

전신 마취 중 심박동변이도와 맥파전달시간 변화의 비교

Comparison of Heart Rate Variability with Pulse Transit Time during General Anesthesia

백승완¹, 김태균¹, 김재형², 전계록³, 예수영^{4,a}
(Seong-Wan Baik¹, Tae Kyun Kim¹, Jae-hyung Kim², Gye-Rok Jeon³, and Soo-Young Ye^{4,a})

Abstract

Autonomic nervous system of the anesthetized patients can be influenced by the many kinds of stimulations such as intubation, surgical incision and so on. The changes of the heart rates and blood pressures are surrogates of responses of the autonomic system to the external stimulations. Recently, the power spectral analysis of the heart rate variability (HRV) made it easy to know the fractions and changes of sympathetic and parasympathetic autonomic systems. In this study, the changes of pulse transit time, one of the response of vessels to stimulations, was investigated in relation to the HRV. Ten patients were examined and average age is 22.5 ± 11.04 , average weight is 63 ± 14.4 kg. The patients were anesthetized only by sevoflurane inhalation. Pulse transit time is determined by calculating the difference of the time between the R peak of ECG and the characteristic point of the plethysmography. Power spectral density (PSD) of the HRV was achieved in the frequency of 0.04-0.15 (LF) and 0.15-0.4 (HF). Compared to preanesthetic period the values of LF and LF/HF ratio of HRV were decreased ($p < 0.05$). HF and PTT was increased in anesthetic state with sevoflurane. Otherwise, after intubation, the HF was decreased and LF, LF/HF ratio and PTT were increased. PSD of the HRV is well-known for the index of the autonomic nervous activity. Not only HRV but PTT analysis also is a useful index reflecting the autonomic responses to various stimulations. And this analysis is useful in bed side monitoring because the calculating method is simple and it takes shorter processing time compared to the HRV analysis.

Key Words : Pulse transit time(PTT), General anesthesia, Power spectral density(PSD), Autonomous nervous system(ANS), Heart rate variability(HRV)

1. 서론

전신 마취란 마취제의 투여로 인체의 무의식상태, 무통각, 근육이완이 나타나는 것을 의미한다.

이것은 마취제가 혈액순환을 통해 뇌에 도달하여 중추신경계에 작용함으로써 이루어진다. 혈액순환을 통해 뇌조직에 도달한 마취제는 마취제의 용량 및 환자상태에 따라 대뇌피질의 고위중추나 시상, 척수 등을 마취시켜 수술에 필요한 마취상태를 가져오나 중추신경을 억제하여 호흡정지와 순환부전을 초래하기도 한다[1]. 순환 부전과 같은 부작용을 줄이기 위해 마취제를 줄일 경우 얇은 마취 상태에서 환자가 각성을 경험할 수 있다. 이러한 경우 수술 후 수면장애, 반복적인 악몽, 의사에 대한 공포와 앞으로의 수술에 대한 불안을 느끼게 되며 정신적인 충격을 받게 된다[2].

1. 부산대학교 의학전문대학원 마취통증의학교실
2. 인제대학교 컴퓨터응용과학부
3. 부산대학교 의학전문대학원 의공학교실
4. 부산대학교 의학전문대학원 BK21 고급의료인력양성사업단

(부산시 서구 부민동3가 33-5 남경빌딩 3층)

