

Influência da Respiração nos Índices da Variabilidade da Frequência Cardíaca

Ribeiro, Matheus Rotta
Universidade de Brasília
Faculdade de Tecnologia
Brasília, DF, Brasil
matheus.rotta.ribeiro@gmail.com

Resumo — A análise da variabilidade da frequência cardíaca tem se mostrado uma ferramenta de análise quantitativa importante para o estudo da relação entre o sistema cardiovascular e autônomo. Todavia, sabe-se que a respiração tem um efeito de modulação na taxa de batimentos cardíacos. Essas variações na VFC devido à respiração dificulta a comparação entre estudos feitos com frequências respiratórias diferentes e enviesam os índices de variabilidade e distorce as reais alterações no funcionamento do sistema nervoso autônomo. Neste trabalho foi feita a investigação dos efeitos da respiração sobre os índices da variabilidade cardíaca, a partir da obtenção de índices novos independentes do padrão respiratório. Para esta base de dados os índices modificados não foram capazes de fornecer uma avaliação mais sensível da função do sistema nervoso autônomo.

Neste trabalho foram implementados

Palavras-chave — processamento de sinais, apneia, variabilidade da frequência cardíaca, eletrocardiograma, modelo autorregressivo.

I. INTRODUÇÃO

A análise da variabilidade da frequência cardíaca, tem sido usada como uma ferramenta útil no estudo da associação entre o sistema nervoso autônomo e o sistema cardiovascular[5]. Descritores quantitativos obtidos a partir análise espectral da variação da taxa cardíaca tem sido usados para avaliação da neuropatia diabética[20], risco de instabilidade elétrica após infarto agudo do miocárdio[21], avaliação de transplante cardíaco[22], entre outros. Todavia, é conhecido que a respiração apresenta um efeito de modulação da taxa cardíaca[1]. Esse efeito dificulta a análise da variabilidade cardíaca obtida em estudos com taxa respiratória diferente, visto que variações na VFC correlacionadas com a taxa respiratória não podem ser confundidas com alterações no sistema nervoso autônomo.

A síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS ou, em inglês OSAS), é um dos distúrbios respiratórios mais comuns, caracterizado pelo colapso das paredes da faringe, seguida da interrupção do fluxo de ar durante o sono. Sendo identificada em diversos estudos como um fator de risco para infarto do miocárdio, hipertensão, e insuficiência cardíaca[23][24]. Uma vez que a regulação da respiração e taxa cardíaca (através do nó sino-atrial) são controladas pelo sistema nervoso autônomo. Visto que a cessação da respiração durante o sono (próprio da SAOS), causa alterações nos sinais

de esforço respiratório e taxa cardíaca, é possível utilizar a alteração dos parâmetros de VFC, para caracterizar o comportamento da influência da respiração em pacientes portadores da SAOS.

Para, tal serão computados os índices HF e LF, definidas como as áreas de 0.04 a 0.15 Hz, e 0.15 a 0.4 Hz respectivamente, do espectro de potência do RRI (do inglês *heart rate interval*), que, através da análise da razão LF/HF, deve ser possível averiguar a atividade autônoma para grupo de pacientes saudáveis e portadores da SAOS[1].

Adicionalmente, será implementado o método proposto em [1], baseado na premissa que a série temporal no intervalo RR, obtido pelo eletrocardiograma (conforme estudos anteriores[27][28]), pode ser matematicamente decomposta em uma componente correlacionada (y_r) com a respiração, e outra descorrelacionada (y_u), para mudanças passadas e presentes na respiração (x), conforme as equações 1, 2 e 3, que descrevem os modelos autorregressivo com entrada exógena (ARX) e autorregressivo (AR), para as componentes y_r e y_u . Em que $e(n)$ representa a componente que não pode ser explicada pelo modelo ARX., e $a_i (i = 1 \dots, p)$, $b_k, k = (1, \dots, q)$, os parâmetros desconhecidos do modelo ARX.

$$y(n) = y_r(n) + y_u(n) \quad (1)$$

Em que:

$$y_r(n) = - \sum_{i=1}^p a_i y_r(n-i) + \sum_{k=0}^q b_k x(n-k), \quad n = 1, \dots, N \quad (2)$$

$$y_u(n) = - \sum_{i=1}^p a_i y_u(n-i) + e(n) \quad n = 1, \dots, N \quad (3)$$

Para este estudo, será feita a investigação dos efeitos respiração sobre a variabilidade da frequência cardíaca através da comparação dos índices usuais de VFC obtidos pelo método tradicional e os obtidos a partir da componente dos intervalos RR independentes da respiração, aferindo se esses índices modificados de VFC, por não serem correlacionados com o padrão respiratório, são capazes de proporcionar uma avaliação mais sensível da atividade do sistema nervoso autônomo para grupos de pacientes saudáveis e que sofrem de SAOS.

