

## 소아 신경심장성 실신환자에서 비정상적 심박수 프랙탈 상관에 대한 연구

한양대학교 의과대학 소아과학교실, 홍부외과학교실\*, 서울대학교 의과대학 소아과학교실<sup>†</sup>

김경용 · 주은영 · 염명걸 · 오재원 · 김창렬 · 김남수 · 이철범\* · 노정일<sup>†</sup>

### Abnormal Fractal Correlation of Heart Rate in Children with Neurocardiogenic Syncope

Keoung-Young Kim, M.D., Eun-Young Joo, M.D., Myung-Kul Yum, M.D., Ph.D.  
Je-Wen Oh, M.D., Chang-Ryul Kim, M.D., Nam-Su Kim, M.D., Ph.D.  
Cheol-Beom Lee, M.D., Ph.D.\* and Chung-Ill Noh, M.D., Ph.D.<sup>†</sup>

*Department of Pediatrics, Thoracic & Cardiovascular Surgery\*,  
College of Medicine, Hanyang University, Kuri,*

*Department of Pediatrics, College of Medicine, Seoul University, Seoul, Korea*

**Purpose :** The purposes of this study were to determine short- and long-term fractal correlation behavior of heart rates during daily activity in patients with neurocardiogenic syncope.

**Methods :** Twenty five patients with histories of neurocardiogenic syncope episodes were included. Their analogue 24h ambulatory Holter electrocardiograms were analyzed. The tape was digitized and the digitized electrocardiograms were partitioned into sections of one hour. Then their RR intervals were measured and 20,000 points of RRI were used. To quantify the fractal correlation behavior, we employed the detrended fluctuation analysis, and short-term( $n \leq 16$ ,  $\alpha_1$ ) and long-term( $n > 16$ ,  $\alpha_2$ ) fractal scaling exponents were calculated.

**Results :** When compared to control, 24-hour average values of  $\alpha_1$  and all  $\alpha_1$  values at quarters of each day were significantly higher in patients with syncope. On the contrary, their 24-hour average value of  $\alpha_2$  and all  $\alpha_2$  values at quarters of each day were lower in patients with syncope. However, statistical significances were found in 24-hour average value of  $\alpha_2$  and in  $\alpha_2$  value at MN-6AM.

**Conclusion :** In the syncope patients with neurocardiogenic syncope, short-term fractal scaling exponents of RR interval was significantly high throughout the day. Therefore, their RR intervals were smoother in the short term scale and had a tendency to continue in the same direction of increase or decrease, which may contribute to persistent decrease in heart rate during a syncopal attack. (J Korean Pediatr Soc 2002;45:1114-1119)

**Key Words :** Neurocardiogenic syncope, RR interval variability, Fractal scaling exponent, Detrended fluctuation analysis

\* 본 논문의 요지는 2001년 제51차 대한소아과학회 추계학술대회에서 발표되었음.

본 연구는 2000년도 한양대학교 교내연구비의 일부 보조로 이루어졌음.

