnbeek PR, Witsenburg M, Schrama E, et al. New normal limits for the paediatric electrocardiogram. *Eur Heart J.* 2001; 22(8): 702–711, doi: 10.1053/euhj.2000.2399, indexed in Pubmed: 11286528.
- Suligowska K, Czarniak P, Krawczyk M, et al. An assessment of health status and health behaviours in adolescents: main points and methods of the SOPKARD-Junior programme. *Arch Med Sci.* 2018; 14(1): 38–51, doi: 10.5114/aoms.2016.63742, indexed in Pubmed: 29379531.
- Lue HC, Wu MH, Wang JK, et al. Study on ECG in the Adolescent. *Pediatr Cardiol.* 2018; 39(5): 911–923, doi: 10.1007/s00246-018-1841-8, indexed in Pubmed: 29556784.
- Dickinson DF. The normal ECG in childhood and adolescence. *Heart.* 2005; 91(12): 1626–1630, doi: 10.1136/hrt.2004.057307, indexed in Pubmed: 16287757.
- Semizel E, Öztürk B, Bostan OM, et al. The effect of age and gender on the electrocardiogram in children. *Cardiol Young.* 2008; 18(1): 26–40, doi: 10.1017/S1047951107001722, indexed in Pubmed: 18093359.
- Paech C, Anhalt M, Gebauer RA, et al. New normal limits for pediatric ECG in childhood obesity? Influence of childhood obesity on the ECG. *Prog Pediatr Cardiol.* 2018; 48: 119–123, doi: 10.1016/j.ppedcard.2017.11.002.
- Hedman K, Patti A, Moneghetti KJ, et al. Impact of the distance from the chest wall to the heart on surface ECG voltage in athletes. *BMJ Open Sport Exerc Med.* 2020; 6(1): e000696, doi: 10.1136/bmjsem-2019-000696, indexed in Pubmed: 32201618.
- LaMonte CS, Freiman AH. The electrocardiogram after mastectomy. *Circulation.* 1965; 32(5): 746–754, doi: 10.1161/01.cir.32.5.746, indexed in Pubmed: 5846397.
- Kligfield P, Gettes L, Bailey J, et al. Recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 49(10): 1109–1127, doi: 10.1016/j.jacc.2007.01.024, indexed in Pubmed: 17349896.
- Rautaharju PM, Park L, Rautaharju FS, et al. A standardized procedure for locating and documenting ECG chest electrode positions: consideration of the effect of breast tissue on ECG amplitudes in women. *J Electrocardiol.* 1998; 31(1): 17–29, doi: 10.1016/s0022-0736(98)90003-6, indexed in Pubmed: 9533374.

16. Cain PA, Ahl R, Hedstrom E, et al. Physiological determinants of the variation in left ventricular mass from early adolescence to late adulthood in healthy subjects. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2005; 25(6): 332-339, doi: [10.1111/j.1475-097X.2005.00632.x](https://doi.org/10.1111/j.1475-097X.2005.00632.x), indexed in Pubmed: [16268984](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16268984/).
17. Fraley MA, Birchem JA, Senkottaiyan N, et al. Obesity and the electrocardiogram. *Obes Rev*. 2005; 6(4): 275-281, doi: [10.1111/j.1467-789X.2005.00199.x](https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2005.00199.x), indexed in Pubmed: [16246213](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16246213/).
18. Bacharova L, Nikolopoulos N, Zamanis I, et al. A different effect of obesity on ECG in premenopausal and postmenopausal women. *J Electrocardiol*. 2018; 51(6): 1085-1089, doi: [10.1016/j.jelectrocard.2018.09.013](https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2018.09.013), indexed in Pubmed: [30497735](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30497735/).
19. Sun GZ, Li Y, Zhou XH, et al. Association between obesity and ECG variables in children and adolescents: A cross-sectional study. *Exp Ther Med*. 2013; 6(6): 1455-1462, doi: [10.3892/etm.2013.1337](https://doi.org/10.3892/etm.2013.1337), indexed in Pubmed: [24255675](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24255675/).
20. Fukushige T, Yoshinaga M, Shimago A, et al. Effect of age and overweight on the QT interval and the prevalence of long QT syndrome in children. *Am J Cardiol*. 2002; 89(4): 395-398, doi: [10.1016/s0002-9149\(01\)02259-7](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(01)02259-7), indexed in Pubmed: [11835918](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11835918/).
21. Güven A, Özgen T, Güngör O, et al. Association between the corrected QT interval and carotid artery intima-media thickness in obese children. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2010; 2(1): 21-27, doi: [10.4274/jcrpe.v2i1.21](https://doi.org/10.4274/jcrpe.v2i1.21), indexed in Pubmed: [21274332](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21274332/).



Article

Anthropometric Determinants of Respiratory Sinus Arrhythmia in Children

Paulina Lubocka ^{1,*} , Robert Sabiniewicz ¹, Klaudia Suligowska ^{2,3} and Tomasz Zdrojewski ²

- ¹ Department of Pediatric Cardiology and Congenital Heart Disease, Medical University of Gdańsk, Dębinki Street 7, 80-952 Gdańsk, Poland; sabin@umed.edu.pl
- ² Department of Preventive Medicine and Education, Medical University of Gdańsk, Dębinki Street 7, 80-952 Gdańsk, Poland; klaudia.suligowska@umed.edu.pl (K.S.); tz@umed.edu.pl (T.Z.)
- ³ Department of Dental Techniques and Masticatory System Dysfunctions, Medical University of Gdańsk, Tuwima Street 15, 80-210 Gdańsk, Poland
- * Correspondence: paulinalubocka@umed.edu.pl

Abstract: Background: The study was conducted to investigate the implications of anthropometry in school-aged children on the degree of respiratory sinus arrhythmia observed in clinical settings. Methods: In a cohort study, 626 healthy children (52% male) aged 10.8 ± 0.5 years attending primary school in a single town underwent a 12-lead electrocardiogram coupled with measurements of height, weight and blood pressure. Indices of respiratory sinus arrhythmia (pvrRSA, RMSSD, RMSSDc) were derived from semi-automatic measurements of RR intervals. Height, weight, BMI, blood pressure as well as waist and hip circumferences were compared between subjects with rhythmic heart rate and respiratory sinus arrhythmia, and correlations between indices of sinus arrhythmia and anthropometry were investigated. Results: Respiratory sinus arrhythmia was recognized in 43% of the participants. Subjects with sinus arrhythmia had lower heart rate ($p < 0.001$), weight ($p = 0.009$), BMI ($p = 0.005$) and systolic ($p = 0.018$) and diastolic ($p = 0.004$) blood pressure. There were important inverse correlations of heart rate and indices of sinus arrhythmia ($r = -0.52$ for pvrRSA and $r = -0.58$ for RMSSD), but not the anthropometry. Conclusion: Lower prevalence of respiratory sinus arrhythmia among children with overweight and obesity is a result of higher resting heart rate observed in this population.

Keywords: cardiology; human development; electrocardiography; physiology



Citation: Lubocka, P.; Sabiniewicz, R.; Suligowska, K.; Zdrojewski, T. Anthropometric Determinants of Respiratory Sinus Arrhythmia in Children. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2022**, *19*, 566. <https://doi.org/10.3390/ijerph19010566>

Academic Editor: Bożena Werner

Received: 26 October 2021

Accepted: 31 December 2021

Published: 5 January 2022

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2022 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

Respiratory sinus arrhythmia is a physiological phenomenon, which can be recognized on an electrocardiogram (ECG) or during chest auscultation. This automatic mechanism causes heart rate (HR) to increase during inspiration, enhancing effective gas exchange in the lungs, and to decrease during expiration, limiting energy expenditure on unnecessary heartbeats and preventing ineffective ventilation. The effector pathway of RSA is mediated by parasympathetic neurons of vagus nerve; thus, higher vagal tone enhances the RSA. In children and young adults, in whom the change of HR according to the respiratory phase is more pronounced, RSA can resemble heart rhythm disturbances; thus, auscultation on breath-holding helps in differentiating RSA from other arrhythmias. To date, the connection between RSA and parasympathetic activity is rarely used in clinical practice; however, the laboratory settings enable analysis of more complex patterns of heart rate variability (HRV). According to current studies, higher HRV is associated with good exercise capacity [1–3] and psychosocial well-being [4]. A healthy lifestyle and fitness increase HRV, while its decrease occurs in many non-communicable diseases in adults and children alike [5–7]. A proper analysis of HRV requires one to obtain a 5 to 10 min resting, good quality ECG recording, which is time-consuming and difficult in clinical practice. However, a simple recognition of presence of RSA or its absence can be determined during a routine physical

examination. The present study was conducted to assess the presence of RSA and its magnitude in healthy children and to investigate the connection between anthropometric parameters and RSA in clinical settings.

