

심박변동의 Power Spectrum 분석에 의한 정상 성인의 자율신경기능 평가

연세대학교 의과대학 재활의학교실, 연세 동서의학 연구소
연세대학교 공과대학 전기공학과* 및 연세대학교 의료기기 기술연구소**

전중선 · 전세일 · 조경자 · 진미령 · 김태선
김덕용 · 안 준 · 정기삼* · 신근수** · 이명호*

= Abstract =

Assessment of Autonomic Nervous Function in Young Adults by Power Spectral Analysis of Heart Rate Variability

Joong Son Chon, M.D., Sae Il Chun, M.D., Kyung Ja Cho, M.D.
Mi Ryeong Jin, M.D., Tae Sun Kim, M.D., Deog Young Kim, M.D.
Juhn Ahn, M.D., Kee Sam Jeong, Ph.D*, Kun Soo Shin, Ph.D**,
and Myoung Ho Lee, Ph.D*

Department of Rehabilitation Medicine, Yonsei University College of Medicine
Institute of Traditional Medicine, Yonsei University College of Medicine
**Department of Electrical Engineering, Yonsei University College of Engineering*
***Institute of Medical Instruments Technology, Yonsei University*

The powers of the low-frequency(LF) and high-frequency(HF) components characterizing heart rate variability (HRV) appear to reflect, in their reciprocal relationship, changes in the state of the sympatho-vagal balance occurring during orthostatic stress with head-up tilt.

We studied 24 healthy volunteers (median age, 23.1 years) who were subjected after a rest period to a series of passive head-up tilt steps chosen from the following angles: 0°, 15°, 30°, 45°, 70°, and 90° under the condition of frequency controlled respiration(0.25Hz) in order to get data of the Korean young adults.

During head-up tilt, heart rate and normalized low frequency power(LF_N : 0.05~0.15 Hz) of HRV showed significant increase(p=0.000), but normalized high frequency power(HF_N : 0.2~0.3 Hz) and total power showed progressive decrease(p=0.000, p<0.01 respectively). Male showed significantly higher LF_N and lower HF_N than female at tilt table angle 0°(p<0.01).

Power spectral analysis of HRV appears to be capable of providing a noninvasive quantitative evaluation of graded changes in the state of the sympatho-vagal balance.

Key Words: Heart rate variability(PSA), Sympatho-vagal balance, Head-up tilt, Power spectral analysis(PSA)

서 론

자율신경계는 내장기관과 혈관 및 분비선 등의 활동을 조절함으로써, 외부환경에 대한 체내의 내적 환경과 항상성을 유지하는 중요한 기능을 담당하고 있다²¹. 뇌졸중, 협심증과 같은 뇌혈관 및 심장혈관계 질환이나 당뇨병등과 같은 성인병이 증가하면서, 이들 질환과 자율신경계와의 연관성에 대한 의학적 관심이 높아졌고, 이에 따라서 자율신경계 활동을 정확히 평가할 수 있는 방법의 필요성이 크게 대두되었다. 체위의 변화 또는 등장성 운동 등과 같은 외부의 자극에 따른 심혈관계 척도들의 변화, 적외선 체열촬영을 통한 체표면 온도의 측정, 동위원소를 이용한 위장관의 운동성 평가, 자율신경계 신경전달물질에 대한 혈중 분석, 자율신경의 전기생리학적 검사, 약물에 대한 자율신경계의 반응, 땀의 정량적 측정, 동공 및 음부신경반사에 대한 평가 등 여러 가지 평가방법들이 제시되었다^{1,2,14}. 그러나 대부분의 검사법이 정량화가 어렵고 재현성이 부족하거나 침습적 방법이라는 점에서 임상적용에 많은 제한이 되어 왔다²³.

심장의 박동은 체내의 항상성 유지를 위하여 끊임 없이 변화하는데 심박변동(heart rate variability)은 심박수의 변화를 의미하는 것이 아니라, 심장주기(이를테면 R-R 간격)의 시간적 변동을 측정, 정량화한 것을 말한다⁷. 심장박동은 동방결절(sinoatrial node)에 대한 자율신경계의 조절작용 및 동방결절의 자발적 흥분에 의하여 결정된다^{7,12}. 동방결절에 대하여 교감신경과 부교감신경이 서로 길항적으로 작용하여 심장박동을 조절하게 되므로 심박변동을 분석함으로써 자율신경계의 교감, 부교감신경 간의 균형상태 및 각각의 활동도를 평가할 수 있다^{15,16,33}.