접수 : 2002년 3월 21일, 승인 : 2002년 6월 12일

책임저자 : 염명걸, 한양의대 구리병원 소아과

Tel : 031)560-2252 Fax : 031)552-9493

E-mail : mkyumm@hanyang.ac.kr

### 서 론

실신은 갑작스런 의식소실과 함께 근긴장도의 소실로 기립상태를 유지하지 못하는 상태로 정의되며<sup>1)</sup>, 성

인에 비하여 소아에서의 실신에 대한 연구는 드문 편이나 몇몇 보고에 의하면 소아에서도 신경심장실신이 가장 많은 것으로 보고되고 있다<sup>2-5</sup>. 신경심장실신발작의 정확한 원인은 완벽히 이해되고 있지 않다. 뿐만 아니라 실신발작시 발생하는 갑작스럽고 지속적인 심박수의 감소는 심박수 조절계의 기능 이상이 있음이 분명함에도 불구하고 이들의 일상생활시 심박수의 특성 또는 그 조절 기전의 특징 또한 정확히 정의 되어 있지 않다. 본 연구자들은 성인 실신발작 환자에서 심박수의 복잡성이 감소되어 있으며 이것은 두위상향경사검사(Head-up tilt test)시 양성일 것을 예측하는데 도움을 줄 수 있음을 증명했었다<sup>6</sup>. 따라서 이들 환자에서 일상생활에서의 좀더 정확한 심박수의 특징을 밝히는 것은 중요하나 이에 대한 연구보고는 현재까지 이루어진 바 없었다. 최근 비선형적 이론 및 분석 방법의 발달로 인하여 과거에는 정량화 할 수 없었던 다양하고 복잡한 비선형적 현상, 특히 뇌파 그리고 심박수 변이도 분석에 새로운 전기를 마련하게 되었으며 이를 이용한 질병의 조기 진단 및 예후 판정에 많은 기여를 하게 되었다<sup>7-12</sup>.

본 연구는 이러한 방법 중 심박수의 프랙탈 상관의 정량화를 신경심장실신 환자의 일상생활에서의 심박수 변이도에 적용함으로써 이들의 심박수 조절 기전의 이상을 연구하고자 한다.

**대상 및 방법**

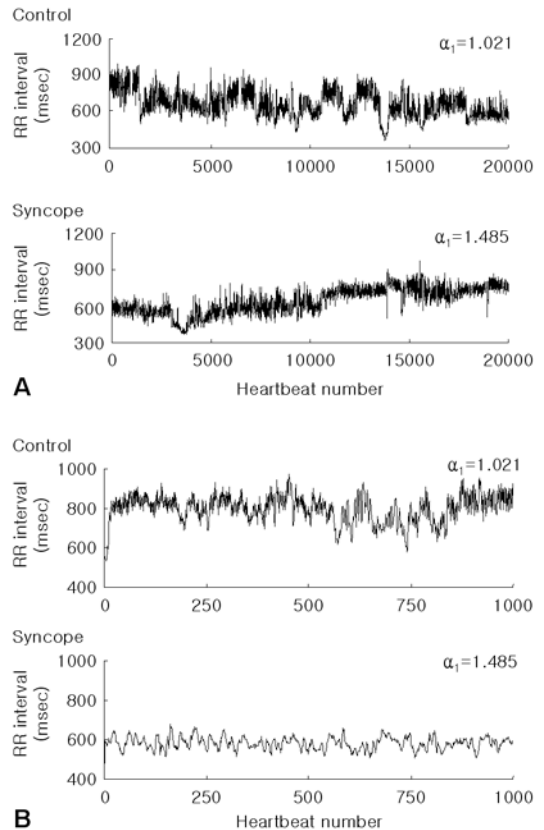
**1. 대상**

최근 1개월 이내에 최소한 2회 이상 그리고 최근 1주일 이내 1회 이상의 실신이 있었던 25명의 환자(10-15세, 여 14명, 남 11명)를 대상으로 하였다. 모든 환자는 이학적 소견, 심전도, 24시간 홀터 검사 및 뇌파상 정상이었다. 또한 특이한 진신적 질환을 나타내지 않은 증후도 없었으며 약물을 복용하지 않았었다.

**2. 방법**

24시간 홀터 테이프를 정상 재생속도의 230배 고속으로 재회전 시키면서 이를 460 kHz로 디지털 변환시켰다. 변환된 심전도를 1시간 단위로 자른 다음 RR 간격을 측정하였다. 6시간의 RR interval(RRI) 자료 중 연속된 20,000개를 추출하여 분석하였다(Fig. 1). 프랙탈 상관을 정량화하기 위해서 detrended fluctua-

