

การประเมินความผันแปรอัตราหัวใจเต้นและการประยุกต์ใช้ในเวชปฏิบัติ

ณัฐเศรษฐ มณีมนากร^{1,3}, อภิวัฒน์ มณีมนากร^{2,3}, รัตนา วิเชียรศิริ¹, จิตติมา แสงสุวรรณ^{1,3} และ นฤมล ลีลาญวัฒน์^{2,3}

¹ภาควิชาเวชศาสตร์ฟื้นฟู, ²ภาควิชาสรีรวิทยา คณะแพทยศาสตร์,

³กลุ่มวิจัยและพัฒนานวัตกรรมศาสตร์การออกกำลังกายและการกีฬา มหาวิทยาลัยขอนแก่น จังหวัดขอนแก่น

Heart Rate Variability Assessment and Clinical Uses

Manimmanakorn N^{1,3}, Manimmanakorn A^{2,3}, Vichiansiri R¹, Saengsuwan J^{1,3} and Leelayuwat N^{2,3}

¹Department of Rehabilitation Medicine, ²Department of Physiology, Faculty of Medicine, ³Exercise and Sport Sciences Development and Research Group, Khon Kaen University, Khon Kaen, Thailand

บทนำ

Heart rate variability (HRV) เป็นค่าความผันแปรของอัตราการเต้นของหัวใจที่ถูกนำมาใช้ประเมินประสิทธิภาพการทำงานของหัวใจ และการพยากรณ์โรค การตรวจ HRV ยังสามารถนำมาประเมินภาวะการทำงานของระบบประสาทอัตโนมัติ (autonomic nervous system) ในผู้ป่วยโรคทางระบบประสาท รวมทั้งโรคทางด้านจิตเวช การหาค่า HRV ทำโดยการบันทึกคลื่นไฟฟ้าหัวใจ 24 ชั่วโมง โดยใช้เครื่อง Holter ซึ่งมีราคาสูง ผู้ใช้ต้องมีความรู้ความชำนาญเฉพาะ ปัจจุบันสามารถวัด HRV โดยการใช้นาฬิกาข้อมือที่รับสัญญาณจากสายรัดหน้าอก (Chest strap) แล้วส่งข้อมูลไปยังคอมพิวเตอร์ซึ่งมีโปรแกรมวิเคราะห์ HRV ทั้งนี้นาฬิกาที่ใส่วัด HRV ได้ เช่น นาฬิกา Polar รุ่น S810 หรือ รุ่น RS800CX และใช้โปรแกรม Polar Pro Trainer 5 ในการวิเคราะห์ข้อมูล ซึ่งราคาไม่สูงมากนัก นาฬิกา polar ได้รับการวิจัยหาค่าความเที่ยงตรงแล้ว⁽¹⁾ สามารถนำมาใช้หาค่า HRV ได้ ข้อมูล HRV ที่ได้จากการวัดด้วยวิธีนี้ สามารถนำไปใช้กับเวชศาสตร์การกีฬาเพื่อติดตามและประเมินการฝึกซ้อมของนักกีฬาได้ และยังสามารถใช้ในเวชศาสตร์ฟื้นฟูเพื่อประเมินภาวะการทำงานของระบบประสาทอัตโนมัติ และการออกกำลังกายฟื้นฟูสมรรถภาพของผู้ป่วยได้

ความผันแปรของอัตราการเต้นของหัวใจวัดได้จากความผันแปรของเวลาระหว่างหัวใจเต้นแต่ละครั้ง (variation in the beat to beat interval) หรือวัดจากความผันแปรของ QRS complex ของ คลื่นไฟฟ้าหัวใจ โดยคำนวณความผันแปรจากระยะเวลาระหว่าง R wave ของการเต้นหัวใจแต่ละครั้ง (RR interval) (รูปที่ 1)