심박변동 분석방법은 신뢰성과 재현성이 높으며 비침습적인 자율신경계 기능평가방법으로서 최근에 활발한 연구가 시도되고 있다^{11,12,30}. 심박변동내에 내재된 신호의 특징을 찾아내어 자율신경계가 심박변동에 미치는 영향을 연구할 수 있는데, 일반적으로 시간영역 분석방법과 주파수영역 분석방법이 주로 사용된다. 시간영역 분석방법은 심박변동에 대한 전반적 특징을 알려주지만 교감 및 부교감신경의 균형상태에 대한 정보는 제한된 반면에, 주파수영역

분석방법은 일정한 주파수 대역내의 상대적 밀도를 측정하는 방법으로, 연속된 R-R 간격의 시간 성분을 주파수 성분으로 분석함으로써 시간에 따라 변하는 신호의 주파수 특성을 보여주며, power spectrum 분석을 통하여 교감신경과 부교감신경의 활동도를 분리할 수 있다^{7,15,23,28}. 즉 power spectrum 상에는 크게 세 개의 정점이 나타나는데, 체온조절 및 renin-angiotensin system과 관련된 0.05 Hz 이하의 초저주파 성분과 중심 주파수 0.1 Hz 주변의 저주파 성분 그리고 0.25 Hz 주변의 고주파 성분이다(Fig. 1)^{4,6,9,10,12,15,23,29}. 이러한 주파수 성분들은 체내외적인 환경변화에 따라 변동하여 체내의 항상성을 유지하며, 이는 심장혈관계에 대한 자율신경계의 활동도를 반영한다. 저주파 성분은 주로 혈압조절과 관련된 압수용체반사(baroreflex)와 관련이 있는 반면, 호흡률과 일치하는 고주파 성분은 심박에 대한 미주신경의 조절작용과 관련이 있어 부교감신경계의 활동도에 대한 지표로서 알려져 있다^{7,12,20,25,31}.

본 연구에서는 24명의 건강한 젊은 성인 남자를 대상으로, 전동경사침대(tilt table)를 이용한 직립부하(orthostatic stress)하에서 주파수영역 분석을 통하여 심박변동에 대한 자율신경계의 영향을 평가하고, 향후 자율신경병변의 조기 진단을 위한 기초자료로서 이용하고자 하였다.

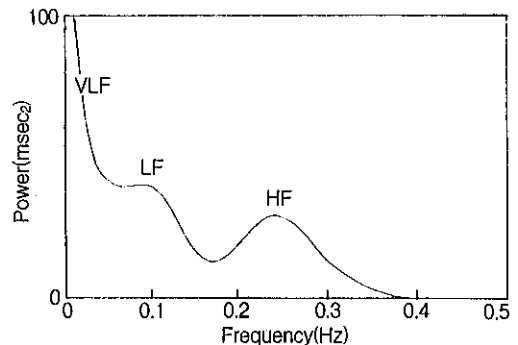


Fig. 1. Three major components of HRV spectrum VLF (very low frequency power: <math>< 0.05\text{ Hz}</math>), LF(low frequency power: $0.05\text{--}0.15\text{ Hz}$), HF(high frequency power: $0.2\text{--}0.3\text{ Hz}$).

대상 및 방법

1) 연구 대상

심장혈관계 또는 자율신경계 질환의 병력이 없고, 자율신경계에 영향을 줄 수 있는 약물을 복용하고 있지 않으며 심전도상 동조율(sinus rhythm)을 가진¹⁸⁾ 건강한 성인 24명을 대상으로 하였다. 남자 12명, 여자 12명이었으며 평균 연령은 각각 22.9세(19~26), 23.2세(22~25)였다. 연구 대상자들은 실험 전날의 음주 및 실험 2시간 전에는 음식물, 카페인 함유된 음료의 섭취 및 흡연을 금하였다.