2. Materials and Methods

The study was conducted as part of a yearly program aimed at early prevention of non-communicable diseases. The program was addressed to all fifth grade students from the town of Sopot (about 36,000 inhabitants) in the years 2015–2018, provided that written consent was given by their legal guardians. Out of 681 children who took part in the screening, 626 children aged 9.67 to 11.67 were included in the study. The reasons for disqualification were: improper age ($n = 13$), school absence ($n = 39$) and heart rhythm disturbances registered on the recording ($n = 3$). Health status of the participants was verified by written questionnaires addressed to their parents. Two patients with serious comorbidities (type 1 diabetes and familial hypercholesterolemia) were already excluded for the previously mentioned reasons. Intake of medications: oral supplementation of thyroid hormones (with normal TSH and fT4 levels measured within 3 days from the screening), antihistamines, leukotriene receptor antagonists, methylphenidate, as well as inhaled beta2-adrenergic agonists and steroids were not a reason for exclusion. In the case of an acute infection on the day of screening, the visit was postponed. A transthoracic echocardiography performed with GE Vivid E95 ultrasound machine comprised basic pediatric projections: subcostal view, four- and five-chamber views, long axis view and short axis at the level of aortic valve, atrioventricular valves and papillary muscles, as well as suprasternal view of the aortic arch. The protocol included measurements of left ventricular dimensions, left atrium and aortic root diameters along with the assessment of flow pattern through atrioventricular, aortic and pulmonary valves. Patent foramen ovale, small atrial septal defects without signs of hemodynamic importance, first degree mitral, tricuspid or pulmonary regurgitations, as well as a bicuspid aortic valve without dysfunction were not considered to be remarkable pathologies. None of the subjects examined according to the aforementioned protocol had signs of cardiomyopathy or substantial heart defects. Anthropometric measurements were performed according to the previously described protocol [8]. Twelve-lead, ten-second electrocardiograms were recorded by medical students after at least four years of medical school and a 2 h practical training session led by a specialist in internal medicine. The ECGs were recorded in a specially arranged, quiet room using the Mortara Eli 280 instrument. The sampling rate was 10,000 kHz, chart speed 25 mm/s and calibration 10 mm/mV. The patients were asked not to exercise or eat heavy meals within 2 h before the ECG and lay down in supine position for at least 1 min before. The technical quality of each recording was assessed straightaway by the operators, and in case it was not satisfactory, the ECG was repeated. Measurements of HR, PR, QRS and QT were taken automatically and visually revised, while measurements of RR intervals were taken semi-automatically by one person in lead II after magnifying the digital ECG image by 200% in Adobe Acrobat Reader DC software. For the quantitative analysis of sinus arrhythmia, we calculated the difference between the longest and shortest RR interval from the recording (pvRSA) as well as root mean square of successive RR differences (RMSSD), a parameter that is used in HRV analysis and has been validated for short ECG recordings as well. A previously described exponential model [9] was used to correct RMSSD for HR.

We investigated statistical differences in electrocardiographic and anthropometric parameters between rhythmic and non-rhythmic subjects. A 160 millisecond difference between the longest and shortest beat from the recording was set as the cut-off point, which is consistent with national guidelines for ECG interpretation [10]. Additionally, the indices of RSA were summarized for the following groups in accordance with national BMI standards from the OLAF study [11]:

- Normal weight— ≥ 5 th and < 85 th percentile,
- Underweight— < 5 th percentile,
- Overweight— ≥ 85 th and < 95 th percentile,

- Obesity— ≥ 95 th percentile.

The statistical analysis was performed using the Statistica13 software. The Shapiro–Wilk test was used to determine normal distribution of the sample and the Mann–Whitney U test was used for the comparative analysis of independent samples. Spearman rank correlation coefficients were calculated to assess correlations between analyzed variables. A $p < 0.05$ was considered statistically significant.

3. Results

We examined 626 students, 326 (52.1%) of which were male. The statistical analysis of anthropometry revealed no significant difference between boys and girls in age, height, weight or BMI. Waist circumference ($p < 0.001$) and systolic blood pressure ($p = 0.037$) were greater in boys as compared to girls, in contrast to HR that was significantly higher in girls ($p < 0.001$). Among the electrocardiographic variables, QRS length was greater in boys ($p < 0.001$), while QTc was greater in girls ($p < 0.001$).

In 43% of the recordings, heart rate was rhythmic, whereas in the remaining 57% we recognized respiratory sinus arrhythmia. Adolescents with RSA were characterized by a significantly lower HR ($p < 0.001$), lower weight ($p = 0.009$), BMI ($p = 0.005$) and systolic ($p = 0.018$) and diastolic ($p = 0.004$) blood pressure as well as shorter QTc ($p < 0.001$). No differences in terms of height and electrocardiographic variables were observed. Descriptive statistics of the study population are presented in Table 1.

Table 1. Descriptive statistics of the study population.

N (%)	Total		Boys		Girls		Rhythmic		Non-Rhythmic	
	626 (100%)		326 (52.1%)		300 (47.9%)		269 (43.0%)		357 (57.0%)	
	mean	SD	mean	SD	Mean	SD	mean	SD	mean	SD
Age [years]	10.77	0.50	10.78	0.48	10.75	0.48	10.81	0.49	10.74	0.50
Height [cm]	147.44	7.28	147.34	7.21	147.55	7.36	147.70	7.33	147.24	7.24
Weight [kg]	39.59	8.98	40.03	9.54	39.11	8.33	40.58	9.11	38.84	8.83 *
BMI [kg/m ²]	18.07	3.07	18.27	3.19	17.86	2.93	18.46	3.16	17.78	2.98 *
Wc [cm]	64.90	8.61	66.15	9.20	63.55	7.72 **	65.87	8.80	64.18	8.41 *
Hc [cm]	77.67	8.07	78.12	8.25	77.19	7.87	78.71	8.10	76.90	7.97 *
SBP [mmHg]	106.52	9.73	105.77	9.66	107.35	9.75 *	107.50	9.80	105.79	9.62 *
DBP [mmHg]	63.90	8.02	63.45	7.75	64.39	8.29	64.93	8.10	63.12	7.87 *
HR [bpm]	80.99	13.71	78.44	12.85	83.76	14.09 **	87.70	14.44	75.94	10.65 **
PQ [ms]	135.69	17.84	136.65	18.49	134.64	17.08	135.63	18.53	135.74	17.33
QRS [ms]	86.96	9.20	88.48	9.55	85.30	8.51 **	86.70	9.24	87.15	9.18
QRS axis [°]	66.15	26.65	63.39	26.91	69.16	26.09	64.79	27.94	67.19	25.63
QTc [ms]	411.32	21.08	408.02	20.81	414.91	20.81 **	418.94	20.35	405.58	19.78 **

* indicates a statistically significant difference between subgroups ($p < 0.05$); ** $p < 0.001$; BMI—body mass index, Wc—waist circumference, Hc—hip circumference, SBP—systolic blood pressure, DBP—diastolic blood pressure, HR—heart rate.

Considering the national norms, 77.5% of children had normal body composition (BMI between the 5th and 85th pc), 5.4% were underweight, 13.1% were overweight and 4.0% had developed obesity. The indices of RSA in distinct groups are summarized in Table 2.

Despite differences in average HR, no substantial differences regarding pvrSA and RMSSD between boys and girls were observed, whereas RMSSDc was significantly higher in girls ($p = 0.046$). In the comparison of subjects with BMI above 85th percentile to the normal-weight group (Table 2), subjects with high BMI were characterized by significantly higher HR ($p < 0.001$), whereas the RSA indices were significantly higher in the normal-weight population ($p < 0.001$ for pvrSA and RMSSD; see Figures S1 and S2). RMSSDc was not affected by excessive body mass (Figure S3) either in the whole group or in the sex-specific calculations. There were important inverse correlations of heart rate with pvrSA ($r = -0.52$) (Figure S4) and RMSSD ($r = -0.58$) (Figure S5).

Table 2. HRV metrics in distinct groups in regards to sex and stature. Data presented as mean (SD).

	N (%)	HR	pvRSA	RMSSD	RMSSDc
total	626 (100%)	80.99 (13.71) *	203.30 (110.55) **	53.92 (34.53) **	99.91 (51.41) **
boys	326 (52.1%)	78.44 (12.85) *	210.78 (113.98) *	56.58 (35.55) *	96.05 (48.78)
girls	300 (47.9%)	83.76 (14.09)	195.18 (106.30) *	51.02 (33.19) *	104.10 (53.90)
normal weight	485 (77.5%)	80.37 (13.68)	210.46 (113.23)	55.77 (35.18)	101.61 (51.55)
overweight	82 (13.1%)	84.58	159.41 (84.26)	40.99 (25.80)	88.64 (52.91)
obesity	25 (4.0%)	86.52 (15.67)	186.62 (108.08)	53.73 (39.65)	104.47 (46.20)
underweight	34 (5.4%)	81.21 (13.91)	219.31 (107.24)	58.88 (34.11)	99.37 (47.86)

Parameters that differed between boys and girls are marked in bold; * = substantial difference ($p < 0.05$) between normal-weight children and subjects with BMI ≥ 85 pc; ** = $p < 0.001$; pvRSA—the difference between the longest and the shortest RR interval (RRmax-RRmin); RMSSD—root mean square of differences between successive RR intervals; RMSSDc—RMSSD corrected for heart rate.

