

ANÁLISIS FRACTAL DEL SISTEMA DE CONTROL CARDIACO DURANTE ISQUEMIA DE MIOCARDIO

Pedro Gomis^{1,2}, Pere Caminal¹, Montserrat Vallverdú¹, Galen Wagner³
pedro.gomis@upc.es

¹Centre de Recerca en Enginyeria Biomèdica, Universitat Politècnica de Catalunya,
Edifici U, c/ Pau Gargallo, 5, 08028 Barcelona, España

²Universidad Simón Bolívar, GBBA, Caracas 1080A, Venezuela

³Duke University Medical Center, Durham, North Carolina, USA

Resumen

El sistema nervioso autónomo que controla el ritmo cardíaco es evaluado en este estudio a través de la variabilidad del ritmo cardíaco (HRV) para analizar su comportamiento durante isquemia transitoria de miocardio, utilizando características fractales de la señal R-R. El modelo de isquemia de miocardio reversible se logró durante oclusión coronaria durante angioplastia coronaria trasluminal percutánea (PTCA) de más de 3 minutos en 50 pacientes a los cuales se les realizó este tratamiento en las arterias coronarias: descendente izquierda (LAD) (15 pacientes), circunfleja izquierda (LCX) (11 pacientes) y derecha (RCA) (24 pacientes). El comportamiento fractal dado por la pendiente b del escalado bi-logarítmico de la densidad de potencia espectral vs la frecuencia y por el índice a_1 del análisis de fluctuaciones sin tendencias (DFA) de la señal R-R, caracterizan la complejidad del ritmo cardíaco. Se encontraron valores de b más negativos durante oclusión coronaria y magnitudes de a_1 diferentes dependiendo de la ubicación de la oclusión. Los resultados obtenidos pueden inferir que hay una pérdida de complejidad del sistema de control durante isquemia de miocardio.

Palabras Clave: Sistema de control cardíaco, variabilidad del ritmo cardíaco, fractales, dinámica no-lineal.

1 INTRODUCCIÓN

El sistema nervioso (SN), junto al endocrino, es el encargado de regir y coordinar todas las actividades conscientes e inconscientes del organismo. El SN puede ser clasificado en: Sistema Nervioso Somático, mediante el cual se interactúa con el exterior y permite responder en forma voluntaria a señales sensoriales percibidas de manera consciente, y un Sistema Nervioso Vegetativo o Autónomo (SNA) que controla y regula la actividad interna del

organismo (respiración, digestión, frecuencia cardíaca, presión circulatoria, temperatura corporal, metabolismo, etc.). El SNA se subdivide en dos ramas: el sistema simpático y el parasimpático, que actúan facilitando o inhibiendo las funciones de varios sistemas de órganos, que incluyen el cardiovascular, pulmonar, ocular, gastrointestinal, térmico, genital, urinario, etc. Los sistemas simpático y parasimpático son normalmente considerados como antagonistas. En el control del ritmo cardíaco, un incremento de la actividad simpática aumenta la frecuencia cardíaca mientras que un incremento de la actividad parasimpática disminuye el ritmo. El funcionamiento del SNA es el resultado de la interacción de ambos subsistemas. La modulación de la actividad autonómica se origina en centros ubicados en el hipotálamo, la corteza del lóbulo frontal y el sistema límbico.

El ritmo cardíaco lo marca el nodo seno auricular o sinusal (SA) llamado el marcapaso intrínseco primario del corazón. El ritmo de despolarización (y ritmo cardíaco o longitud del ciclo) del nodo SA está modulado principalmente por inervaciones del nervio vago (sistema parasimpático) y del sistema simpático. El SNA es conceptualmente un sistema de control con realimentación. Las demandas de sangre del cuerpo hacen que rápidamente responda el SNA para aumentar el flujo sanguíneo con un aumento de la frecuencia cardíaca y una vasoconstricción que aumente la presión arterial.

