

## 정상인과 심근경색증환자에서 스트레스가 심혈관계의 자율신경활성도에 미치는 영향

영남대학교 의과대학 내과학교실

이태일 · 최교원 · 김영진 · 신동구 · 김영조 · 심봉섭 · 이현우

울산제일병원 내과

이 기 호

= Abstract =

### Effect of Stress on Cardiovascular Autonomic Nervouse Activity in Recovering Myocardial Infarction Patients and Normal Controls Measured by Power Spectral Analysis

Tae Il Lee, M.D., Kyo Won Choi, M.D., Young Jin Kim, M.D.,

Dong Gu Shin, M.D., Young Jo Kim, M.D.,

Bong Sup Shim, M.D., Hyen Woo Lee, M.D.

*Department of Internal Medicine, College of Medicine Yeungnam University, Daegu, Korea*

Ki Ho Lee, M.D.

*Department of Internal Medicine, Jaeil Hospital, Ulsan, Korea*

**Background :** Mental stress probably leads to disease by the effect on autonomic nervous system, especially on cardiovascular nervous system it leads deleterious effects ranging from the appearance or worsenig of ischemia to lethal arrhythmia or sudden death. Especially after myocardial infarction this risks were increased.

**Purpose & Methods :** In order to assess the effect of postural change and arithmetic test on the state of autonomic nervous system in patients with AMI(acute myocardial infarction) autoregressive power spectral analyses were applied to 21 healthy subjects( $51.9 \pm 6.5$  years) and 20 AMI patients( $55.3 \pm 7.4$  years) during supine, standing and arithmetic test.

**Result :** R-R interval and systolic blood pressure decreased during standing compared with during supine position but there were no remarkable changes during arithmetic test compared with during supine position.

In two groups, both during standing and during arithmetic test, compared with during supine position, the remarkable increase of LF(low frequency) spectral parameters(Nu,  $p < 0.001$ ) and decrease of HF(high frequency) spectral parameter(Nu,  $p < 0.001$ ) were observed. And during arithmetic test, compared with during standing, the remarkable increase of LF spectral parameter (Nu,  $p < 0.01$ ) and decrease of HF spectral parameter(Nu,  $p < 0.01$ ) were observed. LF/HF ratio and LFCCV/HFCCV ratio, as an index of sympatho-vagal balance, significantly increased

during standing and during arithmetic test compared with during supine position and the increase was more prominent during arithmetic test( $p<0.05$ ).

There was no significant difference of spectral parameters between two groups.

**Conclusion :** In conclusion, sympathetic activity increased during standing and during arithmetic test. Especially, during arithmetic test it induced only sympathetic activity to increase remarkably without significant hemodynamic changes. The state of autonomic nervous system 7-10 days after AMI was not different from that of healthy subjects. Among the spectral parameters, Nu was more useful than either PSD or CCV in assessing autonomic nervous activity.

**KEY WORDS :** Power spectral analysis · Autonomic nerve · Myocardial infarction · Mental stress.

## 서 론

자율신경계는 서로 상반되게 작용하는 교감신경과 부교감신경으로 구성되어 그 활성의 균형에 의해 신체 항상성이 유지된다. 자율신경계는 각종 스트레스에 의해 그 활성이 변화한다. 특히 정신적 스트레스는 자율신경계에 현저한 영향을 끼쳐 여러 가지 질환을 유발하며<sup>1)</sup> 이런 정신적 스트레스가 심장질환이 있는 환자는 물론 심장질환이 없는 사람에게서도 급사를 일으킬 수 있다는 보고<sup>2)</sup>가 있다. 정신적 스트레스가 관상동맥의 경련을 야기하고 심부정맥을 발생시켜 급사의 직접적인 원인이 될 수도 있다<sup>2)</sup>고 알려져 정신적 스트레스와 자율신경계의 연관을 알기 위한 연구가 최근 활발히 진행되고 있다.

자율신경계의 이상에 의한 심혈관계의 반응을 찾는 방법으로는 기립시의 혈압의 변화, 압수용체 민감도 지표, 심전도 R-R간격의 변이와 R-R간격의 변이를 이용한 power spectral analysis 등이 사용된다<sup>3-7)</sup>. 특히 power spectral analysis는 자율신경계의 활성도를 양적으로 측정할 수 있는 이점이 있으나 그 측정치인 power spectral density(PSD)가 개체에 따라 변이가 커서 개체간의 직접적인 비교가 어려워 여러 다른 변수를 활용하고 있으나, 아직도 확실히 비교될 수 있는 지표가 없는 실정이다. 본원 내과학교실에서도 이 등<sup>8)</sup>과 이 등<sup>9)</sup>이 협심증환자와 당뇨병환자에서 power spectral analysis를 시행하여 자율신경활성의 장애를 관찰한 바 있으나 개체간의 비교에 어려움이 있었다.

정신적 스트레스는 건강한 정상인보다는 협심증이나 심근경색증 등 심혈관계질환이 있는 환자에게 더 큰 영향을 미쳐 자율신경계의 이상을 초래한다<sup>10-11)</sup>고 알려져 있다. 특히 협심증이나 심근경색증 환자에서는 교감신경의 활성도가 정상인에 비해 증가되어 있어서 정신적 스트레스에 의해 교감신경 활성도가 더욱 높아지면 협심증의 발작<sup>10)</sup>, 일시적인 허혈<sup>11)</sup>, 치명적인 부정맥<sup>12)</sup>과 급성 심장사<sup>13)</sup>가 더 잘 야기될 수 있다. 실험적 관상동맥 폐색이나 심근손상시 동방결절의 압수용체가 손상된다<sup>14-17)</sup>고 하며 이런 손상은 수주간 지속된다<sup>18)</sup>고 한다. 또한 심근경색증후 심박동수 변이가 감소됨을 보고한 연구가 많으며 이런 변화는 심근경색증후의 사망률의 증가, 특히 급성심장사와 임상적으로 연관이 있다고 한다<sup>19,20)</sup>. 심근경색증환자에서 심근경색의 초기에 교감신경 활성도의 뚜렷한 증가가 보고<sup>23-27)</sup>되고 있으며 이런 심박동수 변이 감소의 생리학적 기전은 심혈관계의 교감신경과 부교감신경의 균형의 변화에 의하며 교감신경 활성도의 상대적 증가와 부교감신경 활성도의 이차적인 감소가 특징적으로 나타난다. 이런 자율신경계의 장애는 시간이 경과하면 점차 정상화된다<sup>23,26)</sup>고 한다.

이에 저자는 기존의 power spectral analysis 프로그램을 재구성하고 새로운 프로그램을 개발하여 실험적으로 정신적 스트레스를 유도하는 방법중 널리 사용되는 problem-solving tasks의 하나인 연산방법을 사용하여 연산 스트레스가 심혈관계의 자율신경활성도에 미치는 영향과 체위변화에 따른

심혈관계의 자율신경활성도의 변화를 관찰하기 위하여 정상 대조군에서 앙와위시, 기립시 및 연산 스트레스시에 power spectral analysis를 시행하여 power spectral analysis의 각종 지표를 개발하고 그 지표를 분석하여 어느 지표가 유용한지를 찾아내고자 한다. 또한 급성심근경색초기의 자율신경계 이상이 정상으로 회복되는 시기가 연구자에 따라 차이를 보이는 심근경색증후 7~10일된 환자에 대해 정상대조군과 같이 앙와위시, 기립시 및 연산 스트레스시에 power spectral analysis를 시행하여 검사를 시행하여 각종 지표를 정상대조군과 비교하여 심근경색증 7~10일후의 자율신경계의 활성도를 측정하고자 한다.

## 대상 및 방법

연구대상은 영남대학교 의과대학 부속병원 내과에 입원한 급성심근경색증환자 20명(평균 연령  $55.3 \pm 7.4$ 세, 남자 16명, 여자 4명)과 심혈관계 질환 및 자율신경계 이상이 없다고 인정되는 정상 대조군 21명(평균 연령  $51.91/6.5$ 세, 남자 15명, 여자 6명)을 대상으로 power spectral analysis를 시행하였다. 심근경색증환자중 9명이 하벽 심근경색, 11명이 전벽 심근경색이었다.