a. Corresponding Author : syye@pusan.ac.kr

접수일자 : 2008. 6. 5

1차 심사 : 2008. 7. 18

심사완료 : 2008. 7. 22

마취 중 각성이란 전신마취에 의해 환자가 마비되어 있는 상태에서 심한 통증을 느끼면서 스스로 어떻게 할 수 없음을 느끼는 현상으로 수술 후 불안과 과민한 반응을 나타내는 경향이 있다. 최근에는 대뇌 피질의 활동전위를 바탕으로 한 BIS index나 Entropy 등을 사용하여 환자의 각성 상태를 파악하는 데 적용하고 있으나[3], 이러한 감시 장치의 대부분이 대뇌 피질의 활동성에 대해서만 초점이 맞추어져 있다. 말하자면 말초 통각수용체에서 대뇌 피질까지 통증이 전달되는 경로에 대한 모니터링은 없이 통증이 대뇌에 전달되어 각성이 일어나는지 아닌지만을 측정한다고 볼 수 있다. 하지만 대부분의 각성이 통증과 동반하여 발생하므로 이러한 각성상태를 미연에 방지하기 위하여 마취 중 환자가 받는 통증의 정도를 파악하는 것은 단순히 대뇌피질의 뇌파를 분석하는 것 못지않게 상당히 중요하다고 할 수 있다. 통증에 대한 반응은 환자가 의식이 있는 상태에서는 쉽게 의사를 표현할 수 있으나 마취가 된 상태에서는 쉽게 알 수가 없다. 그러나 각성이 일어나지 않는 마취 범위에서도 수술적 자극에 대해 심박수나 혈압 등은 변화를 보이므로 이를 이용해 통증의 정도를 추정해 볼 수 있다. 예를 들면, 최근에는 심박수의 변이도(heart rate variability: HRV)를 이용하여 마취 중 자율신경계의 변화를 측정하기도 한다[4].

자율신경은 교감신경과 부교감신경이 분포된 조직에서 장기들을 흥분시키기도 하며 억제시키기도 한다. 일반적으로 대부분 장기에는 교감신경과 부교감신경이 모두 분포되어 있으며 각 신경자극에 대한 반응은 일반적으로 서로 반대로 작용하는 생리적 길항작용을 한다. 심장에 분포되어 있는 교감신경은 심장에 대해 흥분성으로 작용함으로써 심박동수를 증가시키고 심근수축력도 강하게 하는 반면에 부교감신경은 억제성으로 작용하여 심장박동수의 감소와 심근 수축력의 저하가 나타난다[2,3]. 심박수변이도의 파워 스펙트럼 밀도(power spectrum density: PSD) 분석에서 저주파수 대역에 해당하는 것은 교감신경계를, 고주파수 대역은 부교감신경계의 변화를 반영한다고 한다. 뿐만 아니라, 최근에 맥파 전달 시간(pulse transit time: PTT)을 측정하여 실시간 혈관의 반응을 관찰하기도 한다[5]. 혈관의 특성과 혈류 상태 즉, 혈관의 유순도를 나타내는 지표로 많이 이용되고 있는 맥파전달시간은 동맥 평활근의 긴장도에 영향을 많이 받기 때문에 이 파라미터의 측정은 교감신경 차단으로 인한 동맥 평활근 긴장도의 변화와 치료의 효과를 측정할 수 있다. 동맥의 경직도가 큰 것

은 구조적으로는 혈관의 노화와 동맥경화로 인한 것이고, 기능적으로는 혈압이 상승되거나 교감 신경계가 활성화되기 때문이다. 높은 동맥 혈압과 교감신경계의 활성화는 동맥벽의 긴장도를 증가시키는 결과를 가져온다[6]. 나이에 따른 동맥 탄성과 동맥혈압의 의존에 관한 연구가 많이 진행되어지고 있지만, 수술 중 피검자의 교감신경계 활동이 변화함에 따라 동맥의 탄성이 변화한다는 연구는 아직 부족한 상태이다[7].

본 연구에서는 대동맥판막으로부터 시작된 심장의 압력파가 말초부위까지 전달되는 시간인 맥파 전달시간을 이용하여 혈관의 경직도를 추정하고 이것을 심박변이도 신호의 파워스펙트럼밀도 분포를 통해 유출된 자율신경계의 변화와 비교 관찰하고자 하였다.

2. 연구 방법

2.1 연구 대상 및 방법

마취과 학회에서 제공하는 신체 분류 등급 1(건강한 환자), 2(경한 전신 질환, 기능 제한 없음) 등급의 환자를 대상으로 하였으며, 심장질환, 고혈압, 자율신경계 병력이 있거나 혈압조절 약물을 복용 중인 경우 획득된 신호에 영향을 미치므로 배제하였다.