2) 실험 방법

실험은 외적환경에 의하여 자율신경계가 영향을 받지 않도록 하기 위하여 실험실의 온도는 24°C를 유지하였고 조명이 밝고 조용한 방에서 하루중 일정 시각에 실시하였다¹⁷⁾. 연구 대상자들은 전동경사침대에서 양와위 자세로 10분간의 안정을 취하면서 실험 환경에 적응하도록 하였고, 데이터 수집장치에서 발생하는 소리에 따라 호흡을 분당 15회(0.25 Hz)로 조절하였다^{15,17,31)}. 전동경사침대를 이용하여, 연구대상자를 양와위 자세, 15°, 30°, 45°, 70°, 90° 경사자세로 각각 5분 간격으로 변동시키면서 심전도 신호와 호흡신호를 기록하였다. 심전도신호는 QRS 군을 비교적 크게 기록할 수 있는 Lead II를 사용하였고²⁹⁾, 호흡신호는 열전대를 이용한 센서를 코밑에 부착하여 측정하였다.

3) 신호 처리

신호처리는 심전도 신호를 증폭하여 얻어진 아날

로그신호를 1000 Hz 주파수로 검출하여 디지털 신호로 변환한 뒤, R-R 간격을 검출하게 된다. 심전도상의 P파는 정밀하게 검출하기 어렵기 때문에, P-R 간격이 일정하다고 가정하고 R파를 검출하여 R-R 간격을 측정한다. 이때, 검출시의 오류 및 심실성 부정맥 신호 등의 잡음을 제거하는 과정을 통하여 분당 심박수가 40~120회 범위를 벗어나거나 단계별 구간 평균 R-R 간격의 ±50%를 벗어나는 박동을 오류로 인식하고 이를 전 후의 R-R 간격의 평균값으로 보간(interpolation)하여 대치하였다. 검출된 일련의 R-R 간격을 동일한 시간간격(4 Hz)으로 재배열하고, 자기회귀연산(autoregressive algorithm)을 시행하여 power spectrum을 얻었다(Fig 2,3)^{3,7,12,17)}. 자기회귀연산은 fast Fourier transformation 분석방법에 비하여 spectrum 밀도함수의 해상도가 높으며, 정확하게 spectrum 정점을 찾을 수 있다^{3,7,15)}.

4) 자료 분석

연구대상자는 10분간 누워서 안정을 취하면서 데이터 수집장치의 소리에 따라서 호흡을 조절하고 실험환경에 적응하도록 한 뒤, 각 자세당 5분씩 데이터를 수집하는 30분을 포함하여 총 40분이 소요되었다. 이때 각 자세당 측정된 5분씩의 데이터중 처음 30초씩은 전동경사침대의 각도 조절에 필요한 시간을 고려하여 분석에서 제외되었다.

Power spectrum 밀도는 spectrum폭선의 일정 주파수 범위를 적분한 값으로 나타나며, 단위는 절대값(msec²) 또는 정규화된 상대값(normalized unit, nu)으로 표시된다^{15,16)}.

본 연구에서는 0.2~0.3 Hz 범위의 spectrum 밀도를 고주파 전력(high frequency power), 0.05~0.15 Hz

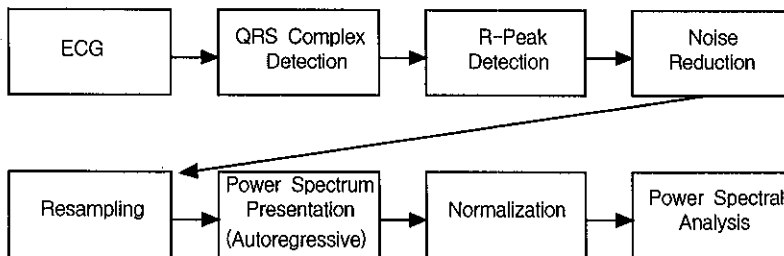


Fig. 2. Diagram for procedure of HRV signal processing.