METODOLOGIA

A. Base de Dados

Neste trabalho foi utilizada a base de dados *Apnea Ecg Database* [3], contida no site da *Physionet* [10], que consiste em 70 gravações de eletrocardiogramas (a01 a a20, b01 a b05, e c01 a c10, e x01 a x35) com durações típicas de 7 a 10 horas a uma taxa de 100Hz. Cada gravação contendo um sinal de ECG digitalizado, um conjunto de anotações de apneia feitas a cada minuto por experts humanos, e anotações QRS geradas por computador (nas quais todos os batimentos foram considerados normais). Cada paciente também possui informações adicionais quando ao número de eventos de apneia (IA) e hipopneia (HA) observados por hora, com uma pontuação que soma os dois índices, que serve como um indicador da severidade dos distúrbios em cada paciente.

Das 70 gravações, apenas 8 delas (a01 a a04, b01, e c01 a c03) por apresentarem registros adicionais ao eletrocardiograma: respiração dos pacientes com RespC e

Paciente	Table Column Head					Trecho Escolhido
	IA	IH	IAH	Sexo	Idade	
a01	12.5	57.1	69.6	M	51	-
a02	57.2	12.3	69.5	M	38	8350 – 8650s
a03	38.4	0.7	39.1	M	54	4000-4300
a04	73.4	4	77.4	M	52	1195 - 1495
b01	0.12	0.12	0.24	F	44	15000-15300s
c01	0	0	0	M	31	5100-5400s
c02	0	0	0	M	37	3800-4100s
c03	0	0	0	M	39	6500-6800s

RespA, sendo os sinais de esforço respiratório da região torácica e abdominal; RespN o fluxo de ar oronoasal; e SpO2 o índice de saturação do oxigênio.

Neste trabalho foi escolhido o sinal RespA, em razão de ter uma maior excursão de sinal na maioria dos pacientes, e de se mostrar visualmente mais linear que o sinal RespC, e de não alterar a fase (em razão do sensor termistor oronasal).

Para análise foram escolhidos trechos de 5 minutos, de forma a garantir a condição de regime estacionário do sinal [5][11]. Condição necessária para utilização da técnica de Fourier.

O critério para escolha dos intervalos foi analisar os intervalos de 5 min em que não ocorreu apneia, garantindo uma distância de ao menos 1 minuto para uma marcação de apneia. Concorrentemente, buscou-se não utilizar trechos com grandes variações na linha de base, uma vez que estas podem acarretar em componentes espectrais não correlacionadas com a dinâmica dos ramos simpático e vagal do sistema nervoso autônomo [13][14]. Tendo em mente esses critérios, o paciente a01 foi descartado da análise, pois não foi encontrado nenhum trecho sem grandes variações na linha de base ou ruídos que comprometam seriamente a hipótese de linearidade dos sinais. Vale ressaltar que, esse paciente apresentou apenas 20 min sem apneia, dos quais apenas 12 continham intervalos de 5 min a 1 min de distância de uma próxima marcação ao longo da gravação(de mais de 8 horas).

Este procedimento foi repetido até que fosse encontrado um intervalo limpo e com o menor número de batimentos ectópicos possível (dentro das limitações dos pacientes).

B. WFDB Toolbox for MATLAB and Octave

A base de dados *Apnea Ecg Database*, vem com os dados das formas de onda(arquivos .dat), e marcações(.apn) em formato binário(em virtude da longa duração das gravações). Assim, para extrair os dados para um formato tratável foi usada a Toolbox WFDB[10][12].

Tabela 1: Informações dos pacientes selecionados da Apnea-Database

^aDefinição das abreviações:IA = índice de apneia; IH = índice de hipopneia; IAH = índice de apneia-hipopneia,.