The Spearman rank correlation revealed no important connections between the indices of RSA and students' anthropometry ($r < 0.20$) (Figure S6).

4. Discussion

The study showed that children with respiratory sinus arrhythmia were thinner and had lower blood pressure compared to their peers with rhythmic HR. However, considering the inverse correlation between HR and RSA, together with the tendency to higher HR among overweight children, it should be assumed that anthropometric parameters have no direct influence on RSA in 11-year-olds. Noticeably, despite considerable dispersion of RSA among the students, none of them suffered from a structural heart disease.

The close relationship between HR and the grade of RSA is understandable from both a physiological and mathematical approach. Firstly, it is the vagus nerve that is responsible for slowing down the HR and increasing its variability as well. Secondly, lower HR is directly associated with longer interbeat intervals, which permits greater absolute differences between them. This connection has been reported previously [12,13] and leads to developing HRV-correcting formulas according to prevailing HR [14].

Interestingly, RMSSDc differed substantially between boys and girls, whereas no other indices of RSA did. This finding is a result of higher heart rate in girls which masked differences in RSA. Since prevalence of RSA in relation to sex was not a subject of the present study, we leave it for further investigation.

The association of elevated HR with overweight and obesity in children has been described by previous authors [15–19]. Hirsh et al. [20] found that 10% weight gain was connected to an increase in HR and a loss of its variability, which is in line with our results. Thus, it can be assumed that HR and HRV in the overweight remain under the control of the same physiological mechanism. Mathematical adjustment of HRV with HR affects the results and their interpretation considerably [14]. In groups that are not age-homogenous, correction for HR may lead to contrary conclusions (HRV decreases with age) [17].

It should be emphasized that 10 s ECG recording is not a reference method for the measurement of HRV. Considering the multitude of factors that have an effect on HR and its variability as well as numerous components of the overall HRV (from short to ultra-long term variability), a study on HRV requires optimal conditions and quality equipment. The aim of our study was to analyze only one component of HRV: RSA, in a very short recording, so the methodology did not meet the standards for HRV analysis. Nevertheless, the data on RSA in children and adolescents in the literature are mainly extracted from 5 min HRV analysis, with only a few studies on short recordings [21,22]. To our knowledge, this has been the first study on a large group of children that focuses on implications of RSA in the short ECG. Moreover, the effect of excessive body mass on HRV remains uncertain. A number of studies proved lower HRV in children with obesity [16,18,23]; however, a study by Kaufman et al., conducted on a smaller group of children [24], only revealed the difference between normal-weight and obese subjects, in contrast to the overweight. Moreover, Mazurak et al. [25], who analyzed the effect of weight reduction on

HRV, reported no difference between obese and normal-weight adolescents in the initial examination and a substantial HRV increase in the subjects with obesity after dietary intervention. This incoherence might be attributed to differences in participants' age and applied methodology, including time and length of the recording, patient's preparation and analyzed HRV metrics in different studies. Another hypothesis, which renders the issue of HRV regulation even more complex, is that longer obesity duration leads to adaptative changes in the autonomic nervous system, and therefore, causes less dysregulation than its initial phase [19]. In our study, we observed lower HRV indices in subjects with a BMI above 85 pc (overweight and obesity). However, the medium values for the subjects with obesity were higher than those of the overweight ones. Considering the disproportion between the "obesity" and "normal-weight" groups (25 vs. 485 children), we leave this subject for further evaluation in future studies.

In terms of study limitations, it should be mentioned that the parasympathetic activity is a result of multiple factors that were not considered in the present research. HRV is not stable across time: not only is it age-dependent, but it also displays a certain circadian rhythm. In general, greater values of HRV parameters are observed in the morning than in the evening [26]. In our study the maximal age difference between students was two years and all the ECGs were recorded between 8 a.m. and 12 to minimize intragroup variation; however, RSA can be temporarily disrupted by momentary sympathetic activation secondary to emotional factors. On account of the above, we created similar settings for every examination and provided each patient with the same information before the procedure. In some of the previous studies, participants were shown the same movie to eliminate the situational differences. However, one's emotional state is not only shaped by external circumstances, but also by one's personality and an individual response to visual and sonic stimuli, which is difficult to predict or influence. This sort of bias cannot be excluded in a daytime analysis of RSA, or HRV in a wider sense. There were some attempts to measure the night-time HRV during certain phases of sleep, which led to promising results [17]. To our knowledge, the relationship between HRV and BMI in pediatric populations during sleep has not yet been evaluated.

Using the 10 s recordings for the sake of the present study can be considered its limitation and a strength as well. Admittedly, the smaller number of RR intervals in the analyzed dataset is more prone to bias and has lower reproducibility in comparison with larger ones. However, in reference to the aim of the study, which was analysis of RSA in clinical settings, we assume that the method was adequate, since it corresponds better with RSA assessment during an outpatient medical visit.

The choice of RSA indices was adjusted to the applied methodology as well. Even though multiple parameters, based on either RR interval duration or frequency, are used to describe HRV, only a few are possible to derive from a small dataset. RMSSD not only was proven to correspond with the parasympathetic activity [26], but also was standardized on a large number of short ECGs [9]. The aforementioned study of van den Berg et al. included the standard deviation of RR intervals (SDNN) as well. However, this parameter is strongly affected by the analyzed number of intervals, which in our study varied across the participants according to their heart rate (10 intervals for 60 bpm and 15 for 90 bpm). Additionally, the SDNN was found to remain under both parasympathetic and sympathetic influence [2]. Despite the absence of reference values for pvRSA dedicated to short recordings, we chose it for its simplicity and satisfactory correspondence with other indices.

5. Conclusions

The presence and magnitude of RSA in children assessed during medical screening has no clear implications regarding their anthropometry. Considering an inverse correlation between indices of RSA with HR together with noticeable diversification of resting HR among pediatric patients, the analysis of RSA should include correction for HR.

Supplementary Materials: The following are available online at <https://www.mdpi.com/article/10.3390/ijerph19010566/s1>, Figure S1: A box-plot showing pVrSA in subjects with normal-weight students (5–85 pc of BMI) compared to the group with overweight and obesity (BMI > 85 pc), Figure S2: A box-plot showing RMSSD in subjects with normal-weight students (5–85 pc of BMI) compared to the group with overweight and obesity (BMI > 85 pc), Figure S3: A box-plot showing RMSSDc in subjects with normal-weight students (5–85 pc of BMI) compared to the group with overweight and obesity (BMI > 85 pc), Figure S4: A scatter chart showing interdependence between heart rate and pVrSA, Figure S5: A scatter chart showing interdependence between heart rate and RMSSD, Figure S6: A scatter chart showing interdependence between heart rate and RMSSDc.

Author Contributions: Conceptualization, P.L. and R.S.; methodology, P.L., R.S., K.S. and T.Z.; software, P.L.; validation, R.S. and T.Z.; formal analysis, R.S.; investigation, P.L. and K.S.; resources, P.L.; data curation, P.L. and K.S.; writing—original draft preparation, P.L.; writing—review and editing, R.S., T.Z. and K.S.; visualization, P.L.; supervision, R.S.; project administration, R.S. and T.Z.; funding acquisition, P.L. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: The SOPKARD-Junior program was financed from the funds of the City Hall in Sopot, the statutory funds of the Medical University of Gdansk, and from the unrestricted educational grant from Servier Poland.

Institutional Review Board Statement: The study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki, and approved by the Institutional Ethics Committee of Medical University of Gdańsk (NKBBN/370/2020, date of approval: 3 July 2020).

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all legal guardians of the subjects involved in the study.

