

대기오염과 심박변이도(Heart Rate Variability, HRV)의 연관성에 대한 고찰

곽수영* · 임채윤* · 이기영*** · 박지영**†

*서울대학교 보건대학원 환경보건학과

**서울대학교 보건환경연구소

Review of Association between Air Pollution and Heart Rate Variability (HRV)

Sooyoung Guak*, Chaeyun Lim*, Kiyoung Lee***, and Ji Young Park**†

*Department of Environmental Health Graduate School of Public Health, Seoul National University, Seoul, Korea

**Institute of Health and Environment, Seoul National University, Seoul, Korea

ABSTRACT

Objectives: There is considerable evidence that polluted ambient air contributes to the risk of cardiovascular morbidity and mortality. Heart rate variability (HRV) is defined as the variation in heartbeat intervals and has been reported as a biological marker of cardiovascular disease. This article reviews the existing literature in order to examine the association between air pollution and HRV.

Methods: Literature was searched using Web of Science with the key words of “air pollution”, “heart rate variability” and other related terms. A total of 156 articles were listed. For review, 21 of those listed publications were chosen after excluding studies regarding chamber studies, occupational environment, secondhand smoke and automobile exhaust.

Results: Research methods employed in the publications were classified by type of participants (elderly/adult), air pollution monitoring (ambient/personal) and HRV monitoring (continuous/spot). Among HRV parameters, power in the low frequency range (LF), power in the high frequency range (HF) and standard deviation of all NN intervals (SDNN) were all associated with air pollutants. The chosen studies were mostly based on elderly populations. In studies based on continuous HRV monitoring, LF and SDNN significantly decreased when PM_{2.5} exposure increased.

Conclusion: Continuous HRV monitoring combined with personal exposure monitoring has been one of the most common study methods in recent publications. We expect that this review will be useful for the study of the association between air pollution and cardiovascular effects using HRV.

Keywords: Air pollution, association, cardiovascular, heart rate variability, personal exposure

I. 서 론

대기오염물질(미세먼지, O₃, NO₂, SO₂, CO)들은

인체에 노출될 때 독성물질로 작용하여 다양한 건강 영향을 나타내며, 세계보건기구에 의하면 2012년 전 세계적으로 약 370만명의 사람들이 대기오염과 관

†Corresponding author: Institute of Health and Environment, Seoul National University, Tel: +82-2-880-2811, Fax : +82-2-762-2888, E-mail: Oksigi.park@gmail.com

Received: 6 April 2015, Revised: 3 July 2015, Accepted: 14 July 2015

런된 질환으로 사망한다고 보고하고 있다.¹⁾ 대기오염에 의해 심근허혈, 부정맥, 심부전, 협심증, 심근경색 등과 같은 관련 질병으로 인한 사망률이 높아지는 것으로 여러 연구에서 보고되고 있다.²⁻⁵⁾ 또한 심혈관계 관련 질환의 유병률과 밀접한 관련이 있다고 조사되었다.⁶⁻⁹⁾

심혈관계의 이상을 진단할 때, 보편적으로 사용되는 방법은 초음파 심장 촬영술 (ecocardiography), 심전도 검사 (electrocardiography), 관상동맥 조영술 (coronary angiography), 관상동맥 컴퓨터 단층촬영 (coronary artery computed tomography), 심장 자기공명영상 (cardiac magnetic resonance imaging) 등이 있다.¹⁰⁻¹²⁾ 이들 중 심전도 검사의 결과 지표인 심박변이도 (HRV, Heart Rate Variability)는 자율신경계의 교감 및 부교감 신경의 상호작용에 의해 변화하는 심장박동 (심박수) 간격을 말한다. 낮은 교감신경계 (sympathetic nervous system)의 활동 혹은 높은 부교감 신경계 (parasympathetic nervous system)의 활동은 심박수 감소를 야기한다.¹³⁾ 교감신경계는 스트레스, 운동, 심장병에 대한 반응을, 부교감신경계는 내장, 트라우마, 알러지 반응을 나타낸다.^{14,15)} 심박변이도의 지표들은 신체의 생리적, 정신적 건강 상태나 운동 상태에 큰 영향을 받으므로 정량적인 분석을 통해 심혈관계 건강 상태를 파악하고, 각종 심혈관계 질환의 발생을 미리 예측할 수 있는 '마커 (marker)'로서 사용될 수 있다.¹⁶⁾ 실제 미국의 응급실 환자 1,425명의 감소한 심박변이도가 심장마비 등 심장 조절 장애로 나타났고,¹⁷⁾ 심박변이도를 분석함으로써 개인의 심혈관계 건강 상태 및 혈관 나이를 체크한 연구 결과가 있다.¹⁸⁾

