

심박동수 변이검사의 신뢰성에 영향을 미치는 최소 측정시간

최원준^{1,2}, 이병채³, 정기삼³, 이용재¹

¹연세대학교 의과대학 가정의학교실, ²연세대학교 대학원 의학과, ³용인송담대학교 의료정보학과

Minimum Measurement Time Affecting the Reliability of the Heart Rate Variability Analysis

Won-Jun Choi^{1,2}, Byung-Chae Lee³, Kee-Sam Jeong³, Yong-Jae Lee¹

¹Department of Family Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

²Department of Medicine, Graduate School, Yonsei University, Seoul, Korea

³Department of Medical Information System, Yongin Songdam College, Yongin, Korea

Background: Heart rate variability (HRV) test is widely used for measurement of autonomic nerve system. Although the standard measurement time for short-term HRV analysis is regarded as 5 minutes, it could be varied depending on the clinical situation. Thus, we examined that the valid minimum measurement time for HRV through comparison of HRV among 10 segments per 30 seconds from 30 seconds to 300 seconds.

Methods: The study included 1,457 adult participants who visited the health promotion center in Seoul, Korea from the March 2009 to December 2012. The variables of the time domain and frequency domain analysis of HRV among 10 segments from 30 seconds to 300 seconds were compared using one-way ANOVA test with post-hoc analysis.

Results: Compared with 5-minute (300 seconds) HRV, the components of HRV measurement were statistically equal in condition with 180 seconds for standard deviation of all normal-to-normal interval (SDNN), 270 seconds for NN50, 180 seconds for total power, 180 seconds for low frequency power in normalized units (LFn), and 180 seconds for high frequency power in normalized units (HF_n), respectively.

Conclusions: Our results suggest that the minimum duration of HRV measurement might be more or than 180 seconds.

Korean J Health Promot 2017;17(4):269-274

Keywords: Heart rate variability, Autonomic nervous system, Measures

서 론

자율신경계(autonomic nerve system)는 외부 변화에 대응하는 불수의적인 인체의 반응을 조절하는 대표적인 시스템으로서, 교감신경과 부교감신경의 연속적인 상호작용을 통해 항상성을 유지한다. 심박동수 변이검사(heart rate vari-

ability, HRV)는 자율신경계의 기능을 평가할 수 있는 비침습적이며 보편적인 검사이다. 심박동수 변이란 시간에 따른 심박동의 주기적인 변화이며, 순간적인 심장 박동 사이 시간 간격 변화를 물리적으로 정량화한 것이 심박동수 변이검사이다. 인체의 항상성은 특정한 기준을 유지하는 형태가 아닌, 인체의 내, 외부 변화에 역동적으로 대응하며 유지되고 있다. 심박동수는 인체 내외적 변화에 대응하여 역동적으로 변해야 하므로 건강한 사람일수록 심박동수의 변동 범위가 크고 불규칙하다. 따라서 심박동수의 변동 범위가 감소되었다는 것은 인체의 항상성을 유지하는 기전이 다양한 이유로 저하되었음을 의미한다고 해석할 수 있다. 최근 연구에 의하면, 심박동수 변이의 감소는 고혈압,

■ Received: October 21, 2017 ■ Accepted: December 6, 2017

■ Corresponding author: **Yong-Jae Lee, MD, MPH, PhD**
Department of Family Medicine, Gangnam Severance Hospital,
Yonsei University College of Medicine, 211 Eonju-ro, Gangnam-gu,
Seoul 06273, Korea
Tel: +82-2-2019-2630, Fax: +82-2-3462-8209
E-mail: ukyjhome@yuhs.ac

비만, 당뇨병, 이상지질혈증 등 심혈관 위험인자들과 관련되어 있으며, 심혈관질환 사망의 독립적인 위험인자로 알려져 있고,¹⁾ 심혈관질환 외에도 간경화, 신생아 패혈증과도 연관되어 있다.^{2,3)} 심박동수 변이검사는 이러한 심박동수 변동의 변이를 임상에서 가장 효율적으로 측정할 수 있는 측정방법으로서 활용되고 있다.

