

**ARAŞTIRMA YAZILARI****ORIGINAL ARTICLE****HEMİSFERİK ENFARKTLI HASTALARDA KALP HIZI DEĞİŞKENLİĞİNİN  
TİLT TESTİ SIRASINDA DEĞERLENDİRİLMESİ****Ebru MIHÇI\*, Fırat KARDELEN\*\*, Nurgül YILMAZ\*, Babür DORA\*, Sevin BALKAN\*****Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Ana Bilim Dalı\* ve Pediatrik Kardiyoloji Bilim Dalı\*\*****ÖZET**

**AMAÇ:** Akut inme sonrası azaldığı bilinen kalp hızı değişkenliği, kardiyak otonomik disfonksiyonu göstermek amacıyla farklı yöntemlerle değerlendirilebilmektedir. Bu çalışmanın amacı insüler korteks lezyonu olan hemisferik enfarktlı hastalarda kalp hızı değişkenliğinin(KHD) tilt testi sırasında frekansa ve 24 saatlik EKG kaydı ile zamana dayalı spektral analizi ile değerlendirilmesi ve enfarkt lateralizasyonun KHD'ne etkisini araştırmak idi.

**METOD:** Zamana dayalı kalp hızı değişkenliği analizi, orta serebral arter(OSA) enfarktlı olan 22 hasta ve yaş ve cinsiyet uyumlu 15 sağlıklı kontrolde ve tilt testi sırasında frekansa dayalı kalp hızı değişkenliği analizi ise 18 OSA enfarktlı olan hastada yapıldı.

**BULGULAR:** Zamana dayalı KHD'i analizi sonuçlarında, hasta grubunda SDNN(ardışık normal R-R aralıklarının standart sapması), SDANN(5 dakikalık 288 R-R aralığının ortalamalarının standart sapması) anlamlı olarak düşük saptandı (p=0,011, p=0,004). Frekansa dayalı analizde; hasta grubunda DF(düşük frekans) anlamlı olarak düşük bulundu. Sağ OSA enfaktı olan hastalarda DF değerleri sol OSA enfarktlı olan hastalara göre istirahat halinde iken ve tilt testinin ilk 5 ile 15-20. dakikalarında düşük saptandı. DF/YF oranı sağ OSA enfaktı olan hastalarda tilt testinin ilk beş dakikasında düşük bulundu.

**SONUÇ:** OSA enfarktlı olan hastalarda zamana dayalı KHD'i analizinin düşük olması kardiyak otonomik disfonksiyonu göstermiştir. Stroke lateralizasyonunun kardiyak otonomik disfonksiyon üzerine etkisi, tilt testi sırasında frekansa dayalı KHD'i analizi ile daha kolay saptanabilir.

**Anahtar Sözcükler:** Kalp hızı değişkenliği analizi, tilt testi, otonomik sinir sistemi, serebral enfarkt

**EVALUATION OF HEART RATE VARIABILITY DURING TILT TEST IN PATIENTS WITH  
HEMISPHERIC INFARCTS****ABSTRACT**

Background and purpose: Heart rate variability(HRV) which reduced after ischemic stroke, for the purpose of indicating cardiac autonomic dysfunction, could be evaluated by different methods. The present study was performed to evaluate frequency domain analysis of HRV during the tilt test and time domain analysis during 24-hour ECG recordings and to investigate the effect of stroke lateralisation on HRV analysis.

**Methods:** We analysed the time domain measures of HRV in 22 patients with middle cerebral arter(MCA) infarction and in 15 age- and sex-matched healthy control subjects and frequency domain measures of HRV analysis during the tilt test in 18 patients with MCA infarction.

**Results:** Results of time domain measures of HRV; in patients groups, SDNN(Standart deviation of all normal-to-normal), and SDANN(Standart deviation of the average NN intervals) were found significantly low(p=0,011, p=0,004).