A toolbox WFDB é um pacote que contém uma série de funções para ler, escrever, e processar sinais fisiológicos em formatos utilizados pelo PhysioBank[10]. Neste trabalho ela foi utilizada para converter as anotações e formas de onda de formatos .apn e .dat para o formato .mat, de forma a se poder trabalhar mais diretamente com o software MATLAB.

C. CRSIDLab

Para o processamento dos sinais foi utilizada a toolbox *CRSIDLab*[4] para o software MATLAB. A toolbox permite a obtenção dos sinais pertinentes à análise a partir do fluxo de ar (volume pulmonar instantâneo), e Ecg (intervalos RR). Sinais estes que serão utilizados para identificação dos modelos utilizados e obtenção de descritores quantitativos do sistema autônomo.

D. Processamento dos Sinais

O processamento dos sinais foi feito na toolbox *CRSIDLab* e podendo ser dividida em três etapas: filtragem: para redução de ruídos causados por contrações musculares; detecção dos picos R: necessária para obtenção da taxa cardíaca e marcação de batimentos ectópicos; e reamostragem: necessária em razão da natureza não uniforme da taxa cardíaca. Uma vez que os métodos de análise espectral utilizados nesse estudo assumem um taxa de amostragem uniforme[9].

Vale ressaltar que, sempre que possível, buscou-se evitar a o uso de filtros, fazendo uso destes apenas na detecção de ruídos significativos durante a etapa de análise visual. Minorando, assim, quaisquer possíveis efeitos do processo de filtragem sobre a dinâmica correlacionada com os ramos simpático e vagal do sistema nervoso autônomo.

A etapa de filtragem do Ecg consistiu na aplicação de um filtro passa baixas de 35Hz no para atenuação de ruídos de alta frequência(tais como ruído muscular).

Para os dados de respiração foi usado somente um detrending polinomial de quinta ordem para se retirar tendências de variação da linha de base, seguido de uma inspeção do espectro de potência de forma a garantir que não houvesse efeito significativo para frequências acima de 0.04 Hz.

Este método se mostrou efetivo para retirar oscilações de baixa frequência na linha de base (características não estacionárias), similar ao procedimento feito em [7].

A etapa de detecção dos picos R, por sua vez, foi composta pela detecção dos picos R utilizando a opção do algoritmo lento, e marcação manual dos batimentos ectópicos(quando existentes).

Por fim, a etapa de reamostragem foi feita utilizando o método de Berger em razão da sua maior robustez em comparação com as interpolações cúbica e linear (disponíveis no *CRSIDLab*) [6]. A taxa de amostragem foi escolhida a partir do menor intervalo RR obtido. Assim, utilizando o

critério de Nyquist, a taxa mínima de amostragem para o sinal deve ser, no mínimo, metade do menor intervalo obtido, que foi de 550ms. Implicando numa taxa mínima de 3.63Hz. Para garantir uma boa amostragem, foi utilizada uma taxa de 4 Hz.

ANÁLISE ESPECTRAL E ÍNDICES VFC

A partir do RRI foi feita análise do espectro de potência para obtenção dos índices VFC tradicionais. Para tal, foram usadas três técnicas diferentes: Fourier, utilizando 2048 pontos, Welch com segmentos de 256 amostras (para se obter uma suavização do espectro) com superposição de 50% (visando minimizar os efeitos do janelamento) e AR(auto regressivo) de ordem 25, selecionado de tal forma que o espectro do modelo acompanhasse aproximadamente a envoltória do espectro Welch. Para os três métodos foi utilizada a função de janelamento de Hamming, por apresentar uma solução de compromisso aceitável entre atenuação dos lóbulos secundários e largura do lóbulo principal[2].

Em seguida, foram computadas as áreas que compõem os índices LF(0.04 a 0.15 Hz) e HF(0.15 a 0.4 Hz), para cada um dos métodos, como pode ser visto na figura 2.

Contudo, conforme discutido anteriormente, a análise clássica da VFC, apresenta a desvantagem de incorporar as componentes do RRI correlacionada com a respiração nos índices de variabilidade da frequência cardíaca. Destarte, usando como base a análise feita por Khoo em [1] e a implementação feita por Iracema em [19], que supõe que o sinal de RRI é composto de uma componente correlacionada com a respiração e outra de correlacionada, foi aplicado o método para excisão da dinâmica respiratória sobre o RRI.

Para tal, foi modelado um sistema que tivesse como sinal de entrada as variações do sinal de respiração, e tivesse como saída as variações do sinal de RRI. Consequentemente, a partir da convolução da resposta ao impulso estimada (h_{est}) com as variações do sinal de respiração, foi possível isolar a componente do RRI correlacionada do com a respiração.

