

心拍変動長周期ゆらぎの機序

青柳直子^{1),2)}、山本義春¹⁾✉

¹⁾ 東京大学大学院教育学研究科

²⁾ (財)労働科学研究所労働ストレス研究グループ

心臓の1拍毎の拍動間隔時系列は心拍変動と呼ばれ、通常、連続した2つの正常洞調律QRS波形のRR間隔を測定する。長期心拍変動の約30秒を超える時間スケールに相当する周波数帯域でみられる、 $1/f^\beta$ 型のパワースペクトル(長時間相関)を始めとする「長周期」心拍変動の統計的性質は、種々の病態像の把握や心筋梗塞後の予後予測指標として有効であるという報告が近年なされている。このような臨床的有用性を示す知見が得られているにもかかわらず、心拍変動の長周期ゆらぎの生理学的機序については未だほとんど明らかにされていない。本総説では、心拍変動長周期ゆらぎに観察される統計的性質に関する最近の知見を紹介し、それらが長周期ゆらぎの生理学的機序を明らかにし、ヒトの循環調節システムに関して有益な情報を提供する可能性があることを示す。

1. はじめに

生物には体内時計が存在し、種々の生体リズムを制御している。生体リズムは、その周期長により、(1) 24時間よりも周期が短く、数秒から数時間単位の周期を示すウルトラディアンリズム、(2) 睡眠覚醒リズムや体温などの生理指標でみられる約24時間のサーカディアンリズム、(3) 数日から季節、年単位などの24時間より長い周期を示すインフラディアンリズムの3種類に分類できる。

本稿では、心臓の1拍毎の拍動間隔時系列(心拍変動)において観察される、約30秒を超える時間スケールに相当するウルトラディアンリズムに着目する。それは、この周波数帯域でみられる、 $1/f^\beta$ 型のパワースペクトル(長時間相関)を始めとする「長周期」心拍変動の統計的性質が、種々の病態像の把握や心筋梗塞後の予後予測指標として有効であるという報告が相次いでなされているからである^{7,9,10,14)}。これらのうち、特にBiggerらの研究グループによる数々の疫学的取り組みは、心拍変動の長周期ゆらぎに関する有用な知見を集積させる大きなきっかけとなるものであった。Biggerら⁷⁾は、心拍変動データに含まれる長周期ゆらぎの評価指標で

あるスペクトル指数 β (詳細は後述)が心筋梗塞後の予後予測指標として有効であることを最初に報告した。彼らは、心筋梗塞発症後の死亡率予測にどのような心機能因子が関係するかを検討したプロスペクティブ研究のMulticenter Post Infarction Program²¹⁾の対象者である急性心筋梗塞後の患者(715名)、心臓移植患者(19名)、健常者(274名)における24時間心拍変動データよりスペクトル指数 β を求め、各群間での比較を行った。その結果、心疾患患者では健常者と比較するとスペクトル指数 β が大きくなることを報告している。次いで、急性心筋梗塞患者をスペクトル指数 β の基準値(1.37)を基に2群に分類し、各々の3年間心臓死発生率を比較したところ、スペクトル指数 β が基準値より大きい群では、小さい群より発生率が3倍高いという結果を得た。さらに彼らは、Kaplan-Meier法により求めた3年累積生存率を用いて評価したところ、スペクトル指数 β と極低周波帯域のパワースペクトル値を組み合わせた指標が、累積生存率を予測するのにより良い指標となり得るとの見解を示している。Huikuriら⁹⁾は、Biggerら⁷⁾が報告したような疾患例においてだけでなく、健常者においてもスペクトル指数 β が死亡率

✉yamamoto@p.u.tokyo.ac.jp (〒113-0033 東京都文京区本郷7-3-1)

の予測指標として有効であると指摘している。これらの一連の研究報告では、重急性期・慢性期心筋梗塞患者の長周期帯域のスペクトル指数 β は、心疾患による死亡のリスクファクターとされる左心室駆出率、心室性期外収縮の頻度、New York Heart Association (NYHA) の心機能分類などよりも統計的に鋭敏で、かつ独立して強い関連を持つことから、予後予測の優れた指標であるということが示されている。しかしながら、このような臨床的有用性を示す知見が得られているにもかかわらず、心拍変動の長周期ゆらぎの生理学的機序については未だほとんど明らかにされていない。本稿では、心拍変動長周期ゆらぎの統計的性質に着目し、その生理学的機序に関する最近の知見について紹介する。