tion analysis를 이용하였다. 먼저 각 RRI(i)의 적분합(cumulative sum)인  $y(k)=\sum_{i=1}^k(RRI(i)-RRI_{avg})$ 를 구했다. 여기서 RRI(i)는 i번째 RRI이고  $RRI_{avg}$ 는 평균 RRI이다. 그 다음 적분된 y(i)를 동일 간격의 n구간으로 나누었다. n구간 각각에서 최소자승직선을 구하고 y(k)에서 이 구간의 추세선인 최소자승직선  $y_n(k)$ 을 뺀 후 근제곱평균  $F(n)=\sqrt{(1/N*\sum(y(k)-y_n(k))^2)}$ 을 구하였다. 이 계산을 모든 시간 스케일 n에 걸쳐 시행하였다. 전형적으로 F(n)은 n에 비례하며,  $\log F(n)$ 과  $\log n$ 을 그린 그림은 완벽한 직선은 아니지만 n=16 근처에서 나누어지는 두개의 기울기를 가지는 직선에 근접한 모양으로 나타난다.  $\log F(n)$ 과  $\log n$ 을 그린 그림에서  $n \leq 16$ 의 직선 기울기  $\alpha_1$ (단기간 프랙탈 상관지수),  $n > 16$ 의 직선 기울기  $\alpha_2$ (장기간 프랙탈 상관지수)를 계산하였다(Fig. 2). 단기간과 장기간 프랙탈 상관지수는 각각 단기간과 장기간의 상관



**Fig. 1. (A)** Plots of heart rate time series of a control & syncope patient on the long-term scale. **(B)** Magnifying plots of the time series that appeared in Fig. 1A(See text).

정도를 나타내는 지수이다.

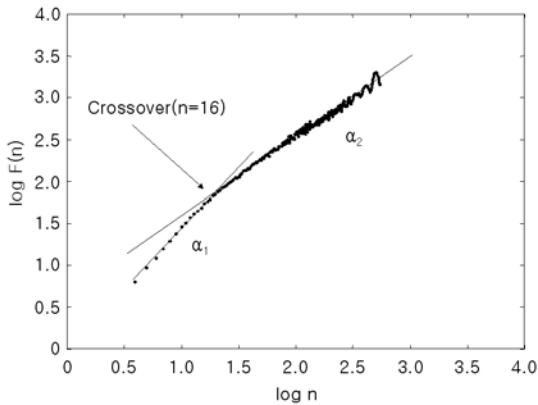
프랙탈 상관지수는 시간변화에 따른 심박수의 거친 변동을 나타내는 척도이다. 프랙탈 상관지수가 크면 클수록 시간변화에 따른 심박수의 변화는 부드러운 거동을 보임을 나타내게 된다.

### 3. 통계분석

실신환자와 대조군과의 단기간 및 장기간 프랙탈 상관지수의 통계학적 차이가 있는지 알아보기 위해 Wilcoxon rank sum test로 비교분석 하였다.

## 결 과

실신환자와 대조군과의 비교분석 결과는 Table 1과 같다. 실신환자에서 단기간 프랙탈 상관지수인  $\alpha_1$



**Fig. 2.** Plots of  $\log F(n)$  vs.  $\log n$  for heart rate time series shown in Fig. 1. Detrended fluctuation analysis curves are approximated linearly over two regions, with a slope  $\alpha_1$  for small values of  $n$  ( $\leq 16$  heart beats, short-term fractal scaling exponent) and  $\alpha_2$  for large values of  $n$  ( $> 16$  heart beats, long-term scaling exponent), resulting in apparent crossover phenomena (arrow).