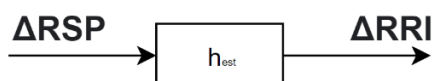


Figura 1: Diagrama de blocos representando a estimação da componente RRI correlacionada e partir da resposta ao impulso estimada h_{est} .

Dessa forma, a partir da equação (1), pode ser obtida a componente do RRI independente da respiração.

$$\Delta RRI_{decorr} = \Delta RRI - \Delta RRI_{corr} \quad (1)$$

A resposta ao impulso foi estimada utilizando-se o modelo ARX(auto regressivo com entrada exógena).

Para a identificação do sistema, optou-se por usar 70% dos dados para estimação e 30% para validação. Em ambos foi aplicado um filtro passa baixas de Kaiser, e um detrending polinomial de quinta ordem.

O modelo foi limitado a 10 pólos, 10 zeros, e 8 atrasos a utilizando o método dos mínimos quadrados como método de minimização e o critério de informação de Akaike como função de custo para determinar a ordem máxima do sistema[15].

Para computar os índices VFC obtidos pelo RRI descorrelacionado, foi repetido o procedimento usado para o método tradicional, contudo, utilizando o método Welch com um segmento de 220 amostras e 50% de sobreposição, e um modelo AR de ordem 80(figura 3).

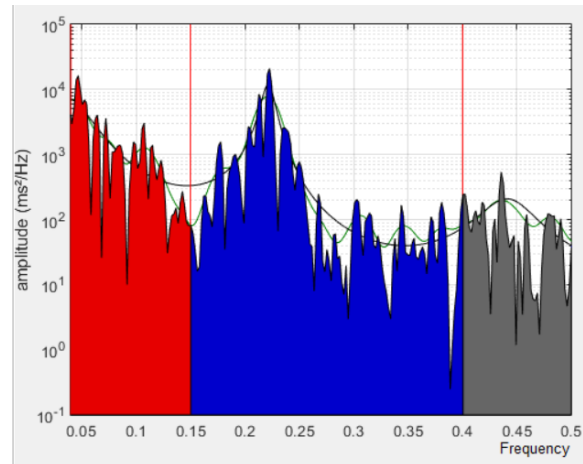


Figura 2: Amostra representativa do espectro de potência para o paciente a03 para VFC tradicional. Em vermelho a região LF(0.04 a 0.15Hz), e em azul a região HF(0.15 a 0.4Hz). As regiões coloridas representam as áreas para a técnica de Fourier, ao passo que as curvas em verde e preto representam os métodos Welch e AR, respectivamente.

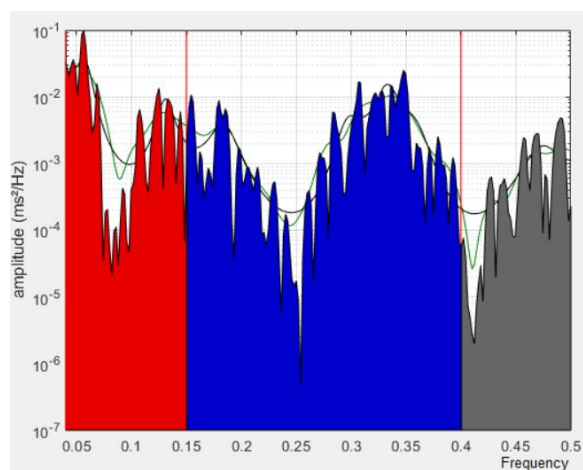


Figura 3: Amostra representativa do espectro de potência para o paciente a03 para VFC modificado. Em vermelho a região LF(0.04 a 0.15Hz), e em azul a região HF(0.15 a 0.4Hz). As regiões coloridas representam as áreas para a técnica de Fourier, ao passo que as curvas em verde e preto representam os métodos Welch e AR, respectivamente.