การผันแปรของอัตราการเต้นของหัวใจ เป็นปรากฏการณ์ทางสรีรวิทยา โดย SA node ซึ่งสร้างจังหวะการเต้นของหัวใจ ได้รับ การกระตุ้นจากปัจจัยต่าง ๆ ซึ่งปัจจัยหลักที่ส่งผล คือ 1. ระบบประสาทอัตโนมัติ ได้แก่ ระบบประสาทซิมพาเทติก (sympathetic) และ ระบบประสาทพาราซิมพาเทติก (parasympathetic) 2. ระบบหายใจ และ ซึ่งส่งผลต่อระบบประสาท parasympathetic โดย HRV จะเพิ่มขึ้นเมื่อหายใจเข้าลึก นอกจากนี้ยังมีปัจจัยอื่น ๆ ได้แก่ baroreflex, thermoregulation, ฮอริโมน, ช่วงเวลาการนอนหลับ, การออกกำลังกาย และความเครียด⁽²⁾

วิธีการวิเคราะห์ Heart rate variability

การวิเคราะห์การความผันแปรของอัตราการเต้นของหัวใจมีหลายวิธี⁽¹⁾ ดังนี้

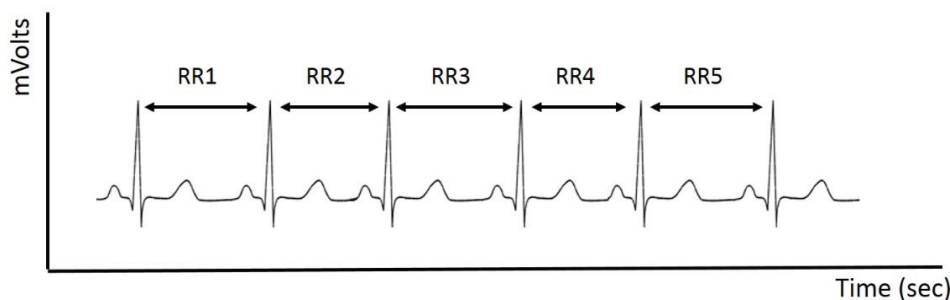


Figure 1. Electrocardiogram shows variation in sequential time of RR interval

Modified from: Makivić B, Nikić Djordjević M, Willis MS. Heart rate variability (HRV) as a tool for diagnostic and monitoring performance in sport and physical activities. J Exerc Physiol online 2013;16:100-9.

Correspondence to: Nuttaset Manimmanakorn, M.D., Ph.D. Department of Rehabilitation Medicine, Faculty of Medicine, Khon Kaen University, Khon Kaen 40002, Thailand; E-mail: natman@kku.ac.th

1. Time-domain methods การวิเคราะห์ข้อมูลของ normal RR interval หรือ NN interval (normal-to-normal inter-beat interval) โดยขณะที่มี physical activity เพิ่มมากขึ้น RR interval จะสั้น มีรูปร่างไม่ค่อยเปลี่ยนแปลง ซึ่งบ่งบอกถึงการเพิ่มการทำงานของระบบประสาท sympathetic และลดลงของการทำงานของระบบประสาท parasympathetic⁽³⁾

การวิเคราะห์ด้วย Time-domain methods จะได้ค่าต่าง ๆ ซึ่งจะบ่งบอกภาวะของ ระบบประสาทอัตโนมัติ ค่าต่าง ๆ ที่ได้จากการวิเคราะห์ข้อมูล ได้แก่

1.1 SDNN (standard deviation of all normal to normal R-R (NN) intervals) คือ ค่า standard deviation ของ NN intervals มักจะคำนวณจากการวัดอัตราการเต้นของหัวใจตลอด 24 ชั่วโมง

1.2 SDANN (standard deviation of 5-minute average NN intervals) คือ การหาค่า standard deviation ของค่าเฉลี่ยของ NN intervals ทุก 5 นาที ช่วยลดความผิดพลาดจากตัวทวนอื่น ๆ ให้ลดลงได้

1.3 ASDNN (the average of the 5-minute standard deviations of NN intervals) คือ การหาค่าเฉลี่ยของ standard deviation ของ NN intervals ทุก 5 นาที (SDANN) คำนวณจากการวัดการเต้นของหัวใจ 24 ชั่วโมง

1.4 RMSSD (square root of the mean of the squares of successive NN interval differences) คือค่า root ของค่าเฉลี่ยของค่าความแตกต่างของ NN intervals ที่อยู่ติดกันยกกำลังสอง