**Table 1.** Statistics of Heart Rate Indices

Time of day	$\alpha_1$		$\alpha_2$	
	Controls	Syncope	Controls	Syncope
MN-6AM	1.026 ± 0.035	1.154 ± 0.029 <sup>†</sup>	0.963 ± 0.018	0.911 ± 0.015 <sup>†</sup>
6AM-MD	1.140 ± 0.031	1.248 ± 0.030 <sup>†</sup>	1.107 ± 0.013	1.075 ± 0.021
MD-6PM	1.037 ± 0.035	1.244 ± 0.029 <sup>†</sup>	1.069 ± 0.018	1.032 ± 0.015
6PM-MN	1.036 ± 0.031	1.195 ± 0.029 <sup>†</sup>	1.039 ± 0.013	1.021 ± 0.021
24 hours	1.059 ± 0.018	1.200 ± 0.011 <sup>*</sup>	1.039 ± 0.008	0.997 ± 0.008 <sup>†</sup>

$\alpha_1$ : short-term fractal scaling exponent ( $n \leq 16$  heart beat),  $\alpha_2$ : long-term scaling exponent ( $n > 16$  heart beats), MN: midnight, MD: midday, <sup>\*</sup> $P=0.0001$ , <sup>†</sup> $P < 0.001$ , <sup>‡</sup> $P < 0.05$

는 24시간 평균과 모든 6시간대에 걸쳐 의미 있게 증가되어 있었다. 반면 장기간 프랙탈 상관지수인  $\alpha_2$ 는 24시간 평균과 모든 6시간대에서 감소되어 있었으나 통계적 의의는 24시간 평균과 0-6시에서만 있었다.

Fig. 1A과 1B는 단기적인 상관의 차이를 보이기 위한 그림이다. Fig. 1A에서 단기적 상관의 차이는 볼 수 없다. 그러나 이를 확대한 Fig. 1B에서는 그 차이가 뚜렷하다. 즉 실신환자에서는 RR간격이 일단 증가하면 계속 증가하고 감소하면 계속 감소하여 결국 RR간격의 그림은 매우 연속적이고 부드럽게 진동하는 경향을 보인다. 반면 정상아에서는 RR간격이 일단 증가하면 곧 감소하게 되어 RR간격 그림은 매우 불연속적이고 거칠게 보인다. 반면 거시적 장기적 관점에서 볼 때 Fig. 1A는 부드럽게 진동하는 것을 보여준다. 이렇게 장기적인 스케일에서 부드러운 진동을 보이는 것은 RR간격이 증가한 후 그 스케일 후에도 증가하거나 또는 그 반대의 경향을 보이기 때문이다.

## 고 찰

실신은 갑작스런 의식소실과 함께 근긴장도의 소실로 기립상태를 유지하지 못하는 상태로 정의되며, 신경심장실신발작은 소아에서 설명되지 않는 실신의 가장 흔한 원인이다<sup>13, 14</sup>. 일반적으로 과거력과 두위상향 경사검사(HUT) 양성에 의해 진단되지만<sup>15, 16</sup> 혈관감압 반응(vasodepressor response)의 기전은 완벽히 이해되지 못했고, 특히 소아에서는 더욱 그러하다. 성인에서 이러한 반응은 HUT와 같은 기립 수기(orthostatic maneuver)에 이은 교감신경계 항진과 그로 인한 좌심실 수축력 증가에 의해 조절된다고 생각되어진다. 비교적 감소된 좌심실 혈류량에서, 이런 심장수축은 좌심실 기계적 수용체(mechanoreceptors(C-fi-

bers))를 활성화시킨 결과 혈관 확장과 실신을 유발하는 교감신경 길항과 부교감신경 항진을 유발한다<sup>17, 18)</sup>.