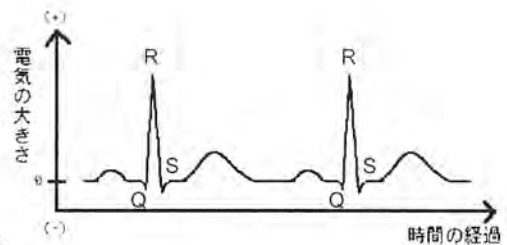
2. 心拍変動の生理学的背景

まず本節では、1996年に北米ペースング・電気生理学学会およびヨーロッパ心臓病学会の委員会により提案された心拍変動に関する定義²⁰⁾ (以下、「心拍変動の指針」とする) をふまえながら、心拍変動の生理学的背景について概説する。

心拍動の基本的なリズムは、洞房結節 (sino-atrial node) の自発興奮するペースメーカー細胞により生成されている。心臓の電氣的興奮は、洞房結節のペースメーカー細胞から始まり、刺激伝導系 (洞房結節、房室結節、房室束、プルキンエ線維) を介して心臓の拍動を発生させる。左室の収縮と同期した心電図波形上のR波と引き続くR波との間隔を、心電図RR間隔 (R-R interval) と呼ぶ。また、洞房結節に対する自律神経入力の変動に起因する生理的な心拍動周期の変動のことを心拍変動 (heart rate variability) と呼ぶ。通常、心拍変動は、図1Aで示したような連続した2つの正常洞調律 (normal sinus rhythm) QRS波形のRR間隔を測定する。図1Bを見ると、心電図RR間隔の値は常に一定値を維持しているわけではなく、時々刻々と変動していることがわかる。

心拍変動データをスペクトル解析すると、図2のように、高周波 (>0.15Hz; 周期長6.7秒以下)、低周波 (0.04~0.15Hz; 同6.7~25秒)、超低周波 (0.0033~0.04Hz; 同25~303秒)、極低周波 (<0.0033Hz; 同303秒以上) 帯域の4つの周波数帯域で構成される²⁰⁾。このうち周期長が約30秒までの心拍変動の短周期変動の成因については、短時間の心拍変動データによる評価が可能であることから、これまでにその生理学的起源に関する知見の積み重ねがみられる。心拍

(A)



(B)

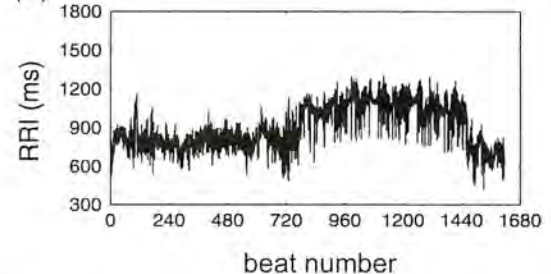


図1 心拍変動は、連続する正常洞調律のRR間隔として心電図より測定される。(A)は心電図波形、(B)は日常活動中の心電図RR間隔 (RRI) の時系列データ。

変動の高周波帯域 (>0.15Hz) は、呼吸周波数が0.15Hz以上 (呼吸数9回/分) の場合に呼吸性洞性不整脈に対応する。すなわち、この成分は呼吸性の振動システムを反映しているとされる。また、高周波帯域におけるパワーの大きさは、迷走神経活動の非侵襲的な指標として広く用いられている。低周波帯域 (0.04~0.15Hz) でみられるゆらぎについては、交感神経系の緩やかな動作特性により血圧制御系に振動が引き起こされ、その振動が約7~10秒周期の心拍と血圧の変動を発生させることが知られている。一方で、超低周波帯域 (0.0033~0.04Hz) と極低周波帯域 (<0.0033Hz) におけるパワーは、心拍変動

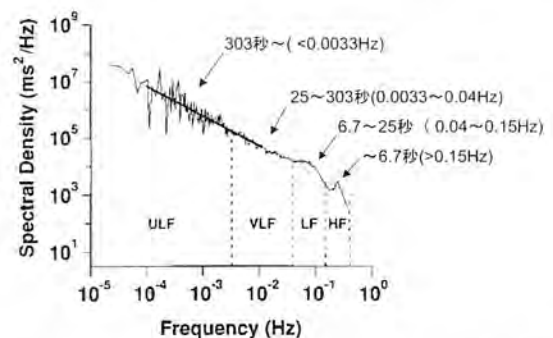


図2 24時間ホルター心電図計から得られた心電図RR間隔データのパワースペクトル (周波数とパワースペクトル密度を両対数表示した。文献²¹⁾の図7を改変) HF (High frequency): 高周波、LF (Low frequency): 低周波、VLF (Very low frequency): 超低周波、ULF (Ultra low frequency): 極低周波。