1.5 NN50 (the number of NN intervals differing by >50 ms) คือ จำนวนคู่ของ NN intervals ที่ต่างกันมากกว่า 50 มิลลิวินาที

1.6 pNN50 (the proportion of NN intervals difference >50 ms) คือ สัดส่วนของ NN50 หารด้วย จำนวนคู่ของ NN intervals ทั้งหมด

ตัวอย่างการคำนวณ SDNN และ RMSSD ซึ่งเป็นค่าที่ใช้บ่อย

สมมติว่าคำนวณจากการเต้นหัวใจ 10 ครั้ง วัดค่า RR1 ถึง 10 เท่ากับ

0.857, 0.923, 0.857, 0.769, 0.923, 0.800, 0.857, 0.882, 0.750, 0.800 วินาที

ค่า SDNN ของ RR interval 10 ครั้ง เท่ากับ standard deviation ของ RR interval 10 ครั้ง คูณด้วย 1000 เพื่อแปลงหน่วยเป็น มิลลิวินาที ดังนั้นคำนวณได้ค่า SDNN เท่ากับ 60.30 มิลลิวินาที

ค่า RMSSD ของ RR interval 10 ครั้ง หาได้จากผลรวมของค่าความแตกต่างของ RR interval แต่ละคู่ที่ยกกำลังสองแล้ว หารด้วย จำนวนของ heart beat-1 ได้ค่าเฉลี่ย แล้ว ถอด square root คูณด้วย 1000 เพื่อแปลงหน่วยเป็น มิลลิวินาที เท่ากับ 94.86 มิลลิวินาที

ในการประเมิน Time domain analysis มักใช้ค่า SDNN และ ค่า RMSSD เป็นตัวแทนบอกค่า HRV ถ้าค่า SDNN ต่ำ จะมี ค่า RMSSD และ ค่า HRV ค่าต่ำด้วย จะแสดงถึงอาจมีภาวะความเจ็บป่วยที่ส่งผลต่อระบบประสาทอัตโนมัติ ที่มีการกระตุ้น ระบบประสาท sympathetic มากขึ้น

2. Frequency-domain methods การวิเคราะห์ Frequency-domain นิยมวิเคราะห์ด้วยวิธี Power spectral density จะคำนวณหาค่า Total power เป็นค่าผลรวมที่เกิดจาก power spectrum ของการเต้นหัวใจที่ค่าความถี่ตั้งแต่ 0 ถึง 0.4 Hz ซึ่งจะบ่งบอกถึงการการทำงานของระบบประสาทอัตโนมัติ การแบ่งความถี่ของการเต้นหัวใจ แบ่งเป็น 4 ช่วง ได้แก่ 1. High frequency (HF) (0.15 to 0.4 Hz) 2. Low frequency (LF) (0.04 to 0.15 Hz) 3. Very low frequency (VLF) (0.0033 to 0.04 Hz) 4. Ultra low frequency (ULF) (< 0.003) การวิเคราะห์ดูการเต้นของหัวใจว่าอยู่ในความถี่ช่วงใด และนำข้อมูลมาแปลผล⁽⁴⁾

High frequency activity (0.15-0.40 Hz) เมื่อมีการเพิ่มขึ้น จะแสดงถึงการเพิ่มขึ้นของ parasympathetic activity และสัมพันธ์กับระบบการหายใจ โดยเพิ่มขึ้นเมื่อหายใจเข้าและลดลงเมื่อหายใจออก โดยการหายใจเข้าจะเพิ่ม vagal activity หรือ parasympathetic activity และการหายใจออกจะลด vagal activity หรือ parasympathetic activity ดังนั้น high frequency activity จะบ่งบอกถึงระดับของ parasympathetic activity

Low frequency activity (0.04-0.15 Hz) โดยทั่วไปจะแสดงถึงการเปลี่ยนแปลงของ sympathetic activity อย่างไรก็ตาม มีการศึกษาพบว่า การเปลี่ยนแปลงของ low frequency activity เป็นผลมาจากการเปลี่ยนแปลงของ ทั้ง sympathetic และ parasympathetic activity