1996년 유럽 심장학회(European Society of Cardiology)와 북미 심장전기진단학회(Northern American Society of Pacing and Electrophysiology)의 태스크 포스팀에서는 심박동수 변이검사의 측정시간을 장시간 분석(long-term HRV analysis)의 경우 24시간, 단시간 분석(short-term HRV analysis)의 경우 5분 측정을 권고하고 있다.^{4,7)} 최근 모바일(mobile), 웨어러블 장비(wearable device), 사물인터넷(internet of thing)의 발달로 손쉽게 심전도, 광용적맥파(photoplethysmogram)를 물리학적으로 처리하여 심박동수 변이검사 분석에 필요한 신호를 획득할 수 있게 되었다. 그러나 대다수의 장비들이 1분 내외의 짧은 측정시간을 제공해 주고 있기 때문에, 신뢰성 있는 심박동수 변이검사의 최소 측정시간의 검증이 필요하다.

따라서, 이 연구의 목적은 유럽 심장학회와 북미 심장전기진단학회 태스크 포스팀에서 권고하는 심박동수 변이검사 최소 권고시간인 5분(300초) 측정지표들과 5분 이하의 짧은 구간에서 측정된 지표들을 비교하여 신뢰할 수 있는 심박동수 변이검사의 최소 측정시간에 대해 평가하고자 하는 데 있다.

방 법

1. 연구 대상

이 연구는 2009년 3월부터 2012년 12월까지 서울지역 일개 대학병원의 건강증진센터에 내원한 환자들을 대상으로 시행하였다. 총 1,714명 중 갑상선 질환자, 심전도에서 부정맥이 관찰되거나 부정맥의 과거력이 있는 자, 인공 심박동기 삽입술을 받은 사람을 제외한 남자 646명, 여자 811명의 총 1,457명을 분석하였다. 심박동수 변이검사는 공복상태에서 의자에 착석한 자세에서 안정을 취한 후 심박동수 변이검사 분석기기(SA-3000P Medcore; Medcore, Seoul, Korea)를 이용해서 30초, 60초, 90초, 120초, 150초, 180초, 210초, 240초, 270초, 300초(5분) 총 10개의 분절로 구분하여 측정하였다.

2. 측정방법

심박동수 변이검사는 크게 시간영역 분석(time domain

analysis)과 주파수영역 분석(frequency domain analysis)으로 구분할 수 있다. 시간영역 분석에는 mean heart rate (mHR), standard deviation of normal-to-normal interval (SDNN), root mean square differences of successive R-R intervals (RMSSD) 등이 있다. SDNN은 시간 범위 변수에서 전체 R-R 간격의 표준편차로서 주파수 범위변수의 total power와 수학적으로 비슷한 의미를 지닌다. RMSSD는 R-R 간격의 차이의 제곱합의 평균에 square root를 한 값이고, NN50 count divided by the total number of all NN interval (pNN50)은 인접한 R-R 간격의 차이가 50 ms을 초과하는 R-R 간격(NN50)의 개수가 전체 R-R 간격의 개수 중 몇 %인지를 의미한다.

