



# HEART RATE VARIABILITY AS A METHOD OF AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM ASSESSMENT IN SELECTED PSYCHIATRIC DISORDERS

## ZMIENNOŚĆ RYTMU SERCA JAKO METODA OCENY AUTONOMICZNEGO UKŁADU NERWOWEGO W WYBRANYCH ZABURZENIACH PSYCHICZNYCH

Olga Sikorska<sup>1</sup>, Katarzyna Szaulińska<sup>1</sup>, Henryk Dudek<sup>3</sup>, Adam Wichniak<sup>1,2</sup>

Correspondence to/  
Adres do korespondencji:

Olga Sikorska  
Instytut Psychiatrii i Neurologii  
ul. Sobieskiego 9  
02-957 Warszawa, Polska  
tel.: +48 791 337 429  
e-mail: sikorska.o@gmail.com

Submitted/Otrzymano: 29.01.2018  
Accepted/Przyjęto do druku: 13.08.2018

<sup>1</sup>III Department of Psychiatry, Institute of Psychiatry and Neurology, Warsaw, Poland

<sup>2</sup>Sleep Disorders Center, Department of Clinical Neurophysiology, Institute of Psychiatry and Neurology, Warsaw, Poland

<sup>3</sup>Consultant Team, Institute of Psychiatry and Neurology, Warsaw, Poland

<sup>1</sup>III Klinika Psychiatryczna, Instytut Psychiatrii i Neurologii, Warszawa, Polska

<sup>2</sup>Ośrodek Medycyny Snu, Zakład Neurofizjologii Klinicznej, Instytut Psychiatrii i Neurologii, Warszawa, Polska

<sup>3</sup>Zespół Konsultantów, Instytut Psychiatrii i Neurologii, Warszawa, Polska

### Abstract

**Purpose:** Analysis of heart rate variability (HRV) based on ECG is a non-invasive method which assesses the activity of both the sympathetic and the parasympathetic part of autonomic nervous system. HRV measurement describes time differences between consecutive heartbeats – intervals between the R waves of the QRS complex. The aim of the article is to present results of research on HRV in selected mental disorders.

**Views:** People with mental disorders have reduced HRV, especially components dependent on parasympathetic activity, and more often than healthy subjects develop cardiovascular diseases. Moreover, drugs psychiatric drugs can also have negative influence on HRV. Reduction of HRV, dependent on sympathetic predominance, has been described in numerous mental disorders – schizophrenia, affective and anxiety disorders, insomnia. Among the antipsychotics, the least favorable for heart is the effect of clozapine, treatment with amisulpride and risperidone seems safe. Antidepressants also have a different cardiological safety profile. The least beneficial is the action of tricyclic antidepressants. Venlafaxine and mirtazapine also lower HRV, while SSRIs, including paroxetine which has the largest in this group cholinolytic action, seem to be safe. In the case of HRV-reducing drugs it is advisable to use the lowest effective dose, as the HRV parameters are reduced with increasing the dose of the drug.

**Conclusions:** HRV analysis is reliable and technically easy to perform. The results of presented studies indicate that HRV assessment may be widely used in psychiatry as a biological marker of an autonomic excitation and to evaluate cardiological safety of drugs.

**Key words:** psychiatric disorders, autonomic nervous system, heart rate variability, HRV.

### Streszczenie

**Cel:** Analiza zmienności rytmu serca (*heart rate variability* – HRV) oparta na badaniu EKG jest nieinwazyjną metodą, która ocenia aktywność zarówno części współczulnej, jak i przywspółczulnej układu autonomicznego. Pomiar HRV opisuje czasowe różnice pomiędzy następującymi po sobie skurczami komór serca, czyli odstępami pomiędzy załamkami R zespołu QRS. Celem artykułu jest przedstawienie wyników badań nad HRV w wybranych zaburzeniach psychicznych.

**Poglądy:** Osoby z zaburzeniami psychicznymi mają zmniejszoną HRV, szczególnie jej składowe zależne od aktywności przywspółczulnej, i częściej niż osoby zdrowe psychicznie zapadają na choroby sercowo-naczyniowe. Negatywny wpływ na HRV mogą mieć również stosowane w psychiatrii leki. Zmniejszenie HRV, zależne od przewagi aktywności współczulnej nad przywspółczulną, opisywano w licznych zaburzeniach psychicznych – schizofrenii, zaburzeniach depresyjnych i lękowych, bezsenności. Spośród leków

przeciwpsychotycznych najmniej korzystny dla serca jest wpływ klozapiny, a najbezpieczniejszym wydaje się leczenie amisulpridem i risperidonem. Leki stosowane w leczeniu zaburzeń depresyjnych i lękowych również mają różny profil bezpieczeństwa kardiologicznego. Najmniej korzystne jest działanie trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych. Wenlafaksyna i mirtazapina również obniżają HRV, natomiast leki z grupy SSRI, w tym także mająca największe w tej grupie działanie cholinolityczne paroksetyna, wydają się bezpieczne. W przypadku leków zmniejszających HRV wskazane jest stosowanie jak najmniejszej skutecznej dawki, gdyż parametry HRV ulegają zmniejszeniu wraz ze zwiększaniem dawki leku.