การออกกำลังกายเป็นภาวะที่มีระดับ sympathetic activity เพิ่มขึ้น ทำให้ มี low frequency spectrum สูงกว่าภาวะพัก (รูป 2a) แม้ว่าวัดหลังการออกกำลังกาย 20 นาทีก็ยังมี low frequency สูงอยู่⁽⁵⁾ (รูป 2b)

Low frequency/High frequency ratio (LF/HF) แสดงถึงความสมดุลระหว่าง sympathetic และ parasympathetic ถ้า LF/HF มีค่าสูง แสดงภาวะที่มี sympathetic activity เพิ่มขึ้น แต่ถ้า LF/HF มีค่าต่ำ แสดงภาวะที่มี parasympathetic activity เพิ่มขึ้น

Very low frequency (0.0033 to 0.04 Hz) และ Ultra low frequency (< 0.003) จะบ่งบอกถึงการการทำงานของ sympathetic ซึ่งสัมพันธ์กับ physical activity, sleep disorder, activity of renin-aldosterone system, thermoregulation และ vasomotor activity⁽²⁾ ค่า Very low frequency และ Ultra-low frequency ยังมีการศึกษาไม่มากนัก ยังไม่ค่อยนำมาใช้แปลผลมาก

3. Geometric measures of RR interval โดยการบันทึกการเต้นของหัวใจ 24 ชั่วโมง นำข้อมูลมาวิเคราะห์ผล สร้างกราฟ Histogram แกน X เป็น RR interval แกน Y เป็น จำนวนของการเต้นของหัวใจ⁽⁶⁾ กราฟที่ออกมาได้จะเป็นรูปสามเหลี่ยม ถ้าค่า HRV ต่ำ ฐานสามเหลี่ยมจะแคบ สามเหลี่ยมจะสูง ถ้าค่า HRV สูง ฐานสามเหลี่ยมจะกว้าง สามเหลี่ยมจะเตี้ย นอกจากนี้ยังสามารถคำนวณหาค่า Heart rate variability triangular index ซึ่งจะสัมพันธ์กับค่า SDNN

4. Nonlinear measures of RR interval มีวิธีวิเคราะห์หลายแบบได้แก่ Poincare Plot, Detrended fluctuation analysis และ Power law slope แต่วิธีที่นิยมใช้มากที่สุดคือ Poincare Plot

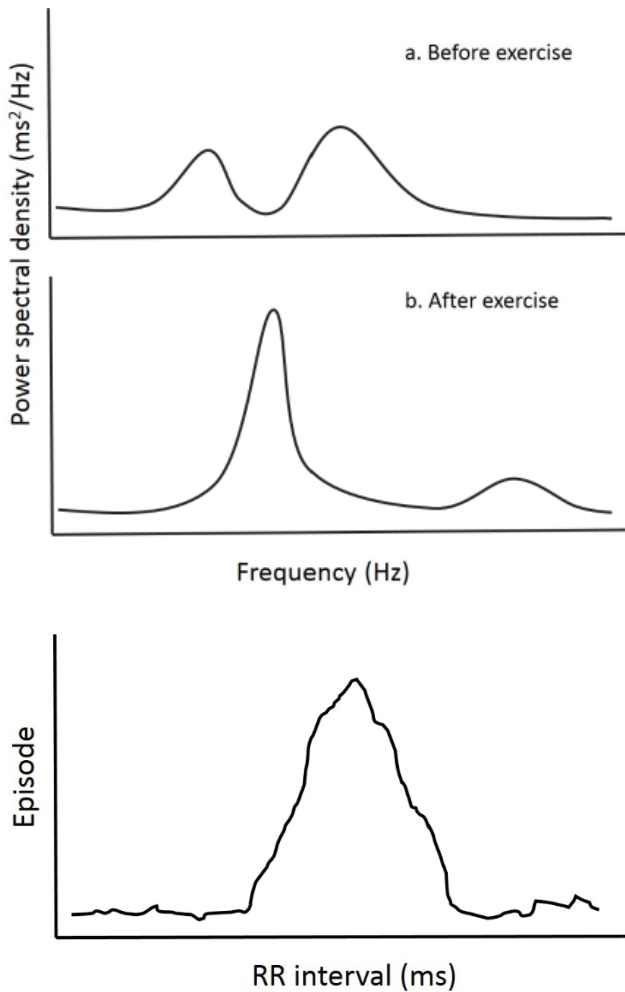


Figure 2. Power spectral density analysis of heart rate variability before and after exercise (a. at rest before exercise b. after exercise 20 minutes)

Modified from: Makivić B, Nikić Djordjević M, Willis MS. Heart rate variability (HRV) as a tool for diagnostic and monitoring performance in sport and physical activities. *J Exerc Physiol* online 2013;16:100-9.