R-R 간격으로부터 계산된 순간적인 심박동수를 Fourier가 제시한 방법(Fourier transformation)으로 전환하면, 다양한 주파수 영역의 값으로 분리되고 각 주파수 영역에서의 강도(power)를 구할 수 있다. 주파수 영역 분석에는 고주파(high frequency, HF)와 저주파(low frequency, LF) 등이 있다. 들숨과 날숨의 주기가 평균적으로 2.5-6.7초에 한 번씩(0.15-0.4 Hz)이므로 이를 HF라고 하며, 주로 미주신경 즉, 부교감신경의 영향을 받는다.^{4,5,8)} 동맥압에서도 7-20초에서 한번씩 반복되는 주기적 리듬(0.04-0.15 Hz)인 Mayer wave이 존재하는데, 이를 LF라고 한다. 경사발생시험(head-up tilt test)의 기울기와 비례하여 LF%가 증가된 연구에서 발견할 수 있듯이,^{8,9)} LF는 주로 교감신경의 영향을 받는 것으로 알려져 있으며 교감과 부교감신경의 혼합된 활동으로 간주한다. 초저주파(very low frequency는 LF보다 더 낮은 0.033-0.04 Hz 주파수의 리듬으로서, 마찬가지로 교감신경의 영향을 받는 것으로 알려져 있다. 또한 LF/HF 비율은 교감과 부교감신경의 균형 정도를 반영한다.^{6,8)}

3. 통계분석

유럽 심장학회와 북미 심장전기진단학회 태스크 포스팀에서 권고하는 5분(300초) 결과와 30초 간격으로 누적 측정된 9개 구간의 결과가 통계학적으로 유의한 차이가 없는지 확인하기 위해 일원배치분산분석(one-way analysis of variance test)을 시행하였고, Tukey 사후검정을 통해 차이는 구간의 추가로 확인하였다. 통계분석은 SPSS 소프트웨어(ver. 18.0 for Windows; SPSS, Chicago, IL, USA)를 통해 수행하였으며 유의수준은 5% 이하를 통계적으로 유의한 차이가 있는 것으로 하였다.

결 과

이 연구의 분석 대상자는 남자 646명, 여자 811명으로 총

1,457명이었고, 연령별로는 29세 이하(n=282), 30-39세(n=325), 40-49세(n=470), 50-59세(n=267), 60세 이상(n=113)이었다. 성별과 연령대를 고려하였을 때 남자 대상자의 경우 평균 연령은 44.1세였고, 40대 연령이 37.2%로 가장 많았다. 여자의 평균 연령은 39.6세였으며, 40대 연령의 빈도가 28.4%로 가장 많았다. 전체 연구 대상자의 평균 나이는 41.6세였고 40대 연령이 32.3%로 가장 많았다(Table 1).

유럽 심장학회와 북미 심장전기진단학회 태스크 포스팀의 가이드라인에 정의된 주요 시간 영역 분석, 주파수 영역 분석의 변수는 표 2와 같다. 표 3은 5분(300초) 심박동수 변이검사의 결과지표와 30초, 60초, 90초, 120초, 150초, 180초, 210초, 240초, 270초에서 측정된 심박동수 변이검사의 결과지표를 포함하여 총 10개 세그먼트 간의 분산분석을 시행한 결과이다. 이들 간에 차이가 없을 경우 해당하는 변수는 측정시간에 영향 없이 5분(300초) 심박동수 변이검사의 결과와 차이가 없다고 해석하였다. 시간 영역 분석변수에서는 mean R-R interval (mRR), mHR, RMSSD, pNN50, 주파수 영역 분석 변수에서는 LF, LF/ HF 지표가 10개의 분절 사이에 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 통계적으로 유의한 차이가 있는 시간 영역 변수는 SDNN, NN50, 주파수 영역 변수는 HF, total power (TP), LF power in normal-

ized units (LFn), HF power in normalized units (HF_n)였다 (Table 3). 표 4는 통계적으로 유의한 차이가 있는 변수를 대상으로 5분 심박동수 변이검사 결과와 사후검정 결과이다. 시간 영역 변수에서 SDNN 180초, NN50 270초 이상 측정하였을 때 5분 심박동수 변이검사의 결과와 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 주파수 영역 변수에서는 power in very low frequency range (VLF) 210초, HF 60초, TP 180초, LFn 180초, HF_n 180초 이상 측정하였을 때 5분 심박동수 변이검사의 결과와 통계적으로 유의한 차이가 없었다(Table 4). 표 5에서는 5분 심박동수 변이검사의 결과값과 통계적으로 유의한 차이가 없는 의미를 지닌 심박동수 변이검사의 최소 측정시간을 요약하였다(Table 5).