심박변이도를 구성하는 지표들은 심장 박동 간격 (normal-to-normal interbeat intervals)을 기반으로 크게 시간대 영역 도메인과 주파수 영역 도메인으로 분류된다. 시간대 영역 도메인으로는 standard deviation of all NN intervals(SDNN), the square root of the mean of the sum of the squares of differences between adjacent NN intervals(r-MSSD), standard deviation of differences between adjacent NN intervals(SDSD), number of pairs of adjacent NN intervals differing by more than 50 ms in the entire recording(NN50 count), NN50 count divided by the total number of all NN intervals(pNN50) 등

이 있다. 시간대 영역 도메인 중 심혈관계의 상태를 알아보기 위해 SDNN과 r-MSSD가 주로 쓰인다. SDNN은 외부 스트레스 및 체내 호르몬에 의한 영향에 반응하는 심장의 고유한 능력을 대변하며, 전반적인 심장박동의 복잡성을 나타내는데 SDNN의 감소는 심장기능의 전반적인 저하를 나타낸다고 할 수 있다. r-MSSD는 자율신경계 중 부교감 신경계의 조절능력을 반응하는 지표로, r-MSSD의 감소는 곧 부교감신경계 조절능력의 저하를 나타낸다. 특히 주파수 영역 도메인 중 HR이 부교감신경계를 변조하는 것을 r-MSSD가 반영하므로 r-MSSD와 HR은 매우 밀접한 연관성이 있다.¹⁹⁾

주파수 영역 도메인으로는 5 min total power(TP), power in very low frequency range(VLF), power in low frequency range(LF), power in high frequency range(HF), LF power in normalized units(LFnorm), HF power in normalized units(HFnorm), LF/HF Ratio가 있다. LF는 주파수 대역이 0.04-0.15 Hz이며, 교감 신경계의 활동과 연관이 있다. HF는 주파수 대역이 0.15-0.40 Hz이며, 부교감 신경계의 활동을 대변하며, 호흡계 관련 지표로도 활용되고 있다. LF/HF는 전반적인 교감 및 부교감 신경계의 균형을 대변하는데, 높은 LF/HF는 우세한 교감신경의 활동을, 낮은 LF/HF는 우세한 부교감신경의 활동을 나타낸다.²⁰⁻²⁴⁾

심혈관계 연구 초기단계부터 사용되던 심박변이도 측정 장비는 무게가 무겁고 그 부피가 상당하므로 연구 방법의 다양성이 제한되어 장비의 활용이 용이하지 않았다. 그러나 최근 기술의 발달로 심박변이도를 측정할 수 있는 장비가 소형화, 경량화 되어 사람들이 부담 없이 휴대할 수 있게 되면서 다양한 심혈관계 관련 연구 및 질환 예측과 관리가 용이해졌다.²⁵⁾ 최근 크기 58 mm(W)×27 mm(H)×32 mm(D)인 소형 심박변이도 센서 (uBioMacpa sensor, uBio Clip v70, (주)바이오센스 크리에이티브)와 연동된 태블릿 PC나 핸드폰에서 사용할 수 있는 어플리케이션으로도 심박변이도 측정이 가능하여 심박변이도 연구에 대한 활용도가 높아지고 있다.

본 고찰논문의 목적은 최근에 보고된 대기오염과 심박변이도간의 상관성 연구를 종합적으로 분류하여 정리하는 것으로, 앞으로 심박변이도를 이용한 대기오염의 영향을 평가하는 연구의 방향을 제시하고자 한다.