In the results of frequency domain measures of HRV; LF(Low frequency) was found low in patients group. LF was lower in patients with right MCA infarction than those of the patients with left MCA infarction during rest and first 5 minutes and 15-20. minutes of the tilt test. LF/HF ratio was found low during 5 minutes of the tilt test in patients with right MCA infarction

**Conclusion:** Reduced time domain measures of HRV analysis to indicate that cardiac autonomic dysfunction in patients with MCA infarction. The effect of stroke lateralisation on cardiac autonomic dysfunction can be more easily detected with the use of frequency domain analysis of HRV during the tilt test.

**Keywords:** Heart rate variability analysis, tilt test, autonomic nervous system, cerebral infarction

**GİRİŞ**

Akut inme sonrası kardiyovasküler otonomik disfonksiyona bağlı olarak aritmiler, iskemik kalp hasarı veya ani ölüm gibi kardiyak komplikasyonlar sıklıkla ortaya çıkabilmektedir. Bu komplikasyonların oluşumunda artmış sempatik aktivite ile beraber (1,2), parasempatik

fonksiyonlardaki değişikliklerin de rol aldığı bilinmektedir(3,4). Serebral hemisferlerin kardiyak sempatovagal modülasyon üzerindeki rolü tam olarak açıklanamamasına rağmen, klinik ve deneysel çalışmalarda otonomik fonksiyon için santral kontrol merkezlerinin insüler korteks, amigdala ve lateral hipotalamus olduğu gösterilmiştir(5,6,7). Yapılan çalışmalarda sağ

hemisferik inmede, lezyon özellikle insüler korteksi de içeriyorsa, kardiyak komplikasyonların daha sık olduğu bildirilmiştir(8,9,10,11).

Kalp hızı değişkenliğinin(KHD) spektral analizi sempatik ve parasempatik fonksiyonları yansıtan kardiyovasküler otonomik regülatuar sistemi değerlendirmek için kullanılan non-invaziv bir yöntemdir. Daha çok uzun süreli kayıtlar için tercih edilen kalp hızı değişkenliğinin zamana dayalı analizi, kardiyak otonomik fonksiyonlar hakkında yeterli bilgi verse de, frekansa dayalı analiz fizyolojik koşullara daha uygun olduğu ve daha kolay yorumlanabildiği için kısa süreli ölçümlerde tercih edilmektedir. Kardiyovasküler refleks testlerden biri olan tilt testi, valsalva manevrası veya izometrik el sıkma testlerine göre daha az hasta kooperasyonu gerektirir.

Bu nedenle çalışmamızda insüler korteks tutulumu olan hemisferik inmeli hastalarda kardiyovasküler otonomik sinir sistemi fonksiyonlarını değerlendirmek amacıyla tilt testi sırasında frekansa dayalı analiz ile 24 saatlik kalp hızı değişkenliğinin spektral analizi incelendi.

## MATERYAL VE METOD:

Çalışmaya Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanesine başvuran ve insüler korteksi etkileyen orta serebral arter (OSA) enfarktı olan 22 hasta (10 kadın, 12 erkek) ile yaş ve cinsiyet açısından uyumlu olan 15 (5 kadın, 10 erkek) sağlıklı kontrol alındı. Hasta grubunda yaş ortalaması 61±10, kontrol grubunda ise 65±8 idi. Hastaların 11'inde sağ, 11'inde ise sol orta serebral arter sulama alanında enfarkt saptandı.

Hastaların nörolojik defisitleri NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale) skalasına göre değerlendirildi ve ortalama NIHSS skoru 6.4±4.8 idi.