급성심근경색증환자의 진단은 1) 전형적인 흉통, 2)심전도상 의미 있는 Q파의 발견이나 ST절의 상승 및 T파의 변화, 3) 심근 효소(creatine phosphokinase(CPK), lactate dehydrogenase(LDH), glutamic-oxaloacetic transaminase(GOT))의 상승중 2가지 이상을 만족 할 때로 하였으며 심근경색증환자의 power spectral analysis는 심근경색후 7~10일에 시행하였다.

Power spectral analysis는 IBM 286 AT 컴퓨터와 본원 내과와 의공학과에서 공동으로 개발한 생체신호 증폭기를 연결하고 대상자에 심전도 전극을 부착후 아래의 순서에 따라 검사를 시행하였으며 각 검사마다 연속된 512개의 R-R간격을 컴퓨터에 저장하였다.

검사는 검사전 10분간의 안정을 취한 뒤 시행하였으며 연산시를 제외한 나머지 경우는 호흡이 자율신경활성에 미치는 영향을 고려하여 매트로늄 신호를 사용하여 호흡수를 분당 12회로 엄격히

조절하였으며 호흡수가 맞지 않거나 검사도중 한숨을 쉬면 검사를 다시 시행하였으며 검사중 검사자의 움직임은 제한하였다. 이론적으로 호흡수를 12회로 조절하는 경우 호흡에 의한 power spectral component는 0.20Hz부근에서 나타난다.

모든 환자는 1) 10분간의 안정후 누운 상태에서, 2) 누운 상태에서의 검사가 끝난 뒤 10분간의 안정후 기립상태에서, 3) 이어 누운 상태에서 10분간의 안정 뒤 연산을 시키면서, 4) 연산검사가 끝난 뒤 누운 상태에서 10분간 안정후 연속된 512개의 R-R간격을 컴퓨터에 저장하였다. 연산은 1,013에서 시작하여 계속하여 17을 빼나가 512개의 R-R간격을 받아들일 때까지 계속하였다.

혈압측정은 수은 혈압기를 사용하여 각 검사전과 검사후에 측정하였으며 검사중 2분 간격으로 측정

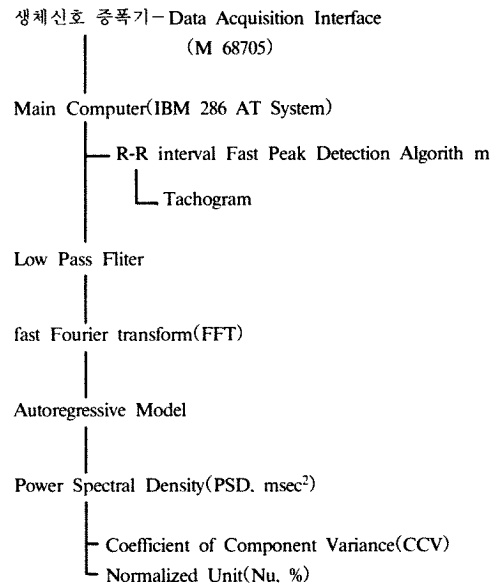


Fig. 1. Flow chart of power spectral analysis.

### 1. Low pass filter

$$|H(j\Omega)|^{21} = \frac{1}{1 + (-1)N\delta N} \quad S=j, N=\text{filter의 차수}$$

$$H(S) = \frac{1}{S^2 + (2S + 1)^{1/2}}$$

### 2. Fast Fourier transform algorithm

$$X(K) = \sum_{n=0}^{N-1} x(n)W_N^{kn} \quad K=0, 1, 2, \dots, N-1$$

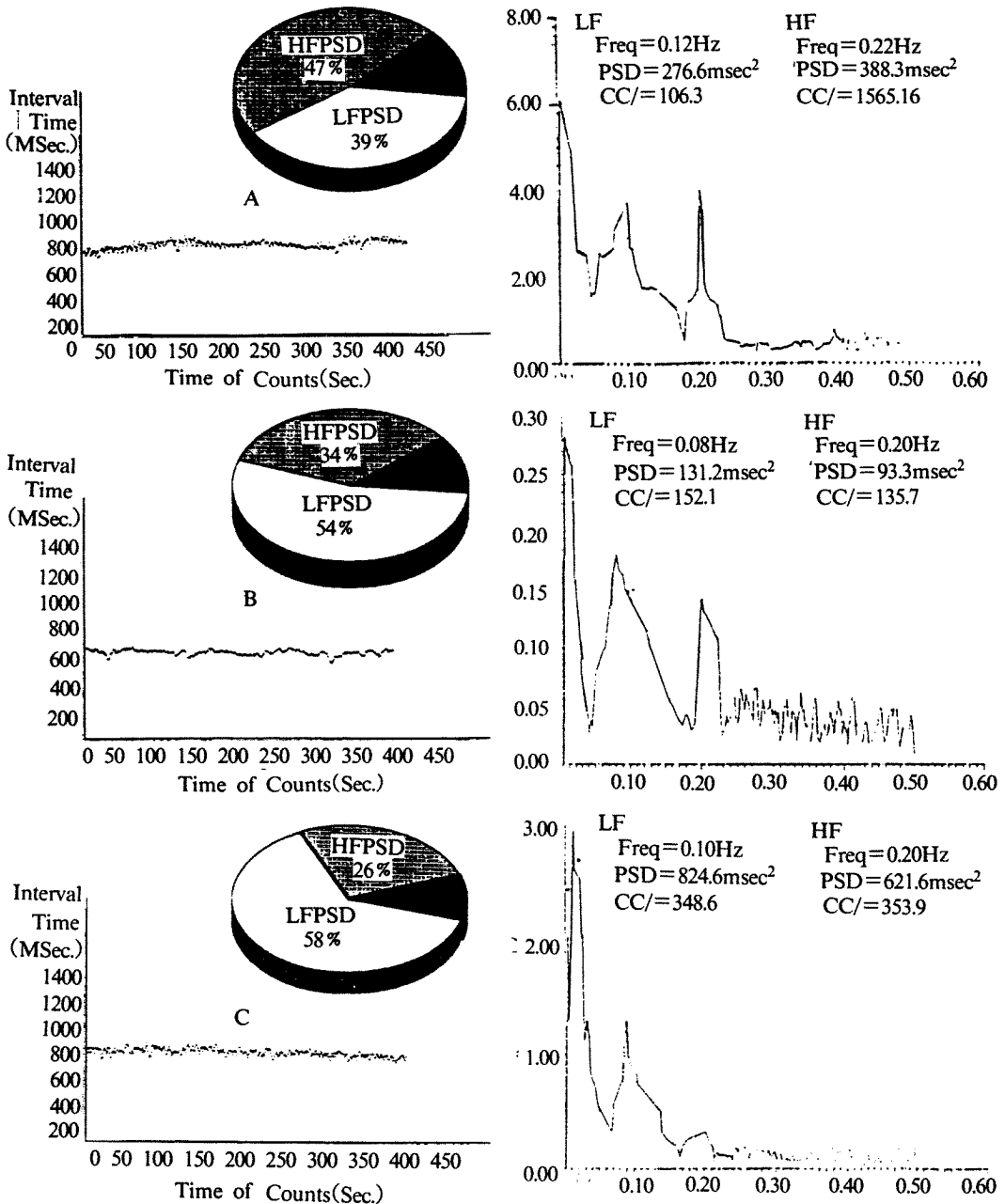
$$W_N = e^{-j2\pi/N}$$

Fig. 2. Equation of the power spectral analysis.

하였다.