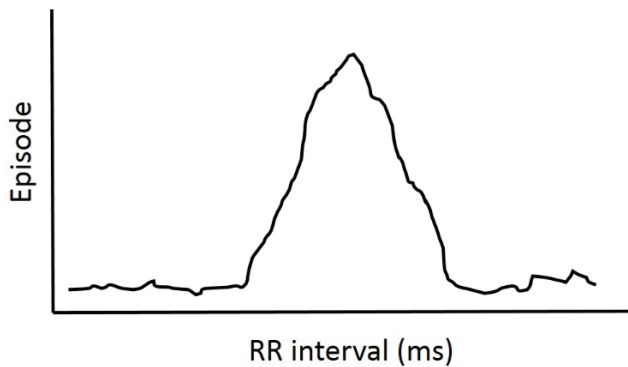


Figure 3. Histogram of RR intervals, X-axis: RR interval, Y-axis: number of heart rate

Modified from: Task Force of the European Society of Cardiology. Heart rate variability, standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation* 1996;93:1043-1065

Poincare Plot เป็นการ plot กราฟ หาความสัมพันธ์ โดยมีแกน x เป็น RR interval และ แกน Y เป็น RR interval ถัดไป การกระจายตัวของกราฟ อาจจะบ่งบอกถึงภาวะผิดปกติของร่างกายได้

การวิเคราะห์แบบ Poincare plot ยังสามารถนำมาใช้ในการประเมินภาวะ overtraining ในนักกีฬาโดยจะมีค่า SD1 และ SD2 ลดลง⁽⁸⁾ ดังรูปที่ 4 (b)

ตัวอย่างการประเมิน Heart rate variability ในอาสาสมัคร ตารางที่ 1 วัด Heart rate variability ในคนปกติ จากนาฬิกา

Polar RS800CX และใช้ โปรแกรม Protrainer 5 วิเคราะห์ผล จะพบว่า ขณะออกกำลังกายมี sympathetic สูงกว่า ขณะพัก โดยมีค่า RMSSD น้อยกว่า SD1/SD2 น้อยกว่า LF/HF สูงกว่า

ตารางที่ 2 วัด Heart rate variability ในคนไข้ quadriplegia ในขณะพัก เมื่อเปรียบเทียบกับคนปกติ จะพบว่า ในคนไข้ quadriplegia มี sympathetic สูงกว่า คนปกติ โดยมีค่า RMSSD น้อยกว่า SD1/SD2 น้อยกว่า LF/HF สูงกว่า

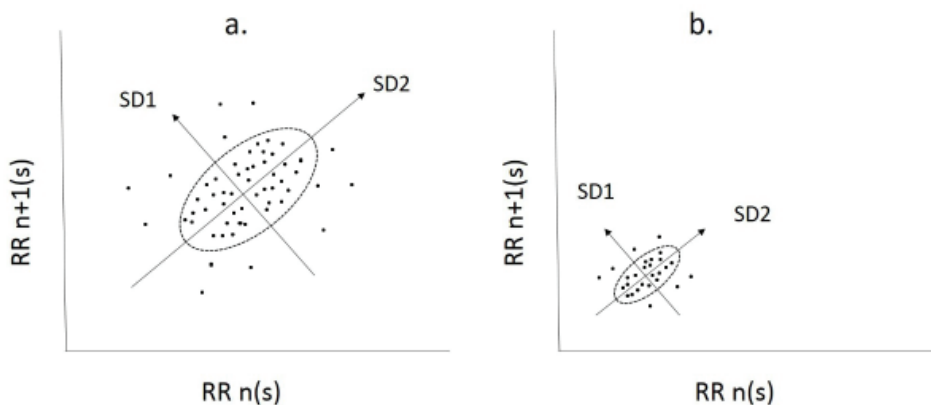


Figure 4. Poincare plot of RR intervals, X-axis: RR intervals, Y-axis: RR interval (n+1) (a: non-overtrained condition, b: overtrained condition)

Modified from: Makivić B, Nikić Djordjević M, Willis MS. Heart rate variability (HRV) as a tool for diagnostic and monitoring performance in sport and physical activities. *J Exerc Physiol* online 2013;16:100-9.