El corazón recibe inervaciones extrínsecas eferentes (motoras) y aferentes (sensoriales) de los sistemas simpático y parasimpático. Las terminaciones del nervio vago liberan el neurotransmisor acetilcolina el cual se une con receptores muscarínicos que activan los canales de potasio de las membranas celulares. Esta activación disminuye el tiempo de despolarización del nodo SA, reduciendo el ritmo cardíaco [2]. Las terminaciones de nervios del sistema simpático liberan noradrenalina que se combina con receptores β_1 , incrementando el ritmo de despolarización. Las señales aferentes de la actividad respiratoria también influyen en la

respuesta eferente proveniente del nervio vago hacia el miocardio, modulando la respuesta cardiaca. La inspiración produce un aumento en el ritmo cardiaco, mientras que éste se reduce durante la expiración. Esta variabilidad del ritmo cardiaco (HRV) producida por la respiración se conoce como arritmia respiratoria sinusal (RSA) y se atribuye a la actividad vagal [15].

Aunque existen pruebas más específicas y semi-invasivas para evaluar las funciones del SNA, como la prueba de reflejo autónomo cardiovascular [11], [13], la HRV es la medición indirecta utilizada más ampliamente para evaluar la función del sistema autónomo relacionado con diversas patologías, y en particular, del corazón.

Gran cantidad de estudios han mostrado una asociación entre enfermedades cardiovasculares, incluyendo taquicardias ventriculares, infarto de miocardio y riesgo de muerte súbita, con una “reducción” en la variabilidad del ritmo cardiaco. Las mediciones de HRV se realizaron originalmente con la estadística de la señal R-R (media y desviación estándar), luego con la energía en distintas bandas del espectro de la señal R-R y, más recientemente, con índices obtenidos de modelos no lineales de esta señal [7],[15]. En estudios de muerte súbita después de infarto de miocardio se ha encontrado una reducción en la potencia total de la señal R-R y en bandas individuales de frecuencia [15].

La señal R-R fluctúa de forma compleja, de una manera “errática” en personas sanas [5]. El ritmo cardiaco normal tiene características caóticas, especialmente fractales, es decir, la estructura del ritmo es auto-similar al ser medida en distintas escalas temporales. Una técnica para cuantificar las propiedades de correlación fractal del ritmo cardíaco es el análisis de fluctuaciones sin tendencias (*detrended fluctuation analysis*, DFA) [12] de la señal R-R y es un método con buenos resultados en la predicción de riesgo de muerte súbita cardiaca [14]. Así mismo, la densidad de potencia espectral (PSD) de la señal R-R, en escala log-log (*power law*), presentan un comportamiento $1/f$, lo cual asemeja un comportamiento fractal. Usando la pendiente, b , del gráfico espectral en escala log-log, se ha hallado una mayor pendiente negativa en pacientes con desórdenes cardiovasculares y muerte súbita cardiaca [6,7].

Cuando hay un desequilibrio entre el oxígeno requerido por las células y el aportado por las arterias coronarias, para realizar el trabajo demandado al miocardio para el bombeo al resto del cuerpo, entonces las células miocárdicas sufren de isquemia. Durante estos eventos las células que posean suficientes reservas de glucosa pueden generar

energía a través del metabolismo anaeróbico, pero para poder sobrevivir tienden a abandonar el acoplamiento eléctrico y mecánico y se desactivan. La angioplastia coronaria transluminal percutánea (PTCA), que se utiliza para aumentar la luz de arterias coronarias con placa arteroesclerótica, produce oclusión total de la arteria por un lapso de tiempo. Esta técnica ha resultado un buen modelo para evaluar la isquemia de miocardio.

Estudios experimentales infieren que las oclusiones coronarias pueden provocar respuesta simpático-excitatoria a través de activación de terminales en el miocardio isquémico [9]. Sin embargo, existen pocos estudios en humanos donde se analice la HRV durante PTCA [1],[4]. En estos trabajos se utilizaron técnicas en el dominio de la frecuencia y representaciones tiempo-frecuencia para observar cambios de la HRV durante isquemia producida por oclusión coronaria durante PTCA.

El uso de las técnicas DFA y escalado espectral log-log han producido resultados prometedores en varios estudios de la HRV en registros R-R de corta duración para evaluar alteraciones del sistema autónomo en arritmias malignas e infarto de miocardio [6],[8],[14]. Nuestro objetivo es analizar el sistema de control cardiaco a través de la actividad del sistema nervioso autónomo, utilizando técnicas DFA y escalado espectral log-log, a partir de la señal R-R de pacientes sometidos a PTCA de larga duración, donde se le ocluye una de las principales arterias coronarias por un periodo de 3 a 5 minutos.