II. 연구 방법

본 연구는 ‘air pollution’, ‘area sampling’, ‘association’, ‘cardiac’, ‘cardiovascular’, ‘HRV’, ‘heart rate variability’, ‘personal exposure’ 등의 키워드를 Web of science라는 논문전문 검색엔진에서 검색하여 국외학술지의 156편의 논문을 찾았다. 고찰 논문 21편의 선정과정은 총 156편의 검색된 논문 중 기타 분자생물학 및 생명공학 분야의 논문 122편을 제외하고 대기오염과 HRV 연관성만을 주제로 한 34편의 논문을 선정하였다. 34편 중 측정 연구가 아닌 챔버 실험 연구 (Chamber study) 6편을 제외하였고, 측정 연구 28편 중 미세먼지의 특정발생원이 존재하는 작업환경 측정 2편, 간접흡연 측정 1편, 교통 유래물질 측정 2편을 제외하였고, 특정 질병을 앓고 있는 연구 참여자를 대상으로 진행한 연구 7편을 제외하여 최종적으로 21편의 논문을 선정하였다. 최종적으로 대기오염과 심박변이도만의 연관성 연구에 관련된 논문만을 추려내어 21편의 논문²⁶⁻⁴⁶⁾에 대해 문헌고찰을 하였다. 고찰방법은 연구 방법의 공통점을 측정 대상자에 대한 분류, 대기오염물질 측정방법에 대한 분류, 심박변이도 측정의 연속성에 대한 분류로 나누어 주요 대기오염 물질들(PM_{2.5}, O₃, NO₂)이 심박변이도 지표(LF, HF, LF/HF, SDNN, r-MSSD)와 어떤 관계가 있는지 종합하여 알아보았다.

III. 결 과

1. 연구방법에 대한 고찰

대기오염과 심박변이도의 상관성 연구방법의 특성을 연구대상자, 심박변이도의 측정방법, 대기오염물질과 측정방법에 따라 정리한 것을 Table 1에 나타내었다. 연구 대상자는 크게 노인과 성인으로 나누어졌고, 21편의 논문 중 10편(47%)이 노인, 11편(52%)이 성인이었다. 대기오염물질의 측정에 대한 분류는 외부 대기측정 (area sampling)과 개인노출 측정 (personal exposure sampling)이 있었고, 21개 논문 중 외부 대기측정은 11개(52%), 개인노출 측정은 10개(47%)이었다. 심박변이도 측정 연속성에 대한 분류는 대기오염물질의 24시간 측정과 함께 연속적 (continuous sampling)으로 측정한 경우와, 전

Table 1. Classification of studies by study design

HRV measurement	Participants	Air pollutants monitoring	
		Fixed-site ambient	Personal exposure
Continuous	Elderly	2	2
	Adult	1	5
Spot	Elderly	5	2
	Adult	4	2

체 대기오염 물질의 측정시간 중 일부 시간만 측정 한 비연속적 측정 (spot sampling)으로 나눌 수 있었다. 연속적 측정은 21개 논문 중 9개(42%)이었고, 비연속적 측정은 12개(57%)이었다.

이 3가지의 특성에 따라 분류하였을 때 공통적으로 가장 많은 연구 방법은 노인을 대상으로 심박변이도 측정을 비연속적으로 하면서 실외 대기오염 물질을 정해진 장소에서 샘플링하는 방식으로 측정 한 경우와 건강한 성인을 대상으로 연속적인 심박변이도 측정과 개인노출 측정을 동시에 진행한 경우가 가장 많았다. 노인들의 경우 건강한 성인보다 유해물질에 더 취약한 민감계층이고,²⁾ 연령이 증가할수록 심박변이도의 감소가 더 쉽게 나타난다는 연구 결과들이 있었다.⁴⁷⁾ 따라서 심박변이도에 대한 연구를 진행할 때는 나이에 따라 연구방법을 다르게 설정해야 할 것으로 사료된다. 고찰한 21편의 논문은 1999년부터 2014년까지의 연구로, 최근 2010년부터 2014년까지 5년간 이루어진 연구는 9편을 차지하였다. 이 9편 중 7편의 최근 연구들은 심박변이도의 측정이 연속적이면서 대기오염물질을 개인노출 방법으로 적용하여 연구를 진행한 것으로 조사되었다. 이는 심박변이도 측정기술과 개인노출 측정기술의 발전과 관련이 있으며 앞으로 심박변이도 측정기를 몸에 부착하여 연속적으로 측정하면서 개인노출을 동시에 측정하여 이들의 연관성을 보는 연구가 많아 질 것으로 예상된다.

2. 심박변이도 지표와 대기오염물질의 연관성

21편의 논문을 정리한 결과, 대기오염물질에 의해 증감이 유의한 것은 심박변이도 지표 중 LF, HF, LF/HF, SDNN, r-MSSD 등 5개이었으며, 이들 지표에 영향을 준 것으로 나타난 대기오염물질은 PM_{2.5}, O₃, NO₂가 있었다. 이 심박변이도 지표와 대기오염

Table 2. Characteristics of studies investigating associations between air pollutants and changes in HRV parameters