Hasta ve kontrol grubunun özellikleri tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1: Hasta ve kontrol grubunun özellikleri

	HASTA(n=22)	KONTROL(n=15)
Yaş	61±10	65±8
Cinsiyet(E/K)	12/10	10/5
NIHS skoru	6.4±4.8	
Enfarkt lokalizasyonu(sağ/sol)	11/11	

Tablo 2: Hasta ve kontrol grubunda zamana dayalı kalp hızı değişkenliği analizi sonuçları

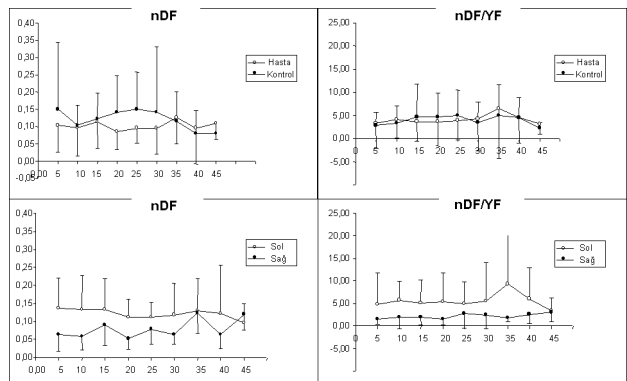
	HASTA (n=22)	KONTROL (n=15)	
SDNN	109,3±38,1	144,6±39,3	p=0,02**
SDANN	89,4±33,2	126,4±36,1	p=0,004**
PNN50	8,4±16,0	7,7±4,4	p=0,068
RMSSD	38,8±36,6	53,2±39,3	p=0,016**
TI	28,6±9,8	35,9±9,8	p=0,073
DI	75,9±35,1	89,6±16,6	p=0,122
LI	-68,0±39,6	-40,0±23,2	p=0,016**

\*\* p<0.05

Tablo 3: Sağ ve sol orta serebral arter(OSA) enfarktı olan hastalarda zamana dayalı kalp hızı değişkenliği analizi sonuçları

	SAĞ OSA ENFARKTI OLAN HASTALAR (n=11)	SOL OSA ENFARKTI OLAN HASTALAR (n=11)	
SDNN	118,0±36,7	100,4±39,2	p=0,140
SDANN	93,9±33,5	84,9±33,8	p=0,279
PNN50	12,9±21,6	3,8±5,2	p=0,140
RMSSD	47,1±49,7	30,6±13,6	p=0,375
TI	31,2±10,9	26,0±8,3	p=0,200
DI	81,3±45,1	70,5±22,2	p=0,575
LI	-60,3±38,1	-75,7±41,3	p=0,237

Şekil 1: Hasta ve kontrol grubunda ve sağ ve sol MCA enfarktı olan hastalarda nDF ve nDF/YF oranlarının tilt testi sırasındaki değişimleri



Tüm olgularda ayrıntılı nörolojik ve sistemik muayene, biyokimyasal analiz, elektrokardiyografi (EKG), ekokardiyografi (EKO) ve hasta grubunda enfarkt lokalizasyonunu ve boyutunu değerlendirmek amacıyla kranial MRG yapıldı. Çalışmaya otonom sinir sistemini etkileyen atriyal fibrilasyon, dilate veya hipertrofik kardiyomiopati,

miyokard enfarktüsü, anjina pectoris, 3.-4. dereceden kalp yetmezliği gibi kardiyak veya renal, gastrointestinal, pulmoner hastalığı, elektrolit imbalansı olan, daha önceden diabetes mellitus tanısı alan, alkolizmi olan ve beta bloker veya kalsiyum kanal blokerleri gibi otonom sinir sistemini etkileyebilecek ilaç kullanımı olan, daha önce serebral enfarkt geçiren olgular alınmadı.

Kalp hızı değişkenliği analizi hasta grubunda inmeden sonraki 1-6 ay arasında yapıldı. Tüm hastalarda ve kontrol grubunda 24 saatlik zamana dayalı kalp hızı değişkenliği değerlendirilken, tilt testi 18 hastada yapıldı.

Tüm olgularda çalışmaya alınmadan önce sözlü izin alındı.

#### Kalp Hızı Değişkenliği Analizi

Hastaların holter kayıtları 3 kanallı EKG kaydı yapan kaset kaydediciler (Rozinn, USA) ile alındı. Analiz için Holter for Windows 4.1 programı (Rozinn, USA) kullanıldı. Tüm kalp atımları gözden geçirilerek ektopik atımlar ve artefaktlar değerlendirme dışı bırakıldı.