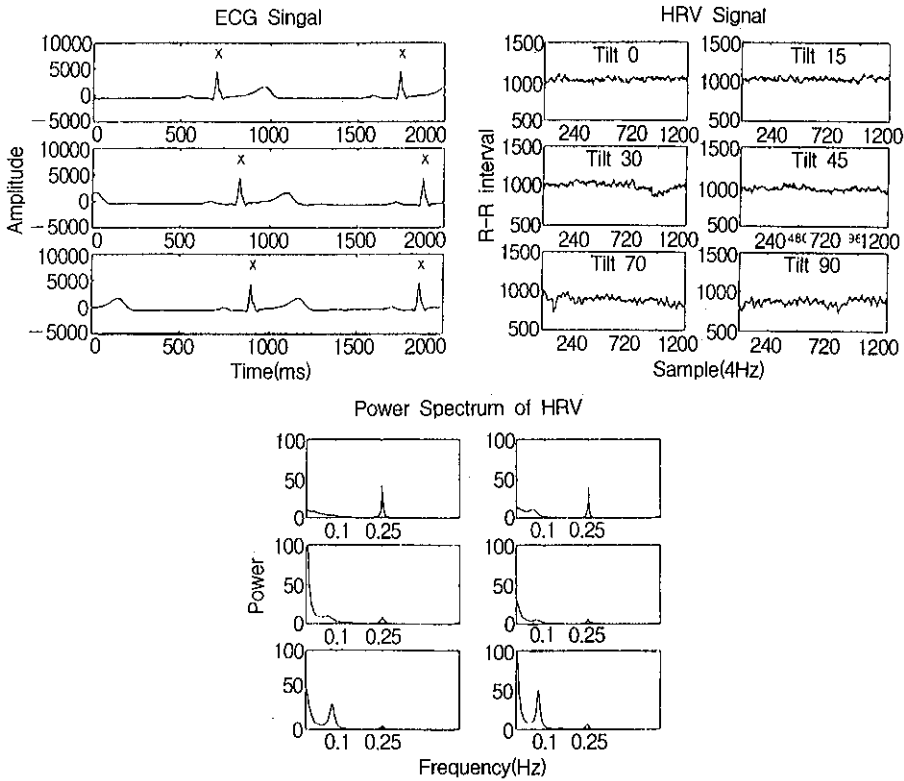


Fig. 3. HRV signal processing.

의 spectrum 밀도를 저주파 전력(low frequency power)으로, 0.05 Hz 이하의 성분을 초저주파 전력(very low frequency power)으로 정의하고, 0.5 Hz 이하의 spectrum 밀도인 총전력(total power)에서 초저주파 전력 성분을 뺀 나머지 값으로 각 주파수 전력성분을 나누어서 정규화(normalization)하였다. 서로 다른 대상자를 비교하거나 동일 대상자 내에서 다른 생리적 환경(전동경사침대의 각도변화 등)에서 주파수 성분들을 비교할 때, 절대값 간에는 편차가 매우 크기 때문에, 이를 정규화함으로써 비교하기 용이하고 또 power spectrum상의 energy가 세 부분의 주파수 영역으로 분산되어 그 크기가 작은 경우에도 교감-부교감신경계의 균형관계를 더욱 확연하게 알 수 있다¹²⁾.

5) 통계 분석

본 연구에서는 남녀간의 차이를 비교하기 위하여 t-test를 분석에 이용하였고, 경사각도에 따른 측정값의 통계적 유의성 비교는 ANOVA를 이용하였다. 또

각 측정값의 선형 특성을 알기 위하여 선형분석을 하였다.

결 과

1) 심박수

심박수는 모든 경사각도에서 여자가 남자에 비하여 증가되어 있었으나 통계적으로 유의한 차이를 보이지는 않았다($p > 0.05$)(Table 1). 전체 대상자의 평균 심박수는 각도가 증가함에 따라 의미있게 증가하였다($p = 0.00$). 회귀분석에서 심박수 = $0.149 \times$ 경사각도 + 68.470의 관계를 보였다($R = 0.456, p = 0.00$).