の全パワーの約95%を占めるが、その生理学的起源に関しては前述したようにほとんど明らかになっていない。

3. 長周期ゆらぎにみられる統計的性質

統計（物理）学的視点に基づいた心拍変動の生理学的機序の解明が近年盛んに進められている。その背景にはいくつか理由が考えられるが、第一に、ホルター式心電図計による24時間検査においても一人当たり約10万点に及ぶ大量データが得られることから、頑健な統計量の算出が可能なが挙げられる。また、心拍変動において観察される $1/f$ ゆらぎ現象の生成メカニズムの解明が、自然界に非常に普遍的にみられる同現象の由来を説き明かす端緒になるとの期待があることも挙げられよう。本節では、心拍変動長周期ゆらぎに観察される統計的性質に関する従来の知見を紹介し、それらがヒトの循環調節システムに関して有益な情報を提供する可能性があることを示す。

ここで、あらためて図2の超低周波帯域以下におけるパワースペクトルをみてみると、この帯域には独立した周期性を持つピークは認められない。つまり、ゆらぎの性質を特徴づける何らかの不変量を抽出する必要がある。Yamamotoら²²⁾は、周期性成分と非周期性成分を分離するために粗視化スペクトル法を考案し、この手法を用いて8500拍の心拍変動の時系列データから非周期成分の代表であるフラクタル成分を抽出したところ、心拍変動の約85%以上がフラクタル成分であり、これが長周期成分の多くを占めることを報告した²³⁾。すなわち、長周期帯域では、広帯域に及ぶ周期性を持たない不規則な変動（非周期性成分）が主成分として出現するのである。フラクタル成分は、パワースペクトル密度が周波数のべき乗に反比例する、すなわちパワースペクトルがべき則に従って減衰するという特徴（ $1/f^\beta$ 型のパワースペクトル）を持ち、自己相似性（時間のスケールを変えても似た形が現れる性質）を示す。信号の変動がフラクタルであるということは、それが非定常であり、長時間の相関（ある状態が遠い未来の状態にまで影響を与える性質）を持つシステムから発生していることを示唆する。またその特徴は、以下にも述べるとおり、不変量の一つであるスペクトル指数 β に反映される。スペクトル指数 β は、周波数とパワースペクトル密度を両対数表示した時の回帰直線の傾きの絶対値である。この値は健康人の安静時心拍変動ではおよそ1.0を示し、疾患や加齢に

伴い増加し、2.0に近づくことがよく知られている。変動の増分の正負が全く無相関に現れるブラウン運動の場合、 $\beta=2.0$ となる。一方で、 β が $1.0 < \beta < 2.0$ の場合、変動は反持続性（過去から現在までに値が増加[減少]すれば将来には減少[増加]する確率が高いという性質のこと）と呼ばれる性質を持つ。生理調節においては、ある変数が増加すればその後減少し、逆に減少すればその後増加するという、ある一定の範囲内に状態を保つようなシステムが作動するということは、生体の恒常性という観点から考えても必要であると考えられる。したがって、加齢や疾患例で β の値が大きくなるということは、このような場合には循環調節システムの正常な作動が妨げられていることが推測できる。このように、心拍変動のフラクタル成分は、ヒトの循環調節システムに関して有益な情報を提供すると考えられる。

4. 長周期ゆらぎの寄与因子

本節では、心拍変動長周期ゆらぎの機序について、外因性（行動）因子および内因性（自律神経活動）因子の各視点からアプローチした知見について紹介する。

4.1. 行動要因

ヒトの通常の生活行動様式に目を向けてみると、睡眠・覚醒（休息・活動）を伴う概日周期のように長周期を示す行動や、食行動などの数時間周期を持つ行動を我々は日々繰り返している。瞬時心拍数を安静時より数10拍/分以上も変化させようような中～高強度の身体運動や、一過性に頸脈をもたらすような情動性活動なども通常の日常生活においてよく観察される。このような行動の周期長特性や心拍変動への影響の大きさから考えると、種々の行動要因は心拍変動の長周期ゆらぎの主要な成因であり、身体活動に伴う影響が長期心拍変動にも重畳していると考えられる。