최근에 새로이 발견된 심박수의 비선형 역동분석은 과거의 전통적인 방법으로 불분명했던 비정상적인 심박동수 변화의 발견을 가능하게 했다<sup>19-21)</sup>. 이들 기술은 심장혈관질환의 발병의 조기 발견과 치사 가능성의 예측에 활발히 이용되었다<sup>22-24)</sup>. 새로운 기술 중에 프랙탈 분석은 과거의 심박동수와 각각의 심박동수의 시간적 상관관계를 정량화한다. 따라서 시간에 따른 심박동수의 거칠거나 부드러운 거동을 알 수 있다<sup>25, 26)</sup>. 이 프랙탈 분석방법을 위해 과거에는 오랜 기간 동안 Hurst analysis와 spectral methods가 사용되어왔다. 최근에는 과거의 방법에 비해 장점이 많은 detrended fluctuation analysis가 같은 목적을 위해 발전되었다. 이는 변화하는 시간속에 묻혀 있는 장기간 상관을 발견할 수 있게 하며, 또한 시간 변화에 따라 인위적으로 생길 수 있는 거짓 상관도 피할 수 있게 한다. 이러한 연구방법을 이용하여 심장질환이 있는 성인 환자와 노인에서 심박동수의 변동과 복잡성이 감소함을 보고했다<sup>27-29)</sup>. 그러나 이러한 연구방법을 이용한 실신환자에서의 심박동수 변동에 대한 연구는 없었고, 본 연구자들은 성인 실신발작 환자에서 심박수의 복잡성이 감소하며 이것은 두위상향경사검사의 양성을 예측하는데 도움을 줄 수 있음을 증명했었다. 본 연구는 신경심장 실신환자의 일상생활에서의 심박수의 단기 및 장기 프랙탈 상관의 특성을 조사함으로써, 이들 환자의 일상생활에서의 심박수의 특징을 알아보려고 하였다.

실신을 경험한 소아 환자들에 관한 과거의 연구들에서 두위상향경사검사(HUT) 등을 포함한 자율 신경계 검사들의 유용성이 연구되어왔다<sup>16, 30)</sup>. 실신의 기전을 설명하기 위한 여러 연구들이 Balaji 등<sup>31)</sup>과 Perry와 Garson<sup>32)</sup>에 의해 이루어졌고 그들은 두위상향경사검사 양성인 환아에서 HUT 후 혈중 카테콜라민(catecholamine)이 증가된다고 보고했다. 이러한 결과는 이들에게 비정상적인 자율신경 상태가 있음을 보여준다.

Kochiadakis 등은 24시간 홀터 검사에서 두위상향경사검사 양성 환아에서 pNN50과 rMSSD의 변동(fluctuation)으로 나타나는 부교감신경 항진 소견을 보고했다<sup>33)</sup>.

과거의 연구에서 두위상향경사검사 양성 환아에서

자율신경 검사(Valsalva, deep breathing, and hand-grip)상 일상에서 비정상적인 소견이 발견되지 않았다<sup>28, 29)</sup>. 이는 실신환자와 대조군간에 평상시 자율신경 기능의 이상이 없거나 또는 이러한 검사들이 실신환자에서의 미묘한 자율신경 이상을 발견하기에는 부족한 검사일 수 있다. R. Sehra 등은 24시간 홀터 검사상 실신환자에서 전반적인 부교감신경 저하로 mean NN와 pNN50의 의미있는 차이가 있음을 보고했고, 이는 실신환자가 일상에서의 교감신경 항진과 부교감신경 저하가 있음을 보고하였다<sup>34)</sup>.

성인 실신환자에서 Sneddon 등<sup>35)</sup>은 나이에 따라 짝지어진 대조군과의 24시간 심박동수 변동의 비교에서 의미있는 차이가 없음을 보고했다. 그러나 성인과 소아의 실신발작의 기전 사이에 차이가 있는지는 추가적인 연구가 필요하다.

최근의 연구들은 두위상향경사검사(HUT)시 실신환아와 정상환아간 심박수(RR interval)과 심박수 변이도의 의미있는 차이가 있음을 보고하고 있으나, 일상생활에서의 심박수의 특성 또는 그 조절기전의 특징은 정확히 정의되어 있지 않다.

본 연구에서 실신이 있는 소아의 0시부터 6시까지 장기적인 상관은 낮고 심박수는 깊은 밤에는 정상 소아보다 장기적으로 볼 때 심박수는 거친 거동을 보인다. 반면 단기적 상관은 높고 이것은 일중 전체에 걸쳐 나타난다.