Tüm hastalara 24 saatlik EKG kayıtlaması yapıldı. Bu süre içerisinde hastaların normal günlük aktivitelerine devam etmeleri istendi. Kalp hızı değişkenliği 24 saatlik holter kayıtlarında Avrupa Kardiyoloji Birliği'nin yayınladığı kurallara göre belirlendi (12). Zamana dayalı analizde ardışık normal R-R aralıklarının standart sapması (SDNN), 5 dakikalık 288 R-R aralığının ortalamalarının standart sapması (SDANN), ardışık R-R aralıklarının 50ms'n'den farklı olanların yüzdesi (PNN50), 5 dakikalık 288 R-R aralığının farkların karelerinin toplamının ortalamasının karekökü (RMSSD), triangular indeks (TI), differansiyel indeks (DI) ve logaritmik indeks (LI) değerlendirildi.

Tüm tilt testleri sabah saatlerinde, hafif bir kahvaltıdan en az 3 saat sonra, sessiz bir odada ve normal oda sıcaklığında 30 dakikalık supin pozisyondaki istirahat periyodundan sonra yapıldı. Bazal kayıtlama olgular tilt masasında supin pozisyonda iken 30 dakika süresince yapıldı. Daha sonra tilt masası 80 derece horizontal konuma getirildi ve 30 dakikalık daha kayıtlama yapıldı. Tilt testi sırasındaki KHD analizi fast Fourier transformation kullanılarak frekansa dayalı analiz ile yapıldı. Frekansa dayalı analizde çok düşük frekans-ÇDF (0,003-0,04 Hz), düşük frekans-DF (0,04-0,15 Hz), yüksek frekans-YF (0,15-0,4 Hz), toplam güç-TG (0-0,4 Hz) ve DF/YF oranı hesaplandı.

SDNN, RMSSD ve YF sinus nodunun

parasempatik aktivitesini, TG tüm KHD'nin önemini ve DF ise parasempatik ve sempatik aktivasyonun mikst modülasyonunu yansıtır. DF/YF oranının ise sempatik sinir sistemi aktivasyonunu gösterdiği düşünülmektedir. DF ve YF bileşenleri normalleştirilmiş ünit olarak kullanıldı.

#### İstatistik:

İstatiksel analizler SPSS 10.0 for MS Windows programı ile yapıldı. Değişkenler normal dağılıma sahip olmadığı için, ortalamaların karşılaştırılmasında non-parametrik testlerden Mann-Whitney-U testi kullanıldı. Kategorik değişkenler için Chi-Square testi ve tekrarlayan ölçümler için ise Friedman testi yapıldı. P değerinin 0.05'den küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

#### SONUÇLAR:

Çalışmaya alınan hasta grubunda toplam NIHSS skalası ortalaması 6.4±4.8 idi. Sağ ve sol orta serebral arter enfarktı olan hastalarda NIHSS skalası ve yaş ortalamaları arasında anlamlı bir fark yoktu (NIH:5.4±3.0/7.3±6.1; yaş:63±9; 58±11). Zamana dayalı analiz:

İncelenen zamana dayalı parametreler hasta ve kontrol grubu arasında karşılaştırıldığı zaman; SDNN, SDANN, RMSSD ve LI'in hasta grubunda anlamlı olarak düşük olduğu görüldü (p=0,02, p=0,004, p=0,016, p=0,016)(Tablo2).

Hasta grubunda sağ ve sol OSA enfarktı olan hastalarda zamana dayalı parametreler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 3).

Frekansa dayalı analiz:

Tilt testi sırasında yapılan değerlendirme için kullanılan frekansa dayalı parametreler (ÇDF, DF, YF, TG ve DF/YF oranı) her beş dakikalık süre için hasta ve kontrol grubunda ve hasta grubunda sağ ve sol OSA enfarktı olan olgular arasında karşılaştırıldı.