자료 분석 : Off-line analysis는 생체신호 증폭기와 IBM personal computer를 사용하여 R-R간격을 fast

peak detection algorithm(정확도 :  $\pm 1$  msec)를 사용하여 측정하여 저장하였으며 저장된 자료는 본 교실에서 개발한 자료 획득 프로그램(data acquisi-



**Fig. 3.** Schematic representation of tachogram and spectral distribution of RR variability in a control subject : at the supine, at the standing, and during arithmetic test. A pie chart may facilitate the appreciation of the balance between low frequency(LF) and hit frequency(FT) and high frequency(HF) cpmponents. Pannel A : Supine position, Pannel B : Standing position, Pannel C : During arithmetic test, PSD, power spectral density ; CCV, coefficient of component variance.

tion program), 정상분포처리 프로그램(normal distribution processing program), 스펙트럼 프로그램(spectral program)을 이용하여 속도곡선과 spectral analysis를 하였다(Fig. 3).

시스템 작동원리는(Fig. 1) R파 신호가 생체신호 증폭기내의 자료 획득 영역(data acquisition interface)에 입력되면 one chip microcomputer(M 687 05)에 interrupt신호로 전달되고, 동시에 타이머의 활성신호로 전달된 간격신호를 읽어서 주 컴퓨터에 저장한다. 컴퓨터는 먼저 512개의 R-R간격을 이용하여 속도곡선을 만들며 이 속도곡선에서 자료의 평균과 표준 편차가 구해지고 R-R간격의 power spectral analysis는 low pass filter를 이용해 0.5Hz 이상의 유의성 없는 주파수는 추출해 버리고, fast Fourier transform을 사용해 spectral density를 얻었다. Power spectral density를 구하는 유도 공식은 Fig. 2에 나타내었다.

Power spectral analysis의 성분을 분석하기 위해 autoregressive coefficient를 통해 구해졌으며 각 spectral parameter의 power와 frequency가 표시되었고 절대치인 power spectral density(PSD, msec<sup>2</sup>)와 상대치인 normalized unit(Nu, %), 조변수 coefficient of component variance(CCV)가 동시에 표시되도록 하였다.

여기서 상대치 Nu는 각 component의 PSD값을 전체 PSD값으로 조정한 조변수로서,  $Nu_A(\%) = \text{PSD of component A} / \text{total PSD} \times 100$ 의 값을 이용하였으며, CCV는 PSD를 평균 R-R간격으로 조정한 조변수로서,  $CCV_A = (\text{PSD of component A})^{1/2} / (\text{mean R-R interval})$ 의 값을 이용하였다.

모든 결과치는 평균±표준 오차로 나타내었으며 컴퓨터 통계 처리 프로그램인 SPSS PC<sup>++</sup>를 사용하여 양와위시와 기립시, 연산시, 연산후의 차이를 비교하기 위해서는 paired T-test를 사용하여 검정하였고 두 군사이의 비교를 위해서는 분산분석을 사용하여 검정하였다. 유의 수준은  $p < 0.05$ 로 하였다<sup>29)</sup>.

## 성 적

연구 대상으로 선정된 정상 대조군과 심근경색 증군의 평균 연령은 각각  $51.9 \pm 6.5$ 세 및  $55.3 \pm 7.4$

세로 양군간에 유의한 차이는 없었다.

연구 결과의 비교는 각 군에서 양와위시와 기립시, 연산시, 연산후의 결과를 비교하였고 기립시와 연산시의 차이도 비교하였다.

Fig. 3은 정상 대조군에서 양와위시와 기립시, 연산시의 속도곡선과 power spectrum의 예를 보인 것으로 양와위시에 비해 기립시와 연산시 low frequency(LF) PSD값의 상승과 high frequency(HF) PSD값의 감소를 볼 수 있다.

### 1. 정상대조군에서 Power Spectral Analysis 결과

Table 1에서 보는 바와 같이 심혈관계 질환이 없는 21명의 정상대조군에서 R-R간격 변이의 spectral analysis를 시행한 결과 기립시 R-R간격은  $0.70 \pm 0.03$ sec로서 양와위시의  $0.81 \pm 0.03$ sec보다 유의하게 감소( $p < 0.001$ )하였으며 수축기 혈압도  $118.18 \pm 2.43$ mmHg로 양와위시의  $129.521/2.12$ mmHg에 비해 유의하게 감소( $p < 0.001$ )하였다.

연산시 R-R간격은  $0.73 \pm 0.05$ sec로 양와위시에 비해 감소하였으나 유의한 차이는 없었으며 수축기 혈압도  $128.18 \pm 2.91$ mmHg로 양와위와 유의한 차이가 없었다.

Low frequency spectral parameter는 양와위시 LF-CCV  $107.90 \pm 10.54$ , LFNu  $39.06 \pm 1.91\%$ 에 비해 기립시  $233.32 \pm 37.75$ ,  $54.03 \pm 2.31\%$ 와 연산시  $203.51 \pm 17.62$ ,  $64.39 \pm 2.09\%$ 로 유의하게 증가(LFCCV,  $p < 0.001$ ; LFNu,  $p < 0.001$ )하였다(Fig. 4). High frequency spectral parameter는 양와위시 HFNu  $47.05 \pm 1.95\%$ 에 비해 기립시  $34.011/1.81\%$ 와 연산시  $26.04 \pm 1.69\%$ 로 유의하게 감소( $p < 0.001$ )하였다(Fig. 5).

특히 연산시 기립시에 비해 LFNu의 현저한 증가( $p < 0.01$ )와 HFNu의 현저한 감소( $p < 0.01$ )가 관찰되었다(Fig. 4, 5).

교감-부교감 신경 균형지수인 LF/HF비와 LF-CCV/HFCCV비는 양와위시 각각  $0.88 \pm 0.09$ ,  $0.62 \pm 0.06$  보다는 기립시  $1.70 \pm 0.15$ ,  $1.17 \pm 0.08$ 로 기립시보다는 연산시  $2.16 \pm 0.19$ ,  $1.53 \pm 0.09$ 로 현저하게 증가하였다( $p < 0.01$ )(Fig. 6).

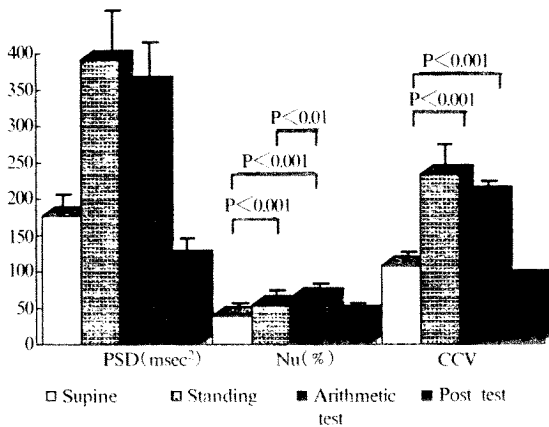
연산후 시행한 검사는 양와위시와 유의한 차이가 없었다(Fig. 4-6).