Data Availability Statement: The data presented in this study are available on request from the corresponding author. The data are not publicly available due to privacy restrictions.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Brunetto, A.F.; Roëguini, B.T.; Silva, B.M.; Hirai, D.M.; Guedes, D.P. Effects of gender and aerobic fitness on cardiac autonomic responses to head-up tilt in healthy adolescents. *Pediatr. Cardiol.* **2005**, *26*, 418–424. [\[CrossRef\]](#)
2. Nagai, N.; Hamada, T.; Kimura, T.; Moritani, T. Moderate physical exercise increases cardiac autonomic nervous system activity in children with low heart rate variability. *Child's Nerv. Syst.* **2004**, *20*, 209–214.
3. Radtke, T.; Khattab, K.; Brugger, N.; Eser, P.; Sarner, H.; Wilhelm, M. High-volume sports club participation and autonomic nervous system activity in children. *Eur. J. Clin. Investig.* **2013**, *43*, 821–828. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
4. El-Sheikh, M.; Hinnart, J.B. Marital conflict, respiratory sinus arrhythmia, and allostatic load: Interrelations and associations with the development of children's externalizing behavior. *Dev. Psychopathol.* **2011**, *23*, 815–829. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
5. Xie, G.L.; Wang, J.-H.; Zhou, Y.; Xu, H.; Sun, J.H.; Yang, S.R. Association of High Blood Pressure with Heart Rate Variability in Children. *Iran. J. Pediatr.* **2013**, *23*, 37–44. Available online: <http://ijp.tums.ac.ir> (accessed on 20 December 2021).
6. Martini, G.; Riva, P.; Rabbia, F.; Molini, V.; Ferrero, G.B.; Cerutti, F.; Carra, R. Heart rate variability in childhood obesity. *Clin. Auton. Res.* **2001**, *11*, 87–91. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
7. Latchman, P.L.; Mathur, M.; Bartels, M.N.; Ax tell, R.S.; De Meersman, R.E. Impaired autonomic function in normotensive obese children. *Clin. Auton. Res.* **2011**, *21*, 319–323. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
8. Suligowska, K.; Czarniak, P.; Krawczyk, M.; Szcześniak, P.; Król, E.; Kusiak, A.; Sabiniewicz, R.; Wierzbna, T.; Utracka, A.; Urban, M.; et al. An assessment of health status and health behaviours in adolescents: Main points and methods of the SOPKARD-Junior programme. *Arch. Med. Sci.* **2018**, *14*, 38–51. [\[CrossRef\]](#)
9. van den Berg, M.E.; Rijnbeek, P.R.; Niemeijer, M.N.; Hofman, A.; van Herpen, G.; Bots, M.L.; Hillege, H.; Swenne, C.A.; Eijgelsheim, M.; Stricker, B.H.; et al. Normal values of corrected heart-rate variability in 10-second electrocardiograms for all ages. *Front. Physiol.* **2018**, *9*, 424. [\[CrossRef\]](#)
10. Baranowski, R.; Wojciechowski, D.; Maciejewska, M. Zalecenia Dotyczące Stosowania Rozpoznaf Elektroardiograficznych. *Kardiolog. Pol.* **2010**, *68* (Suppl. IV), S335–S389.
11. Kułaga, Z.; Litwin, M.; Tkaczyk, M.; Palczewska, I.; Zajączkowska, M.; Zwolińska, D.; Krynicki, T.; Wasilewska, A.; Moczulska, A.; Morawiec-Knyśak, A.; et al. Polish 2010 growth references for school-aged children and adolescents. *Eur. J. Pediatr.* **2011**, *170*, 599–609. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
12. Gasior, J.S.; Sacha, J.; Jeleń, P.J.; Pawłowski, M.; Werner, B.; Dabrowski, M.J. Interaction between heart rate variability and heart rate in pediatric population. *Front. Physiol.* **2015**, *6*, 385. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)

13. Sacha, J. Interaction between heart rate and heart rate variability. *Ann. Noninvasive Electrocardiol.* **2014**, *19*, 207–216. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
14. Monfredi, O.; Lyashkov, A.E.; Johnsen, A.B.; Inada, S.; Schneider, H.; Wang, R.; Nirmalan, M.; Wisloff, U.; Maltsev, V.A.; Lakatta, E.G.; et al. Biophysical characterization of the underappreciated and important relationship between heart rate variability and heart rate. *Hypertension* **2014**, *64*, 1334–1343. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
15. Vanderlei, L.C.M.; Pastre, C.M.; Júnior, I.F.; de Godoy, M.F. Analysis of cardiac autonomic modulation in obese and eutrophic children. *Clinics* **2010**, *65*, 789–792. [[CrossRef](#)]
16. Taşgözü, M.E.; Yokuşoğlu, M.; Boyraz, M.; Baysan, O.; Köz, C.; Dündaröz, R. Cardiac Autonomic Functions in Obese Children—Original Article. *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol.* **2011**, *3*, 60–64. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
17. Herzig, D.; Eser, P.; Radtke, T.; Wenger, A.; Rusterholz, T.; Wilhelm, M.; Achermann, P.; Arhab, A.; Jenni, O.G.; Kakebeeke, T.H.; et al. Relation of heart rate and its variability during sleep with age, physical activity, and body composition in young children. *Front. Physiol.* **2017**, *8*, 109. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
18. Taylor, M.J.; Vlaev, I.; Taylor, D.; Kulendran, M.; Gately, P.; Al-Kuwari, H.; Darzi, A.; Ahmedna, M. Cardiac autonomic regulation as a predictor for childhood obesity intervention success. *Int. J. Obes.* **2017**, *41*, 824–827. [[CrossRef](#)]
19. Rabbia, F.; Silke, B.; Conterno, A.; Grosso, T.; De Vito, B.; Rabbone, I.; Chiandussi, L.; Veglio, F. Assessment of cardiac autonomic modulation during adolescent obesity. *Obes. Res.* **2003**, *11*, 541–548. [[CrossRef](#)]
20. Hirsch, J.; Leibel, R.L.; Mackintosh, R.; Aguirre, A. Heart rate variability as a measure of autonomic function during weight change in humans. *Am. J. Physiol.-Regul. Integr. Comp. Physiol.* **1991**, *261*, 30–36. [[CrossRef](#)]
21. Muñoz, M.L.; Van Roon, A.; Riese, H.; Thio, C.; Oostenbroek, E.; Westrik, I.; de Geus, E.J.; Gansevoort, R.; Lefrandt, J.; Nolte, I.M.; et al. Validity of (Ultra-)Short recordings for heart rate variability measurements. *PLoS ONE* **2015**, *10*, e0138921. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
22. Nussinovitch, U.; Elishkevitz, K.P.; Katz, K.; Nussinovitch, M.; Segev, S.; Volovitz, B.; Nussinovitch, N. Reliability of ultra-short ECG indices for heart rate variability. *Ann. Noninvasive Electrocardiol.* **2011**, *16*, 117–122. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
23. Koenig, J.; Jarczok, M.N.; Warth, M.; Ellis, R.J.; Bach, C.; Hillecke, T.K.; Thayer, J.F. Body mass index is related to autonomic nervous system activity as measured by heart rate variability—A replication using short term measurements. *J. Nutr. Health Aging* **2014**, *18*, 300–302. [[CrossRef](#)]
24. Kaufman, C.L.; Kaiser, D.R.; Steinberger, J.; Kelly, A.S.; Dengel, D.R. Relationships of cardiac autonomic function with metabolic abnormalities in childhood obesity. *Obesity* **2007**, *15*, 1164–1171. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
25. Mazurak, N.; Sauer, H.; Weimer, K.; Dammann, D.; Zipfel, S.; Horing, B.; Muth, E.R.; Teufel, M.; Enck, P.; Mack, I. Effect of a weight reduction program on baseline and stress-induced heart rate variability in children with obesity. *Obesity* **2016**, *24*, 439–445. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
26. Malik, M. Heart rate variability: Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation* **1996**, *93*, 1043–1065. [[CrossRef](#)]



Respiratory Sinus Arrhythmia in Children—Predictable or Random?

Paulina Lubocka* and Robert Sabiniewicz

Department of Pediatric Cardiology and Congenital Heart Disease, Medical University of Gdańsk, Gdańsk, Poland

Background: Respiratory sinus arrhythmia (RSA) is associated with better health in children.

Aim: The study was conducted to analyze the trajectory of RSA in 10-year-olds.

Methods: A follow-up study on 120 healthy children (62 boys) aged 10.7 ± 0.5 years consisted of a standard 12-lead electrocardiogram, measurements of height, weight and blood pressure. The protocol was repeated after 3 years. Assessment of RSA based on semi-automatic measurements of RR intervals included: the difference between the longest and shortest RR interval duration (pvRSA), the root mean square of differences between successive RR intervals (RMSSD), the standard deviation of the RR interval length (SDNN) and their equivalents corrected for heart rate (RMSSDc and SDNNc).

Results: At the first visit 61.7% of children presented with RSA; 51.7% 3 years later. 23.3% of them had RSA only on the first examination; 13.3% only on the second one. The pvRSA, RMSSD, and SDNN measured in 2019 did not differ significantly from their 2016 equivalents ($p > 0.05$). The decline in RSA defined by RMSSD was noted in 52.5% of children and in 54.2% when defined by SDNN. The corrected values decreased in 68.3 and 64.2% of the participants for RMSSDc and SDNNc, respectively. The students with RSA at both visits had lower heart rate ($p < 0.001$) and systolic blood pressure ($p = 0.010$) compared to those with rhythmic electrocardiograms.

Conclusions: RSA in children is changeable, though its measurable indices should be adjusted to heart rate.

Keywords: growth, pediatrics, blood pressure, cardiovascular, electrocardiography, heart rate

INTRODUCTION

Respiratory sinus arrhythmia is a physiological phenomenon that results from the parasympathetic nervous system's regulation of the heart's conductive system (1). It is known to be more pronounced in children and young adults than in older subjects, however, the data on the exact time of physiological disappearance and clinical implications of this phenomenon are inconsistent (2–4). Gradual decrease in the resting heart rate observed in children is a source of bias in the assessment of the RSA trajectory across time as the elongation of RR intervals permits their higher variability (5–7).