2 MÉTODOS

2.1 BASE DE DATOS

Se ha utilizado la base de datos de Staff3, obtenida en el Charleston Area Medical Center, West Virginia, que consiste de señales electrocardiográficas adquiridas con equipos de Siemens-Elema AB (Solna, Suecia) con electrodos en derivaciones estándar I, II y III y derivaciones precordiales V1-V6. Las señales fueron digitalizadas a una frecuencia de muestreo de 1000 Hz y una resolución de amplitud de $0,6 \mu\text{V}$ usando un convertidor A/D de 16 bits, luego fueron almacenadas en disco duro para su análisis posterior. Estas señales se obtuvieron durante PTCA en diferentes arterias coronarias de 108 pacientes. Se clasificaron los pacientes de acuerdo a su historia previa de haber sufrido o no infarto de miocardio y de acuerdo a la ubicación de la arteria coronaria ocluida: arteria coronaria descendente anterior izquierda (LAD), arteria coronaria izquierda circunfleja (LCX) y arteria coronaria derecha (RCA).

Se anotó también la ubicación de la oclusión en la arteria: proximal, media o distal.

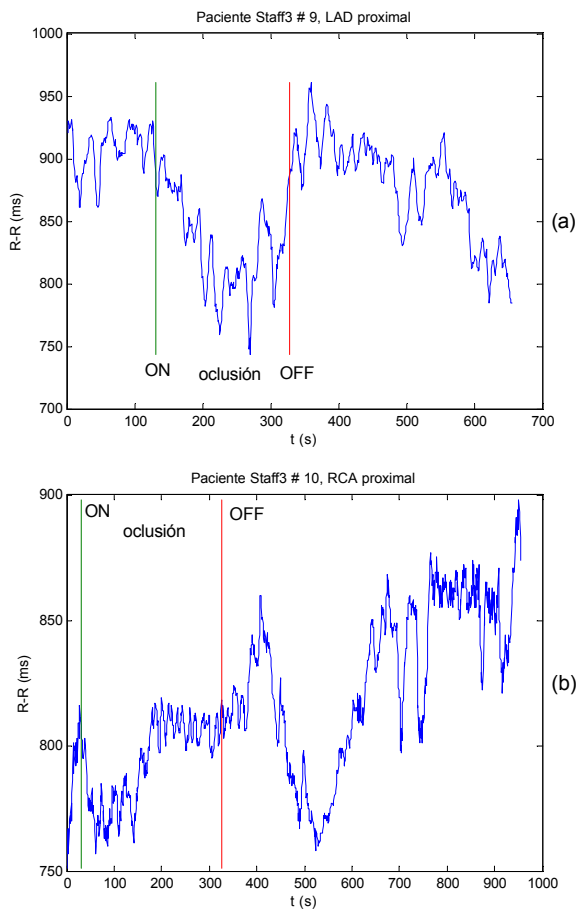


Figura 1. Señal R-R de pacientes (a) con oclusión LAD proximal y (b) oclusión RCA proximal.

Para cada paciente se obtuvo un registro de pre-inflado ECG continuo, de las 9 derivaciones, adquirido en reposo en posición supina durante 5 minutos en el laboratorio de cateterismo, previo a la inserción del catéter de PTCA. Luego se dispone de otro registro ECG durante el proceso PTCA que incluye aproximadamente 1 minuto previo al inflado de balón y unos 4 minutos posteriores al desinflado de balón. El periodo de oclusión coronaria es variable entre pacientes y el rango está entre un minuto y medio a 7 minutos y medio de inflado del balón. En este estudio, se escogieron 50 pacientes de la base de datos que cumplen las características: (i) sin evidencia previa de infarto de miocardio, (ii) una duración de QRS < 120 ms y (iii) un tiempo de oclusión arterial mínimo de 3 minutos durante PTCA, para un rango de tiempo de oclusión entre 3 y 5 minutos. De los pacientes seleccionados, 15 tuvieron oclusión de la arteria LAD, 11 de la LCX y 24 de la RCA. De éstos, 23 fueron mujeres y 27 hombres, de edades entre 32 y 78 años (media = 61 ± 11).