行動要因を考慮して心拍変動の長周期成分の成因について検討した結果が、いくつか報告されている^{5,6,17,18)}。これらのうちRoachら¹⁷⁾とSakataら¹⁸⁾の報告は、身体活動の関与を指摘しているものの、行動を心拍変動と同時に長期計測したのではなく、日常生活下における行動を考慮したシミュレーションによる推測にとどまるものである。一方、実際に行動（身体活動）の計測を伴った報告においても、実験室内で規則的あるいはランダムな身体活動⁵⁾や、座位中の身体活動レベルの大小⁸⁾が心拍変動にどの

ように反映されるかを報告したものがあのみである。しかも、これらの知見は、実験室における短時間(30分~1時間程度)の一過性の行動(身体活動)との関連を検証したに過ぎない。このため、得られた結果が実際に通常の日常生活下における行動を反映しているかどうか、日常生活下において観察されるような行動が心拍変動の長周期ゆらぎにどのように寄与するのかという点については説明できない。

これに対して、我々は、長期日常生活(自由行動)下および行動統制下において、心拍変動長周期ゆらぎへの行動要因の影響について検討してきた。まず、1週間の日常生活下において若年健常者6名(男性4名、女性2名;平均年齢 23.8 ± 4.3 歳)を対象として心拍変動と身体活動の連続実測を行い、各々がどのように関連するのかを検討した²¹。その結果、心拍変動のパワースペクトルにべき型の一様なスケールリング則(周波数とパワースペクトル密度を両対数表示した時に示される負の直線関係のこと)が観察されるのは、概日周期に相当する帯域までであることがわかった。さらに、心拍変動と身体活動のパワースペクトルの各周波数での相関の強さを示す2乗コヒーレンシー(γ^2)をみたところ、概日周波数において非常に高い値($\gamma^2 \approx 0.9$)を示すだけでなく、周期0.7~1.8時間(対数周波数 $-3.4 \sim -3.8$ Hz)、および周期2.8~8.8時間相当(対数周波数 $-4.0 \sim -4.5$ Hz)において有意に高い相関を示す傾向がみられ(相関係数 $r=0.5 \sim 0.6$, $p < 0.05$)、概日周期以外にも数時間単位での行動リズムが存在し、これが心拍変動の長周期成分に関与している可能性が示唆さ

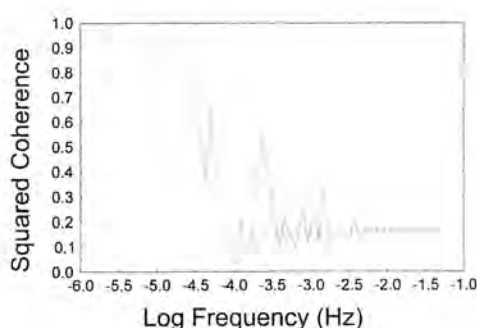


図3 心拍変動と身体活動の関連

心拍変動と身体活動の概日リズムとウルトラディアンリズムに相当する周波数帯域の相関関係の一例(女性29歳) 実線:心拍変動と身体活動(10秒平均値)の2乗コヒーレンシー