OPEN ACCESS

Edited by:

Cewin Grollmuss,
 Université Paris-Sud, France

Reviewed by:

Hoang H. Nguyen,
 University of Texas Southwestern
 Medical Center, United States
 Madhusudan Ganigara,
 Donald and Barbara Zucker School of
 Medicine at Hofstra-Northwell,
 United States

*Correspondence:

Paulina Lubocka
 paulinalubocka@gumed.edu.pl

Specialty section:

This article was submitted to
 Pediatric Cardiology,
 a section of the journal
 Frontiers in Cardiovascular Medicine

Received: 21 December 2020

Accepted: 23 April 2021

Published: 20 May 2021

Citation:

Lubocka P and Sabiniewicz R (2021)
 Respiratory Sinus Arrhythmia in
 Children—Predictable or Random?
 Front. Cardiovasc. Med. 8:643846.
 doi: 10.3389/fcvm.2021.643846

From a technical standpoint, the RSA is an important component of high frequency heart rate variability (HRV), which is considered a marker of physical and psychosocial well-being of an individual. Low values of HRV indices are observed in patients with a variety of lifestyle diseases: obesity (8–10), hypertension (11, 12), insulin resistance (13), coronary artery disease (14), etc. On the other hand, taking up physical training and a reduction of body mass in the overweight results in an increase of their HRV (15). What is more, high HRV is a positive prognostic factor in adult patients after heart transplantation (16) and myocardial infarction (17).

Considering the above-mentioned implications of the HRV level, it can be hypothesized that the absence of RSA in children or its early disappearance is a risk factor for cardiovascular disease in the future. Early identification of these patients with a diagnostic tool as simple as a resting electrocardiogram, implementation of prophylaxis and regular screening would be beneficial for their future cardiovascular health.

The study aimed at providing qualitative and quantitative assessment of RSA in preadolescent children over the course of a 3-year observation period in relation to their lifestyle and somatic growth.

MATERIALS AND METHODS

The study was conducted as part of the yearly SOPKARD-Junior (18) program aimed at primary prevention of lifestyle diseases. It was originally addressed to 5th grade students (10–11 years of age) in September 2016 and repeated after 3 years in September 2019. The program included all children from the town of Sopot (about 36,000 inhabitants) with a written informed consent granted by their parents. In September 2016, 164 students participated in the program, 131 (79.9%) of which were present again during the second edition. One hundred twenty students with correct ECG recordings obtained in both editions were included in the study. We excluded 11 participants, 6 of them for heart rhythm disturbances on one of the recordings and 5 for school absence on the day of the examination. None of the subjects had signs of a substantial heart defect or cardiomyopathy on transthoracic echocardiography. All the procedures included in the programme, apart from echocardiography, took place at schools on regular school days between 8 a.m. and 1 p.m. We ensured that the participants refrained from physical activity nor did they take tests within 2 h prior to medical evaluation. On the examination day, the students' anthropometric parameters (height, weight, waist, and hip circumference) and their blood pressure were measured. Subsequently, the participants were transferred one by one to a separate quiet room, where a 12-lead electrocardiogram was performed. Each of the children received a simplified oral information on the scope and technique of examination. They were asked to lay down in supine position while the electrodes were placed on their chest and limbs. The respiratory rate was not imposed. In case the student presented a voluntary breathing pattern (deep, regular breathing), the investigator disturbed their attention with a neutral conversation. After 60 s measured from the onset of spontaneous breathing,

TABLE 1 | Descriptive statistics of the study population presented as mean (SD) for boys and girls separately.

	Total		Boys		Girls	
	M	SD	M	SD	M	SD
HR (bpm)	81.3	12.47	79.2	10.98	83.6	13.64
Δ HR (bpm)*	-7.0	13.04	-3.1	11.67	-11.2	13.20
Height (cm)	148.1	7.97	148.5	8.02	147.7	7.96
Δ height (cm)**	18.1	4.75	20.3	4.12	15.9	4.35
Weight (kg)	39.9	9.83	40.4	10.11	39.4	9.59
Δ weight (kg)	16.8	5.93	17.7	6.81	15.9	4.76
BMI (kg/m ²)	18.0	3.12	18.1	3.22	17.9	3.05
Δ BMI (kg/m ²)	2.4	1.90	2.2	2.08	2.7	1.68
Waist cx (cm)*	64.7	8.75	66.7	9.45	62.8	7.59
Δ Waist cx (cm)	6.2	6.77	5.9	7.04	6.4	6.55
Hip cx (cm)	77.3	8.31	77.5	8.66	77.0	8.02
Δ Hip cx (cm)	12.5	8.21	12.3	8.64	12.6	7.84
WHR**	0.8	0.06	0.9	0.06	0.8	0.05
Δ WHR	-0.0	0.10	-0.0	0.08	-0.0	0.12
SBP (mmHg)	108.7	8.99	107.9	8.65	109.6	9.31
Δ SBP (mmHg)	6.9	10.07	9.0	9.82	4.9	9.99
DBP (mmHg)	64.9	7.43	63.6	7.12	66.2	7.56
Δ DBP (mmHg)	1.8	7.73	3.1	7.90	0.5	7.41
MBP (mmHg)	79.5	7.05	78.4	6.65	80.7	7.31
Δ MBP (mmHg)	3.5	7.15	5.1	7.01	2.0	7.03
TC (mg/dl)	181.0	27.20	183.3	27.73	178.6	26.67
Δ TC (mg/dl)*	-22.7	18.25	-26.6	19.93	-18.6	15.45
TAG (mg/dl)	74.7	33.90	71.2	34.12	78.5	33.59
Δ TAG (mg/dl)	2.2	36.97	3.9	33.09	0.3	40.94
Glc (mg/dl)	89.2	8.40	90.0	8.63	88.4	8.16
Δ Glc (mg/dl)	-0.4	10.86	-0.3	13.64	-0.5	6.95
HDL (mg/dl)	64.1	12.50	64.1	12.96	64.1	12.12
Δ HDL (mg/dl)**	-7.9	8.05	-11.4	7.22	-4.2	7.24
Hgb (g/dl)	13.6	0.68	13.6	0.73	13.5	0.62
Δ Hgb (g/dl)**	0.8	2.21	1.3	2.08	0.2	2.23

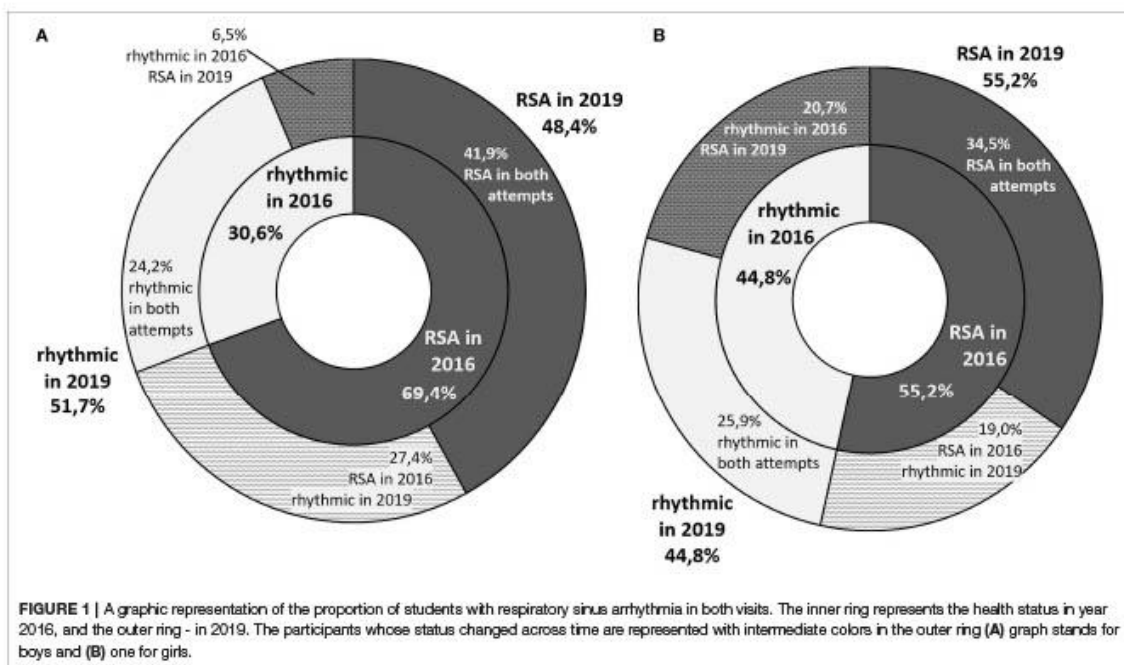
Upper rows stand for initial values of distinct parameters, whereas lower rows present their change throughout the observation period.

HR, heart rate; Δ, change of the parameter throughout the observation period; cx, circumference; WHR, waist/hip ratio; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; MBP, mean blood pressure; TC, total cholesterol; TAG, triglycerides; Glc, fasting glucose; HDL, high density lipoproteins; Hgb, haemoglobin.

*Significant difference between boys and girls ($p < 0.05$).