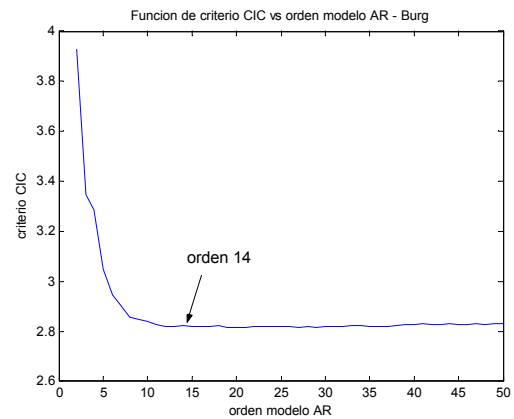


Figura 2. Función criterio CIC en función del orden del modelo AR con el método de Burg de la señal R-R de un paciente con oclusión RCA.

2.2 SEÑAL R-R

La señal R-R representa la duración entre dos latidos consecutivos normales (de ritmo sinusal) en función del tiempo y fue obtenida a partir de la derivación con la mejor relación señal a ruido de los registros originales, con algoritmos de detección de ondas descritos en [10]. Para asegurar el registro de latidos normales, la serie R-R fue filtrada utilizando un algoritmo que elimina los artefactos o latidos ectópicos, a través de una ventana de 5 latidos. Si el latido cae fuera del 15% del valor medio de la ventana, se rechaza. Para el análisis de la HRV de cada paciente, se tomaron 3 minutos de señal durante pre-PTCA, los 3 primeros y los 3 últimos minutos de señal durante la oclusión en la PTCA. La figura 1 muestra la señal R-R de dos pacientes durante PTCA: (a) oclusión de la arteria LAD proximal y (b) oclusión de la arteria RCA proximal.

2.3 REGRESIÓN BI-LOGARÍTMICA DE LA POTENCIA ESPECTRAL (POWER LAW)

Uno de los métodos de análisis de comportamiento fractal de la HRV que se utilizó fue la pendiente, b , hallada del gráfico de potencia espectral vs la frecuencia en escala log-log. Esta pendiente se calcula de la regresión lineal del gráfico bi-logarítmico en su zona lineal. Diversos estudios han utilizado el rango de frecuencias entre 0,0001 y 0,01 Hz para el análisis de la HRV de larga duración en evaluación de muerte súbita cardiaca e infarto de miocardio [6],[14]. Esta técnica ha sido empleada recientemente en registros R-R de corta duración (entre 250 y 350 latidos), sobre una porción del espectro frecuencial entre 0,003 y 0,1 Hz [8]. En nuestro estudio, utilizamos técnicas paramétricas con modelado auto-regresivo (AR) hallando los parámetros con el método de Burg para estimar la

Grupos	b Pre-Ptca	b PTCA <180 s	b PTCA > 0 s	valor p (Mann-Whitney)
Todos (n=50)	-1,934±0,047	-1,970±0,109	-1,974±0,116	0,029 [†] 0,052 [‡]
LAD (n=15)	-1,917±0,034	-1,998±0,173	-2,000±0,178	0,062 [†] 0,10 [‡]
Proximal (n=25)	-1,926±0,036	-1,970±0,095	-1,975±0,102	0,037 [†] 0,024 [‡]
	b_I Pre-Ptca	b_I PTCA <180 s	b_I PTCA > 0 s	valor p (Mann-Whitney)
Todos (n=50)	-1,655±0,262	-1,730±0,347	-1,775±0,351	0,43 [†] 0,19 [‡]
LAD (n=15)	-1,639±0,240	-1,770±0,450	-1,824±0,439	0,49 [†] 0,33 [‡]
Proximal (n=25)	-1,639±0,274	-1,747±0,387	-1,830±0,356	0,35 [†] 0,11 [‡]

b: hallada de la regresión entre los log [0,003 y 0,0316 Hz]: [-2,5 -1,5]

b_I: hallada de la regresión entre los log [0,003 y 0,1 Hz]: [-2,5 -1]

PTCA <180 s: últimos 180 s de inflado; PTCA > 0 s: primeros 180 s de inflado

[†] diferencias entre Pre-Ptca y últimos 180 s de PTCA; [‡] diferencias entre Pre-Ptca y primeros 180 s de PTCA

Tabla 1. Valores medio ± desviación estándar de los índices **b** antes y durante PTCA.