2) 정규 저주파 전력(Normalized low frequency power)

전동경사침대의 각도가 0°일 때, 정규 저주파 전력은 남자가 0.382 ± 0.09 nu, 여자가 0.232 ± 0.095 nu으로 유의한 차이를 보였으나($p < 0.01$), 경사각도의

Table 1. Changes of Heart Rate during Head-up Tilt

Gender \ Angle	0°	15°	30°	45°	70°	90°
Male	67.1 ± 7.0	66.5 ± 8.5	69.3 ± 10.1	73.1 ± 11.3	79.1 ± 12.2	78.8 ± 11.2
Female	73.1 ± 7.4	72.5 ± 7.0	73.5 ± 6.7	77.3 ± 7.1	82.7 ± 8.4	83.5 ± 8.3
Average	70.1 ± 7.6	69.5 ± 8.2	71.4 ± 8.7	75.2 ± 9.5	80.9 ± 10.4	81.1 ± 9.9

Values are mean ± S.D.(beats/min).

Table 2. Changes of Normalized Low Frequency Power during Head-up Tilt

Gender \ Angle	0°*	15°	30°	45°	70°	90°
Male	0.382 ± 0.094	0.353 ± 0.120	0.443 ± 0.119	0.489 ± 0.107	0.542 ± 0.119	0.565 ± 0.117
Female	0.232 ± 0.095	0.280 ± 0.103	0.348 ± 0.122	0.445 ± 0.124	0.529 ± 0.126	0.518 ± 0.120
Average	0.307 ± 0.120	0.317 ± 0.115	0.395 ± 0.128	0.467 ± 0.115	0.536 ± 0.120	0.541 ± 0.118

Values are mean ± S.D.(nu), *p < 0.01.

Table 3. Changes of Normalized High Frequency Power during Head-up Tilt

Gender \ Angle	0°*	15°	30°	45°	70°	90°
Male	0.417 ± 0.133	0.415 ± 0.156	0.299 ± 0.153	0.240 ± 0.141	0.154 ± 0.101	0.173 ± 0.100
Female	0.592 ± 0.157	0.526 ± 0.132	0.446 ± 0.174	0.317 ± 0.188	0.222 ± 0.168	0.210 ± 0.125
Average	0.504 ± 0.168	0.471 ± 0.153	0.372 ± 0.177	0.278 ± 0.167	0.188 ± 0.140	0.191 ± 0.112

Values are mean ± S.D.(nu), *p < 0.01.

증가에 따른 정규 저주파 전력의 변화는 남녀 간에 유의한 차이를 보이지 않았다(p > 0.05)(Table 2). 전체 대상자의 평균 정규 저주파 전력은 각도가 증가함에 따라 의미있게 증가하였다(p=0.00). 회귀분석에서 정규 저주파 전력=0.003 × 경사각도 + 0.303의 관계를 보였다(R=0.611, p=0.00)(Fig. 4).

3) 정규 고주파 전력(Normalized high frequency power)

경사각도가 0°일 때, 정규 고주파 전력은 남자가 0.417 ± 0.133 nu, 여자가 0.592 ± 0.517 nu으로 통계적으로 유의한 차이를 보였으나(p < 0.01), 경사각도의 증가에 따른 남녀 간의 유의한 차이는 없었다(p > 0.05)(Table 3). 전체 대상자의 평균 정규 고주파 전력은 각도가 증가함에 따라 의미있게 감소하였으며

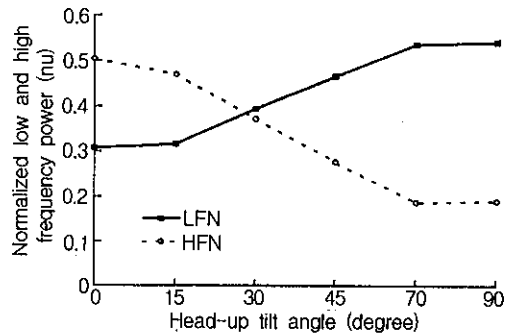


Fig. 4. Changes of normalized low and high frequency power during head-up tilt.

(p=0.00), 정규 고주파 전력= -0.004 × 경사각도 + 0.497의 관계를 보였다(R=0.616, p=0.00)(Fig. 4).

Table 4. Changes of Total Power during Head-up Tilt

Angle \ Gender	0°	15°	30°	45°	70°	90°
Male	537.4±379.0	417.1±277.2	288.9±167.0	204.5±139.6	235.3±165.1	286.1±239.4
Female	460.0±274.2	419.6±330.0	434.2±379.7	313.4±242.4	289.8±191.8	280.7±136.9
Average	498.7±321.4	418.4±298.0	361.6±296.3	259.0±201.3	262.6±177.2	283.4±190.7

Values are mean±S.D.(msec²).