Hastagrubunda tilt testinin 15-20. dakikalarında daha belirgin olmak üzere DF anlamlı olarak düşük bulundu (p<0.05)(Şekil 1). Ancak hasta ve kontrol grubunda diğer parametreler (ÇDF, YF, TG ve DF/YF oranı) arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Her grupta kendi içinde değerlendirme yapıldığı zaman tilt testine yanıtta (ÇDF, DF, YF, TG ve DF/YF oranı) herhangi bir fark saptanmadı.

Sağ OSA enfarktı olan hastalarda DF değerleri sol OSA enfarktı olan hastalara göre istirahat halinde iken ve tilt testinin ilk 5 ile 15-20.

dakikalarında düşük olarak bulundu ( $p<0.05$ )(Şekil 1). Tilt testinin ilk 5 dakikasında DF/YF oranı, DF değerindeki düşüğe bağlı olarak sağ hemisferik enfarktı olan hastalarda anlamlı derecede düşük bulundu ( $p<0.05$ )(Şekil 1). Sağ ve sol OSA enfarktı olan hastalar arasında ÇDF, YF ve TG açısından istatistiksel olarak fark saptanmadı.

Grup içinde değerlendirme yapıldığı zaman, her iki grupta (sağ ve sol OSA enfarktı olan hastalar) tilt testi sırasında incelenen parametrelerdeki (ÇDF, DF, YF, TG ve DF/YF oranı) değişim açısından, hasta ve kontrol grubunda olduğu gibi anlamlı bir fark saptanmadı.

### TARTIŞMA:

Bu çalışmada insüler korteksi içeren hemisferik enfarktı olan hastalarda saptanan SDANN ve SDNN değerlerindeki anlamlı supresyon, kardiyovasküler otonomik bozukluğu göstermiştir. Zamana dayalı analiz ile incelenen bu parametrelerin hasta grubunda düşük olarak saptanması, önceki çalışmalarda (13,14,15) da gösterildiği gibi serebral enfarktılı hastalarda sempatik ve parasempatik otonomik kardiyovasküler disfonksiyonu desteklemektedir. SDANN, düşük frekans için daha sensitiftir ve sempatik tonus hakkında fikir verir. Kalp hızında gündüz/gece değişkenliğine duyarlı ve mortalite için belirleyicidir. Buna karşın tüm 24 saatlik kalp hızı değişkenliği hakkında fikir veren SDNN, en iyi bilinen, en geçerli ve kullanımı kolay olan KHD indeksidir. SDNN'nin azalması kalbe yönelik vagal aktivitenin azaldığını gösterir ki bu da kardiyak elektriksel instabiliteye neden olur (12,16,17). Colivicchi ve arkadaşları, sağ insüler korteks lezyonu olan hastalarda daha belirgin olmak üzere hemisferik inmeli hastalarda SDNN düşüklüğü ile beraber prematür ventriküler, supraventriküler kontraksiyonlar veya supraventriküler taşikardiler gibi aritmilerin arttığını göstermişlerdir(18).

Kardiyak hasar ile birlikte olan kalp hızı değişkenliği anormallikleri kardiyak orijinli nöral aktivite bozukluğu ile tanımlanabilir ancak inmeli hastalarda KHD'nin supresyonu kardiyovasküler otonomik sistemi regüle ettiği bilinen nöral yolların veya kortikal veya subkortikal yapıların hasarı sonucu olabilir. Yapılan deneysel ve klinik çalışmalarda insüler korteksin, sempatik ve parasempatik kardiyovasküler regülasyonda en önemli kortikal alan olduğu gösterilmiştir (19,20,21). İnsüler korteksin subkortikal limbik

ve beyinsapında yer alan diğer önemli otonomik merkezlerle yoğun bağlantıları vardır fakat bu bağlantıların kardiyoregülatuar merkezlerle olan ilişkisi tam olarak bilinmemektedir (22).