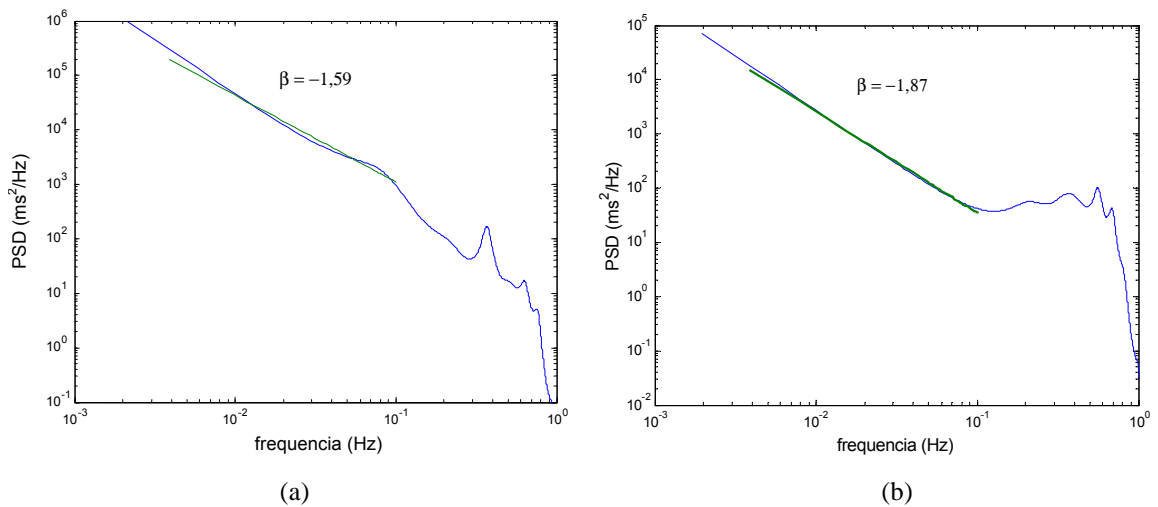


Figura 3. Gráfico log-log de la densidad de potencia espectral (PSD) vs la frecuencia para un paciente con oclusión de la arteria LAD. (a): 180 s de Pre-PTCA; (b): últimos 180 s de PTCA.

densidad de potencia espectral (PSD) de la señal de ritmo cardiaco. Ésta fue pre procesada interpolándola con *splines* y muestreada a 2 Hz. El orden de modelo AR usado fue escogido con el criterio de información combinada (CIC) de Broersen [3], utilizando un orden 14 para todas las señales. Este criterio fue aplicado a una muestra representativa de señales y el orden escogido satisface el valor mínimo del criterio CIC o está a la derecha del codo de la función de criterio, como se muestra en la figura 2. De la gráfica PSD vs la frecuencia en escala log-log estimamos por regresión lineal la recta que la interpola y su pendiente, **b**, entre los logaritmos de las frecuencias 0,003 y 0,0316 Hz (entre -2,5 y -1,5 en escala logarítmica) y **b_I** entre 0,003 y 0,1 Hz (-2,5 y -1).

2.4 FLUCTUACIONES SIN TENDENCIAS (DFA) DE LA HRV

El análisis de las fluctuaciones sin tendencias (DFA) es una adaptación de la metodología basada en la función de la raíz media cuadrática de los

desplazamientos aleatorios aplicados a series temporales no estacionarias y ha sido de utilidad para evaluar la HRV con la señal R-R. El método DFA proporciona una estimación de la correlación fractal en la dinámica del ritmo cardiaco. Las propiedades de esta correlación fractal se miden en este estudio con el exponente de escalamiento, **a₁**, de las fluctuaciones del intervalo R-R de corta duración. Para el cálculo del exponente **a₁** se integra primero la señal R-R, de la forma