따라서 단기적으로 심박수는 정상소아보다 부드러운 거동을 보인다. 이것은 심박수가 일단 증가하거나 감소하면 단기간에서는 같은 방향으로 지속적 증가 또는 지속적 감소되는 경향이 있음을 나타낸다. 이것은 실신소아에서 실신발작 때 보이는 지속적인 심박수 감소가 일상생활에서의 지속적인 심박수 감소와 관련됨을 시사한다. 이렇게 단기 심박수의 상관이 증가되어있는 이유는 더 이상 연구하지 않았다. 그러나 실신발작이 있을 때 심박수는 지속적으로 감소하여 심한 서맥에 이른다. 정상인 압수용체(baroreceptor)가 또는 기계적수용체(mechanoreceptor)가 작동을 하고 있다면 이렇게 심박수가 연속적으로 하강하는 것을 허락하지 않았을 것이다. 그럼에도 불구하고 실신이 생길 정도의 서맥이 발생하는 것은 이러한 실신발작 당시 압수용체나 기계적수용체의 기능이 저하되어 있음이다. 본 연구는 심박수의 연속적인 하강이 실신발작 당시처럼 심하지 않지만, 일상생활에서도 정상인

보다 연속적인 하강의 정도가 심하다는 것을 밝혔다. 이는 압수용체나 기계적수용체의 기능이 일상생활에서도 정상아와는 다르게 장애가 있다는 것을 나타낸다. 따라서 기립과 같은 혈액학적 스트레스가 발생할 때 장애가 있는 이러한 압수용체들이 제대로 대응하지 못하여 결국 실신으로 이어지는 것으로 추정된다.

실신환자에서 24시간 평균에서 장기간의 프랙탈 상관에 감소하였다. 하지만 의미있는 감소는 주로 수면 시간인 0-6시 사이에서만 발견되었다. 하지만 실신이 발생하는 시간이 수면 시간이 아님에서 이 소견이 실신의 발생이 관여할 것인지 여부는 불투명하다. 그러나 장기간의 프랙탈 상관은 자율신경조절의 영향을 보기는 어렵다. 왜냐하면 비록 장기간 상관에 16심박수 이상의 아주 긴시간에 걸쳐서도 나타나기 때문이다. 따라서 이러한 초장기간의 상관을 유발할 수 있는 심박수조절계는 심혈관계 내분비 계통의 조절계일 수 있고 이 조절계의 장애가 실신환자에서 관여할 것인지 여부는 흥미로운 연구분야가 될 것이다.

**요 약**

**목적 :** 본 연구는 신경심장성실신발작 환자의 일상생활에서의 심박수의 단기 및 장기 프랙탈 상관의 특성을 조사하고자 하였다.

**방법 :** 최소한 2회 이상의 실신이 있었던 25명의 환자(10-15세, 여 14명, 남 11명)를 대상으로 하였다. 24시간 홀터 테입을 정상제생속도의 230배 고속으로 재회전 시키면서 이를 460 kHz로 디지털 변환시켰다. 변환된 심전도를 1시간 단위로 자른 다음 RR간격을 측정하였다. 1시간의 RR interval(RRI) 자료 중 연속된 20,000개를 추출하여 분석하였다. 프랙탈 상관을 정량화하기 위해서 detrended fluctuation analysis를 이용하여 단기간 프랙탈 상관지수( $n \leq 16, \alpha_1$ )와 장기간 프랙탈 상관지수( $n > 16, \alpha_2$ )를 계산했다.

**결과 :** 대조군과 비교할 때, 실신환자에서 단기간 프랙탈 상관지수인  $\alpha_1$ 는 24시간 평균과 모든 6시간대에 걸쳐 의미있게 증가되어 있었다. 반면 장기간 프랙탈 상관지수인  $\alpha_2$ 는 24시간 평균과 모든 6시간대에 감소되어 있었으나 통계적 의의는 24시간 평균과 0-6시에서만 있었다.