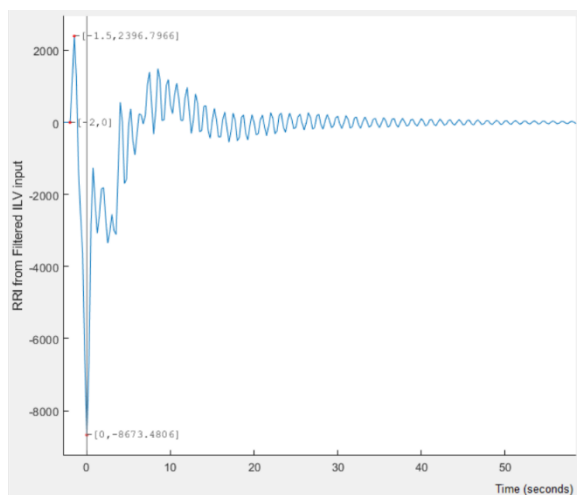


Figura 4 Amostra representativa da resposta ao impulso do modelo ARX do paciente a03.

ANÁLISE DOS RESULTADOS

Para análise dos resultados, os pacientes foram separados em grupos com apneia (em vermelho) e sem apneia (preto) com base no índice IAH de cada paciente. Os valores usados foram baseados na referência [10]: Um IAH de 1 a 5, é considerado normal, de 5 a 15, considerado síndrome de apneia-hipopneia obstrutiva leve do sono, de 15 a 30 considerada moderada, e acima de 30 considerada grave. Dessa forma, os pacientes com IAH acima de 5 foram considerados apneicos, e os com IAH de até 5 foram considerados não apneicos.

Os valores apresentados na tabela 2 são as medidas da densidade espectral de potência das áreas de baixa frequência (LF), e alta frequência (HF). A razão LF/HF é a divisão entre as potências LF e HF.

A partir dos resultados obtidos na tabela 2, é possível notar que nenhum parâmetro foi capaz de distinguir os grupos completamente, não sendo capaz de classificar corretamente os pacientes a03 e c03 em seus grupos. É importante perceber, contudo, que estas discrepâncias podem ter ocorrido em virtude das características dos trechos escolhidos, e não, necessariamente, dos pacientes. Todavia é importante frisar que, para ambos os métodos, as áreas de HF e LF/HF foram significativamente maiores nos pacientes normais, o que indica uma redução na modulação vagal [29], e predominância da atividade simpática [30][31][32]. O que era o esperado para pacientes portadores da SAOS. Vale ressaltar que os índices LF não foram avaliados em razão de não existir um consenso acerca da componente de baixa frequência no espectro do RRI [30][31][32].

Contudo, não foi notada uma diferença significativa entre os métodos tradicional e modificado da VFC, visto que as médias LF/HF dos pacientes apneicos normalizadas pelas médias dos normais não demonstraram um aumento de sensibilidade significativo do método tradicional (LF/HF = 2.72) para o modificado (LF/HF = 2.5). Para esta base de dados, a remoção da influência respiratória sobre a taxa respiratória (RRI), não foi capaz de fornecer uma medida mais sensível do sistema nervoso autônomo que as medidas da VFC tradicionais.

Tabela 2: Resultados para os métodos VFC tradicional e modificado.

Paciente	Índices VFC Método Tradicional								
	Fourier (ms^2)			Welch (ms^2)			AR (ms^2)		
	LF	HF	LF/HF	LF	HF	LF/HF	LF	HF	LF/HF
a02	117.6	26.3	4.47	109.3	24.7	4.42	107.2	24.0	4.47
a03	231.4	230.6	1.003	204.6	236.1	0.86	196.5	244.9	0.802
a04	28.7	5.78	4.97	17.22	2.856	6.02	14.4	2.812	5.11
b01	98.7	138.6	0.71	101.1	134.1	0.75	105.4	139.0	0.75
c01	3719.2	3090	1.2	4440	3016	1.47	4755	2980	1.59
c02	215	269	0.80	201	254	0.78	201	236	0.85
c03	7440	3231	2.3	8241	3470	2.37	8290	3743	2.21
Média Apneicos	125.9	87.6	3.481	110.4	87.88	3.77	106.0	90.6	3.46
Média normais	2868.2	1682.2	1.25	3245.8	1718.5	1.34	3337.8	1774.5	1.35
Paciente	Índices VFC Método Modificado								
	Fourier ($ms^2 \cdot 10E-3$)			Welch ($ms^2 \cdot 10E-3$)			AR ($ms^2 \cdot 10E-3$)		
	LF	HF	LF/HF	LF	HF	LF/HF	LF	HF	LF/HF
a02	1.23	0.830	1.48	1.05	0.771	1.36	1.04	0.758	1.36
a03	2.83	3.35	0.844	2.80	3.38	0.829	2.33	3.34	0.698
a04	0.446	0.127	3.51	0.658	0.165	3.98	0.845	0.170	4.97
b01	1.48	1.38	1.07	1.31	1.53	0.85	1.75	1.64	1.06
c01	30.6	86.7	0.353	44.6	87.9	0.501	48.5	82.6	0.587
c02	2.58	4.57	0.564	2.77	3.82	0.725	2.39	3.56	0.672
c03	93.9	80.1	1.17	111.0	78.7	1.41	99.4	83.4	1.19
Média apneicos	1.502	1.43	1.94	1.50	1.43	2.05	1.405	1.42	2.34
Média Normais	32.14	43.2	0.78	39.9	43.0	0.872	38.0	42.8	0.877