고 찰

자율신경계는 외부 변화에 대응하여 교감신경과 부교감신경의 상호작용을 통해 신체의 내부환경 유지에 필요한 내적 조절기능을 수행하며, 자율신경계의 기능을 평가하는 대표적인 검사로 심박동수 변이검사가 있다. 유럽 심장학회와 북미 심장전기진단학회 태스크 포스팀에서 권장하는 심박동수 변이검사의 최소 측정시간은 5분이지만, 최근 모바일,

Table 1. Age distribution of the study population

Age group, y	Total		Male		Female	
	N	Age	N	Age	N	Age
20-29	282	22.9±3.6	55	26.1±3.5	227	22.0±3.1
30-39	325	34.9±2.7	166	35.0±2.7	159	34.9±2.7
40-49	470	44.8±2.8	240	44.9±2.9	230	44.8±2.8
50-59	267	53.2±2.6	140	53.2±2.6	127	53.3±2.6
60-69	113	66.7±5.9	45	67.7±6.3	68	66.0±5.6
Total	1457	41.6±12.9	646	44.1±10.8	811	39.6±14.0

Values are presented as mean ± standard deviation.

Table 2. Index of heart rate variability

Index	Unit	Definition
Time domain variables		
mRR	ms	Mean R-R interval
mHR	bpm	Mean heart rate
SDNN	ms	Standard deviation of all NN interval
RMSSD	ms	Root mean square differences of successive R-R intervals
NN50	N/A	Number of pairs of adjacent NN intervals differing by more than 50 ms in the entire recording
pNN50	%	NN50 count divided by the total number of all NN interval
Frequency domain variables		
TP	ms ²	Total power
VLF	ms ²	Power in very low frequency range, ≤ 0.04 Hz
LF	ms ²	Power in low frequency range, 0.04-0.15 Hz
HF	ms ²	Power in high frequency range, 0.15-0.4 Hz
LF _n	n.u.	LF power in normalized units LF / (total power - VLF) × 100
HF _n	n.u.	HF power in normalized units HF / (total power - VLF) × 100
LF/HF	N/A	LF (ms ²) / HF (ms ²)

웨어러블 장비, 사물인터넷 등의 발달로 심박동수 변이검사 분석을 보다 짧은 시간에 하고자 하는 시도가 있다. Rickards 등¹⁰⁾은 18명의 대상자를 21회 반복 측정하여 얻은 5분 데이터를 짧은 구간으로 나누어 각각의 분절에 대한 대

상자 간 변동계수(coefficient of variation)와 반복측정에 따른 변동계수를 이용하여 최소 RR 측정시간(the minimum number of R-R intervals)을 구하였다. Salahuddin 등¹¹⁾은 22세에서 36세 사이의 6명으로부터 획득한 24시간 홀터 심전도 데이터를 993개의 분절로 나눈 분석에서 30초 미만의 측정 데이터에서도 5분 심박동수 변이검사의 결과값과 유사하다고 보고하였다. McNamara와 Aboy¹²⁾은 electrocardiography database의 자료들을 이용하여 10초 간격으로 10분까지 총 600개의 분절로 나누어 5분 데이터와 비교하였으며, 평균 심박동수가 재현성이 가장 높았으며, 1분 이하의 측정에서도 5분 데이터와 유사하다고 하였다. Lin 등¹³⁾은 3분과 5분 측정 심박동수 변이검사 지표들의 평균값을 비교하였을 때, 대부분의 지표가 통계적으로 유의하게 차이가 있었다고 하였다. 이에 반해, 심박동수 변이검사의 통계적 유의성을 3분 데이터를 이용해서도 5분 심박동수 변이검사의 결과값과 유사하다고 발표한 선행연구도 있었다.¹⁴⁾ 상기 선행연구에서는 측정 후 0초부터 180초, 60초부터 240초, 120초부터 300초로 각각 3분 단위로 묶은 분절을 이용하여 분석을 시행하였으나, 본 연구에서는 5분 측정값을 30초 간격의 10개 세그먼트로 구분하여 분석을 시행함으로써 각 변수별로 보다 정밀하고 세분화된 비교를 시행할 수 있었다.