Literatürde kalp hızı ve diğer kardiyovasküler fonksiyonların regülasyonunda kortikal asimetri olduğunu gösteren yayınlar da vardır (10,18,19,23,24). Bu yayınlarda sağ insüler korteksin stimülasyonu ile sempatik kardiyovasküler tonusun arttığı buna karşın parasempatik aktivitenin ise sol insüler korteks stimülasyonu ile ortaya çıktığı gösterilmiştir (21). Bu çalışmada ise izole insüler korteks lezyonu olan olgular alınmadığı için anormal KHD'nin nedeni yalnız insüler korteks lezyonuna bağlanamaz. Literatürdeki bazı yayınlarda olduğu gibi (4,10,13,14) biz de 24 saatlik KHD açısından sağ ve sol hemisferik enfarktı olan hastalar arasında anlamlı fark saptamadık. Ancak hasta sayımızın yetersiz olması nedeni ile kuvvetli bir istatistiksel sonuca varabilmenin olası olmadığı da göz önünde bulundurulmalıdır.

Otonomik fonksiyonları değerlendirmek için kullanılan kardiyovasküler refleks testler, hastanın kooperasyonuna ve emosyonel durumuna bağlıdır (12). Tilt testi de bu stimülasyonlardan biridir. Sempatik fonksiyonu değerlendirmek için aktif ayağa kalkma en iyi yöntem olmasına rağmen, hemiparetik hastalarda bu sağlanmadığı için pasif tilt testi kullanımı daha uygundur. Ayağa kalkmaya normal yanıt sempatik sinir sisteminin aktivasyonu ve parasempatik sinir sisteminin ise supresyonu şeklindedir, bu da kalp hızında artışa ve kan basıncında stabilizasyona neden olur. Normalde ayağa kalkmakla DF'de dolayısıyla DF/YF oranında artış olması beklenir. Bu çalışmada, hemisferik enfarktılı hastalarda tilt testi sırasında bu artış görülmediği gibi anlamlı DF düşüklüğü saptanmıştır. Her iki grubun da ilk beş dakikada tilt testine yanıtı benzer şekilde olmasına rağmen inmeli hastaların yanıtı daha azdır. Bu sonuç OSA enfarktı olan hastalarda, sempatik ve parasempatik otonomik kardiyovasküler regülatuar sistemlerin bozulduğunu desteklemektedir. Sağ hemisferik enfarktılı hastalarda tilt testinin ilk 5 dakikasında gözlenen DF/YF oranındaki düşüş sempatovagal dengenin parasempatik aktivite lehine bozulduğunu göstermektedir.

Daha önce yapılmış çalışmalarda, hemisferik enfarkt sonrası hastalarda kısa süreli kayıtlarda kalp hızı değişkenliğinin azaldığı gösterilmiştir (13,15) ancak tilt testi sırasında frekansa dayalı kalp hızı değişkenliği incelenmemiştir.

İskemik inmeli hastalarda kardiyovasküler otonomik disfonksiyonun, artmış kompleks kardiyak aritmiler ve ani ölümlerle birlikte olduğu gösterilmiştir (15,18). Bu nedenle, insuler korteks enfarktı olan hastaların aritmi ve ani ölümler gibi komplikasyonlardan korunması amacıyla özellikle akut dönemde daha yakın takibi ve tedavisi prognozu olumlu yönde etkileyebilir.