$$y(k) = \sum_{i=1}^k [RR(i) - RR_m] \quad (1)$$

donde $y(k)$ es el valor k_{avo} de la señal integrada, $RR(i)$ es la señal R-R y RR_m es su promedio durante todo el registro. La señal $y(k)$ se divide en ventanas de igual tamaño n y se ajusta por mínimos cuadrados una recta a $y(k)$ en cada ventana, representando la tendencia en cada ventana. Se define $y_n(k)$ la concatenación de estas rectas de tendencias de cada ventana. Luego se elimina la tendencia y se toma la raíz media cuadrática, como

Grupos	LAD (n=15)	LCX (n=11)	RCA (n=24)	valor p (Mann-Whitney)
α_1 PTCA < 180 s	1,301±0,437	1,264±0,247	1,126±0,406	0,21 [‡] 0,47 [§]
α_1 PTCA > 0	1,336±0,423	1,279±0,269	1,149±0,414	0,18 [‡] 0,35 [§]
	Proximal (n=25)	Medio (n=17)	Distal (n=7)	valor p (Mann-Whitney)
α_1 PTCA < 180 s	1,271±0,359	1,208±0,466	0,921±0,466	0,11 [†] 0,17 [#]
α_1 PTCA > 0	1,300±0,353v	1,257±0,384	0,863±0,453	0,03 [†] 0,04 [#]

α_1 : pendiente de la recta que ajusta $\log(F(n))$ vs $\log(n)$

[‡] diferencias entre los grupos LAD y RCA; [§] diferencias entre los grupos LCX y RCA

[†] diferencias entre los grupos Proximal y Distal; [#] diferencias entre los grupos Medio y Distal

PTCA <180 s: últimos 180 s de inflado; PTCA > 0 s: primeros 180 s de inflado

Tabla 2. Valores α_1 durante PTCA para los 50 pacientes estudiados de la base de datos Staff3.

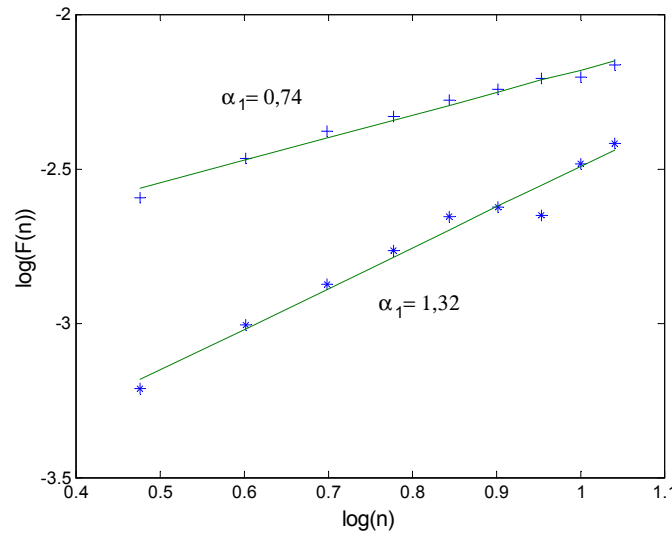


Figura 4. Gráfico de $\log(F(n))$ vs $\log(n)$ en oclusión distal (+), $\alpha_1 = 0,74$ y proximal (*), $\alpha_1 = 1,32$.

$$F(n) = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{k=1}^N [y(k) - y_n(k)]^2} \quad (2)$$

donde N es el múltiplo mayor de n , igual o menor que el tamaño de la señal R-R. Se tomaron valores de $n = 3$ hasta $n = 11$. El exponente de escalamiento α_1 se calcula de la pendiente de la recta que ajusta por mínimos cuadrados la gráfica $\log(F(n))$ vs $\log(n)$.

3 RESULTADOS

El cambio de la tendencia del ritmo cardiaco durante la oclusión de las arterias coronarias no tiene un patrón determinado, como se puede observar del ejemplo mostrado en la figura 1. A partir de la oclusión, el ritmo cardiaco tiende a aumentar (disminución del segmento R-R) en el paciente de la figura 1 (a), mientras que en el de la figura 1 (b) se observa una tendencia a disminuir la frecuencia cardiaca.