10개의 분절을 비교할 때, 시간 영역 변수는 SDNN, NN50, 주파수 영역 변수는 HF, TP, LFn, HFn가 통계적으로 유의한 차이가 있었다. 시간 영역 변수에서 SDNN 180초, NN50 270초 이상 측정하였을 때, 주파수 영역 변수에서 VLF 210초, HF 60초, TP 180초, LFn 180초, HFn 180초

Table 3. Comparison of heart rate variability among 10 segments per 30 seconds from 30 seconds to 300 seconds

	F	P ^a
Time domain variables		
mRR	0.596	0.801
mHR	0.373	0.948
SDNN	31.772	<0.001
RMSSD	0.919	0.507
NN50	168.148	<0.001
pNN50	1.189	0.297
Frequency domain variables		
VLF	149.436	<0.001
LF	0.894	0.530
HF	3.632	<0.001
TP	52.100	<0.001
LFn	25.139	<0.001
HFn	25.139	<0.001
LF/HF	0.189	0.995

Abbreviations: mRR, mean R-R interval; mHR, mean heart rate; SDNN, standard deviation of all NN interval; RMSSD, root mean square differences of successive R-R intervals; NN50, number of pairs of adjacent NN intervals differing by more than 50 ms in the entire recording; pNN50, NN50 count divided by the total number of all NN interval; VLF, very low frequency; LF, low frequency; HF, high frequency; TP, total power, LFn, LF power in normalized units; HFn, HF power in normalized units.

^aP values were calculated using 1-way ANOVA test.

Table 4. Results of post-hoc analysis of ANOVA among 10 segments per 30 seconds from 30 seconds to 300 seconds

	300 s	270 s	240 s	210 s	180 s	150 s	120 s	90 s	60 s	30 s
Time domain variables										
mRR	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
mHR	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
SDNN	1.000 ^a	1.000 ^a	0.996 ^a	0.879 ^a	0.367 ^a	0.048	0.001	<0.001	<0.001	<0.001
RMSSD	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
NN50	1.000 ^a	0.954 ^a	0.003	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
pNN50	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Frequency domain variables										
VLF	1.000 ^a	1.000 ^a	0.993 ^a	0.276 ^a	0.002	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
LF	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
HF	1.000 ^a	1.000 ^a	1.000 ^a	1.000 ^a	1.000 ^a	1.000 ^a	1.000 ^a	0.953 ^a	0.349 ^a	0.003
TP	1.000 ^a	1.000 ^a	1.000 ^a	0.964 ^a	0.224 ^a	0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
LFn	1.000 ^a	1.000 ^a	1.000 ^a	0.761 ^a	0.136 ^a	0.005	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
HFn	1.000 ^a	1.000 ^a	1.000 ^a	0.761 ^a	0.136 ^a	0.005	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
LF/HF	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Abbreviations: mRR, mean R-R interval; mHR, mean heart rate; SDNN, standard deviation of all NN interval; RMSSD, root mean square differences of successive R-R intervals; NN50, number of pairs of adjacent NN intervals differing by more than 50 ms in the entire recording; pNN50, NN50 count divided by the total number of all NN interval; VLF, very low frequency; LF, low frequency; HF, high frequency; TP, total power, LFn, LF power in normalized units; HFn, HF power in normalized units.

Values are presented as P-values by post-hoc Tukey test.

^aP value >0.05 by post-hoc Tukey test.