대상 환자의 평균 연령 22.5 ± 11.0 세이고, 평균 체중은 63.7 ± 14.4 kg 이었다. 수술전 처치로서 마취전 투약제 glycopyrrolate 0.004 mg/kg과 midazolam 0.05 mg/kg을 수술 시작 30분전 병실에서 근육 주사 하였다.

마취유도는 sevoflurane을 1.0 vol%에서 1.0 vol%씩 증가시켜 4.0 vol%가 될 때까지 환자로 하여금 심호흡 하게 하여 흡입마취제로만 유도하였다. 호기말 sevoflurane의 농도가 1.0, 2.0, 3.0, 4.0 vol% 일 때 각각 맥파전달시간과 심박변이도를 측정하였다. 호기말 sevoflurane의 농도가 4.0 vol%가 되었을 때 근이완제를 투여하고 기관삽관을 시행한 후 맥파전달시간과 심박변이도를 측정하였다.

2.2 맥파 전달시간 연산

맥파 신호의 측정은 Physioblab P400 (Physioblab Co., Korea)의 광전용적맥파 (photoplethysmography: PPG)을 이용하여 좌완 수지 말단에서 수행하였다. 맥파전달시간은 심전도 R 정점과 맥파의 특징점 사이의 시간 차이를 계산하는 방법을 선택하였다. 본 연구에서 사용한 맥파전달시간 측정 원리를 도시화하면 그림 1과 같다.

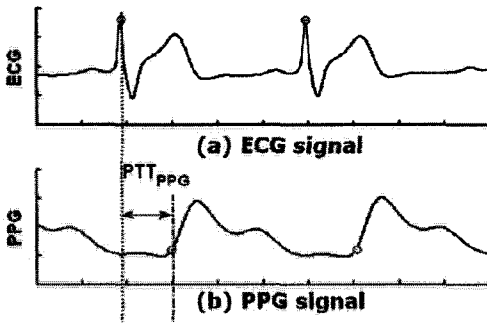


그림 1. 맥파전달시간 측정 원리.
Fig. 1. Principle of pulse transit time calculation.

그림 1의 (a)는 심전도 신호, (b)는 광전용적맥파를 나타내었으며, 이 때 측정된 맥파전달시간은 심전도 신호의 R 정점과 광전용적맥파 신호의 특징점 사이의 시간 차이를 의미한다.

2.3 심박변이도의 PSD 연산

그림 2와 같이 수술전과 수술중에 획득된 ECG 신호로부터 R 피크점들을 검출한다.

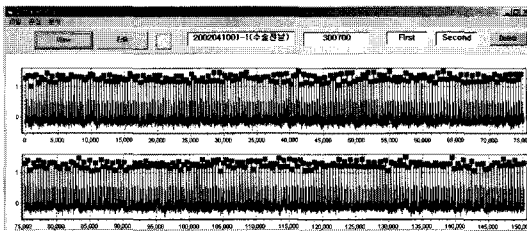


그림 2. 환자에서 획득된 ECG 신호로부터 R 피크점 검출.
Fig. 2. Peak detection of acquired ECG signal from a patient.

R-R 간격을 이용하여 끝점 매칭, 평균값산, 표준화 와 같은 전처리 과정을 거쳐 심박변이도 신호로 재구성 하였다.

심박변이도 신호를 이용하여 주파수분석 기법에 의해 LF, HF, LF/HF 등의 파라미터를 추출하였다. HF는 0.15-0.4 Hz 주파수 대역에 해당되고 주로 부교감신경계의 영향을 받는다. 이 영역을 호흡영역이라고도 한다. 이는 호흡주기와 관계가 있으며 또한 인체의 반사 시스템과 밀접한 관계를 지

니고 있기 때문이다. LF는 0.04-0.15 Hz 주파수 대역에 해당되고, 주로 교감 및 부교감신경계의 영향을 모두 받는다. 그리고 압수용체 및 혈관운동과 밀접한 연관 관계를 지닌다.

3. 실험 결과

그림 3은 sevoflurane 마취를 한 환자에서 얻은 PTT 결과를 나타내었다.