Table 1. Heart rate variability of normal persons at rest and during exercise

At rest			During exercise		
Duration	0:30:15	min	Duration	0:30:08	min
Average heart rate	73	bpm	Average heart rate	120	bpm
Number of heart beats	2210	beats	Number of heart beats	3620	beats
Minimum R-R interval	611	ms (98 bpm)	Minimum R-R interval	426	ms (141 bpm)
Average R-R interval	822	ms (73 bpm)	Average R-R interval	500	ms (120 bpm)
Maximum R-R interval	904	ms (66 bpm)	Maximum R-R interval	870	ms (69 bpm)
SD1	12.1	ms	SD1	7.0	ms
SD2	43.5	ms	SD2	59.8	ms
RMSSD	17.1	ms	RMSSD	9.9	ms
pNN50	0.1	%	pNN50	0.1	%
Total power (0.003 - 0.400 Hz)	1182.39	ms ²	Total power (0.003 - 0.400 Hz)	139.47	ms ²
VLF (0.003 - 0.040 Hz)	911.82	ms ² (77.1 %)	VLF (0.003 - 0.040 Hz)	96.36	ms ² (69.1 %)
LF (0.040 - 0.150 Hz)	132.45	ms ² (11.2 %)	LF (0.040 - 0.150 Hz)	26.88	ms ² (19.3 %)
HF (0.150 - 0.400 Hz)	138.12	ms ² (11.7 %)	HF (0.150 - 0.400 Hz)	16.24	ms ² (11.6 %)
LF/HF ratio	95.9	%	LF/HF ratio	165.5	%

Table 2. Heart rate variability of quadriplegic persons at rest

Quadriplegia at rest		
Duration	0:25:03	
Average heart rate	81	bpm
Number of heart beats	2027	beats
Minimum R-R interval	639	ms (94 bpm)
Average R-R interval	742	ms (81 bpm)
Maximum R-R interval	829	ms (72 bpm)
SD1	7.9	ms
SD2	42.7	ms
RMSSD	11.2	ms
pNN50	0.1	%
Total power (0.003 - 0.400 Hz)	785.72	ms ²
VLF (0.003 - 0.040 Hz)	589.20	ms ² (75.0 %)
LF (0.040 - 0.150 Hz)	160.86	ms ² (20.5 %)
HF (0.150 - 0.400 Hz)	35.66	ms ² (4.5 %)
LF/HF ratio	451.2	%

การประยุกต์ใช้ Heart rate variability ในทางคลินิก

Heart rate variability ถูกใช้มาประเมินการทำงานของหัวใจ มีการศึกษาพบว่า HRV สามารถใช้พยากรณ์อัตราการตาย หลังจากเกิด myocardial infarction ได้ พบว่า ผู้ป่วยที่มีค่า SDNN < 50 มิลลิวินาที จะมีอัตราการตายมากกว่าผู้ป่วยที่มีค่า SDNN ≥ 50 มิลลิวินาที โดยมีค่า relative risk เท่ากับ 2.8 (sensitivity เท่ากับ 33.9% specificity เท่ากับ 88.0% positive predictive accuracy เท่ากับ 34.4% False negative rate เท่ากับ 12.3%)⁹⁾ และอีกทั้งยังพบว่า ผู้ป่วยที่มี ultra-low frequency power ที่ต่ำจะสัมพันธ์กับอัตราการตายที่สูงกว่า very low frequency, low frequency และ high frequency ที่ต่ำ¹⁰⁾ มีการศึกษาพบว่า การลดลงของ heart rate variability มีความสัมพันธ์กับ cardiac sudden death การศึกษาของ Bigger และคณะ (1992) วิเคราะห์ frequency domain พบว่า very low frequency มีความสัมพันธ์กับ cardiac sudden death และความเสี่ยงต่อ fatal arrhythmia มากที่สุด¹⁰⁾