**Table 1.** Effect of standing and arithmetic test on blood pressure and spectral parameters in healthy subjects

	Supine	Stress test		Post stress
		Standing	Arithmetic	
Mean R-R interval(sec)	0.81± 0.03	0.70± 0.03*	0.73± 0.05	
Blood pressure(mmHg)				
Systolic	129.52± 2.12	118.18± 2.43*	128.18± 2.91	118.33± 9.80
Diastolic	79.05± 1.81	74.55± 1.43	80.00± 1.47	66.69± 3.33
LF Hz	0.06± 0.01	0.07± 0.01	0.07± 0.01	0.06± 0.02
LF PSD(msec <sup>-2</sup> )	176.11± 48.75	391.60± 104.70	355.51± 76.05	115.67± 20.52
LF Nu(%)	39.06± 1.91	54.03± 2.31*	64.39± 2.09* <sup>+</sup>	40.45± 2.05
LF CCV	107.90± 10.54	233.32± 37.75*	203.51± 17.62*	87.67± 5.28
HF Hz	0.19± 0.01	0.21± 0.01	0.24± 0.01	0.19± 0.04
HF PSD(msec <sup>-2</sup> )	244.10± 95.65	227.07± 64.53	171.92± 60.66	136.20± 27.70
HF Nu(%)	47.05± 1.65	34.01± 1.81*	26.04± 1.69* <sup>+</sup>	47.35± 1.15
HF CCV	180.33± 18.42	193.48± 25.71	140.06± 16.70	151.89± 14.90
LF/HF	0.88± 0.09	1.70± 0.15*	2.16± 0.19* <sup>+</sup>	0.86± 0.03
LFCCV/HFCCV	0.62± 0.06	1.17± 0.08*	1.53± 0.09* <sup>+</sup>	0.59± 0.09

\*P<0.001 vs Supine    +P<0.05,    P<0.01 vs Standing

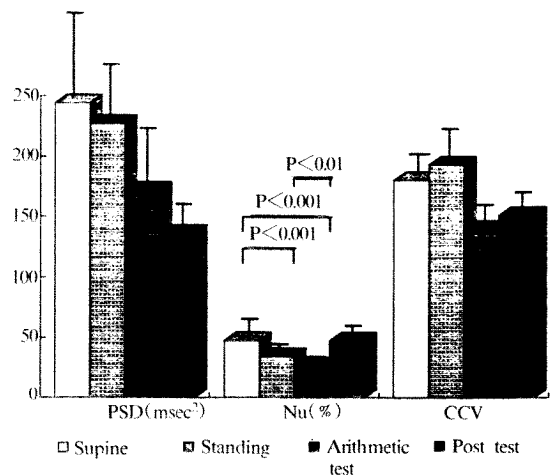
LF, low frequency ; HF, high frequency ; PSD, power spectral density ; CCV, coefficient of component variance ; Nu, normalized unit



**Fig. 4.** Comparison of low frequency spectral parameters in healthy subject.  
PSD, power spectral density ; Nu, normalized unit ; CCV, coefficient of component variance.

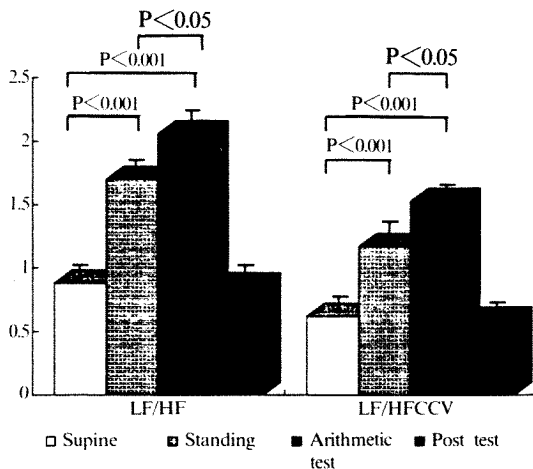
위 결과에 의하면 여러 spectral parameter중 LFNu, HFNu, LF/HF비 및 LFCCV/HFCCV비 등이 자율신경계의 활성측정에 유용한 지표로 생각되었다.

## 2. 심근경색증 환자군에서 Power Spectral Analysis결과



**Fig. 5.** Comparison of high frequency spectral parameters in healthy subject.  
PSD, power spectral density ; Nu, normalized unit ; CCV, coefficient of component variance.

Table 2는 급성심근경색증 환자군에서 power spectral analysis를 시행한 결과로 기립시 R-R간격은  $0.67 \pm 0.03 \text{ sec}$ 로서 양와위시의  $0.82 \pm 0.04 \text{ sec}$ 보다 유의하게 감소( $p < 0.001$ )하였으나 수축기 혈압은  $122.50/122.98 \text{ mmHg}$ 로 양와위시의  $125.01 \pm 2.66$



**Fig. 6.** Comparison of LF/HF ratio in healthy subjects. LF, low frequency ; HF, high frequency ; CCV, coefficient of component variance.

mmHg로 유의한 차이는 없었다.

연산시 R-R간격은  $0.78 \pm 0.04$ sec로 양와위시에 비해 감소( $p < 0.05$ )하였으나 수축기 혈압은  $123.68 \pm 3.44$ mmHg로 양와위시와 유의한 차이가 없었다.

LF spectral parameter는 양와위시 LFNu  $38.32 \pm 2.20\%$ 에 비해 기립시  $53.82 \pm 1.31\%$ 와 연산시  $62.37$

$\pm 2.17\%$ 로 유의하게 증가( $p < 0.001$ )하였으며, HF spectral parameter는 양와위시 HFNu  $46.33 \pm 2.80\%$ 에 비해 기립시  $33.85 \pm 1.59\%$ 와 연산시  $28.46 \pm 2.03\%$ 로 유의하게 감소( $p < 0.001$ )하였다.

특히 연산시 기립시에 비해 LFNu의 현저한 증가( $p < 0.01$ )와 HFNu의 현저한 감소( $p < 0.05$ )가 관찰되었다.

교감-부교감 신경 균형지수인 LF/HF비와 LF-CCV/HFCCV비는 양와위시 각각  $0.96 \pm 0.10$   $0.58 \pm 0.06$ 보다는 기립시  $1.61 \pm 0.16$ ,  $1.01 \pm 0.09$ 로, 기립시보다는 연산시  $2.18 \pm 0.18$ ,  $1.26 \pm 0.09$ 로 현저하게 증가( $p < 0.01$ )하였다.

심근경색증 환자중 하벽심근경색환자가 9명이었고 전벽심근경색환자는 11명이었으며 이들 양군간의 유의한 차이는 없었다(Table 3, 4).

### 3. 정상대조군과 심근경색증 환자군간의 각 Spectral parameter의 비교

정상대조군과 심근경색증환자를 비교시 양와위시 양군사이의 spectral parameter의 유의한 차이는 관찰되지 않았고 교감-부교감 신경 균형지수인 LF/HF비와 LFCCV/HFCCV비는 정상대조군에서 0.

**Table 2.** Effect of standing and arithmetic test on blood pressure and spectral parameters in the post myocardial infarction patients

	Supine		Stress test				Post stress	
			Standing		Arithmetic			
Mean R-R interval(sec)	0.82±	0.04	0.67±	0.03*	0.78±	0.04*	0.77±	0.05
Blood pressure(mmHg)								
Systolic	125.01±	2.66	122.50±	2.98	123.68±	3.44	129.17±	4/68
Diastolic	79.50±	1.69	75.50±	1.70	75.79±	2.01	76.69±	2.56
Low frequency Hz	0.06±	0.01	0.07±	0.01	0.07±	0.01	0.06±	0.01
LF PSD(msec <sup>2</sup> )	99.08±	10.78	286.04±	180.45	381.45±	181.98	137.23±	47.68
LF Nu(%)	38.32±	2.20	53.82±	1.31***	62.37±	2.17***,++	38.70±	1.81
LF CCV	86.76±	5.35	172.38±	42.29	150.03±	8.35***	90.36±	9.23
High frequency Hz	0.17±	0.01	0.21±	0.01	0.22±	0.01	0.14±	0.01
HF PSD(msec <sup>2</sup> )	122.92±	16.50	175.37±	108.48	182.79±	98.25	171.55±	61.75
HF Nu(%)	46.33±	2.80	33.85±	1.59***	28.46±	2.03***,+	49.58±	1.69
HF CCV	156.02±	6.66	154.2±	30.52	115.44±	5.30***	185.52±	18.13
LF/HF	0.96±	0.10	1.61±	0.16***	2.18±	0.18***,++	0.79±	0.06
LFCCV/HFCCV	0.58±	0.06	1.01±	0.09***	1.26±	0.09***,++	0.49±	0.04

\* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ , \*\*\* $P < 0.001$  vs Supine

+ $P < 0.05$ , ++ $P < 0.01$ , +++ $P < 0.001$  vs Standing

LF, low frequency ; HF, high frequency ; PSD, power spectral density ; CCV, coefficient of component variate ; Nu, normalized unit