3.1 HRV: REGRESIÓN BI-LOGARÍTMICA DE LA POTENCIA ESPECTRAL

Al hallar la pendiente \mathbf{b} de la PSD de cada señal R-R en escala bi-logarítmica (intervalo entre 0,003 Hz y 0,0316 Hz) encontramos que, al agrupar todas las arterias ocluidas, el valor medio de \mathbf{b} disminuye significativamente en los últimos 3 minutos de oclusión respecto a los 3 minutos previos de la oclusión ($p=0,029$ con la prueba de Mann-Whitney). En los primeros 180 s de oclusión el índice \mathbf{b} disminuye aunque con menor significación ($p=0,052$). Al analizar la arteria LAD, también se inclina más negativamente la pendiente \mathbf{b} durante la oclusión pero sin alcanzar significación estadística. La tabla 1 muestra los valores medios y desviaciones estándar de \mathbf{b} para el conjunto de todas las arterias y para las arterias clasificadas de acuerdo al tipo y ubicación proximal. Con la recta entre 0,003 y 0,1 Hz $[-2,5$ y $-1]$ se observan valores de \mathbf{b} (\mathbf{b}_I) que también

disminuyen pero no con un nivel adecuado de significación.

La oclusión arterial proximal produce una disminución significativa de los valores de b ($p < 0,05$) para ambos segmentos de análisis de la señal R-R durante oclusión en el intervalo de frecuencia 0,003 y 0,0316 Hz. Se observa que el valor medio del índice b_I disminuye en los primeros 180 s del inflado en oclusión proximal aunque sin alcanzar suficiente significación.

La figura 3 presenta las rectas obtenidas de las gráficas log-log PSD vs frecuencia de las HRV de un paciente durante el periodo previo al PTCA y durante los últimos 180 s de PTCA. Se observa cómo disminuye la pendiente b , de $-1,59$ a $-1,87$, durante la isquemia producida durante la oclusión de la arteria LAD.

El índice b y b_I no muestra diferencias significativas en la HRV durante la oclusión entre las diferentes arterias, sin embargo, en las oclusiones de la arteria LAD se observa una importante disminución de los estos valores.

3.2 HRV: ÍNDICES a_I DEL DFA

La pendiente a_I hallada de la función $F(n)$ vs el número n de muestras de las ventanas usadas en el método DFA, como índice de correlación fractal, presenta diferencias significativas durante PTCA al comparar la ubicación de las oclusiones. En PTCA distal los valores a_I fueron significativamente menores que en oclusiones proximales ($p=0,03$) y medias ($p=0,04$) en los primeros 180 s. Al evaluar las arterias ocluidas se obtuvieron valores de a_I menores en las RCA respecto a las LAD y LCX pero con un nivel no adecuado de significación estadística. En la tabla 2 se resumen estos resultados.

La figura 4 muestra la función $F(n)$ y la recta que la ajusta calculada en pacientes con oclusiones proximal y distal. La pendiente a_I es significativamente menor en el paciente con oclusión distal ($a_I = 0,74$) respecto al sujeto con PTCA proximal ($a_I = 1,32$).

4 DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Las características fractales del HRV analizadas en este trabajo pueden asociarse con eventos isquémicos como los que ocurren durante PTCA. Los valores b hallados por regresión lineal del gráfico bi-logarítmico de la PSD vs la frecuencia en la banda de 0,003 a 0,0316 Hz, disminuyen significativamente

durante oclusión coronaria e isquemia de miocardio, por lo que puede concluirse que hay una disminución de la complejidad del ritmo cardiaco. Esta inclinación de la pendiente b ocurre con mayor significación en la arteria LAD y en oclusiones coronarias proximales. Por otro lado, las propiedades de correlación fractal descritas por la pendiente a_I del análisis de fluctuaciones sin tendencias de la señal R-R indican que hay una disminución de la complejidad del ritmo cardiaco en oclusiones distales comparadas con las proximales. La reducción en la complejidad del ritmo cardiaco analizada con la dinámica no lineal de la HRV puede estar asociada con la actividad del sistema simpático durante la oclusión coronaria. Aunque deben ser analizados un grupo mayor de paciente, los resultados obtenidos pueden inferir que hay una pérdida de complejidad del sistema de control cardiaco durante isquemia de miocardio.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido parcialmente financiado por la CICYT (TIC 2001-2167-C02-01) del Ministerio de Ciencia y Tecnología.