破線:身体活動データについてのみランダムに入れ替えたサロゲートデータを20セット作成し、各セットについて2乗コヒーレンシーを算出して95%の信頼範囲を求めたもの

れた(図3)。

これらの結果をふまえ、次に長周期帯域で観察された心拍変動のスケールリング則が、循環調節システムに固有の内因性因子に起因するのか、それとも日常生活行動などの外因性因子に起因するのかという点について検討した²¹。若年健常男性7名を対象として、コンスタントルーチン法を適用して心拍変動に影響を及ぼすと考えられる外因性因子(身体活動、姿勢、食事、睡眠)を約27時間厳密に制限し、その条件下での結果について同被検者を対象とした日常生活(自由行動)下における観察結果と比較した。その際、粗視化スペクトル法²²⁾を用いて2時間毎に供与される食事周期の影響について除去した。その結果、心拍変動のパワースペクトルは日常生活下では全周波数帯域においてべき型に一様にスケールリングされているのに対して、コンスタントルーチンでは、周期長約1時間に相当する対数周波数 -3.5 Hzまではべき型のスケールリングが観察されるものの、それより長周期の帯域では平坦化する様子が観察された。また日常生活下と比して有意な低下がみられた(図4)。さらに、周期長1時間の帯域までのスケールリングは両条件下において同様に観察され、パワースペクトルにも差はみられず、長周期帯域におけるスケールリング則が身体活動の有無に関わらず観察されることがわかった。これらの結果より、周期長25秒~1時間までの領域における心拍変動のフラクタル性は、内因性因子すなわち循環調節システムの動態を反映したものであり、それより長周期領域における心拍変動の成因は日常生活行動などの外因性因子による影響を反映している可能性が示唆された。これは、疾患の重篤度や加齢などに伴い身体活動レベルに差がみられることが想定されるようなケースにおいても、周期長約1時間までのフラクタル成分は臨床診断上頑強な指標を提供する可能性を示唆するものである。実は、「心拍変動の指針」²⁰⁾において用いられている長周期帯域区分の各境界値は、何らかの生理学的背景を反映して設定されたものではない。すなわち、これらの境界値は解析上「便宜的」に設定されたものであった⁹⁾。本知見は、「心拍変動の指針」²⁰⁾を超えて生理学的機序に基づく新たな指標を提案するものでもある。

それでは、1時間以下の周期を持つ内因性ゆらぎの機序はどのようなものであり、循環調節システムのどのような側面を反映しているのであろうか?この疑問に対する明確な解答は、残念ながら今のところ得られていない。ただし、心拍変動長周期ゆらぎ

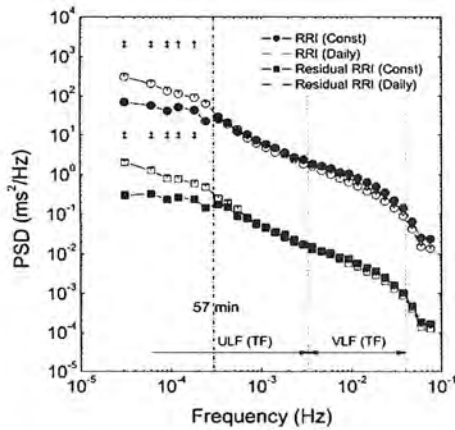


図4 コンスタントルーチン (Const) と日常生活 (Daily、自由行動) 下における心拍変動のパワースペクトル (上段、丸)、心拍変動から深部体温の概日リズムと共変する成分を除去したデータのワースペクトル (下段、四角) コンスタントルーチンでは、対数周波数3.5Hz (≒57分) より低周波領域で日常生活 (自由行動) 下よりワースペクトルが有意に低下する様子がみられた (図中のプロットは平均値±標準偏差、‡ $p<0.01$, † $p<0.05$)。

のより詳細な統計構造を探っていくことによりその機序を明らかにしようとの試みが、少しずつではあるが始まっている。

これまでの知見はいずれも心拍変動時系列の複雑性について一つのスケール指数を用いて評価するというモノフラクタル的見地によるものであった。冒頭で述べたように、この手法の臨床応用上の有効性についてはこれまでに数多くの検証がなされ、一定の成果をあげてきた。これに対して、Ivanovら¹¹⁾は、健常者の心拍変動の長周期ゆらぎはマルチフラクタル的なダイナミクスを示し、心不全例ではモノフラクタル様を示すことを初めて報告した。マルチフラクタル性とは、物理学では乱流構造などのモデルとして使われている概念で、時系列の局所的なスケール指数の多様性を表す。すなわち、端的に言えば、健常人の心拍変動のゆらぎは、複数のスケール指数によって、初めてその複雑さが特徴づけられるようなものである。

Amaralら¹¹⁾は、先に紹介した日常生活下とコンスタントルーチンでの心拍変動時系列を用いて、超低周波帯域でみられるマルチフラクタル性の成因について検討した。その結果、同じ周波数帯域において両条件下で同様のマルチフラクタル性が観察されたことより、マルチフラクタル性の成因自体も内因性であるとの指摘を行った。さらに彼らは、迷走神経活動作用と交感神経活動作用を各々薬理遮断した場合には、心拍変動のマルチフラクタル性が減少する

ことを示した。特に、迷走神経活動をアトロピンにより遮断すると、重篤な心不全患者においてみられるのと同じようにマルチフラクタル性が減少してモノフラクタル様を示すようになることから、主に迷走神経調節が心拍変動のマルチフラクタル性の成因ではないかとの見解を示している。