4) 총전력(Total Power)

경사각도에 따른 총전력은 남녀 간에 유의한 차이가 없었다(p>0.05)(Table 4). 전체대상자의 평균 총전력은 경사각도가 증가함에 따라 의미있게 감소하였다(p=0.01). 총전력=-2.469×경사각도+ 450.088의 관계를 보였다(R=0.289, p=0.00).

고 활

정상인은 안정상태에서도 심장의 박동과 박동간의 간격 (R-R 간격)의 미세한 변화가 관찰되는데, 체내의 환경에 대하여 항상성 유지를 위한 인체의 조절 기능을 나타내며 자율신경계가 이에 관여한다. 자율신경계의 활동도는 피검자의 상태나 외부 환경에 따라서 민감하게 변화하므로 정확하고 신뢰성이 있는 평가방법이 중요하다. 최근 교감-부교감 신경의 균형상태 평가가 가능한 심박변동분석에 대한 활발한 연구가 진행중이다.

1987년 Kleiger등¹³⁾은 심근경색 환자에서의 심박변동 감소가 치사율과 관련있다고 보고하였고, 1994년 Stein등²⁸⁾은 심장에 대한 자율신경계의 조절 작용에 이상이 있는 경우, 심실성 부정맥 등에 의한 급사의 가능성이 높으며, 심박변동의 power spectrum 분석시 교감신경성분의 증가 및 부교감성분의 감소현상이 동반되어 있다고 보고하였다.

호흡률과 일치하는 고주파 전력성분은 주로 부교감신경계의 활동도를 반영하는 지표로서 알려져 있으나, 저주파 전력성분은 연구자들간에 의견이 일치하지 않는 상태이다. 부교감신경 차단제인 atropine 투여시 고주파 전력성분 뿐만 아니라 저주파 전력성분도 감소하므로, 저주파 전력성분은 교감 및 부교감신경의 활동도를 반영한다^{4,5,20,24)}는 주장이 있는

반면, 교감신경 절단시 나타나는 저주파 전력성분의 감소는 저주파 전력성분이 주로 교감신경계의 활동도를 반영하기 때문이라는 연구보고도 있다. 저주파 전력성분이 교감 및 부교감신경계의 활동도 모두를 반영한다고 할지라도, 본 연구에서는 전동경사침대를 이용하여 직립부하를 가하는 연구 방법을 통하여 저주파 전력성분중 교감신경계의 활동도를 극대화시키자 하였다.

전동경사침대의 각도가 증가할수록 혈액이 하지 정맥에 울혈되고 정맥혈류량이 감소하게 됨에 따라 20% 내외의 심박출량이 감소하고 혈압은 떨어지게 된다⁸⁾. 이를 보상하기 위하여, 연수내의 심장혈관계 조절중추는 압수용체 반사기전을 통하여, 교감신경계를 항진시키고 길항적으로 부교감신경계의 활동저하를 유발시켜 심박수 및 혈관저항의 증가로 혈압을 상승시킨다^{8,22,27)}. 본 연구에서는 전동경사침대의 각도가 양외위에서 직립 상태로 변화하면서 심박수 및 정규 저주파 전력은 통계적으로 유의하게 증가하였고, 정규 고주파 전력은 의미있게 감소하였다. 또한, 회귀분석상 이들의 변화 양상이 직선적이고 서로 거울상이었다.

호흡은 respiratory sinus arrhythmia 현상을 통하여 심박수에 영향을 끼치며, 고주파 전력은 호흡률에 의존하므로¹²⁾ 규칙적으로 호흡을 하는 경우, 부교감신경계를 항진시켜 고주파 전력값이 커진다고 보고되었다^{15,20,26)}. 본 실험에서는 데이터 수집장치에서 발생하는 신호음을 이용하여, 연구 대상자의 호흡을 분당 15회로 조절하여, 고주파 전력성분의 중심주파수(0.25Hz)와 일치하도록 함으로써, 호흡 주파수에 의존하는 고주파 성분의 활성영역(0.2~0.3Hz)이 저주파 성분의 활성영역(0.05~0.15Hz)과 겹치는 것을 방지할 수 있었다^{12,17,24,25)}.