**Table 3.** Effect of standing and arithmetic test on spectral parameters in inferior wall myocardial infarction

	Supine	Stress test		Post stress
		Standing	Arithmetic	
Mean R-R interval(sec)	0.78± 0.06	0.66± 0.03	0.79± 0.06	0.75± 0.06
LF PSD(msec <sup>2</sup> )	100.64± 16.43	419.25± 299.29	225.72± 49.83*	94.64± 24.38
LF Nu(%)	39.61± 2.13	54.48± 1.66***	62.94± 3.50***, +, *	38.93± 2.61
LF CCV	90.95± 5.88	207.94± 69.30	148.27± 11.80***	85.48± 10.69
HF PSD(msec <sup>2</sup> )	107.43± 17.24	252.05± 180.08	101.01± 19.95	110.46± 21.88
HF Nu(%)	43.44± 3.02	33.64± 2.00*	29.79± 3.25*	48.63± 2.36
HF CCV	149.34± 6.79	176.64± 50.34	123.43± 7.00**	162.55± 7.87
LF/HF	0.96± 0.10	1.68± 0.14**	1.92± 0.17***	0.81± 0.09
LFCCV/HFCCV	0.63± 0.07	1.01± 0.13	1.10± 0.09**	0.53± 0.06

\*P<0.05, \*\*P<0.01, \*\*\*P<0.001 vs Supine.

+P<0.05 vs Standing.

LF, low frequency ; HF, high frequency ; PSD, power spectral density ;

CCV, coefficient of component variance ; Nu, normalized unit.

**Table 4.** Effect of standing and arithmetic test on spectral parameters in anterior wall myocardial infarction

	Supine	Stress test		Post stress
		Standing	Arithmetic	
Mean R-R interval(sec)	0.84± 0.05	0.68± 0.03	0.77± 0.04	0.81± 0.09
LF PSD(msec <sup>2</sup> )	90.36± 10.39	96.87± 12.89	944.98± 504.48	222.42± 80.91
LF Nu(%)	35.52± 3.62	53.80± 2.01**	62.39± 2.77***, +	38.25± 1.65
LF CCV	77.01± 6.06	121.88± 6.67**	148.76± 10.16+	100.11± 12.19
HF PSD(msec <sup>2</sup> )	139.66± 67.69	58.08± 9.06**	478.38± 276.05	293.73± 103.16
HF Nu(%)	51.74± 3.98	32.98± 2.75**	25.35± 2.45***, +	51.50± 1.16
HF CCV	165.48± 9.56	118.18± 6.58**	101.26± 4.92***, +, ++	231.45± 21.53
LF/HF	0.77± 0.16	1.54± 0.36	2.56± 0.30***, +	0.74± 0.02
LFCCV/HFCCV	0.48± 0.07	1.07± 0.12**	1.51± 0.14***, +, ++	0.43± 0.01

\*P<0.05, \*\*P<0.01, \*\*\*P<0.001 vs Supine.

+P<0.05, ++P<0.01, +++P<0.001 vs Standing.

LF, low frequency ; HF, high frequency ; PSD, power spectral density ;

CCV, coefficient of component variance ; Nu, normalized unit.

88±0.06, 0.62±0.06 심근경색증환자에서 0.96±0.1, 0.58±0.06으로 양군 모두 부교감신경의 활성이 높은 것으로 관찰되었으며 양군사이에 유의한 차이는 없었다. 앙와위시에 비해 기립시와 연산시 양군 모두에서 LF/HF비와 LFCCV/HFCCV비가 증가되었으며(p<0.001) 기립시에 비해 연산시 LF/HF비와 LFCCV/HFCCV비가 유의하게 증가되었다(p<0.01, p<0.05)(Fig. 7, 8).

기립시와 연산시도 양군 모두에서 LF spectral parameters의 증가와 HF spectral parameters의 감소가

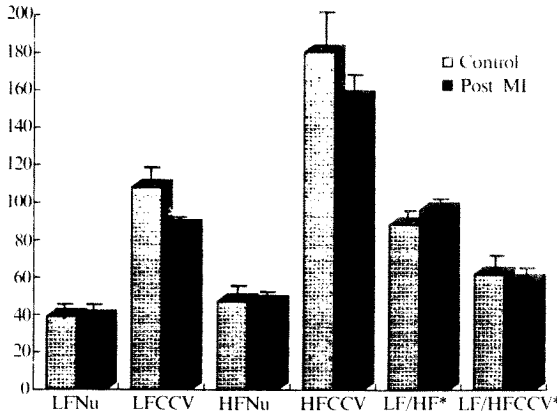
관찰되었고 양군간의 유의한 차이는 없었다(Fig. 9-11).

Table 5와 6는 앙와위시와 기립시, 기립시와 연산시 각 spectral parameter의 비를 나타낸 것으로 양군 사이의 유의한 차이는 없었다.

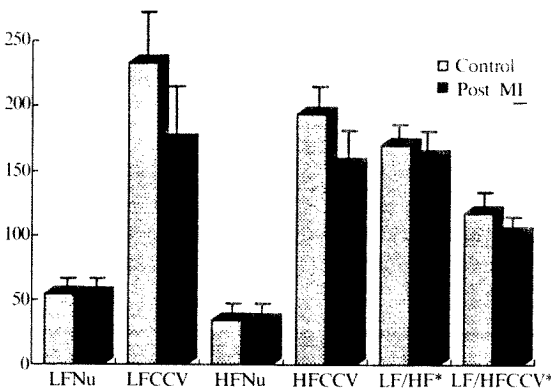
## 고 찰

Selye<sup>28)</sup>가 스트레스가 사람에서 여러가지 질병을 야기한다고 보고한 후 스트레스가 인체에 미치는





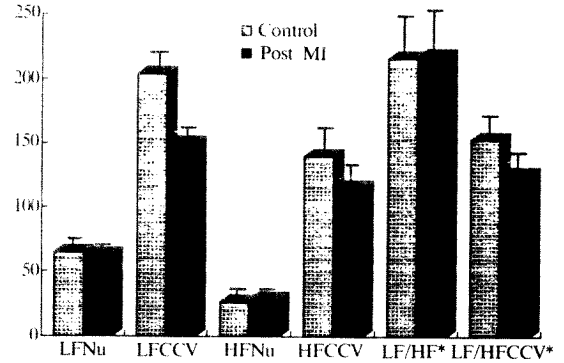
**Fig. 7.** Comparison of spectral parameters at the supine between two groups. LF, low frequency ; HF, high frequency ; Nu, normalized unit ; CCV, coefficient of component variance(\*Data  $\times$  100).



**Fig. 8.** Comparison of spectral parameters at the standing between two groups. LF, low frequency ; HF, high frequency ; Nu, normalized unit ; CCV, coefficient of component variance(\*Data  $\times$  100).

영향에 대한 연구가 많이 진행되고 있으며 특히, 심혈관계의 자율신경계에 미치는 영향을 밝히기 위한 여러 연구가 시행되었다<sup>29-31</sup>).

자율신경계의 활성도를 측정하기 위한 방법으로 여러가지가 소개되었으며 이런 방법중 특히 비관혈적인 방법에 의한 자율신경계 활성의 측정에 관심이 높아졌다. 교감신경기능의 측정은 Cousineau등<sup>24,25,27,29</sup>)이 생화학적 접근과 좌실 수축 시간(systolic time interval)을 통해 비교적 쉽게 평가하였으나 부교감신경 기능의 측정은 오랜 기간 어려운



**Fig. 9.** Comparison of spectral parameters during arithmetic test between two groups. LF low frequency ; HF, high frequency ; Nu, normalized unit ; CCV, coefficient of component variance(\*Data  $\times$  100).