** $p < 0.001$.

a 10-s piece of ECG was recorded. Mortara Eli 280 instrument was used, with the chart speed of 25 mm/s and a calibration of 10 mm/mV. All tests for each year were performed by one physician, who assessed their technical quality straightaway. In case it was not satisfactory, the ECG was repeated. All files were converted to digital format. For each recording, all the RR intervals were measured after magnifying the image by 200%. We used a digital measuring tool with the accuracy of 0.01 mm from Adobe Acrobat Reader DC software. All measurements were taken by one person. The study design was approved by the local bioethics committee.



Z-scores for height, weight and BMI were calculated according to growth reference values from the OLAF study (19). The following indices were calculated based on the RR measurements:

pvRSA – the difference between the longest and shortest RR interval throughout the recording in ms

RMSSD – the root mean square of differences between successive RR intervals

SDNN – the standard deviation of the RR interval length.

RMSSD and SDNN were corrected for heart rate (RMSSDc and SDNNc) according to the exponential model used by van den Berg et al. (20).

The electrocardiograms were classified into two groups according to their pvRSA level. Recordings with the pvRSA above 160 ms were included in the “RSA” group and the remaining ones were considered rhythmic. In each screening the students were assigned to the RSA or rhythmic group. We then conducted a comparative analysis of anthropometry, laboratory test results and the level of physical activity between participants with RSA at both screenings and their peers who had two rhythmic electrocardiograms recorded.

The statistical analysis was performed in TIBCO Software Inc.’s version 13 of Statistica (2017). We used the Shapiro-Wilk test to determine normal distribution of data. Because of the lack of normal distribution in multiple parameters, the Mann-Whitney *U*-test was used for comparative analysis of groups and the Wilcoxon test was used for related samples. Spearman coefficients were calculated as determinants of correlations between variables.

RESULTS

One hundred twenty students (62 boys and 58 girls) were included in the study. The age of the participants at the time of the first evaluation was 10.7 ± 0.49 years with no significant difference between sexes. The demographic and anthropometric data of the study population were assembled in Table 1.

At the time of first visit 61.7% of the participants (69.4% of boys and 55.2% of girls) were included in the RSA group, while 3 years later it was 51.7% (48.4% of boys and 55.2% of girls). 23.3% of children (27.4% of boys and 19% of girls) initially placed in the RSA group had a rhythmic heart rate on the second examination. An opposite situation (RSA only on the 2nd visit) occurred in 13.3% of the participants (6.5% of boys and 20.7% of girls) (Figure 1).

Quantitative analysis of the RSA indices revealed that the pvRSA, RMSSD and SDNN values measured in 2019 did not differ significantly from their 2016 equivalents. Parameters with heart rate correction (RMSSDc and SDNNc) differed substantially in female students. There were no significant differences regarding RSA indices between boys and girls in either of the two visits (Table 2). We observed significant correlations between all of the analyzed parameters. High degree of correlation was noted for uncorrected values and SDNNc, moderate degree for RMSSDc and low degree for the same measurements taken during both visits (Supplementary Table 3).

The decline in RMSSD throughout the observation period was noted in 52.5% of the participants (59.7% of boys and 44.8% of girls). Despite an increase in RMSSD, its corrected

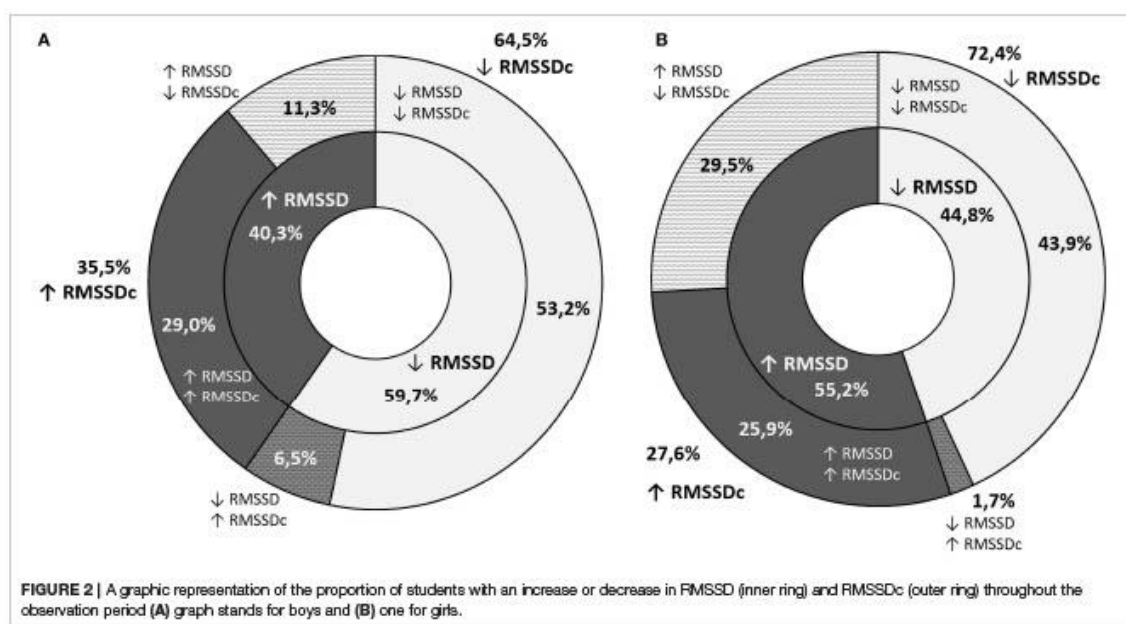
TABLE 2 | RSA indices at both visits.

	2016		2019		p^a	2016 boys		2019 boys		p^a	2016 girls		2019 girls		p^a
	M	SD	M	SD		M	SD	M	SD		M	SD	M	SD	
pvRSA	198.5	93.0	191.9	107.7		202.7	86.8	199.1	123.0		189.9	99.82	184.2	88.94	
RMSSD	61.1	35.5	64.3	43.3		64.4	35.4	67.5	50.3		57.6	35.82	60.8	34.48	
SDNN	63.3	32.6	63.2	38.9		65.1	29.1	66.0	46.1		61.3	36.12	60.2	29.48	
RMSSDc	115.1	56.3	95.6	53.0	**	112.1	46.5	103.4	60.2		118.2	65.39	87.3	43.01	**
SDNNc	43.4	30.0	51.0	39.6	*	46.5	29.9	52.7	46.0		40.2	30.15	49.1	31.75	*

^aResults of the Wilcoxon's test for all students in year.

*Significant difference between samples ($p < 0.05$).

** $p < 0.001$.



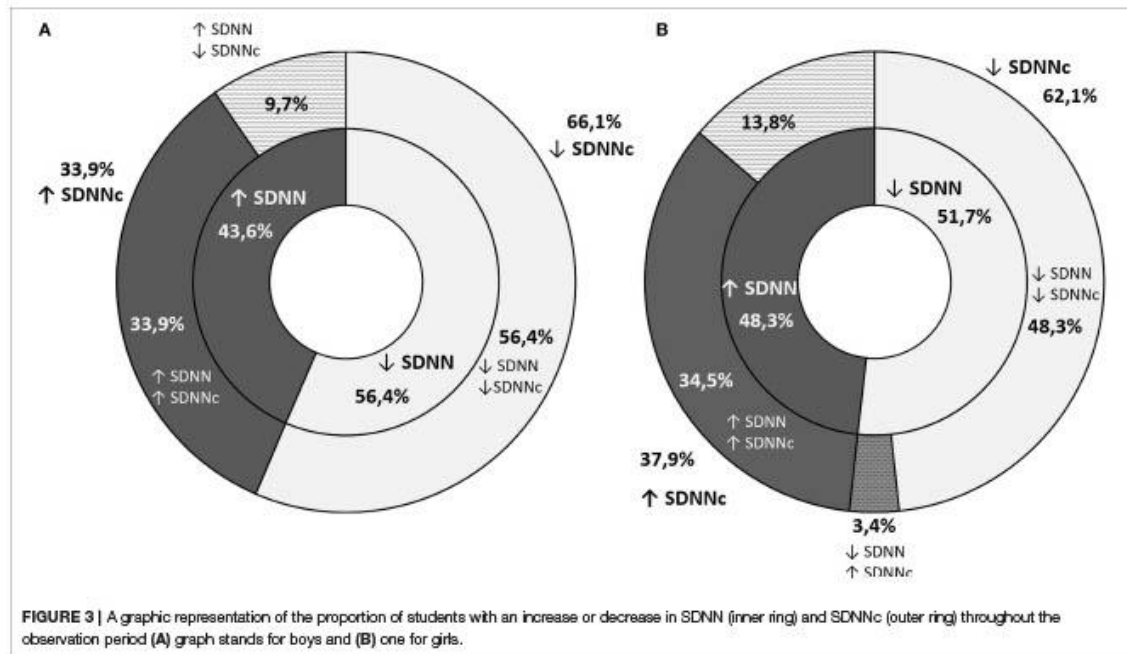
equivalent was lower after 3 years in 11.3% of boys and 29.5% of girls (Figure 2). In these cases, greater RMSSD was a result of a significantly lower heart rate in the second screening. The opposite situation was noted in a smaller number of cases (4.2%: 6.0% of boys and 1.7% of girls). Changes in the SDNN across time were similar with a smaller discrepancy between boys and girls (Figure 3).