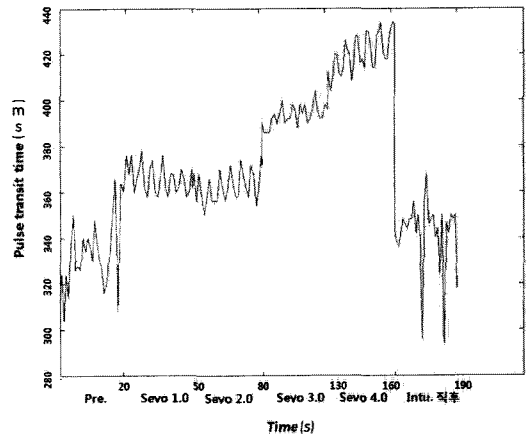


그림 3. 마취 중 PTT의 변화.
Fig. 3. PTT changes according to the anaesthesia.

수술단계별 맥파전달시간, 저주파수대역(LF), 고주파수대역(HF), 저주파수대역과 고주파수대역의 비율(LF/HF)에 대한 실험결과를 표 1과 그림 4에 나타내었다.

맥파전달시간의 값은 수술 전에서는 335.71 ± 34.45 ms이고, sevo 농도 1.0 에서는 374.69 ± 39.42 ms, 농도 2.0에서는 360.01 ± 52.68 ms, 농도 3.0에서는 371.78 ± 19.70 ms, 농도 4.0에서는 420.44 ± 4.21 ms, intubation 직후에서는 315.69 ± 34.24 ms값을 나타내었다. 마취 농도에 따라 맥파전달시간의 값이 증가하는 경향을 보이다가 intubation 직후에는 값이 유의하게 감소하는 경향을 알 수 있었다.

LF의 값은 수술전에서는 7.68 ± 1.02 , sevo 농도 1.0에서는 5.55 ± 0.57 , 농도 2.0에서는 6.33 ± 2.43 ms, 농도 3.0에서는 6.82 ± 1.77 , 농도 4.0에서는 7.39 ± 1.0 , intubation 직후에는 7.61 ± 1.54 값을 나타내었다.

표 1. 마취단계에 따른 각 파라미터들의 변화.

Table 1. Changes of the parameters according to the anaesthesia stages.

Stages Parameters	Pre	Sevo. 1.0	Sevo. 2.0	Sevo. 3.0	Sevo. 4.0	after Intubation
PTT	335.71 ± 34.45	374.69 ± 39.42	360.01 ± 52.68	371.78 ± 19.70	420.44 ± 4.21	315.69 ± 34.20*
LF	7.68 ± 1.02	5.55 ± 0.57	6.33 ± 2.43	6.82 ± 1.77	7.39 ± 1.0	7.61 ± 1.54
HF	1.23 ± 0.62	3.44 ± 0.59*	2.97 ± 1.90	2.56 ± 1.54	2.15 ± 1.0	1.89 ± 1.48
LF/HF	4.88 ± 3.39	1.07 ± 0.54	2.88 ± 2.28	3.98 ± 3.29	3.42 ± 1.0	5.97 ± 3.40

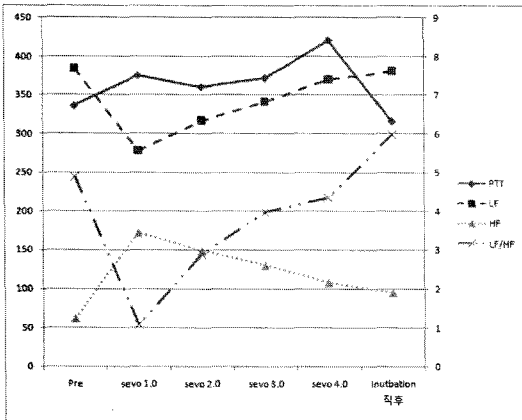


그림 4. 마취 중 PTT, LF, HF, LF/HF의 변화.
Fig. 4. PTT, LF, HF, LF/HF changes during the anaesthesia.