**결론 :** 실신이 있는 소아의 심박수는 단기적 상관은 높고 이것은 일중 전체에 걸쳐 나타난다. 따라서

단기적으로 심박수는 정상소아보다 부드러운 거동을 보인다. 이것은 심박수가 일단 증가하거나 감소하면 단기간에서는 같은 방향으로 지속적 증가 또는 지속적 감소되는 경향이 있음을 나타낸다. 이것은 실신소아에서 실신발작 때 보이는 지속적인 심박수 감소가 일상생활에서의 지속적 심박수 감소와 관련됨을 시사한다.

**참 고 문 헌**

- 1) Kapoor WN, Karpf M, Wieand S, Peterson JR, Levey GS. A prospective evaluation and follow-up of patients with syncope. *N Engl J Med* 1983;309:197-204.
- 2) Scott WA. Evaluating the child with syncope. *Pediatr Ann* 1991;20:350-1, 354-6, 359.
- 3) Gordon TA, Moodie DS, Passalacqua M, Sterba R, Rothner AD, Erenberg G, et al. A retrospective analysis of the cost-effective workup of syncope in children. *Cleve Clin J Med* 1987;54:391-4.
- 4) Ozme S, Alehan D, Yalaz K, Cakir S, Celiker A, Ozer S. Causes of syncope in children: a prospective study. *Int J Cardiol* 1993;40:111-4.
- 5) Lerman-Sagie T, Lerman P, Mukamel M, Blieden L, Mimouni M. A prospective evaluation of pediatric patients with syncope. *Clin Pediatr* 1994;33:67-70.
- 6) Kim JS, Park JE, Seo JD, Noh JI, Kim NS, Yum MK, et al. Decreased entropy of symbolic heart rate dynamics during daily activity as a predictor of positive head-up tilt test in patients with alleged neurocardiogenic syncope. *Phys Med Biol* 2000;45:3403-12.
- 7) Kim HS, Kim SD, Kim CS, Yum MK. Prediction of the oculocardiac reflex from pre-operative linear and nonlinear heart rate dynamics in children. *Anaesthesia* 2000;55:847-52.
- 8) Kim SG, Yum MK. Decreased RR interval complexity and loss of circadian rhythm in patients with congestive heart failure. *Jpn Circ J* 2000;64:39-45.
- 9) Kim HS, Kim CS, Yum MK. Abnormal cardiac autonomic activity and complexity in newly diagnosed and untreated hypertensive patients after general anesthesia. *Clin Exp Hypertens* 1999;21:1357-72.
- 10) Lee JM, Park KS, Hwang JH, Park MI, Yum MK. Chaotic and periodic heart rate dynamics in uncomplicated intrauterine growth restricted fe-