Table 5. Results of minimum measurement time for heart rate variability

	<i>P</i> ^a	Duration of HRV, sec
Time domain variables		
mRR	0.801	30
mHR	0.948	30
SDNN	0.367	180
RMSSD	0.507	30
NN50	0.954	270
pNN50	0.297	30
Frequency domain variables		
VLF	0.276	210
LF	0.530	30
HF	0.349	60
TP	0.224	180
LFn	0.136	180
HFn	0.136	180
LF/HF	0.995	30

Abbreviations: mRR, mean R-R interval; mHR, mean heart rate; SDNN, standard deviation of all NN interval; RMSSD, root mean square differences of successive R-R intervals; NN50, number of pairs of adjacent NN intervals differing by more than 50 ms in the entire recording; pNN50, NN50 count divided by the total number of all NN interval; VLF, very low frequency; LF, low frequency; HF, high frequency; TP, total power, LFn, LF power in normalized units; HFn, HF power in normalized units.

^a*P* values were calculated using 1-way ANOVA test (mRR, mHR, RMSSD, pNN50, LF, LF/HF) and post-hoc Tukey test (SDNN, NN50, VLF, HF, TP, LFn, HFn).

이상 측정하였을 때 5분 심박동수 변이검사의 결과와 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 이러한 결과를 바탕으로 심박동수 변이검사를 1분으로 단축하여 검사한다고 가정한다면, mRR, mHR, RMSSD, pNN50, LF, HF, LF/HF의 결과는 5분 심박동수 변이검사의 결과값과 동일하게 해석할 수 있으나, 심박동수 변이검사의 해석에서 가장 중요한 TP와 SDNN 등의 지표는 1분 심박동수 변이검사로는 해석에 제한점이 있다. 심박동수 변이검사를 3분 검사로 시행한다고 가정하면, NN50, VLF를 제외한 대부분의 지표가 5분 검사와 유사하다고 해석할 수 있다. 심박동수 변이검사에 대한 선행연구를 고려하였을 때, 심박동수 변이검사의 변수 중 우선적으로 의미 있게 활용되는 변수는 TP, SDNN, LF, HF이다.^{9,11,14} 따라서, 상기 변수들을 모두 포함하는 최소 측정시간을 계산한다면 180초(3분)라고 판단할 수 있다.

이 연구의 제한점은 일개 대학병원 건강증진센터 수검자를 대상으로 한 연구로서 연구 대상자의 대표성에 있어 한계가 있다는 점과 심박동수 변이검사의 항목별 값을 얻는데 있어 1회 측정 결과만으로 통계 분석을 시행하였다는 점을 들 수 있다. 추후 대규모의 연구 대상자를 대상으로 반복 측정을 사용하여 얻은 결과로 연구가 이루어지거나 24시간 심박동수 변이검사와 비교할 수 있다면 보다 신뢰

성 있는 결과를 얻을 수 있을 것이다.

결론적으로, 5분 심박동수 변이검사의 해석에서 중요한 TP, SDNN, LF, HF, LF/HF 등 대부분의 지표와 통계적으로 같다고 할 수 있는 심박동수 변이검사의 최소 측정시간은 3분 이상이다. 따라서, 심박동수 변이검사의 측정시간을 조정해야 할 필요가 있는 경우, 최소 3분 이상을 시행하는 경우에 통계적으로 신뢰할 수 있는 결과를 얻을 수 있을 것으로 사료된다.

요 약

연구배경: 심박동수 변이검사는 자율신경계의 기능을 평가할 수 있는 유용한 검사이다. 유럽 심장학회와 북미 심장전기진단학회 태스크 포스팀에서 권장하는 심박동수 변이검사의 최소 측정시간은 5분(300초)이지만, 최근 모바일, 웨어러블 장비, 사물인터넷 등의 발달로 보다 짧은 시간에 심박동수 변이검사를 분석하고자 하는 시도가 있다. 이 연구의 목적은, 30초부터 300초까지 30초 간격으로 10개 분절의 심박동수 변이검사 결과를 비교하여 유효한 심박동수 변이검사의 최소 측정시간을 알아보는 데 있다.