Teşekkür:

*Bu çalışmanın istatistiksel analizinin yapılmasındaki önemli katkılarından dolayı Doç. Dr. Akif Topçuoğlu'na teşekkür ederiz.*

#### KAYNAKLAR:

1. Talman WT. Cardiovascular regulation and the lesions of the central nervous system. *Ann Neurol* 1985;18:1-12.
2. Oppenheimer S, Cechetto D, Hachinski V. Cerebrogenic cardiac arrhythmias. *Arch Neurol* 1990;47:513-519.
3. Korpelainen J.T, Sotaniemi K.A, Suominen K, et al. Cardiovascular autonomic reflexes in brain infarction. *Stroke* 1994;25:787-792.
4. Baron SA, Rogovski Z, Hemli J. Autonomic consequences of cerebral hemisphere infarction. *Stroke* 1994;25:113-116.
5. Oppenheimer S, Norris JW. Cardiac manifestations of acute neurological lesions. In: MJ Aminoff MJ, eds. *Neurology and General Medicine: The Neurological Aspects of Medical Disorder*. 2nd. Ed. New York, NY: Churchill-Livingstone;1995:183-200.
6. Cechetto DF. Identification of a cortical site for stress-induced cardiovascular dysfunction. *Integr Physiol Behav Sci* 1994;29:362-73.
7. Perez-Trepichio AD, Williams JL, Block CH, et al. Cardiovascular changes during focal cerebral ischemia in rats. *Stroke* 1993;24:691-696.
8. Hachinski VC, Oppenheimer SM, Wilson JX, et al. Asymmetry of sympathetic consequences of experimental stroke. *Arch Neurol*. 1992;49:697-702.
9. Cechetto DF. Experimental cerebral ischemic lesions and autonomic and cardiac effects in rats and cats. *Stroke*. 1993;24(suppl I):I-6-I-9.
10. Naver HK; Blomstrand C, Wallin G. Reduced heart rate variability after right-sided stroke. *Stroke* 1996;27:247-251.
11. Orlandi G, Fanucchi S, Strata G, et al. Transient autonomic nervous system dysfunction during hyperacute stroke. *Acta Neurol Scand* 2000;102:317-321.
12. 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. *Circulation* 1996;93:1043-1065.
13. Korpelainen J.T, Sotaniemi K.A, Huikuri H.V, et al. Abnormal Heart Rate Variability as a Manifestation of Autonomic Dysfunction in Hemispheric Brain Infarction. *Stroke* 1996;27:2059-2063.
14. Korpelainen J.T, Sotaniemi K.A, Makikallio A, et al. Dynamic Behaviour of Heart Rate in Ischemic Stroke. *Stroke* 1999;30:1008-1013.
15. Tokgözoğlu S.L, Batur M.K, Topçuoğlu M.A, et al. Effects of Stroke Localization on Cardiac Autonomic Balance and Sudden Death. *Stroke* 1999;30:1307-1311.
16. Malik M, Camm AJ. Components of heart rate variability: what they really mean and what we really measure. *Am J Cardiol* 1993;72:821-822.
17. Lombardi F. Clinical implications of present physiological understanding of HRV components. *Card Electrophysiol Rev* 2002;6:245-249.
18. Colivicchi F, Bassi A, Santini M, et al. Cardiac Autonomic Derangement and Arrhythmias in Right-Sided Stroke With Insular Involvement. *Stroke* 2004;35:2094-2098.
19. Oppenheimer S. The anatomy and physiology of cortical mechanisms of cardiac control. *Stroke* 1993;24(suppl I):I-3-I-5.
20. Oppenheimer SM, Cechetto DF. Cardiac Chronotropic organisation of the rat insular cortex. *Brain Res* 1990;533:66-72.
21. Oppenheimer SM, Gelb A, Girvin J.P, et al. Cardiovascular effects of human insular cortex stimulation. *Neurology* 1992;42:1727-1732.
22. Cechetto DF, Saper C.B. Role of the cerebral cortex in autonomic function. In: Loewy AD, Spyer KM, eds. *Central Regulation of Autonomic Functions*. New York, NY: Oxford University Press;1990:208-223.
23. Yoon B-W, Morillo C.A, Cechetto D. F, et al. Cerebral Hemispheric Lateralization in Cardiac Autonomic Control. *Arch Neurol* 1997;54:741-744.
24. Hilz M.J, Dütsch M, Perine K, et al. Hemispheric Influence on Autonomic Modulation and Baroreflex Sensitivity. *Ann Neurol* 2001;49:575-584.