4.2. 自律神経活動のバランス

心拍変動のフラクタル的性質を調べる際、頻繁に用いられる手法の一つに、DFA (Detrended Fluctuation Analysis) 法と呼ばれる解析方法がある^{15,16)}。図2のスペクトルは、ある周波数を持つゆらぎの大きさ、すなわちワースペクトル密度を両対数軸にプロットしたものであるが、これは、換言すれば、データの観測窓の長さに応じてゆらぎの大きさを評価することに他ならない (短観測長が高周波に相当する)。ただし、DFA法では、観測窓内のトレンドを回帰分析によって取り除くという操作をその都度行っているため、データの非正常性による影響を受けにくいという利点を有する。そしてこの場合も、観測長とゆらぎの大きさを関係づける、DFA指数 α としばしば呼ばれるスケール指数が得られる。このDFA指数は、先のスペクトル指数と $\beta = 2\alpha - 1$ という単純な対応関係で結ばれている。

近年Struzikら¹⁹⁾は、DFA法を用い、相対的に交感神経活動が優位であるうつ血性心不全患者 (12名) と迷走神経活動が優位である一次性自律神経疾患患者 (10名) では、健常者 (115名) と比較すると、DFA指数がより大きい (スペクトル指数 β が大きい) ことを示した。これは心拍変動において観察される $1/f$ 型のスケール則 (すなわち $\beta = 1$) が交感神経活動と迷走神経活動の拮抗作用に依るものであることを示唆するものである。Aoyagiら¹¹⁾は、若年健常者においても同様に自律神経調節の拮抗作用の影響について検討している。自転車型エルゴメータを用いて瞬時心拍数が100~120拍になるような運動を2時間半実施した条件下 (交感神経活動が優位) と睡眠中 (迷走神経活動が優位) における長期心拍変動時系列について、DFA法を用いて各スケール指数について比較した。その結果、運動条件下、睡眠中の両方において、約3分以上の長時間領域ではスケール指数は日常生活 (自由行動) 下より有意に低下し、長時間相関の性質は無相関に近づくとしている (図5)。これらの結果は、いずれも心拍変動長周期ゆらぎにおいて観察される $1/f$ 型

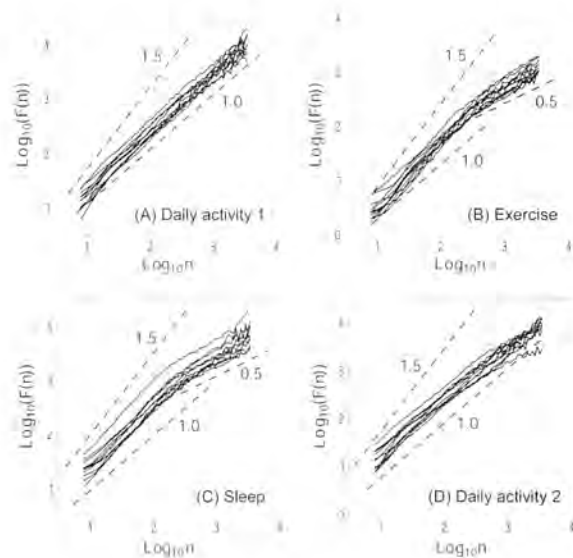


図5 若年健常者11名の心拍変動データ(14,000点)を用いたDFA法における変動幅 $F(n)$ とウィンドウサイズ n との関係
3次多項式トレンドを取り除いた後の変動の二乗平均平方根 $F(n)$ とウィンドウサイズ n を両対数表示した。
(A)日常生活下(1日目)、(B)運動条件下、(C)睡眠中、(D)日常生活下(2日目)

のスケーリング則は、交感神経系と迷走神経の活動性のバランスに由来するものではないかということを示唆するものである。

5. まとめ

本稿では、心拍変動長周期ゆらぎにみられる統計的性質について紹介した。時間生物学的手法を適用して行動要因を制御すると、周期長25秒~1時間までの長周期領域における心拍変動のフラクタル性は循環調節システムの固有の動態を反映したものであることが示唆された。