The students with RSA diagnosed at both visits had significantly lower heart rate and systolic blood pressure compared to those with two rhythmic electrocardiograms. An analysis of subjects with an increase or decrease in RSA indices proved no significant differences in terms of their initial anthropometry, blood pressure and lab test results or their change across time. Students who experienced a decline in the uncorrected RSA markers (pvRSA, RMSSD, SDNN) were characterized by a smaller HR drop compared to the remaining subjects, however no statistically significant differences in the

initial HR were observed. The correction of RMSSD and SDNN for heart rate removed the above-mentioned pattern, proving no additional discrepancy between the analyzed subgroups (Figure 4).

DISCUSSION

Our study highlights some important matters in the field of respiratory sinus arrhythmia in children. The first issue is the absence of a precise, quantitative definition of RSA in literature. The discussed phenomenon is mainly described as a continuous variable with no cut-off points. Even though such an approach appears reasonable in the physiological context (RSA as a marker of parasympathetic activity), it impedes communication between specialists who are not familiar with the topic of HRV. In our study, we applied the general criterion of arrhythmia (pvRSA > 160 ms),



which divided the population into two subgroups efficiently, avoiding complicated calculations. In our opinion, this was an appropriate method for the present study, however in younger children with a higher heart rate, it would not be applicable.

Another important issue is the well-known relation between HR and its variability (6, 21). The increase of HRV accompanying the HR drop is due to mathematical and physiological factors (both phenomena remain under the control of the parasympathetic nervous system) (22). However, some factors have been reported to affect HR and HRV independently. One of them is age (20). In our study, we observed a decline in HR in the 3-year follow-up period, which is consistent with commonly used reference values (23, 24). Despite the significant HR drop, RSA indices did not change substantially – and decreased effectively when corrected for HR. According to recent publications, standardization of HRV based on momentary HR is particularly important in children, since their heart rate is not stable across time as compared with adults (5). The gradual decline in RMSSDc and SDNNc in the pediatric population was reported by other authors (5, 20). On the other hand, Silveti et al. (25), who analyzed children's HRV in the form of rough variables, reported their increase in the first 10 years of life followed by a steady decline till adulthood. In our study, we presented both corrected and uncorrected values to provide a complete picture of the RSA trajectory in the population. We assume that standardization of HRV in children is useful, especially when comparing subjects from different age groups.

There are multiple studies on the influence of other factors on RSA in various age groups. Not only do HR and age affect it, genetic predisposition greatly influences the degree of RSA as well (26, 27). Other variables are less impactful, but reports on a possible link between lifestyle diseases and RSA impairment appear to be promising. So far, results of these studies are inconclusive: Tascilar reported reduced HVR in children with obesity as compared to their age-matched controls (13), Quilliot noticed no significant difference in terms of BMI, but confirmed the negative influence of insulin resistance and age on HRV (28), Rabbia attributed the discrepancy in the degree of RSA among pediatric patients with excessive body mass to the duration of obesity (29). Pal noticed a significant inverse correlation between RSA in young pre-hypertensives and their cardiovascular risk (12), whereas in the African-PREDICT study (30) HRV indices were not affected by elevated systolic blood pressure. These contrary findings might be the result of differences in group assortment or applied methodology (length of the recording, analyzed variables and correction for HR). Holter monitors and wearable devices, which provide detailed information on heart's activity throughout a long period of time, can be useful in the thorough analysis of the RSA pattern. However, long ECG recordings are affected by multiple factors, such as level of physical activity, sleep quality, nutrition and psychological stressors on the day of examination, which renders their standardization more difficult (31). Considering that, studies on RSA in children should be revised with caution. The current study did not confirm the hypothesized association between indices of adiposity and a sedentary lifestyle with RSA

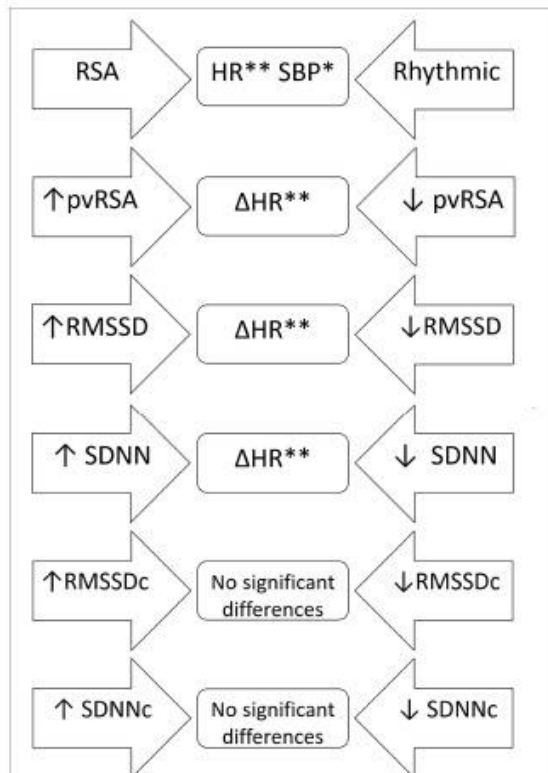


FIGURE 4 | A scheme of comparative analysis of independent samples regarding anthropometric and laboratory variables as well as their changes across time in relation to the trajectory of various RSA indices. The arrow-shaped fields represent compared subgroups; variables, for whom the differences were statistically significant were listed in the middle part. RSA, students with respiratory sinus arrhythmia at both visits; Rhythmic, students with rhythmic heart rate on both electrocardiograms; ↑, increase in a distinct variable across time; ↓, decrease in a distinct variable across time; Δ, change of the parameter throughout the observation period. * $p < 0.05$; ** $p < 0.001$.

based on short ECG recordings in early adolescence. Neither an increase or decrease in RSA markers was indicative of changes in anthropometric and laboratory variables. An interesting phenomenon observed in our study is the sex-related difference in the change of RMSSD. According to current knowledge, the impact of sex on RSA is minimal with its values slightly higher in women since early adulthood (20). Our study is in line with the findings of Gasior (5), who reported differences between boys and girls regarding RMSSD and SDNN, but not their corrected equivalents. Despite the fact that none of the variables (corrected or uncorrected) differed between sexes, more girls experienced a decline in HR than boys (Figure 5) and their HR at the 2nd visit was significantly lower ($p < 0.001$) than the initial one. The above-mentioned difference might be attributed to a different maturation pattern in boys and girls and can be subject to further evaluation.

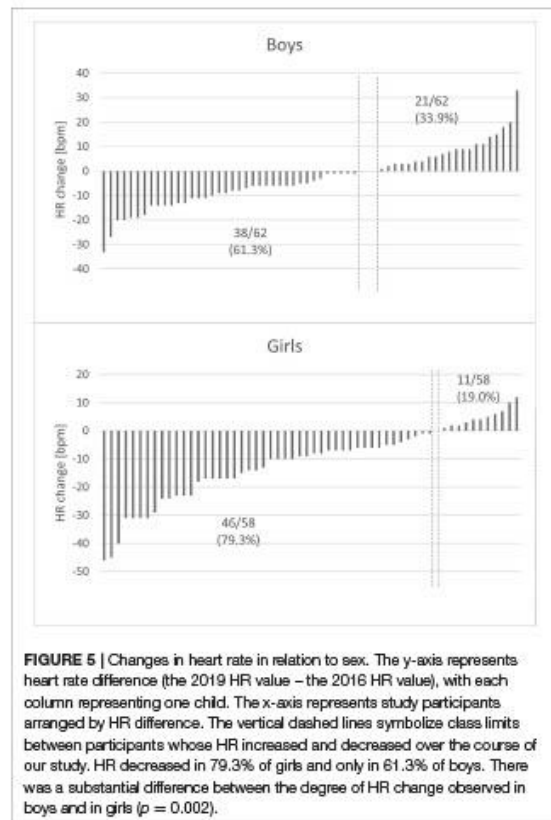


FIGURE 5 | Changes in heart rate in relation to sex. The y-axis represents heart rate difference (the 2019 HR value – the 2016 HR value), with each column representing one child. The x-axis represents study participants arranged by HR difference. The vertical dashed lines symbolize class limits between participants whose HR increased and decreased over the course of our study. HR decreased in 79.3% of girls and only in 61.3% of boys. There was a substantial difference between the degree of HR change observed in boys and in girls ($p = 0.002$).

In conclusion, respiratory sinus arrhythmia in early adolescents is a changeable phenomenon. Its presence is highly dependent on momentary heart rate and probably situational. The age-related decrease of high frequency HRV in children aged 10–13 is partly concealed by their decreasing heart rate. Standardization of HRV indices in this group is though recommended to prevent contradictory results of future studies. RSA measurement on a 10-s electrocardiogram and its change throughout a 3-year observation period does not assess predisposition to non-communicable diseases in pre-adolescents adequately. Possibly, increasing frequency of the examinations could provide more coherent information and determine the high-risk group.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

The raw data supporting the conclusions of this article will be made available by the authors, without undue reservation.