**Table 5.** Difference of spectral parameters according to the postural change(standing/supine ratio) between the healthy subjects and myocardial infarction patients

	Control	Myocardial infarction
LFPSD	1.42 $\pm$ 0.11	1.46 $\pm$ 0.09
HFPSD	0.76 $\pm$ 0.06	0.78 $\pm$ 0.07
LFCCV	2.16 $\pm$ 0.41	2.25 $\pm$ 0.70
HFCCV	1.49 $\pm$ 0.36	1.00 $\pm$ 0.19

LF, low frequency ; HF, high frequency ; PSD, power spectral density ; CCV, coefficient of component variance.

**Table 6.** Difference of spectral parameters according to the arithmetic test(arithmetic test/supine ratio) between the healthy subjects and myocardial infarction patients

	Control	Myocardial infarction
LFPSD	1.69 $\pm$ 0.07	1.72 $\pm$ 0.13
HFPSD	0.56 $\pm$ 0.04	0.65 $\pm$ 0.07
LFCCV	2.01 $\pm$ 0.23	1.82 $\pm$ 0.15
HFCCV	0.82 $\pm$ 0.10	0.75 $\pm$ 0.04

LF, low frequency ; HF, high frequency ; PSD, power spectral density ; CCV, coefficient of component variance.

과제로 남아있다가 Eckberg등<sup>32</sup>)이 심박동 P-P간격이 동성 부정맥의 미주신경출력(vagal cardiac output)의 지수로 이용될 수 있다고 보고하고 Fouad등<sup>33</sup>)이 심박동 R-R변이에서 peak to peak variation

in heart periods 측정으로 비관혈적 부교감신경 활동을 유추한 후 혈압, 심박동등의 생체 변동을 이용한 자율신경계 기능 측정 방법이 모색되었다. 의공학 분야에서 Bayly 등<sup>35)</sup>은 신경계에서 pulse frequency modulation의 spectral analysis를 구하는 물리학적 접근을 시도했다.

이들은 특정 신경충동(neural driver)에서 나오는 출력이 일정한 진동을 가진다고 주장하고 생체변동에 나타난 변이는 특정 진동을 가진 조절계들의 합성의 결과라 생각했다. 즉 심박동의 R-R간격은 호흡, 혈관 운동, 교감 및 부교감 신경계등이 영향을 미쳐 결정되는데 이들은 일정한 간격의 파장을 가진 impulse를 내어 R-R간격을 결정한다<sup>35)</sup>고 생각했다. 이런 개개의 특성을 지닌 파장을 심박동 R-R간격변이 spectral analysis를 이용해 분리할 수 있다고 생각하고<sup>35)</sup> spectral analysis에 대한 연구가 계속되어 동물실험을 통해<sup>36-38)</sup> 교감 및 부교감신경 활성도의 파장을 확인한 후 power spectral analysis를 임상에 적용하기에 이르렀다. 여러 연구자들<sup>38-40)</sup>에 의하면 인간에서는 power spectral analysis시 2개의 중요한 파장, 즉 0.1Hz 전후의 LF band와 0.25Hz 부위의 HF band로 나누어 진다.

Bruce 등<sup>41)</sup>은 자율신경 차단제와 체위 변화시 심박동의 R-R간격의 spectral analysis를 사용하여 LF band는 교감신경과 부교감신경 모두의 영향을 받으나 누운 상태에서는 주로 교감신경에 영향을 받고 기립상태에서 LF band의 증가는 교감신경과 부교감신경 모두의 영향에 의하며 이에 반해 HF band는 부교감신경의 영향을 받는다<sup>41)</sup>고 하며 이들 파장의 밀도는 교감 및 부교감신경 활동의 수량적 지표가 될 수 있으며 이들의 비(LF/HF)는 교감-부교감신경 균형의 역동적인 변화를 알 수 있는 지표로 인정되고 있다<sup>37,39,42)</sup>. 그러나 심박동 R-R간격의 power spectral analysis가 심장에 대한 자율신경 활동도의 정량적인 측정방법으로 의미가 있으려면, 측정시의 호흡수가 low frequency와 high frequency를 구분할 수 있는 최소한 분당 9회 이상 유지되어야 한다<sup>43,44)</sup>. 정상인에서 LF와 HF의 spectral density는 9세에 최고치를 나타내고 이후 나이가 들어감에 따라 감소하는데 HFPSD는 9세에서 28세까지는 직선형태로 감소하고 이후 큰 변화가 없으나 LFPSD는 62세까지 계속 감소한다고 보고

되었다<sup>35)</sup>.

일반적으로 LF의 spectral density가 증가하면 교감-부교감신경 균형이 교감신경쪽으로 기울며 기립시나 운동시<sup>37)</sup>, 몸을 기울일 때<sup>38)</sup>, 암산시<sup>39)</sup>, 심근의 허혈성 변화시<sup>40)</sup> 및 심근경색직후<sup>45)</sup> 증가한다고 보고되어 졌으며 이런 교감신경의 활성의 증가가 협심증의 발작<sup>10)</sup>이나 치명적인 부정맥<sup>11)</sup>, 급성 심장사<sup>2)</sup>를 유발하며 이런 효과는 심혈관계 질환이 있는 환자에서 더 잘 나타날 수 있다고 알려졌다.

본 연구에서도 정상인과 급성심근경색증후 7~10일된 환자 모두에서 앙와위시에 비해 기립시와 연산중에 low frequency power spectral parameters의 상승과 high frequency power spectral parameters의 감소가 관찰되었고 이들 parameter중 CCV와 Nu는 통계학적으로 유의한 차이를 보였다. 교감-부교감신경 균형을 나타내는 LF/HF비와 LFCCV/HFCCV 비도 앙와위시  $0.88 \pm 0.38$ ,  $0.96 \pm 0.37$ 에 비해서 기립시는  $1.7 \pm 0.06$ ,  $1.26 \pm 0.35$ , 연산시는  $2.16 \pm 0.75$ ,  $2.18 \pm 0.72$ 로 교감신경 활성도가 증가한 것으로 나타났으며 기립시보다는 연산시 LF power spectral parameters의 증가와 HF power spectral parameters의 감소가 현저하여 연산시 교감신경의 활성도가 더 커짐을 알 수 있었다. 그러나 혈역학적 변화는 기립시 현저한 R-R간격의 감소와 수축기 혈압의 감소가 관찰된데 비해 연산시 R-R간격이나 수축기 혈압의 변화는 없어 연산시 기립시에 비해 현저한 부교감신경 활성의 상승이 있으나 혈역학적인 변화는 미미한 것으로 관찰되었다.

여러 연구에서 급성 심근경색 초기에 R-R간격변이의 power spectral analysis를 실시하여 급성 심근경색직후 교감신경 활동도가 증가됨을 보고하였으며<sup>17)</sup>, 이런 자율신경의 장애는 치명적인 부정맥의 높은 발현률과 일치하는 것으로 관찰되어 급성 심근경색후 심박동수의 변이의 감소가 심근경색후 사망률을 추측하는 중요한 지표로 인정된다<sup>19,20)</sup>. 심근경색후 심박동수 변이의 감소의 생리적 기전은 부교감신경 활성도의 감소에 따른 상대적인 교감신경 활성의 증가로 나타나는 심장의 교감-부교감신경의 균형의 변화 때문으로 본다. 이런 심박동수 변이의 감소는 심장의 교감신경 출력을 증가시키고 미주신경 활성을 감소시키는 울혈성 심부전증때도

나타난다<sup>46)</sup>.