- tuses. *Early Hum Dev* 1998;53:121-8.
- 11) Yum MK, Kim NS, Oh JW, Kim CR, Lee JW, Kim SK, et al. Non-linear cardiac dynamics and morning dip: an unsound circadian rhythm. *Clin Physiol* 1999;19:56-67.
  - 12) Yum MK, Park EY, Kim CR, Hwang JH. Alterations in irregular and fractal heart rate behavior in growth restricted fetuses. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001;94:51-8.
  - 13) Driscoll DJ, Jacobsen SJ, Porter CJ, Wollan PC. Syncope in children and adolescents. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:1039-45.
  - 14) Pratt JL, Fleisher GR. Syncope in children and adolescents. *Pediatr Emerg Care* 1989;5:80-2.
  - 15) Grubb BP, Temesy-Armos P, Moore J, Wolfe D, Hahn H, Elliot L. Head-upright tilt-table testing in evaluation and management of the malignant vasovagal syndrome. *Am J Cardiol* 1992;69:904-8.
  - 16) Salim MA, Ware LE, Barnard M, Alpert BS, DiSessa TG. Syncope recurrence in children: relation to tilt-test results. *Pediatrics* 1998;102:924-6.
  - 17) Lippman N, Stein KM, Lerman BB. Failure to decrease parasympathetic tone during upright tilt predicts a positive tilt-table test. *Am J Cardiol* 1995;75:591-5.
  - 18) Samoil D, Grubb BP, Kip K, Kosinski DJ. Head-upright tilt table testing in children with unexplained syncope. *Pediatrics* 1993;92:426-30.
  - 19) Peng C-K, Mietus J, Hausdorff JM, Havlin S, Stanley HE, Goldberger AL. Long-range anticorrelations and non-Gaussian behavior of the heartbeat. *Phys Rev Lett* 1993;70:1343-6.
  - 20) Pincus SM, Goldberger AL. Physiological time-series analysis: what does regularity quantify? *Am J Physiol* 1994;266:1643-56.
  - 21) Mestivier D, Chau NP, Chanudet X, Bauduceau B, Larroque P. Relationship between diabetic autonomic dysfunction and heart rate variability assessed by recurrence plot. *Am J Physiol* 1997;272:1094-9.
  - 22) Makikallio TH, Ristimae T, Airaksinen KE, Peng CK, Goldberger AL, Huikuri HV. Heart rate dynamics in patients with stable angina pectoris and utility of fractal and complexity measures. *Am J Cardiol* 1998;81:27-31.
  - 23) Ho KK, Moody GB, Peng CK, Mietus JE, Larson MG, Levy D, et al. Predicting survival in heart failure case and control subjects by use of fully automated methods for deriving nonlinear and conventional indices of heart rate dynamics. *Circulation* 1997;96:842-8.
  - 24) Nelson JC, Rizwan-uddin, Griffin MP, Moorman JR. Probing the order within neonatal heart rate variability. *Pediatr Res* 1998;43:823-31.
  - 25) Peng CK, Havlin S, Stanley HE, Goldberger AL. Quantification of scaling exponents and crossover phenomena in nonstationary heartbeat time series. *Chaos* 1995;5:82-7.
  - 26) Iyengar N, Peng CK, Morin R, Goldberger AL, Lipsitz LA. Age-related alterations in the fractal scaling of cardiac interbeat interval dynamics. *Am J Physiol* 1996;271:1078-84.
  - 27) Kaplan DT, Furman MI, Pincus SM, Ryan SM, Lipsitz LA, Goldberger AL. Aging and the complexity of cardiovascular dynamics. *Biophys J* 1991;59:945-9.
  - 28) Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT Jr, Moss AJ. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987;59:256-62.
  - 29) Lipsitz LA, Goldberger AL. Loss of 'complexity' and aging. Potential applications of fractals and chaos theory to senescence. *JAMA* 1992;267:1806-9.
  - 30) Pongiglione G, Fish FA, Strasburger JF, Benson DW Jr. Heart rate and blood pressure response to upright tilt in young patients with unexplained syncope. *J Am Coll Cardiol* 1990;16:165-70.
  - 31) Balaji S, Oslizlok PC, Allen MC, McKay CA, Gillette PC. Neurocardiogenic syncope in children with a normal heart. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:779-85.
  - 32) Perry JC, Garson A Jr. The child with recurrent syncope: autonomic function testing and beta-adrenergic hypersensitivity. *J Am Coll Cardiol* 1991;17:1168-71.
  - 33) Kochiadakis GE, Kanoupakis EM, Rombola AT, Igoumenidis NE, Chlouverakis GI, Vardas PE. Reproducibility of tilt table testing in patients with vasovagal syncope and its relation to variations in autonomic nervous system activity. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998;21:1069-76.
  - 34) Sehra R, Hubbard JE, Straka SP, Fineberg NS, Engelstein ED, Zipes DP. Autonomic changes and heart rate variability in children with neurocardiac syncope. *Pediatr Cardiol* 1999;20:242-7.
  - 35) Sneddon JF, Bashir Y, Murgatroyd FD, Ward DE, Camm AJ, Malik M. Do patients with neurally mediated syncope have augmented vagal tone? *Am J Cardiol* 1993;72:1314-5.