ETHICS STATEMENT

The studies involving human participants were reviewed and approved by Independent Bioethics Committee for

Scientific Research at Medical University of Gdańsk. Written informed consent to participate in this study was provided by the participants' legal guardian/next of kin.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Material preparation, data collection, and analysis were performed by PL. The first draft of the manuscript was written by PL and revised by RS. All authors contributed to the study conception and design, read and approved the final manuscript.

REFERENCES

- Fumihiko YJH. Respiratory sinus arrhythmia*: why does the heartbeat synchronize with respiratory rhythm? *Chest*. (2004) 125:683–90. doi: 10.1378/chest.125.2.683
- Hayano J, Yasuma F. Hypothesis respiratory sinus arrhythmia is an intrinsic resting function of cardiopulmonary system. *Cardiovasc Res*. (2003) 58:1–9. doi: 10.1016/S0008-6363(02)00851-9
- Berntson GG, Cacioppo JT, Quigley KS. Respiratory sinus arrhythmia: autonomic origins, physiological mechanisms, and psychophysiological implications. *Psychophysiology*. (1993) 30:183–96. doi: 10.1111/j.1469-8986.1993.tb01731.x
- Beckers F, Verheyden B, Aubert AE. Aging and nonlinear heart rate control in a healthy population. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. (2006) 290:2560–70. doi: 10.1152/ajpheart.00903.2005
- Gasior JS, Sacha J, Jeleń PJ, Pawłowski M, Werner B, Dabrowski MJ. Interaction between heart rate variability and heart rate in pediatric population. *Front Physiol*. (2015) 6:1–10. doi: 10.3389/fphys.2015.00385
- Monfredi O, Lyashkov AE, Johnsen AB, Inada S, Schneider H, Wang R, et al. Biophysical characterization of the underappreciated and important relationship between heart rate variability and heart rate. *Hypertension*. (2014) 64:1334–43. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03782
- Sacha J. Why should one normalize heart rate variability with respect to average heart rate. *Front Physiol*. (2013) 4:1–2. doi: 10.3389/fphys.2013.00306
- Lucini D, Tosi F, Malacarne M, Pagani M, de Giacomo G, Respizzi S. Altered cardiovascular autonomic regulation in overweight children engaged in regular physical activity. *Heart*. (2015) 99:376–81. doi: 10.1136/heartjnl-2012-302616
- Gishti O, Gaillard R, Durmus B, Abrahamse M, Van Der Beek EM, Hofman A, et al. BMI, total and abdominal fat distribution, and cardiovascular risk factors in school-age children. *Pediatr Res*. (2015) 77:710–8. doi: 10.1038/pr.2015.29
- Cho YH, Craig ME, Jopling T, Chan A, Donaghue KC. Higher body mass index predicts cardiac autonomic dysfunction: a longitudinal study in adolescent type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. (2018) 19:794–800. doi: 10.1111/pedi.12642
- Xie GL, Wang JH, Zhou Y, Xu H, Sun JH, Yang SR. Association of high blood pressure with heart rate variability in children. *Iran J Pediatr*. (2013) 23:37–44.
- Pal GK, Adithan C, Ananthanarayanan PH, Pal B, Nanda N, Thiyagarajan D, et al. Association of sympathovagal imbalance with cardiovascular risks in young prehypertensives. *Am J Cardiol*. (2013) 112:1757–62. doi: 10.1016/j.amjcard.2013.07.040
- Taşçılar ME, Yokuşoğlu M, Boyraz M, Baysan O, Köz C, Dündaröz R. Cardiac autonomic functions in obese children - original article. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. (2011) 3:60–4. doi: 10.4274/jcrpe.v3i2.13
- Li H-R, Lu T-M, Cheng H-M, Lu D-Y, Chiou C-W, Chuang S-Y, et al. Additive value of heart rate variability in predicting obstructive coronary artery disease beyond framingham risk. *Circ J*. (2016) 80:494–501. doi: 10.1253/circj.CJ-15-0588

FUNDING

Publication of the article was supported by the project POWR.03.05.00-00-z082/18 co-financed by the European Union through the European Social Fund under the Operational Programme Knowledge Education Development 2014-2020.

SUPPLEMENTARY MATERIAL

The Supplementary Material for this article can be found online at: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcvm.2021.643846/full#supplementary-material>

- Mazurak N, Sauer H, Weimer K, Dammann D, Zipfel S, Horing B, et al. Effect of a weight reduction program on baseline and stress-induced heart rate variability in children with obesity. *Obesity*. (2016) 24:439–45. doi: 10.1002/oby.21355
- Cornelissen VA, Vanhaecke J, Aubert AE, Fagard RH. Heart rate variability after heart transplantation: a 10-year longitudinal follow-up study. *J Cardiol*. (2012) 59:220–4. doi: 10.1016/j.jcc.2011.12.002
- Huikuri HV, Stein PK. Heart rate variability in risk stratification of cardiac patients. *Prog Cardiovasc Dis*. (2013) 56:153–9. doi: 10.1016/j.pcad.2013.07.003
- Suligowska K, Czarniak B, Krawczyk M, Szczeniński B, Król E, Kusiak A, et al. An assessment of health status and health behaviours in adolescents: main points and methods of the SOPKARD-Junior programme. *Arch Med Sci*. (2018) 14:38–51. doi: 10.5114/aoms.2016.63742
- Gurzkowska B, Napieralska E, Litwin M, Olaf B. Siatki centylowe wysokości, masy ciała i wskaźnika masy ciała dzieci i młodzieży w Polsce – wyniki badania OLAf. *Stand Med*. (2010) 7:690–700.
- van den Berg ME, Rijnbeek PR, Niemeijer MN, Hofman A, Herpen G van, Bots ML, et al. Normal values of corrected heart-rate variability in 10-second electrocardiograms for all ages. *Front Physiol*. (2018) 9:1–9. doi: 10.3389/fphys.2018.00424
- de Geus EJC, Gianaros PJ, Brindle RC, Jennings JR, Berntson GG. Should heart rate variability be “corrected” for heart rate? Biological, quantitative, and interpretive considerations. *Psychophysiology*. (2019) 56:1–26. doi: 10.1111/psyp.13287
- Sacha J. Interaction between heart rate and heart rate variability. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. (2014) 19:207–16. doi: 10.1111/anec.12148
- Heming S, Thompson M, Stevens R, Heneghan C, Plüddemann A, Maconochie I, et al. Normal ranges of heart rate and respiratory rate in children from birth to 18 years of age - supplementary webappendix. *Lancet*. (2011) 6736:1011–8. doi: 10.1016/S0140-6736(10)62226-X
- Rijnbeek PR, Witsenburg M, Schrama E, Hess J, Kors JA. New normal limits for the paediatric electrocardiogram. *Eur Heart J*. (2001) 22:702–11. doi: 10.1053/euhj.2000.2399
- Silvetti MS, Drago F, Ragonese P. Heart rate variability in healthy children and adolescents is partially related to age and gender. *Int J Cardiol*. (2001) 81:169–74. doi: 10.1016/S0167-5273(01)00537-X
- De Geus EJC, Kupper N, Boomsma DI, Snieder H. Bivariate genetic modeling of cardiovascular stress reactivity: does stress uncover genetic variance? *Psychosom Med*. (2007) 69:356–64. doi: 10.1097/PSY.0b013e318049cc2d
- Neijts M, Van Lien R, Kupper N, Boomsma D, Willemsen G, de Geus EJC. Heritability of cardiac vagal control in 24-h heart rate variability recordings: influence of ceiling effects at low heart rates. *Psychophysiology*. (2014) 51:1023–36. doi: 10.1111/psyp.12246
- Quilliot D, Flückiger L, Zannad F, Drouin B, Ziegler O. Impaired autonomic control of heart rate and blood pressure in obesity: role of age and of insulin-resistance. *Clin Auton Res*. (2001) 11:79–86. doi: 10.1007/BF02322050

29. Rabbia F, Silke B, Conterno A, Grosso T, De Vito B, Rabbone I, et al. Assessment of cardiac autonomic modulation during adolescent obesity. *Obes Res.* (2003) 11:541–8. doi: 10.1038/oby.2003.76
30. Köchli S, Schutte AE, Kruger R. Adiposity and physical activity are related to heart rate variability: the African-PREDICT study. *Eur J Clin Invest.* (2020) 50:1–10. doi: 10.1111/eci.13330
31. Dobbs WC, Fedewa M V, MacDonald H V, Holmes CJ, Cicone ZS, Plews DJ, et al. The accuracy of acquiring heart rate variability from portable devices: a systematic review and meta-analysis. *Sport Med.* (2019) 49:417–35. doi: 10.1007/s40279-019-01061-5

Conflict of Interest: The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Copyright © 2021 Lubocka and Sabiniewicz. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.