급성심근경색 후 심혈관계 자율신경계의 활성도를 연구한 보고를 보면 Lombardi 등<sup>23)</sup>은 심근경색 2주, 6개월, 12개월에 각각 power spectral analysis를 실시하여 2주후에는 대조군에 비해 LF parameter의 유의한 증가와 HF parameter가 뚜렷하게 감소한 결과를 보여 교감신경 활성도의 증가로 인한 교감-부교감신경 균형이 교감신경 우위로 뒀을 보였으나 6개월 및 12개월에서는 점차로 LF parameter의 감소, HF parameter의 증가로 교감-부교감신경 균형의 정상화가 관찰 된다고 보고하였으며, Massimo 등<sup>47)</sup>은 정상인과 심근경색 1개월후의 환자에서 시행한 power spectral analysis에서 기립시와 psychogenic stress test시 정상인과 심근경색 환자군 모두에서 low frequency power spectral density의 증가와 high frequency power spectral density의 감소가 관찰되었으나 심근경색 환자군에서 이런 변화가 둔화되어 나타난다고 보고하였으며, Osculati 등<sup>27)</sup>은 심근경색 2~3일후 심장의 압수용체의 이상이 관찰되었으나 이런 이상은 심근경색 7~13일후 시행한 검사에서는 발견되지 않아 심근경색 직후 심장의 압수용체의 이상이 초래되나 곧 회복된다고 보고하였다.

본 연구에서는 정상대조군과 심근경색 7~10일후의 환자군에서 power spectral analysis를 시행한 결과 두 군 사이에 유의한 차이를 관찰할 수 없었다. 본 연구에서 한계점으로는 첫째로는 심근경색 직후 심혈관계의 자율신경계의 상태를 관찰하지 못하여 심근경색 7~10일후에만 시행하여 심근경색증 직후의 상태와 비교하지 못하였으며 둘째로는 심근경색증후 비교적 초기에 시행하여 중증환자는 검사의 위험성때문에 시행하지 못하고 비교적 경한 환자에서 시행하여 자율신경계의 장애가 심하지 않아 자율신경의 이상이 비교적 초기에 정상화되었을 가능성을 배제할 수 없다. 앞으로 심근경색증직후 power spectral analysis를 시행하고 중증 심경색환자에서도 power spectral analysis를 시행하여 이런 문제점을 해결해야 될 것으로 본다.

본 연구에서는 각 spectral parameter의 비교에 절대치인 PSD(msec<sup>2</sup>)와 상대치인 Nu(%), 평균 R-R간격으로 조정된 CCV 세 변수를 사용하여 비교하였는데 PSD와 CCV값의 경우 사람마다 그 수치가

달라 통계적 비교가 어려웠으나 상대치인 Nu의 경우 각 개인간의 차이를 보완하므로 통계적으로도 의의가 커 power spectral analysis시 자율신경계의 활성을 측정하는 지표로서 Nu가 그 유용성이 크리라 사료된다. 또한 LF/HF비와 LFCCV/HFCCV비는 교감-부교감신경의 활성의 균형을 나타내는 균형지수로 유용하게 사용되리라 본다.

## 요 약

### 연구배경 :

정신적 스트레스가 자율신경계에 현저한 영향을 미쳐 여러가지 질환을 유발하며 특히 심혈관계에 영향을 미쳐 관상동맥의 경련이나 부정맥을 일으켜 급사의 직접적인 원인이 될 수 있으며 특히 심근경색증후 교감신경의 활성도가 증가되어 이런 위험이 증가된다고 알려져있다. 이에 저자들은 연산 스트레스가 심혈관계의 자율신경활성에 미치는 영향과 급성심근경색증 발생후 7~10일의 심장의 자율신경계의 상태를 관찰하기 위해 본 연구를 시행하였다.

### 방 법 :

심혈관계질환이 없는 21명과 급성심근경색증후 7~10일사이의 20명의 환자에서 양와위와 기립시, 연산시 R-R간격 변이를 이용한 power spectral analysis를 시행하여 power spectral analysis의 각종 지표를 비교 분석하였다.

### 결 과 :

양군사이의 나이는  $51.9 \pm 6.5$ 세,  $55.3 \pm 7.4$ 세로 양군사이에 유의한 차이는 없었다.

양군 모두에서 R-R간격은 양와위시에 비해 기립시 현저히 감소되었으나( $p < 0.05$ ) 연산시는 유의한 변화는 없었다.

양군 모두에서 양와위시에 비해 기립시와 연산시 low frequency spectral parameter의 증가와 high frequency spectral parameter의 감소가 관찰되었다. Spectral parameter중 normalized unit와 coefficient of component variance의 경우 통계적으로 유의한 차이를 보였으며 특히 normalized unit의 경우 유의성이 컸다( $p < 0.001$ ).

양군 모두에서 기립시에 비해 연산시 spectral parameter중 low frequency normalized unit의 현저한

증가( $p<0.01$ )와 high frequency normalized unit의 현저한 감소( $p<0.01$ )가 관찰되었다.

교감-부교감 균형지수인 low frequency power spectral density/high frequency power spectral density (LF/HF)비와 low frequency coefficient of component variance/high frequency coefficient of component variance(LFCCV/HFCCV)비는 양와위시에 비해 기립시( $p<0.001$ )와 연산( $p<0.001$ )시 현저히 증가되었으며, 연산시가 기립시보다 더 현저하였다( $p<0.05$ ).

양와위와 기립시, 연산시 양군사이의 spectral parameter의 유의한 차이는 없었다.

## 결론:

기립시와 연산시 심장의 교감신경 활성도가 증가하며 특히 연산시 심박동수나 혈압에 큰 영향이 없이 교감신경 활성도만 현저히 증가시키며 심근 경색 7~10일후 자율신경계의 상태는 대조군과 차이가 없었으며 power spectral analysis시 spectral parameter인 PSD와 Nu, CCV중 개체간의 비교에 있어 Nu가 자율신경계 활성도의 지표로 더 유용하리라 사료 된다.

## References

- 1) Herbert W : *Stressful experience and cardiorespiratory disorders*. *Circulation* 83(suppl II) : II2-II8, 1991
- 2) Schwartz PJ, Zara A, Locati E, Moss AJ : *Stress and sudden death : The case in the long QT syndrome*. *Circulation* 83(suppl II) : II71-II80, 1991
- 3) Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, Shannon DC, Barger AC, Cohen RJ : *Power spectral analysis of heart rate fluctuation : A quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control*. *Science* 213 : 220-222, 1981
- 4) Pomerantz B, Macaulay JB, Caudill MA, Kutz I, Adam D, Gordon D, Kilborn KM, Barger AC, Shannon DC, Cohen RJ, Benson H : *Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis*. *Am J Physiol* 248 : H151-H153, 1985
- 5) Akselrod S, Gordon D, Madwe JB, Snidman NC, Shannan DC, Cohen RJ : *Hemodynamic regulation : Investigation by spectral analysis*. *Am J Physiol* 249 : H867-H875, 1985
- 6) Hayan J, Yamada M, Fujinami T, Yokoyama K, Watanabe Y, Takata K : *Autonomic nervous variability*. *Biophysics* 28 : 32-39, 1988
- 7) Haddad GG, Jeng HJ, Lee SH, Lai TL : *Rhythmic variations in R-R interval during sleep and wakefulness in puppies and dogs*. *Am J Physiol* 247 : H67-H73, 1984
- 8) 이충기 · 이두하 · 김영조 · 심봉섭 · 이현우 · 이상학 · 이준하 : 협심증 환자에서 heart rate spectral analysis(HRSA)를 이용한 자율신경장애의 측정. *순환기* 22 : 87-95, 1992
- 9) 이두하 · 황형기 · 이형우 · 김영조 · 심봉섭 · 이현우 · 신동구 · 이상학 · 이준하 : 당뇨병 환자에서 power spectral analysis를 이용한 자율신경계 이상의 검정. *대한내과학회잡지* 41 : 628-641, 1991
- 10) Rocco MB, Barry J, Campell S, Nabel E, Cook EF, Goldman L, Selwyn AP : *Circadian variation of transient myocardial ischemia in patients with coronary artery disease*. *Circulation* 75 : 395-400, 1987
- 11) Irwin JM, McCathry EA, Wilkinson WE, Pritchett ELC : *Circulation occurrence of symptomatic paroxysmal supraventricular tachycardia in untreated patients*. *Circulation* 77 : 298-300, 1988
- 12) Schwartz PJ, Billman GE, Stone HL : *Autonomic mechanisms in ventricular fibrillation induced by myocardial ischemia during exercise in dogs with healed myocardial infarction*. *Circulation* 69 : 789-800, 1984
- 13) Lowe B : *Clinical studies of the relation between behavior factors and sudden cardiac death*. in Lown B, Malliani A, Prosdocimi M : *Neural mechanism and Cardiovascular disease*. Liviana Press, Padova, Italy, 1986, 494-512
- 14) Felder RB, Thomes M : *Interaction between cardiac receptors and sinoaortic baroreceptors in the control of efferent cardiac sympathetic nerver activity during myocardial ischemia indogs*. *Circ Res* 45 : 728-736, 1978
- 15) Takeshita A, Matsugushi H, Nakamura M : *Effect of coronary occlusion on arterial baroreflex control of heart rate*. *Cardiovasc Res* 14 : 303-306, 1980
- 16) Thoren P : *Evidence for a depressor reflex elicited from left ventricular receptors during occlusion of one coronary artery in the cat*. *Acta Physiol Scand*