HRV	LF			HF			LF/HF			SDNN			r-MSSD		
	PM _{2.5}	O ₃	NO ₂	PM _{2.5}	O ₃	NO ₂	PM _{2.5}	O ₃	NO ₂	PM _{2.5}	O ₃	NO ₂	PM _{2.5}	O ₃	NO ₂
	26	-	-	↓		-	↑		-	-	-	-	-	-	-
	27			-						↓					
	28	-	-	↓	↓	-	-	-	-						
	29									-					
	30			-	-	-		-	-	↓	-	-	↓	-	-
	31	-	-	↓		-			-	↓		-	↑		-
	32									↓			↓		
	33	-	-	-		-	-	-	-	-		-	-		-
	34	↑		↑			↓								
	35	-	-	↓		↓	↑	↓	↓	↓		↓			
Ref No.	36	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	↓	↓	-
	37		-							↓			↓		
	38	↓		↓				-		↓			-		
	39	↓		↓				-		-			-		
	40									↓			↓		
	41	↓		↓						↓			↓		
	42	↓		↓				-		-			-		
	43	↓	↓	↓	↓	↓				↓	↓	↑	↓	↓	↓
	44									↓	↓	↓	↓	↓	↓
	45	↑	↓	-	↑	↓	↓	↑	↑	↑	-	↓	↓	-	
	46	↓		↓			↓	↓	↓	↓			↓		

Notes: significantly increased(↑), significantly decreased(↓), not significant(-) and not tested(blank).

물질과의 연관성을 Table 2에 정리하였다. 변화의 경향성이 가장 뚜렷한 지표는 SDNN이었고, 경향성을 찾기 어려운 것은 LF/HF ratio 이었다. 대기오염물질에 따라 SDNN의 변화를 연구한 논문은 19편이었고 증감에 영향을 준 대기오염물질이 PM_{2.5}인 것이 12편, O₃ 2편, NO₂ 4편이었다. r-MSSD의 경우, 16개의 연구 중 증감에 영향을 준 물질이 PM_{2.5}인 것이 10편, O₃ 2편, NO₂ 2편이었다. HF의 경우, 16개의 연구 중 증감에 영향을 준 물질이 PM_{2.5}인 것이 12편, O₃ 3편, NO₂ 2편이었다. LF의 경우, 16개의 연구 중 증감에 영향을 준 물질이 PM_{2.5}인 것이 8편, O₃ 2편, NO₂ 1편이었다. LF/HF의 경우, 13개의 연구 중 증감에 영향을 준 물질이 PM_{2.5}인 것이 5편, O₃ 2편, NO₂ 3편이었다.

심박변이도에 가장 큰 영향을 미친 대기오염물질은 PM_{2.5}로 모든 심박변이도 지표의 증감에 영향을 주었고 O₃이나 NO₂는 결과의 개수가 적어 증감에

대한 영향을 보기는 어려웠다. PM_{2.5}가 각각의 심박변이도 지표에 준 영향에 대해 살펴보면, SDNN의 변화와 PM_{2.5}와 연관성을 연구한 논문은 19편으로 이 중 12편의 논문은 PM_{2.5}에 따라 SDNN이 감소하는 결과를 보였고 나머지 7편은 유의한 변화를 보이지 않았다. SDNN의 변화와 O₃의 연관성을 연구한 논문은 5편으로 이 중 3편의 논문은 SDNN이 감소하는 결과를 보였고 나머지 2편은 유의한 변화를 보이지 않았다. SDNN의 변화와 NO₂의 연관성을 연구한 논문은 8편으로 이 중 3편의 논문은 SDNN이 감소하는 결과를 보였고 1편은 증가한 반면 나머지 4편은 유의한 변화를 보이지 않았다. SDNN의 감소 범위는 0.25-33%이었는데 심박변이도의 측정을 연속으로 진행하면서 동시에 PM_{2.5}의 개인노출 농도를 측정한 방법으로 진행된 연구에서 특히 SDNN의 감소경향이 뚜렷하게 나타났다.

r-MSSD의 경우, PM_{2.5}와 연관성을 연구한 논문은

16편으로 이 중 9편의 논문은 $PM_{2.5}$ 에 따라 r-MSSD 이 감소하는 결과를 보였고 6편은 유의한 변화를 보이지 않았으며 나머지 1편은 증가하는 결과를 보였다. r-MSSD의 변화와 O_3 의 연관성을 연구한 논문은 4편으로 이 중 2편의 논문은 r-MSSD가 감소하는 결과를 보였고 나머지 2편은 유의한 변화를 보이지 않았다. r-MSSD의 변화와 NO_2 의 연관성을 연구한 논문은 7편으로 이 중 2편의 논문은 r-MSSD가 감소하는 결과를 보였고 5편은 유의한 변화를 보이지 않았다. 심박변이도 측정이 연속적이지 않으면서 $PM_{2.5}$ 또한 대기측정으로 진행한 연구들의 경우 r-MSSD가 공통적으로 감소한 결과를 보였으며 그 범위는 0.12-33%이었다. 기존 연구에 따르면 r-MSSD는 부교감신경계의 활동과 특히 관련이 깊어 다른 지표들 중 HF와 그 상관성이 상당히 높은 것으로 알려져 있다.¹⁹⁾