มีการศึกษาพบว่า HRV สัมพันธ์กับ VO₂max¹¹⁾ อย่างไรก็ตาม นอกจาก HRV และ VO₂max แล้ว ยังมี physiological parameters

อื่นอีกหลายตัว ในการประเมินความเสี่ยงต่อ cardiac event เช่น blood pressure, abnormal ECG¹²⁾ ยังไม่พบการศึกษาใด บอกว่า parameter ตัวไหน sensitive ที่สุด ในการประเมินความเสี่ยงต่อ cardiac event

Heart rate variability ถูกนำมาใช้ในการประเมิน autonomic function ในผู้ป่วยเบาหวาน พบว่ามีการลดลงของ HRV ทั้ง time domain และ frequency domain¹³⁾ ทั้งนี้ HRV ยังสามารถใช้เป็น diagnostic tool ได้ เช่น การศึกษา systematic review พบว่า HRV ช่วยวินิจฉัย cardiac autonomic neuropathy ในผู้ป่วยโรคเบาหวาน โดยรวบรวมจากการศึกษาหลายการศึกษา ค่า HRV นำมาช่วยในการวินิจฉัย มีค่า cut off point ต่างกัน ได้แก่ ค่า SDANN เท่ากับ 30 มิลลิวินาที, SD1/SD2 เท่ากับ 0.26 พบว่า sensitivity อยู่ในช่วง 72-100% และ specificity อยู่ในช่วง 71-97%¹⁴⁾

ในผู้ป่วยบาดเจ็บไขสันหลัง จะมีการลดลงของ low frequency power และ high frequency power แต่มี LH/HF สูงกว่าคนปกติ¹⁵⁾ หมายถึงมีการลดลงของทั้ง sympathetic และ parasympathetic activity ในผู้ป่วยบาดเจ็บไขสันหลัง แต่เมื่อเทียบสัดส่วน พบว่า sympathetic activity ต่อ parasympathetic activity สูงกว่าคนปกติ

การเปลี่ยนแปลงของ Heart rate variability มีความสัมพันธ์กับภาวะจิตใจ เช่น anxiety หรือ depression ภาวะจิตใจดังกล่าวจะมีผลกระทบต่อระบบประสาทอัตโนมัติ จะมีภาวะ sympathetic activity มากกว่าปกติ ส่งผลให้มีการตรวจพบลดลงของ heart rate variability^{16,17)}

การประเมิน Heart rate variability สามารถนำมาใช้ประโยชน์ ประเมินการออกกำลังกายและการกีฬาได้ มีการศึกษาพบว่าเมื่อเพิ่มความหนักของการออกกำลังกาย (intensity of exercise) จะมีการเพิ่ม sympathetic activity เมื่อมีการวัด HRV พบว่า มีค่า LF/HF เพิ่มขึ้น⁵⁾ และยังสามารถใช้ประเมินการออกกำลังกายที่หนักเกินไป (overtraining) พบว่า ในระยะแรกหลังออกกำลังกาย จะตรวจพบ sympathetic activity ที่เพิ่มขึ้น⁸⁾

การนำ Heart rate variability มาใช้ประเมิน ต้องคำนึงถึงปัจจัยที่เกี่ยวข้องด้วย เช่น อายุ เพศ physical fitness จากการศึกษา พบว่า อายุน้อย เพศหญิง นักกีฬาที่มี physical fitness มากกว่า จะมีค่า HRV สูงกว่า หรือมีภาวะ parasympathetic activity มากกว่า^(18,19)

สรุป Heart rate variability (HRV) เป็นการประเมินความผันแปรของอัตราการเต้นของหัวใจ ซึ่งปัจจุบันสามารถประเมิน Heart rate variability ได้จากเครื่องที่ไม่ซับซ้อนและราคาไม่สูงมากนัก เช่น นาฬิกาข้อมือ ที่ใช้ติดตามอัตราการเต้นของหัวใจ ค่าที่ได้นอกจากจะช่วยบ่งบอกการทำงานของระบบประสาทอัตโนมัติ ที่ควบคุมการทำงานของหัวใจในผู้ป่วยต่าง ๆ โดยเฉพาะผู้ป่วยโรคหัวใจแล้ว ยังนำมาใช้ประเมินความหนักของการออกกำลังกายและการฟื้นฟูสมรรถภาพได้