Referencias

- [1] Aiarksinen, K.E.J., Ylitalo, K.V., Niemelä, M.J., Tahvanainen, K.U.O., Hikuri, H.V., (1999) "Heart rate variability and occurrence of ventricular arrhythmias during balloon occlusion of a major artery", *Am J Cardiol*, vol. 83, pp. 1000-1004.
- [2] Berntson, G.G., Bigger, J.T.J., Eckberg, D.L., Grossman, P., Kaufmann, P.G., Malik, M., Nagaraja, H.N., Porges, S.W., Saul, J.P., Stone, P.H., et al., (1997) "Heart rate variability: origins, methods, and interpretive caveats", *Psychophysiology*, vol. 34, pp. 623-48.
- [3] Broersen, P.M.T., (2000) "Finite sample criteria for autoregressive order selection", *IEEE Trans Signal Processing*, vol. 48 (12), pp. 3550-3558.
- [4] Clariá, F., Vallverdú, M., Caminal, P., (2002) "The effects of coronary occlusion location on RR signal", *IEEE Eng Med & Biol*, vol. 21, pp. 59-64.
- [5] Godberger, A.L., (1996) "Non-linear dynamics for clinicians: chaos theory, fractals and complexity at the bedside", *The Lancet*, vol. 347, pp. 1312-1314.
- [6] Huikuri, H.V., Mäkikallio, T.H., Airaksinen, K.E.J., Sepänen, T., Puukka, P., Räihä, I.J., Sorander, L.B., (1998) "Power-law relationship of heart rate variability as a predictor of mortality in the elderly", *Circulation*, vol. 97, pp. 2031-2036.

- [7] Lombardi, F., Mäkikallio, T.H., Myebug, R.J., Huikuri, H.K., (2001) "Sudden cardiac death: role of heart rate variability to identify patients at risk", *Cardiovascular Research*, vol. 50, pp. 210-217.
- [8] Lombardi, F., Porta, A., Marzegalli, M., Favele, S., Santini, M., et al., (2000) "Heart rate variability patterns before ventricular tachycardia onset in patients with implantable cardioverter defibrillator", *Am J Cardiol*, vol. 86, pp. 959-963.
- [9] Malliani, A., Schwartz, J.P., Zanchetti, A., (1969) "A sympathetic reflex elicited by experimental coronary occlusion", *Am J Phys*, vol. 217, pp. 703-709.
- [10] Martinez, J.P., Almeida, R., Olmos, S., Rocha, A.P., Laguna, P., (2004) "A wavelet-based ECG delineator: evaluation on standard databases", *IEEE Trans Biomed Eng*, vol. 51, pp. 570-581.
- [11] Myllylä, V.V., Korpelainen, J.T., Tolonen, U., Havanka, H., Saari, A., (2000) Neuropathology and cardiovascular regulation. En: G.J. Ter Horst (ed), *The nervous system and the heart*. Human Press Inc. Totowa, NJ, 2000, pp. 181-237.
- [12] Peng, C.K., Havlin, S., Hausdorff, J.M., Mietus, J., Stanley, H.E., Goldberger, A.L., (1996) "Fractal mechanisms and heart rate dynamics: long-range correlations and breakdown with disease", *J Electrocardiology*, vol. 28, pp. 59-65.
- [13] Ravits, J.M., (1997) "Autonomic nervous system testing", *Muscle Nerve*, vol. 20, pp. 919-937.
- [14] Tapanainen, J.R., Thomsen, P.E.B., Kober, L., Torp-Pedersen, C., Mäkikallio, T.H., Still, A.M., Lindgren, K.I., Huikuri, H.V., (2002) "Fractal analysis of heart rate variability and mortality after an acute myocardial infarction", *Am J Cardiol*, vol. 90, pp. 347-352.
- [15] Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology, (1996) "Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use", *Eur Heart J*, vol. 17, pp. 354-81.