心拍変動の長周期ゆらぎにみられるフラクタル性がなぜ観察されるのか、その発現機序の一部を現時点では明らかにしたに過ぎない。しかしながら、時系列データを大域的に捉える解析手法のみならず、局所的な様相を評価するという見地に基づいた手法の有用性が示されるなど、新たな統計(物理)学的手法により求められた心拍変動に関する指標が、心拍変動の複雑さを説明し得るという事実は興味深い。また、心拍変動の長周期ゆらぎが生成される機序についても、非ガウス性を持つ確率密度関数の時間スケール不変性など、いわゆる臨界現象との類似性などが指摘されており、循環調節システムがそのような特徴的な状態に設定されるように制御されていることを示唆する報告もみられる^{12,13)}。統計学的手法に基づいた研究成果の集積により、心拍変動

の長周期ゆらぎの機序が今後より明らかになり、さらに心疾患例の病態像の把握など、臨床応用上有益な情報がもたらされることが期待される。

文献

- 1) Amaral LAN, Ivanov PC, Aoyagi N, Hidaka I, Tomono S, Goldberger AL, Stanley HE, Yamamoto Y: Phys Rev Lett 86: 6026-6029 (2001)
- 2) Aoyagi N, Ohashi K, Tomono S, Yamamoto Y: Am J Physiol 278: H1035-H1041 (2000)
- 3) Aoyagi N, Ohashi K, Yamamoto Y: Am J Physiol 285: R171-R176 (2003)
- 4) Aoyagi N, Struzik ZR, Kiyono K, Yamamoto Y: Proceedings of the IFMBE/IMIA 5th International Workshop on Biosignal Interpretation: 9-12 (2005)
- 5) Bernardi L, Valle F, Coco M, Calciati A, Sleight P: Cardiovasc Res 32: 234-237 (1996)
- 6) Berntson GG, Bigger JTJ, Eckberg DL, Grossman P, Kaufmann PG, Malik M, Nagaraja HN, Porges SW, Saul JP, Stone PH, Molen MW: Psychophysiology 34: 623-48 (1997)
- 7) Bigger JTJ, Fleiss JL, Steinman RC, Rolnitzky LM, Schneider WJ, Stein PK: Circulation 91: 1936-1943 (1996)

- 8) Fortrat JO, Formet C, Frutoso J, Gharib C: *Am J Physiol* 277: H261-H267 (1999)
- 9) Huikuri HV, Makikallio TH, Airaksinen KEJ, Seppanen T, Puukka P, Raiha IJ, Sourander LB: *Circulation* 97: 2031-2036 (1998)
- 10) Huikuri HV, Makikallio TH, Peng CK, Goldberger AL, Hintze U, Moller M: *Circulation* 101: 47-54 (2000)
- 11) Ivanov PC, Amaral LAN, Goldberger AL, Halvin S, Rosenblum MG, Struzik ZR, Stanley HE: *Nature* 399: 461-465 (1999)
- 12) Kiyono K, Struzik ZR, Aoyagi N, Sakata S, Hayano J, Yamamoto Y: *Phys Rev Lett* 93: 178103-1-4 (2004)
- 13) Kiyono K, Struzik ZR, Aoyagi N, Togo F, Yamamoto Y: *Phys Rev Lett* 95: 058101-1-4 (2005)
- 14) Lombardi F, Sandrone G, Mortara A, Torzillo D, La Rovere MT, Signorini MG, Gerutti S, Malliani A: *Am J Cardiol* 77: 1283-1288 (1996)
- 15) Peng CK, Havlin S, Stanley HE, Goldberger AL: *Chaos* 5: 82-87 (1995)
- 16) Peng CK, Mietus J, Hausdorff JM, Havlin S, Stanley HE, Goldberger AL: *Phys Rev Lett* 70: 1343-1346 (1993)
- 17) Roach D, Sheldon A, Wilson W, Sheldon R: *Am J Physiol* 274: H1465-H1471 (1998)
- 18) Sakata S, Hayano J, Mukai S, Okada A, Fujinami T: *Am J Physiol* 276: R1724-R1731 (1999)
- 19) Struzik ZR, Hayano J, Sakata S, Kwak S, Yamamoto Y: *Phys Rev E* 70: 050901(R)-1-4 (2004)
- 20) Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology: *Circulation* 93: 1043-1065 (1996)
- 21) The Multicenter Post Infarction Research Group: *N Engl J Med* 309: 331-336 (1983)
- 22) Yamamoto Y, Hughson RL: *Physica D* 68: 250-264 (1993)
- 23) Yamamoto Y, Hughson RL: *Am J Physiol* 268: R40-R49 (1994)