HF의 값은 수술전에서는 1.23 ± 0.62 , sevo 농도 1.0에서는 3.44 ± 0.59 , 농도 2.0에서는 2.97 ± 1.90 , 농도 3.0에서는 2.56 ± 1.54 , 농도 4.0에서는 2.15 ± 1.0 , intubation 직후에는 1.89 ± 1.48 값을 나타내었다.

LF/HF의 값은 수술전에서는 4.88 ± 3.39 , sevo 농도 1.0에서는 1.07 ± 0.54 , 농도 2.0에서는 2.88 ± 2.28 , 농도 3.0에서는 3.98 ± 3.29 , 농도 4.0에서는 3.42 ± 1.0 , intubation 직후에는 5.97 ± 3.40 값을 나타내었다(그림 3). 통계는 repeated measured of ANOVA로 분석하였다.

4. 결론 및 고찰

혈관의 경직도를 측정하는 방법은 크게 3가지로 나눌 수 있다. 첫 번째로 탄성도를 측정하는 방법으로 혈관 한 곳의 스트레스, 장력을 측정하여 혈관이 얼마나 유연하게 이완하는지를 측정한다. 이 방법은 한곳의 혈관 경직도만을 측정하므로 전체의 인체 경직도를 나타내는데 한계가 있다. 두 번째는 맥파속도(pulse wave velocity : PWV)를 측정하는데 이는 혈관을 따라가는 맥파의 전달 속도이고 혈관 한 부분의 경직도를 나타낸다. 이 방법은 좌심실에서부터 손가락이나 발가락까지 맥파가 도달하는 시간을 거리로 나누어 측정 하는데 좌심실에서부터 측정 부위까지의 거리를 정확히 알 수 없기 때문에 맥파 속도에 대한 정량적인 정보를 제공하지 못한다. 마지막으로 맥파파형분석은 말초에서 돌아오는 반사파에 의한 혈압의 증폭 정도를 나타내어 전신의 혈관경직도를 나타내는 표시자이다. 세 가지 방법 모두 심혈관계 질환을 예측하는 독립인자로 증명이 되어 있으나, 각각의 측정 방법상의 문제점을 가지고 있다[8].

동맥은 단단한 관이 아니며 탄성을 가지고 있다. 건강한 동맥의 벽은 40 % 이상의 elastin이 있어 탄성이 유지되고 있으며, 말초동맥으로 갈수록 탄성이 감소하게 된다[9]. 동맥의 역할은 혈액을 공급하는 통로 역할을 하는 것 이외에 혈압을 유지하는 완충 역할을 하고 있다[10]. 여러 가지 원인에 의하여 동맥벽에 염증반응 등이 진행하고, collagen과 elastin 양의 조절능력에 이상이 발생하게 되어 collagen의 양이 증가하고 동맥경직도가 증가하게 되면[11], 맥파전달시간은 짧아진다. 동맥

경직도가 증가되는 대표적인 원인은 고혈압과 연령의 증가이다[12]. 그러나 여러 가지 약제에 의하여 동맥의 경직도가 변화할 수 있을 뿐만 아니라 심혈관 질환이 있을 경우에도 변화된다.

맥파전달시간은 주로 호흡기의 감시[13], 비침습적인 혈압의 감시, 심혈관계의 활동성 평가[14]등에 사용되고 있다. 맥파전달시간은 맥파속도와 다르게 같은 원리를 가지고 있으면서도 지속적인 감시가 가능하다는 장점이 있으며, 심혈관계 질환의 진단에 유용한 도구로 여겨지고 있다. Foo 등은 맥파전달시간을 맥파속도보다 간단하고 편리한 측정 도구로서 유용하다고 하였고, Nitan 등은 맥파전달시간은 연령에 따른 혈관의 변화를 반영하는 지표이라고 했다[15].