안정상태에서 여성의 경우, 남성에 비하여 심박수

가 크고 수축기 및 확장기 혈압이 낮다^{6,27)}는 보고뿐만 아니라 성별에 따른 차이가 없다²⁶⁾는 보고도 있다. 본 연구에서는 성별에 따른 유의한 차이를 보이지 않았으나, 다만 양와위 상태에서 남성의 정규 저주파 전력과 여성의 정규 고주파 전력이 통계적으로 의미있게 컸다.

이상으로 젊은 정상성인의 심박변동을 power spectrum 분석하여 자율신경계의 균형상태에 대하여 얻은 자료를 기초로, 대상 연령층을 확대하여 연령별 정상성인의 자료를 수집하여 뇌졸중 및 당뇨병과 같은 자율신경계질환 환자와 비교할 예정이다.

결 론

본 연구에서는 건강한 젊은 성인을 대상으로 power spectrum 분석을 이용하여 자세변동에 따른 심박변동의 주파수 분석자료를 얻었으며, 향후 자율신경 기능장애가 있는 환자에서의 교감신경 및 부교감신경의 활동도 및 그 균형상태 분석을 위한 기초자료로서 유용하게 이용될 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

- 1) 김승현, 김희태, 김주한, 정경천, 김명호: 좌우측 대뇌변동과 heart rate variation을 이용한 자율신경계 기능과의 관계. 대한신경과학회지 1988; 6: 49-54
- 2) 신정민, 전중선, 하경희, 전세일: 교감신경 피부반응의 습성화에 대한 연구. 대한재활의학회지 1991; 15: 40-47
- 3) 염명걸, 김남수: 폐순환계 저주파진동과 전신 순환계 저주파진동과의 역동적 관계, 자기회귀 및 상호스펙트럼을 이용한 분석. 순환기 1995; 25: 653-664
- 4) Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, Shannon DC, Barger AC, Cohen RJ: Power spectral analysis of heart rate fluctuation. Science 1981; 213: 220-222
- 5) Arai Y, Saul JP, Albrecht P, Hartley H, Lilly LS, Cohen RJ, Colucci WS: Modulation of cardiac autonomic activity during and immediately after exercise. Am J Physiol 1989; 256: H132-H141
- 6) Burke JH, Goldberger JJ, Ehler FA, Kruse JT, Parker MA, Kadish AH: Gender differences in heart rate before and after autonomic blockade evidence against an intrinsic gender effect. Am J Med 1996; 100: 537-543
- 7) Cowan MJ: Measurement of heart rate variability. Western J Nursing Res 1995; 17: 32-48

- 8) Hayano J, Taylor JA, Yamada A, Mukai S, Hori R, Asakawa T, Yokoyama K: Continuous assessment of hemodynamic control by complex demodulation of cardiovascular variability. Am J Physiol 1993; 264: H1229-H1238
- 9) Hedman AE, Tahvanainen KU, Hartikainen JEK, Hakumäki MOK: Effect of sympathetic modulation and sympathovagal interaction on heart rate variability in anesthetized dogs. Acta Physiol Scand 1995; 155: 205-214
- 10) Jaffe RS, Fung DL, Behrman KH: Optimal frequency ranges for extracting information on autonomic activity from the heart rate spectrogram. J Auton Nerv Syst 1993; 46: 37-46
- 11) Kamallesh M, Burger AJ, Kumar S, Nesto R: Reproducibility of time and frequency domain analysis of heart rate variability in patients with chronic stable angina. 1995; 18: 1991-1994
- 12) Kamath MV, Fallen EL: Power spectral analysis of heart rate variability, a noninvasive signature of cardiac autonomic function. Crit Rev Biomed Eng 1993; 21: 245-311
- 13) Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT: Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after myocardial infarction. Am J Cardiol 1987; 59: 256-262
- 14) Korpelainen JT, Sotaniemi KA, Suominen K, Tolonen U, Myllylä VV: Cardiovascular autonomic reflexes in brain infarction. Stroke 1994; 25: 787-792
- 15) Malliani A, Lombardi F, Pagani M: Power spectral analysis of heart rate variability, a tool to explore neural regulatory mechanisms. Br Heart J 1994; 71: 1-2
- 16) Montano N, Ruscone TG, Porta A, Lombardi F, Pagani M, Malliani A: Power spectral analysis of heart rate variability to assess the changes in sympathovagal balance during graded orthostatic tilt. Circulation 1994; 90: 1826-1831
- 17) Mukai S, Hayano J: Heart rate and blood pressure variabilities during graded head-up tilt. J Appl Physiol 1995; 78: 212-216
- 18) Murakawa Y, Ajiki K, Usui M, Yamashita T, Oikawa N, Inoue H: Parasympathetic activity is a major modulator of the circadian variability of heart rate in healthy subjects and in patients with coronary artery disease of diabetes mellitus. Am Heart J 1993; 126: 108-114
- 19) Murata K, Landrigan PJ, Araki S: Effects of age, heart rate, gender, tobacco and alcohol ingestion on R-R