방법: 2009년 3월부터 2012년 12월까지 서울의 일개 대학병원 건강증진센터를 내원한 수검자 중 연구기준에 해당하는 1,457명을 분석하였다. 5분 검사와 비교하여 30초 간격으로 누적 측정된 심박동수 변이검사의 시간 영역 분석변수와 주파수 영역 변수를 5분 검사와 비교하였고, 이를 위하여 일원배치분산분석 및 사후분석을 시행하였다.

결과: 표준 권고안인 5분 심박동수 변이검사 결과와 비교하였을 때, 통계적으로 유의한 차이가 없는 최소 측정시간은 변수별로 각각 SDNN 180초, NN50 270초, TP, LFn 및 HFn은 180초였다.

결론: 심박동수 변이검사의 최소 측정시간은 180초 이상이 되어야 할 것으로 사료된다.

중심 단어: 심박동수 변이, 자율신경, 측정

REFERENCES

- Lee YJ, Kim MS, Kim BT, Kwak TH, Shim JY, Lee HR. Heart rate variability in metabolic syndrome. J Korean Acad Fam Med 2002;23(12):1432-9.
- Mani AR, Montagnese S, Jackson CD, Jenkins CW, Head IM, Stephens RC, et al. Decreased heart rate variability in patients with cirrhosis relates to the presence and degree of hepatic encephalopathy. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2009;296(2):G330-8.
- Griffin MP, Moorman JR. Toward the early diagnosis of neonatal sepsis and sepsis-like illness using novel heart rate analysis.

- Pediatrics 2001;107(1):97-104.
4. Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, Shannon DC, Barger AC, Cohen RJ. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science* 1981;213(4504):220-2.
 5. Pomeranz B, Macaulay RJ, Caudill MA, Kutz I, Adam D, Gordon D, et al. Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. *Am J Physiol* 1985;248(1 Pt 2):H151-3.
 6. Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S, Rimoldi O, Furlan R, Pizzinelli P, et al. Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. *Circ Res* 1986;59(2):178-93.
 7. Hirsch JA, Bishop B. Respiratory sinus arrhythmia in humans: how breathing pattern modulates heart rate. *Am J Physiol* 1981;241(4):H620-9.
 8. Malliani A, Pagani M, Lombardi F, Cerutti S. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation* 1991;84(2):482-92.
 9. Montano N, Ruscone TG, Porta A, Lombardi F, Pagani M, Malliani A. Power spectrum analysis of heart rate variability to assess the changes in sympathovagal balance during graded orthostatic tilt. *Circulation* 1994;90(4):1826-31.
 10. Rickards CA, Ryan KL, Convertino VA. Characterization of common measures of heart period variability in healthy human subjects: implications for patient monitoring. *J Clin Monit Comput* 2010;24(1):61-70.
 11. Salahuddin L, Jeong MG, Kim D. Ultra short term analysis of heart rate variability using normal sinus rhythm and atrial fibrillation ECG data. *e-Health Networking, Application and Services, 2007 9th International Conference on. Taipei: IEEE; 2007. p.240-3.*
 12. McNames J, Aboy M. Reliability and accuracy of heart rate variability metrics versus ECG segment duration. *Med Biol Eng Comput* 2006;44(9):747-56.
 13. Lin GH, Chang YH, Lin KP. Comparison of heart rate variability measured by ECG in different signal lengths. *J Med Biol Eng* 2005;25(2):67-71.
 14. Lee C, Choi WS, Lee BC, Jeong KS, Cho YJ. Clinical use of heart rate variability by comparison of measurement for 3 and 5 minutes. *Korean J Fam Pract* 2015;5(Suppl 3):S523-8.