CONCLUSÃO

Neste trabalho, a influência respiração foi quantificada a partir identificação de um auto regressivo com entrada exógena(ARX), que foi usado posteriormente para se obter os índices de VFC modificados independentes da frequência respiratória. Foi atestado que, embora ambos os métodos tenham sido capazes de classificar corretamente os grupos apneico e normal(embora não tenha sido capaz de classificar corretamente todos os indivíduos), o método VFC modificado apresentou índices HF,LF, e a razão LF/HF proporcionalmente parecidos com os tradicionais, sem demonstrar uma melhora na seletividade em relação ao tradicional.

Portanto, nesta base de dados, os índices da VFC independentes da respiração não foram capazes de fornecer

uma avaliação mais sensível da função do sistema nervoso autônomo do que as medidas da VFC tradicionais.

REFERÊNCIAS

- [1] M. C. Khoo et al., "Spectral indices of cardiac autonomic function in obstructive sleep apnea," *Sleep*, 22 (4): 443-451, 1999.
- [2] J. L. Semmlow and B. Griffel, "3.2.4," in *Biosignal and medical image processing*, 3rd ed., Boca Raton: CRC Press, Taylor & Francis Group, CRC Press is an imprint of the Taylor & Francis Group, an Informa business, 2014, pp. 95-101.
- [3] T. Penzel, G.B. Moody, R.G. Mark, A.L. Goldberger, J.H. Peter. The Apnea-ECG Database. *Computers in Cardiology* 2000; 27:255-258.
- [4] L. S. C. B. Silva and F. M. G. d. S. A. Oliveira. CRSIDLab: a Toolbox for Multivariate Autonomic Nervous System Analysis Using Cardiorespiratory Identification. *IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics*, 2019.
- [5] Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart Rate Variability: Standards of Measurement, Physiological Interpretation, and Clinical Use. *European Heart Journal*, vol. 14, pp. 354-381, 1996
- [6] Berger, R. D., Askelrod, S., Gordon, D., & Cohen, R. J. (1986, September). An Efficient Algorithm for Spectral Analysis of Heart Rate Variability. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, BME33(9), pp. 900-904.
- [7] Jo JA, Blasi A, Valladares E, Juarez R, Baydur A, Khoo MC. Model-based assessment of autonomic control in obstructive sleep apnea syndrome during sleep. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003 Jan 15;167(2):128-36. doi: 10.1164/rccm.200202-096OC. Epub 2002 Oct 3. PMID: 12406844.
- [8] J. Kaiser and R. Schafer, "On the use of the 10-sinh window for spectrum analysis," in *IEEE Transactions on Acoustics, Speech, and Signal Processing*, vol. 28, no. 1, pp. 105-107, February 1980, doi: 10.1109/TASSP.1980.1163349.
- [9] CLIFFORD, G. *Signal Processing Methods for Heart Rate Variability*. Oxford, 2002.
- [10] Goldberger AL, Amaral LAN, Glass L, Hausdorff JM, Ivanov PCh, Mark RG, Mietus JE, Moody GB, Peng C-K, Stanley HE. PhysioBank, PhysioToolkit, and PhysioNet: Components of a New Research Resource for Complex Physiologic Signals. *Circulation* 101(23):e215-e220 [Circulation Electronic Pages; <http://circ.ahajournals.org/content/101/23/e215.full>]; 2000 (June 13).
- [11] CAMM, A.; MALIK, M. Heart Rate Variability: Standards of Measurement, Physiological Interpretation, and Clinical Use. *European Heart Journal*, v. 17, p. 354-381, 1996
- [12] Silva, I, Moody, G. "An Open-source Toolbox for Analysing and Processing PhysioNet Databases in MATLAB and Octave." *Journal of Open Research Software* 2(1):e27 [<http://dx.doi.org/10.5334/jors.bi>]; 2014 (September 24).
- [13] Jurca R, Church TS, Morss GM, Jordan AN, Earnest CP. Eight weeks of moderate-intensity exercise training increases heart rate variability in sedentary postmenopausal women. *Am Heart J*. 2004;147(5):e21