HF의 경우, $PM_{2.5}$ 와 연관성을 연구한 논문은 15편으로 이 중 10편의 논문은 $PM_{2.5}$ 증가에 따라 HF가 감소하는 결과를 보였고 나머지 3편은 유의한 변화를 보이지 않았으며 2편의 논문은 증가하는 결과를 나타냈다. HF의 변화와 O_3 의 연관성을 연구한 논문은 4편으로 이 중 3편의 논문은 HF가 감소하는 결과를 보였고 나머지 1편은 유의한 변화를 보이지 않았다. HF의 변화와 NO_2 의 연관성을 연구한 논문은 8편으로 이 중 2편의 논문은 HF가 감소하는 결과를 보였고 6편은 유의한 변화를 보이지 않았다. HF가 감소한 경우는 측정 대상을 노령인구로 한정시킨 연구가 주를 이뤘는데 그 감소범위는 0.03-11.4%이었다. 미주신경(vagal tone)의 마커로 부교감신경계의 활성을 대변하는 HF는 나이가 들수록 그 기능의 활성이 떨어지며,¹⁹⁾ 특히 HF의 감소가 LF보다 $PM_{2.5}$ 개인노출 농도와의 연관성이 더 크다고 보고되었다.⁴⁸⁾

LF의 경우, LF의 변화와 $PM_{2.5}$ 와 연관성을 연구한 논문은 14편으로 이 중 6편의 논문은 $PM_{2.5}$ 에 따라 LF가 감소하는 결과를 보였고 나머지 6편은 유의한 변화를 보이지 않았으며 나머지 2편은 증가하는 결과를 보였다. LF의 변화와 O_3 의 연관성을 연구한 논문은 4편으로 이 중 2편의 논문은 LF가 감소하는 결과를 보였고 나머지 2편은 유의한 변화를 보이지 않았다. LF의 변화와 NO_2 의 연관성을 연구한 논문은 8편으로 이 중 오직 1편의 논문은 LF가 감소하는 결과를 보였고 7편은 유의한 변화를 보이지 않

았다. LF가 감소한 경우 그 감소범위는 0.07-10.7%였고, 이 때 대부분의 측정대상은 노인이었다. LF의 변화가 없는 경우는 건강한 성인을 대상으로 한 연구들로 노령인구 집단에서 $PM_{2.5}$ 에 의한 LF의 감소의 영향이 더 큰 것으로 나타났다. LF는 교감신경계의 활성화 및 미주신경의 비활성화로 나타나는데, 나이가 들수록 교감신경의 활성화 기능이 감퇴된다고 조사된 바 있다.⁴⁷⁾ 또한 심박변이도와 $PM_{2.5}$ 의 개인노출을 연속으로 측정하면서 이들의 관계를 본 경우 뚜렷한 LF의 감소를 보였으나 심박변이도를 연속적으로 측정하면서 동시에 개인노출로 측정된 연구는 6개 중 2개로 뚜렷한 경향성은 찾을 수 없었다. 멕시코의 연구 중 실제 $PM_{2.5}$ 의 개인노출 농도 증가가 LF와 HF의 감소와 연관이 있으며 교감신경의 우세함을 나타내는 지표로 사용될 수 있다고 보고하였다.⁴⁸⁾

LF/HF ratio의 경우, LF/HF ratio의 변화와 $PM_{2.5}$ 와 연관성을 연구한 논문은 11편으로 이 중 2편의 논문은 $PM_{2.5}$ 에 따라 LF/HF ratio가 감소하는 결과를 보였고 나머지 6편은 유의한 변화를 보이지 않았으며 나머지 3편은 증가하는 결과를 보였다. LF/HF ratio의 변화와 O_3 의 연관성을 연구한 논문은 4편으로 이 중 2편의 논문은 유의한 변화를 보이지 않았고 나머지 2편은 증가하는 결과를 보였다. LF/HF ratio의 변화와 NO_2 의 연관성을 연구한 논문은 7편으로 이 중 3편의 논문은 SDNN이 감소하는 결과를 보였고 4편은 유의한 변화를 보이지 않았다. LF/HF ratio는 교감신경과 부교감신경의 균형을 나타내는데, 각 연구들의 측정 방법을 기준으로 구분했을 경우 뚜렷한 공통점은 찾을 수 없었다.