심박동수는 신체의 다양한 내적, 외적환경에 대한 자율신경계의 반응에 따라 정상적으로 계속 변화한다. 일반적으로 건강할수록 심박동수 변이는 크고 불규칙하다고 알려져 있다. 최근 이러한 심박동수변이도를 분석함으로써 자율신경계의 활성도를 정량화할 수 있는 파워스펙트럼분석 기법이 도입되면서 교감 및 부교감신경의 활성도를 양적으로 평가하려는 시도가 가능하게 되었다[16]. 심전도의 RR 간격을 측정해서 심박동수를 구하면, 심박동수는 미세하게 계속 변화한다. 이 변화를 파동으로 가정해서 주파수 영역의 값으로 변환할 수 있다. 이를 주파수 영역 분석 방법(frequency domain analysis)이라고 한다. 주파수 영역 분석을 거치게 되면, 각 주파수영역별 밀도를 구할 수 있다. 주파수 범위 분석에는 VLF(very low frequency), LF(low frequency), MF(median Frequency), HF(high frequency), TP(total power)등이 있다. 저주파수 영역의 LF는 0.15 - 0.4 Hz 범위의 영역값으로 교감신경계와 부교감 신경계를 포함하고 있으나, 안정시에는 주로 교감 신경계를 대표하는 값으로 알려져 있으며, 고주파 영역의 HF는 0.4Hz 이상의 영역값으로 주로 부교감신경계를 대표하는 값으로 알려져 있다[17].

마취 전과 sevoflurane 마취 상태를 비교하여 보면 LF값은 sevo 1.0에서 감소하고, HF값은 증가하였다. 자율신경의 평형을 나타내는 LF/HF ratio 값 또한 낮게 떨어지는 현상을 관찰할 수 있다 ($p < 0.05$). 이는 자율신경계중 교감 신경계가 수술 전과 비교하였을 때 감소하고 부교감 신경계가 활성화 되어 있음을 나타내고 있다. 맥파전달시간의 값은 수술전과 비교하였을 때 유의하게 증가하는 현상을 볼 수 있는데($p < 0.05$), 이것은 심혈관계를

지배하는 자율신경계중 교감 신경계가 억제됨으로써 나타나는 현상이라 볼 수 있다. 이러한 작용에 의해 혈관의 유순도가 증가하여 맥파전달시간의 증가를 유도하였다.

반면, Sevo 농도 1.0과 intubation 직후를 비교하여 보면 LF값은 유의하게 증가하였고 HF 값은 감소하였으나 유의성이 없었다. LF/HF ratio 값은 증가하는 경향을 보이고 있지만 통계적 유의성은 없었다. 동시에 맥파전달시간은 intubation 직후와 sevo 1.0과 비교하였을 때 유의한 감소를 보였다 ($p < 0.05$). 이러한 현상은 intubation 직후에 강한 자극이 연수로 전달되고 연수의 혈관 운동 중추(vasomotor center)로부터 말초로 향한 교감신경계 활성이 증가되어 나타난 현상으로 추측된다.

본 연구에서 알 수 있듯이 자율신경계의 활동을 나타내는 지표로 널리 알려진 심박변이도의 스펙트럼분석 중 교감신경계의 영향을 받는 LF값의 결과와 본 연구에서 적용한 맥파전달시간이 같은 경향을 나타내고 있었다. 즉, 맥파전달시간 분석은 마취 중 교감신경계의 영향을 잘 나타내는 지표로 생각된다. 맥파전달시간 분석은 심박수변이도의 스펙트럼 분석보다 연산 방법이나 시간적인 측면에서 볼 때 간편하므로 환자 마취 시에 실시간 분석에 용이한 지표가 될 수 있을 것으로 생각한다.

감사의 글

본 논문은 과학재단 특장기초 연구과제(R01-2007-000-20260-0)에 의해 지원되는 연구비로 수행하였습니다.