- 88 : 23-24, 1973
- 17) Hayano J, Sakakibara Y, Yamada M, Ohte N, Fujinami T, Yokoyama K, Watanabe Y, Takata K : *Decreased magnitude of heart rate spectral components in coronary artery disease : Its relation to angiographic severity. Circulation* 81 : 1217-1224, 1990
  - 18) Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT, Moss AJ, Multicenter Post-Infarction Research Group : *Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. Am J Cardiol* 59 : 256-262, 1987
  - 19) Goldstein RE, Redwood DR, Rosing DR, Beiser GD, Epstein SE : *Alterations in the circulatory response to exercise following a meal and their relationship to postprandial angina pectoris. Circulation* 44 : 90-100, 1971
  - 20) Martin GJ, Magid NM, Myers G, Barnett PS, Schaad JW, Weiss JS, Lesch M, Singer DM : *Heart rate variability and sudden death secondary to coronary artery disease during ambulatory electrocardiographic monitoring. Am J Cardiol* 60 : 86-89, 1987
  - 21) Malliani A, Schwartz PJ, Zanchetti A : *A sympathetic reflex elicited by experimental coronary occlusion. Am J Physiol* 217 : 703-709, 1969
  - 22) Webb SW, Adgey AA, Pantridge JF : *Autonomic disturbance at onset of acute myocardial infarction. Br Med J* 3 : 89-92, 1972
  - 23) Lombardi F, Sandrone G, Pernpruner S, Sala R, Garimoldi M, Cerutti S, Baselli G, Pagani M, Malliani A : *Heart rate variability as an index of sympathovagal interaction after acute myocardial infarction. Am J Cardiol* 60 : 1239-1245, 1987
  - 24) Cousineau D, Lapointe L, De Champlain J : *Circulating catecholamines and systolic time intervals in normotensive and hypertensive patients with and without left ventricular hypertrophy. Am Heart J* 96 : 227-234, 1978
  - 25) Wilkstrand J, Berglund G, Wilhelmsson L, Wallentin L : *Value of systolic and diastolic time intervals. Br Heart J* 40 : 256-267, 1978
  - 26) Osculati G, Grassi G, Giannattasio C, Seravalle G, Valagussa F, Zanchetti A, Manecia G : *Early alterations of the baroreceptor control of heart rate in patients with acute myocardial infarction. Circulation* 81 : 939-948, 1990
  - 27) Armitage P : *Statistical methods in medical research. Blackwell Scientific Publications, Oxford* 1971
  - 28) Selye H : *A syndrome produced by diverse noxious agent. Nature* 148 : 84-85, 1936
  - 29) Bernard TE, Mark IT : *Cardiovascular response as behavior. Circulation* 83(suppl II) : II9-II13, 1991
  - 30) Zotti AM, Bettinardi O, Soffiantino F, Tavazzi L, FESC, FACC, Steptoe A : *Psychophysiological stress testing in postinfarction patients : Psychological correlated of cardiovascular arousal and abnormal cardiac responses. Circulation* 83(suppl II) : II14-II23, 1991
  - 31) L'Abbate A, Simonetti I, Carpeggiani C, and Claudio BS : *Coronary dynamics and mental arithmetic stress in humans. Circulation* 83(suppl II) : II94-II99, 1991
  - 32) Eckberg DL : *Human sinus arrhythmia as an index of vagal cardiac outflow. J Appl Physiol* 54 : 961-966, 1983
  - 33) Fouad FM, Tarazi RC, Ferrario CM, Fighaly S, Alicandri C : *Assessment of parasympathetic control of heart rate by a noninvasive method. Am J Physiol* 246 : H838-H842, 1984
  - 34) Bayly EJ : *Spectral analysis of pulse frequency modulation in the nervous systems. IEEE Transactions on bio-medical engineering* 4 : 257-265, 1968
  - 35) Sayers BM : *Analysis of heart rate variability. Ergonomics* 16 : 17-32, 1973
  - 36) Hilsted J, Jensen SB : *A simple test for autonomic neuropathy in juvenile diabetes. Acta Med Scand* 205 : 385-387, 1979
  - 37) Brovelli M, Baselli G, Cerutti S, Guzzetti S, Libérati D, Lombardi F, Malliani A, Pagani M, Pizzinelli P : *Computerized analysis for an experimental validation of neurophysiological models of heart rate control, in Computers in Cardiology. IEEE Computer Society Press. 205-209, 1983*
  - 38) Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S, Rimoldi O, Furlan R, Pazzimelli P, Sandron G, Malfatto G, Dell'Orto S, Piccaluga E, Turiet M, Baselli G, Cerutti S, Malliani A : *Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympathovagal interaction in man and conscious dog. Circ Res* 59 : 178-185, 1986
  - 39) Pagani M, Furlan R, Pizzinelli P, Crivellaro W, Cerutti S, Malliani A : *Spectral analysis of R-R and*

- arterial pressure variabilities for the assessment of sympathovagal interaction during mental stress in humans. J Hypertens 7(suppl 6) : S14-S15, 1989*
- 40) Rimoldi O, Pierini S, Ferrari A, Cerutti S, Pagani M, Malliani A : *Analysis of the short term oscillations of R-R and arterial pressure in conscious dogs. Am J Physiol 258 : H967-H976, 1990*
  - 41) Bruce P, Robert JB, Caudill MA, Kutz I, Adam D, Gordon D, Kilborn KM, Barger AC, Shannon DC, Cohen RJ, Benson H : *Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. Am J Physiol 248 : H151-H153, 1985*
  - 42) Cerutti S, Baselli G, Civardi S, Furlan R, Lombardi F, Malliani A, Merri M, Pagani M : *Spectral analysis of heart rate and arterial blood pressure variability signals for physiological and clinical purposes. Comput Cardiol 435-438, 1987*
  - 43) Hayano J : *Quantitative assessment of autonomic function by autoregressive spectral analysis of heart rate variability : effects of posture, respiration frequency and age. Jiritushinkei 25 : 334-342, 1988*
  - 44) Shannon DC, Carley DW, Benson H : *Aging of modulation of heart rate. Am J Physiol 253(Heart Circ Physiol 22) : H874-H877, 1987*
  - 45) Lombardi F, Sandrone G, Pernpruner S, Sala R, Garimoldi M, Cerutti S, Baselli G, Pagani M, Malliani A : *Heart rate variability as an index of sympathovagal interaction after acute myocardial infarction. Am J Cardiol 60 : 1239-1245, 1987*
  - 46) Saul JP, Arai Y, Berger R : *Assessment of autonomic regulation in chronic congestive heart failure by heart rate spectral analysis. Am J Cardiol 3 : 1251-1259, 1988.*
  - 47) Massimo P, Giorgio M, Antonella F, Diego L, Sergio C, Dieter V, Luigi T, Alberto M : *Sympathovagal interaction during mental stress. Circulation 83 : II43-51, 1991*