IV. 결 론

기존의 연구 결과들을 참고했을 때, 심박변이도 지표의 증감에 영향을 주는 인자들로 개인의 성별, 나이, BMI(Body mass index), 흡연 등을 찾아볼 수 있었다.⁴⁹⁻⁵²⁾ 본 고찰에서는 이러한 개인적인 특성 외에 측정 방법에 따라 대기오염물질이 심박변이도 지표의 증감에 어떠한 영향을 미치는지 알아보았다. 전체적인 결과의 양상을 살펴보면 대기오염물질에 노출되는 대상과 대기오염 및 심박변이도를 측정하는 방법에 따라 지표의 증감이 나타났고, 특히 대기오

염물질 중 $PM_{2.5}$ 의 농도가 증가할 때 SDNN과 r-MSSD와 같은 주요 지표가 감소하는 연구결과가 나타났다. 전반적으로 심박변이도 지표의 값이 감소하는 경우는 노인들을 연구대상으로 한 연구였으며, 연속적인 심박변이도 측정을 진행한 연구에서는 공통적으로 LF와 SDNN이 감소하는 경향을 보였다.

감사의 글

본 연구는 정부(교육부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 일반연구지원사업 (No. 2014R1A1A2A16054279) 일환으로 수행되었습니다.

References

1. World Health Organization(WHO). Air Pollution and Cancer. Available: <http://www.iarc.fr/en/publications/books/sp161/index.php> [accessed 11 March 2015].
2. Samet JM, Dominici F, Curriero FC, Coursac I, Zeger SL. Fine particulate air pollution and mortality in 20 US cities, 1987-1994. *New England journal of medicine*. 2000; 343(24): 1742-49.
3. Peters A, Dockery DW, Muller JE, Mittleman MA. Increased particulate air pollution and the triggering of myocardial infarction. *Circulation*. 2001; 103(23): 2810-15.
4. Mann JK, Tager IB, Lurmann F, Segal M, Quesenberry Jr. CP, Lugg MM. Air pollution and hospital admissions for ischemic heart disease in persons with congestive heart failure or arrhythmia. *Environmental Health Perspectives*. 2002; 110(12): 1247.
5. Brook RD, Franklin B, Cascio W, Hong Y, Howard G, Lipsett M. Air pollution and cardiovascular disease A statement for healthcare professionals from the expert panel on population and prevention science of the American Heart Association. *Circulation*. 2004; 109(21): 2655-71.
6. Dockery DW, Pope CA. Acute respiratory effects of particulate air pollution. *Annual review of public health*. 1994; 15(1): 107-32.
7. Pope CA, Burnett RT, Thurston GD, Thun MJ, Calle EE, Krewski D. Cardiovascular mortality and long-term exposure to particulate air pollution epidemiological evidence of general pathophysiological pathways of disease. *Circulation*. 2004; 109(1): 71-77.
8. Hoek G, Brunekreef B, Goldbohm S, Fischer P, van den Brandt PA. Association between mortality and indicators of traffic-related air pollution in the Netherlands: a cohort study. *The lancet*. 2002; 360(9341): 1203-09.
9. Miller KA, Siscovick DS, Sheppard L, Shepherd K, Sullivan JH, Anderson GL. Long-term exposure to air pollution and incidence of cardiovascular events in women. *New England Journal of Medicine*. 2007; 356(5): 447-58.
10. Boyd DP, Lipton MJ. Cardiac computed tomography. *Proceedings of the IEEE*. 1983;71(3):298-307.
11. Heatlie G, Pointon K. Cardiac magnetic resonance imaging. *Postgraduate medical journal*. 2004; 80(939): 19-22.
12. Maron BJ, Douglas PS, Graham TP, Nishimura RA, Thompson PD. Task Force 1: preparticipation screening and diagnosis of cardiovascular disease in athletes. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005; 45(8): 1322-26.
13. Stein PK, Bosner MS, Kleiger RE, Conger BM. Heart rate variability: a measure of cardiac autonomic tone. *American heart journal*. 1994; 127(5): 1376-81.
14. Acharya UR, Joseph KP, Kannathal N, Lim CM, Suri JS. Heart rate variability: a review. *Medical and biological engineering and computing*. 2006; 44(12): 1031-51.
15. Creason J, Neas L, Walsh D, Williams R, Sheldon L, Liao D. Particulate matter and heart rate variability among elderly retirees: the Baltimore 1998 PM study. *Journal of Exposure Analysis and Environmental Epidemiology*. 2001; 11(2): 116-22.
16. Camm A, Malik M, Bigger J, Breithardt G, Cerutti S, Cohen RJ. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task force of the european society of cardiology and the north american society of pacing and electrophysiology. *Circulation*. 1996; 93(5): 1043-65.
17. Morris Jr JA, Norris PR, Ozdas A, Waitman LR, Harrell Jr. FE, et al. Williams AE. Reduced heart rate variability: an indicator of cardiac uncoupling and diminished physiologic reserve in 1,425 trauma patients. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2006; 60(6): 1165-74.
18. Takazawa K, Tanaka N, Fujita M, Matsuoka O, Saiki T, Aikawa M. Assessment of vasoactive agents and vascular aging by the second derivative of photoplethysmogram waveform. *Hypertension*. 1998; 32(2): 365-70.
19. Shankar V, Veeraiyah S. Age changes in the para-