- interval variability in human ECG. *J Auton Nerv Syst* 1992; 37: 199-206
- 20) Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S, Rimoldi O, Furlan R: Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variability as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. *Cir Res* 1986; 59: 178-193
 - 21) Parati G, Saul PS, Rienzo MD, Mancica G: Power spectral analysis of blood pressure and heart rate variability in evaluating cardiovascular regulation. *Hypertension* 1995; 25: 1276-1286
 - 22) Piccirillo G, Fimognari FL, Munizzi MR, Bucca C, Cacciafest M, Marigliano V: Age-dependent influence on heart rate variability in salt-sensitive hypertensive subjects. *J Am Geriatr Soc* 1996; 44: 530-538
 - 23) Pieper SJ, Hammill SC: Heart rate variability technique and investigated applications in cardiovascular medicine. *Mayo Clin Proc* 1995; 70: 955-964
 - 24) Pomeranz B, Macaulay RJB, Caudill MA, Kutz I, Adam D, Gordon D, Kilborn KM: Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. *Am J Physiol* 1985; 248: H151-H153
 - 25) Rollins MD, Jenkins JG, Carson DJ, McClure BG, Mitchell RH, Imam SZ: Power spectral analysis of the electrocardiogram in diabetic children. *Diabetologia* 1992; 35: 452-455
 - 26) Ryan SM, Goldberger AL, Pincus SM, Mietus J, Lipsitz LA: Gender and age related differences in heart rate dynamics, are women more complex than men? *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 1700-1707
 - 27) Schondorf R, Low PA: Gender related differences in the cardiovascular responses to upright tilt in normal subjects. *Clin Auton Res* 1992; 2: 183-187
 - 28) Stein PK, Bosner MS, Kleiger RE, Conger BM: Heart rate variability, a measure of cardiac autonomic tone. *Am Heart J* 1994; 127: 1376-1381
 - 29) Takalo R, Korhonen I, Turjanmaa V, Majahalm S, Tuomisto M, Uusitalo A: Short-term variability of blood pressure and heart rate in borderline and mildly hypertensive subjects. *Hypertension* 1994; 23: 18-24
 - 30) Vardas P, Kochiadakis G, Orfanakis A, Kalaitzakis M, Manios E: Intraindividual reproducibility of heart rate variability before and during postural tilt in patients with syncope of unknown origin. *Pace* 1994; 17: 2207-2210
 - 31) Vybiral T, Bryg RJ, Maddens ME, Boden WE: Effect of passive tilt on sympathetic and parasympathetic components of heart rate variability in normal subjects. *Am J Cardiol* 1989; 63: 1117-1120
 - 32) Yamasaki Y, Kodama M, Matsuhisa M, Kishimoto M, Ozaki H, Tani A, Ueda N, Ishida Y, Kamada T: Diurnal heart rate variability in healthy subjects, effects of aging and sex difference. *Am J Physiol* 1996; 40: H303-H310
 - 33) Yoshioka K, Terasaki J: Relationship between diabetic autonomic neuropathy and peripheral neuropathy as assessed by power spectral analysis of heart rate variations and vibratory perception threshold. *Diabetes Res Clin Pract* 1994; 24: 9-14
-