참고 문헌

- [1] Stanski D. R., "Monitoring depth of anesthesia", Indian J. Anaesth, Vol. 46, No. 4, p. 323, 2002.
- [2] Jacoby L. L., Toth J. P., and Yonelinas A. P., "Separating conscious and unconscious influences of memory : Measuring recollection", J. Exp. Psychol., Vol. 122, p. 139, 1993.
- [3] Laitio R. M., Kaskinoro K., Särkelä M. O., Kaisti K. K., Salmi E., Maksimow A., Långsjö J. W., Aantaa R., Kangas K., Jääskeläinen S., and Scheinin H., "Bispectral index, entropy, and quantitative electroencephalogram during

- single-agent xenon anesthesia", *Anesthesiology*, Vol. 108, No. 1, p. 63, 2008.
- [4] Yoki M., Morita Y., Kimura T., Doya M., and Kaneda T., "Effects of trend and term sampling on power spectral analysis of heart rate variability during tracheal intubation", *Anesthesiology*, Vol. 85, No. 3A, p. A406, 1996.
- [4] 스틸, 임상신경해부학, 신흥메디사이언스, p. 495, 2005.
- [5] Ahlstrom, C., A. Johansson, F. Uhlin, T. Lanne, and P. Ask, "Noninvasive investigation of blood pressure changes using the pulse wave transit time : a novel approach in the monitoring of hemodialysis patients", *Journal of Artificial Organs*, Vol. 8, p. 192, 2005.
- [6] O'Rourke, M., "Arterial stiffness ,systolic blood pressure and logical treatment of arterial hypertension", *Hypertension*, Vol. 15, p. 339, 1990.
- [7] Mcveigh, G. E., Bratteli, C. W., Morgan, D. J., Alinder, C. M., Glasser, S. P., Finkelstein, S. M., and Cohn, J. N., "Age-related abnormalities in arterial compliance indentified by pressure pulse contour analysis: aging and arterial compliance", *Hypertension*, Vol. 33, p. 1392, 1999.
- [8] Willum-Hansen T., Staessen J. A., Torp-Pedersen C., Rasmussen S., Thijs L., Ibsen H., "Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population", *Circulation*, Vol. 113, p. 664, 2006.
- [9] Bader H., "Importance of the gerontology of elastic arteries in the development of essential hypertension", *Clin Physiol Biochem*, Vol. 1, p. 36, 1983.
- [10] Safar M. E., Levy B. I., Laurent S., and London G. M., "Hypertension and the arterial system: Clinical and therapeutic aspects", *J. Hypertens*, Vol. 8, No Suppl. 7, p. S113, 1990.
- [11] Johnson C. P., Baugh R., Wilson C. A., and Burns J., "Age related changes in the tunica media of the vertebral artery: implications for the assessment of vessels injured by trauma", *J Clin Pathol*, Vol. 54, p. 139, 2001.
- [12] Xu C., Zarins C. K., Pannaraj P. S., Bassiouny H. S., and Glagov S., "Hypercholesterolemia superimposed by experimental hypertension induces differential distribution of collagen and elastin", *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, Vol. 20, p. 2566, 2000.
- [13] Foo, J. Y., A. P. Bradley, S. J. Wilson, G. R. Williams, C. Dakin, and D. M. Cooper, "Screening of obstructive and central apnoea/hypopnoea in children using variability: a preliminary study", *Acta Paediatrica*, Vol. 95, No. 5, p. 561, 2006.
- [14] Naschitz, J. E., I. Rosner, N. Shaviv, I. Khorshidi, S. Sundick, H. Isseroff, M. Fields, R. M. Priselac, D. Yeshurun, and E. Sabo, "Assessment of cardiovascular reactivity by fractal and recurrence quantification analysis of heart rate and pulse transit time", *Journal of Human Hypertension*, Vol. 17, No. 2, p. 111, 2003.
- [15] Nitzan, M., B. Khanokh, and Y. Slovik, "The difference in pulse transit time to the toe and finger measured by photoplethysmography", *Physiol. Meas.*, Vol. 23, No. 1, p. 85, 2002.
- [16] Akselrod S., Gordon D., Madwed J. B., Snidman N. C., Shannon D. C., and Cohen R. J., "Hemodynamic regulation: Investigation by spectral analysis", *Am. J. Physiol.*, Vol. 228, p. 775, 1975.
- [17] Galinier M., Fourcade J., Ley N., Boveda S., Solera M. L., and Masabuau P., "Hyperinsulinism, heart rate variability and circadian variability of arterial pressure in obese hypertensive patients", *Arch. Mal. Coeur. Vaiss.*, Vol. 92, No. 8, p. 1105, 1999.