- sympathetic control of the heart. *International Journal of Scientific and Research Publications*. 2012; 2(6)
20. Malik M, Bigger JT, Camm AJ, Kleiger RE, Malliani A, Moss AJ. Heart rate variability standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *European heart journal*. 1996; 17(3): 354-81.
 21. Berntson GG, Bigger JT, Eckberg DL, Grossman P, Kaufmann PG, Malik M. Heart rate variability: origins, methods, and interpretive caveats. *Psychophysiology*. 1997; (34): 623-48.
 22. Lombardi F. Clinical implications of present physiological understanding of HRV components. *Cardiac Electrophysiology Review*. 2002; 6(3): 245-49.
 23. Sztajzel J. Heart rate variability: a noninvasive electrocardiographic method to measure the autonomic nervous system. *Swiss medical weekly*. 2004; 134: 514-22.
 24. Reyes del Paso GA, Langewitz W, Mulder LJ, Roon AV, Duschek S. The utility of low frequency heart rate variability as an index of sympathetic cardiac tone: a review with emphasis on a reanalysis of previous studies. *Psychophysiology*. 2013; 50(5): 477-87.
 25. Szczepański A, Saeed K. A mobile device system for early warning of ECG anomalies. *Sensors*. 2014; 14(6): 11031-44.
 26. Laumbach RJ, Rich DQ, Gandhi S, Amorosa L, Schneider S, Zhang J. Acute Changes in Heart Rate Variability in Subjects With Diabetes Following a Highway Traffic Exposure. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*. 2010; 52(3): 324-31.
 27. Fan Z, Meng Q, Weisel C, Laumbach R, Ohman-Strickland P, Shalat S. Acute exposure to elevated PM_{2.5} generated by traffic and cardiopulmonary health effects in healthy older adults. *Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology*. 2009; 19(5): 525-33.
 28. Holguin F, Tellez-Rojo MM, Hernandez M, Cortez M, Chow JC, Watsow JG. Air pollution and heart rate variability among the elderly in Mexico City. *Epidemiology*. 2003; 14(5): 521-27.
 29. Vallejo M, Ruiz S, Hermosillo AG, Borja-Aburto VH, Cardenas M. Ambient fine particles modify heart rate variability in young healthy adults. *Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology*. 2006; 16(2): 125-30.
 30. Gold DR, Litonjua A, Schwartz J, Lovett E, Larson A, Nearing B. Ambient pollution and heart rate variability. *Circulation*. 2000; 101(11): 1267-73.
 31. Sullivan JH, Schreuder AB, Trenga CA, Liu SLJ, Larson TV, Koenig JQ. Association between short term exposure to fine particulate matter and heart rate variability in older subjects with and without heart disease. *Thorax*. 2005; 60(6): 462-66.
 32. Nyhan M, McNabola A, Misstear B. Comparison of particulate matter dose and acute heart rate variability response in cyclists, pedestrians, bus and train passengers. *Science of the Total Environment*. 2014; 468: 821-31.
 33. Peretz A, Kaufman JD, Trenga CA, Allen J, Carlsten C, Aulet MR. Effects of diesel exhaust inhalation on heart rate variability in human volunteers. *Environmental Research*. 2008; 107(2): 178-84.
 34. Jia X, Song X, Shima M, Tamura K, Deng F, Guo X. Effects of fine particulate on heart rate variability in Beijing: a panel study of healthy elderly subjects. *International Archives of Occupational and Environmental Health*. 2012; 85(1): 97-107.
 35. Timonen KL, Vanninen E, De Hartog J, Ibaldo-Mulli A, Brunekreef B, Gold DR. Effects of ultrafine and fine particulate and gaseous air pollution on cardiac autonomic control in subjects with coronary artery disease: The ULTRA study. *Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology*. 2006; 16(4): 332-41.
 36. Suh HH, Zanobetti A. Exposure error masks the relationship between traffic-related air pollution and heart rate variability. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*. 2010; 52(7): 685-92.
 37. Chuang H-C, Lin L-Y, Hsu Y-W, Ma C-M, Chuang K-J. In-car particles and cardiovascular health: An air conditioning-based intervention study. *Science of the Total Environment*. 2013;452:309-13.
 38. He F, Shaffer ML, Li X. Individual-level PM_{2.5} exposure and the time course of impaired heart rate variability: the APACR Study. *Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology*. 2011; 21(1): 65-73.
 39. Creason J, Neas L, Walsh D, Williams R, Sheldon L, Liao DP. Particulate matter and heart rate variability among elderly retirees: the Baltimore 1998 PM study. *Journal of Exposure Analysis and Environmental Epidemiology*. 2001; 11(2): 116-22.
 40. Huang Y-L, Chen H-W, Han B-C, Liu C-W, Chuang H-C, Lin L-Y. Personal exposure to household particulate matter, household activities and heart rate variability among housewives. *Plos One*. 2014; 9(3).
 41. Chan CC, Chuang KJ, Shiao GM, Lin LY. Personal