เอกสารอ้างอิง

1. Nunan D, Donovan G, Jakovljevic D, Hodges L, Sandercock G, Brodie D. Validity and reliability of short-term heart-rate variability from the Polar S810. *Med Sci Sports Exerc.* 2009;41:243-50.
2. Kleiger RE, Stein PK, Bigger JT. Heart rate variability: measurement and clinical utility. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2005;10:88-101.
3. Makivić B, Nikić Djordjević M, Willis MS. Heart rate variability (HRV) as a tool for diagnostic and monitoring performance in sport and physical activities. *J Exerc Physiol online.* 2013;16:100-9.
4. Stein PK, Bosner MS, Kleiger RE, Conger BM. Heart rate variability: a measure of cardiac autonomic tone. *Am Heart J.* 1994;127:1376-81.
5. Hottenrott K, Hoos O, Esperer HD. Heart rate variability and physical exercise. Current status. *Herz.* 2006;31:544-52.
6. Task Force of the European Society of Cardiology. Heart rate variability, standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation.* 1996;93:1043-65.
7. Tulppo MP, Makikallio TH, Takala TE, Seppanen TH, Huikuri HV. Quantitative beat-to-beat analysis of heart rate dynamics during exercise. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 1996;271:H244-52.
8. Mourot L, Bouhaddi M, Perrey S, Cappelle S, Henriët MT, Wolf JP, et al. Decrease in heart rate variability with overtraining: Assessment by the Poincaré plot analysis. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2004;24:10-8.
9. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT, Moss AJ. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1987;59:256-62.
10. Bigger JT, Fleiss JL, Steinman RC, Rolnitzky LM, Kleiger RE, Rottman JN. Frequency domain measures of heart period variability and mortality after myocardial infarction. *Circulation.* 1992;85:164-71.
11. Dong JG. The role of heart rate variability in sports physiology. *Exp Ther Med.* 2016;11:1531-6.
12. Lin WH, Zhang H, Zhang YT. Investigation on cardiovascular risk prediction using physiological parameters. *Comput Math Methods Med.* 2013:1-21.
13. Kudat H, Akkaya V, Sozen AB, Salman S, Demirel S, Ozcan M, et al. Heart rate variability in diabetes patients. *J Int Med Res.* 2006;34:291-6.
14. França da Silva AK, Penachini da Costa de Rezende Barbosa M, Marques Vanderlei F, Destro Christofaro DG, Marques Vanderlei LC. Application of heart rate variability in diagnosis and prognosis of individuals with diabetes mellitus: systematic review. *Ann Non-invasive Electrocardiol.* 2016;21:223-35.
15. Inoue K, Ogata H, Hayano J, Miyake S, Kamada T, Kuno M, et al. Assessment of autonomic function in traumatic quadriplegic and paraplegic patients by spectral analysis of heart rate variability. *J Auton Nerv Syst.* 1995;54:225-34.
16. Chalmers JA, Quintana DS, Abbott MJ, Kemp AH. Anxiety disorders are associated with reduced heart rate variability: a meta-analysis. *Front Psychiatry.* 2014;5:1-11.
17. Kemp AH, Quintana DS, Gray MA, Felmingham KL, Brown K, Gatt JM. Impact of depression and antidepressant treatment on heart rate variability: a review and meta-analysis. *Biol Psychiatry.* 2010;67:1067-74.
18. Berkoff DJ, Cairns CB, Sanchez LD, Mooman III CT. Heart rate variability in elite American track-and-field athletes. *J Strength Cond Res.* 2007;21:227-31.
19. Tulppo MP, Mäkikallio TH, Seppänen T, Laukkanen RT, Huikuri HV. Vagal modulation of heart rate during exercise: effects of age and physical fitness. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 1998;274:H424-9.