- [14] Thuraishingham RA. Preprocessing RR interval time series for heart rate variability analysis and estimates of standard deviation of RR intervals. *Comput Methods Programs Biomed*. 2006;83(1):78-82.
- [15] AKAIKE, H. A new look at the statistical model identification. *IEEE Transactions on Automatic Control*, Boston, v.19, n.6, p.716-723, Dec. 1974.
- [16] Narkiewicz K., Montano N., Cogliati C., van de Bome P.J.H., Dyken M.E., Somers V.K. Altered cardiovascular variability in obstructive sleep apnea. *Circulation* 98: 1071-1077, 1998.
- [17] Brooks D., Horner R.L., Floras J.S., Kozar L.F., Render-Teixeira C.L., Phillipson E.A. Baroreflex control of heart rate in canine model of obstructive sleep apnea. *Am. J. Respir. Care Med*. 159: 1293-1297, 1999
- [18] J Shepard J.W. Hypertension, cardiac arrhythmias, myocardial infarction, and stroke in relation to obstructive sleep apnea. *Clin. In Chest Med*. 3: 437-458, 1992
- [19] MENDES, I. S., (2019). Identificação de sistemas fisiológicos: técnicas univariáveis e multivariáveis. Trabalho de Graduação em Engenharia de Controle e Automação, Publicação FT.TG-n °012, Faculdade de Tecnologia, Universidade de Brasília, Brasília, DF, 71p.
- [20] M. Pagani et al., "Spectral analysis of heart rate variability in the assessment of autonomic diabetic neuropathy," *J Auton Nerv Syst*, 23 (2): 143-153, 1988.
- [21] N. Singh et al., "Heart rate variability assessment early after acute myocardial infarction: pathophysiological and prognostic correlates," *Circulation*, 93: 1388-1395, 1996.
- [22] V. A. Cornelissen et al., "Heart rate variability after heart transplantation: A 10-year longitudinal follow-up study," *J Cardiol*, 59 (2): 220-224, 2012.
- [23] Shepard J.W. Hypertension, cardiac arrhythmias, myocardial infarction, and stroke in relation to obstructive sleep apnea. *Clin. In Chest Med*. 3: 437-458, 1992
- [24] Narkiewicz K., Montano N., Cogliati C., van de Bome P.J.H., Dyken M.E., Somers V.K. Altered cardiovascular variability in obstructive sleep apnea. *Circulation* 98: 1071-1077, 1998
- [25] Parati G, Saul JP, Di Rienzo M, Mancia G. Spectral analysis of blood pressure and heart rate variability in evaluating cardiovascular regulation: a critical appraisal. *Hypertension* 1995, 25:1276-1286.
- [26] Malliani A, Pagani M, Lombardi F, Cerutti S. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation* 1991, 84:482-492
- [27] Estimation of cardiorespiratory transfer under spontaneous breathing conditions: a theoretical study T. S. Kim and M. C. Khoo *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 1997 273:2, H1012-H1023
- [28] Kim TS, Khoo MCK. Estimation of cardiorespiratory transfer under spontaneous breathing conditions: A theoretical study. *Am J Physiol* 1997, 273: H1012-H1023.
- [29] Jo, J. Linear and Nonlinear Model-Based Assessment of Autonomic Control in Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSAS) During Wakefulness and Sleep. Los Angeles, 2002.
- [30] KHOO, M.; KIM, T-S.; BERRY, R. Spectral Indices of Cardiac Autonomic Function in Obstructive Sleep Apnea. *SLEEP*, Vol. 22, No. 4, 1999
- [31] PASO, G.; LANGEWITZ, W.; MULDER, L.; ROON, A.; 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*, Vol 50. pp 477-487, 2013.
- [32] SEYDNEJAD, S.; KITNEY, R. Cardiovascular Variability Modelling: Some Fundamental Concepts. *Proceedings of the 20th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*. Vol. 20, No 1, 1998.