- exposure to submicrometer particles and heart rate variability in human subjects. *Environmental Health Perspectives*. 2004;112(10):1063-67.
42. Xu Mei M, Jia Yu P, Li Guo X, Liu Li Q, Mo Yun Z, Jin Xiao B. Relationship between ambient fine particles and ventricular repolarization changes and heart rate variability of elderly people with heart disease in Beijing, China. *Biomedical and Environmental Sciences*. 2013; 26(8): 629-37.
43. Luttmann-Gibson H, Suh HH, Coull BA, Dockery DW, Sarnat SE, Schwartz J. Short-term effects of air pollution on heart rate variability in senior adults in Steubenville, Ohio. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*. 2006; 48(8): 780-88.
44. Schwartz J, Litonjua A, Suh H, Verrier M, Zanobetti A, Syring M. Traffic related pollution and heart rate variability in a panel of elderly subjects. *Thorax*. 2005; 60(6): 455-61.
45. Shields KN, Cavallari JM, Hunt MJO, Lazo M, Molina M, Molina L. Traffic-related air pollution exposures and changes in heart rate variability in Mexico City: A panel study. *Environmental Health*. 2013; 12.
46. Liao D, Creason J, Shy C, Williams R, Watts R, Zweidinger R. Daily variation of particulate air pollution and poor cardiac autonomic control in the elderly. *Environmental Health Perspectives*. 1999; 107(7): 521.
47. Gandhi D, Singh J. Ageing and autonomic nervous system activity. *J Phys Pharm Adv*. 2012; 2(9): 307-11.
48. Cárdenas M, Vallejo M, Romano-Riquer P, Ruiz-Velasco S, Ferreira-Vidal A, Hermosillo AG. Personal exposure to PM_{2.5} air pollution and heart rate variability in subjects with positive or negative head-up tilt test. *Environmental Research*. 2008; 108(1): 1-6.
49. Umetani K, Singer DH, McCraty R, Atkinson M. Twenty-Four Hour Time Domain Heart Rate Variability and Heart Rate: Relations to Age and Gender Over Nine Decades. *Journal of the American College of Cardiology*. 1998; 31(3): 593-601.
50. Silveti MS, Drago F, Ragonese P. Heart rate variability in healthy children and adolescents is partially related to age and gender. *International Journal of Cardiology*. 2001; 81(2): 169-74.
51. Antelmi I, De Paula RS, Shinzato AR, Peres CA, Mansur AJ, Grupi CJ. Influence of age, gender, body mass index, and functional capacity on heart rate variability in a cohort of subjects without heart disease. *The American journal of cardiology*. 2004; 93(3): 381-85.
52. Tsuji H, Venditti FJ, Manders ES, Evan JC, Larson MG, Feldman CL, et al. Levy D. Determinants of heart rate variability. *Journal of the American College of Cardiology*. 1996; 28(6): 1539-46.