**Wnioski:** Analiza HRV jest wiarygodnym i technicznie łatwym do wykonania badaniem. Przedstawione wyniki badań wskazują, że badanie HRV może mieć powszechne zastosowanie w psychiatrii jako biologiczny marker wzbudzenia autonomicznego oraz do oceny bezpieczeństwa kardiologicznego leków.

**Słowa kluczowe:** zaburzenia psychiczne, autonomiczny układ nerwowy, zmienność rytmu serca, HRV.

## INTRODUCTION

The autonomic nervous system regulates smooth muscle tension of internal organs, function of the cardiovascular system and secretory functions of glands. It consists of sympathetic and parasympathetic divisions which function in opposition to each other. The sympathetic system is responsible for rapid physiological defensive responses to emotions and situations generating the sense of threat or necessity to react quickly, such as fear, pain, hypoxia, physical effort and mental stress. These responses include, inter alia, tachycardia, increased blood pressure, vascular contraction and bronchiectasis. The role of the parasympathetic system is to save energy, which is reflected in slower heart rate, decrease in blood pressure and bronchial contraction [1].

Changes in the functioning of the autonomic nervous system occur in various cardiovascular diseases, including arterial hypertension, heart failure, arrhythmias and myocardial ischaemia. Activation of the sympathetic system along with inhibition of the parasympathetic system is one of the symptoms of heart failure. In chronic heart failure, long-term stimulation of  $\beta$ -adrenergic receptors of the cardiovascular system is associated with increased sympathetic activity [2].

## PURPOSE

The function of the autonomic nervous system was also examined in other diseases, including mental disorders. One of the measurements that makes this possible is heart rate variability (HRV). The assessment of heart rate is made on the basis of ECG recording with the use of a computer and appropriate software [3], and thus this method is reliable and non-invasive [1]. HRV measurement describes time differences between consecutive heartbeats, i.e. intervals between the R waves of the QRS complex [4]. HRV analysis can be performed with the use of three kinds of methods: time domain, frequency domain and non-linear

## WPROWADZENIE

Autonomiczny układ nerwowy reguluje napięcie mięśni gładkich narządów wewnętrznych, czynność układu sercowo-naczyniowego i funkcje wydzielnicze gruczołów. Składa się z części współczulnej i przywspółczulnej, których działanie jest antagonistyczne. Układ współczulny odpowiada za szybkie fizjologiczne reakcje obronne w odpowiedzi na emocje oraz sytuacje związane z zagrożeniem czy koniecznością szybkiego reagowania, np. strach, ból, niedotlenienie, wysiłek fizyczny czy stres umysłowy. Reakcjami tymi są np. tachykardia, wzrost ciśnienia tętniczego krwi, skurcz naczyń, rozszerzenie oskrzeli. Rolą układu przywspółczulnego jest natomiast oszczędzanie energii, co wyraża się w zwolnieniu tętna, spadku ciśnienia tętniczego krwi czy poprzez skurcz oskrzeli [1].

Zmiany w funkcjonowaniu układu autonomicznego występują w różnych schorzeniach układu sercowo-naczyniowego, włączając w to nadciśnienie tętnicze, niewydolność serca, arytmie i niedokrwienie mięśnia sercowego. Aktywacja układu współczulnego i zahamowanie przywspółczulnego stanowią jedne z objawów niewydolności serca. W przewlekłej niewydolności serca długotrwała stymulacja adrenergicznych receptorów  $\beta$  układu sercowo-naczyniowego związana jest ze zwiększoną aktywnością współczulną [2].

## CEL

Czynność układu autonomicznego badano także w innych schorzeniach, w tym w zaburzeniach psychicznych. Jednym z pomiarów, które taką ocenę umożliwiają, jest zmienność rytmu serca (*heart rate variability* – HRV). Jego ocena opiera się na analizie zapisu EKG z użyciem komputera i odpowiedniego oprogramowania [3], co jest metodą rzetelną i nieinwazyjną [1]. Pomiar HRV opisuje czasowe różnice pomiędzy następującymi po sobie skurczami komór serca, czyli odstępami między załamkami R zespołu QRS [4]. Analizę HRV można przeprowadzić następującymi metodami: metodą w domenie czasu (*time domain*), metodą w domenie częstotliwości (*frequency domain*) oraz

methods [4]. It is worth mentioning that heart rate variability decreases with age, but regular physical activity delays the aging process and increases HRV [5]. In HRV studies, the first two methods were most commonly used in psychiatry. The aim of this article is to describe them and present the results of HRV studies in selected mental disorders.

### Analysis in the time domain

Continuous ECG recording detects any QRS complex caused by sinus node depolarization and describes the RR interval between successive waves as NN (normal-to-normal) interval. The simplest variable to calculate is the standard deviation of the mean value of all RR intervals, i.e. the square root of the variance, denoted with SDNN (standard deviation of normal-to-normal RR intervals). Beside heart rate variability, the SDNN also depends on the duration of the entire test. It increases with the length of recording, which means that the SDNN should not be compared in tests of different duration. Another frequently used variable is RMSSD (root mean square of successive RR intervals), i.e. a square root of the arithmetic mean of the squares of the differences between the successive RR intervals. Another important parameter is pNN50, i.e. the proportion of successive NN intervals that differ by more than 50 ms. It is believed that RMSSD and pNN50 reflect the function of the parasympathetic system, while SDNN reflects the function of the autonomic nervous system during the whole study [4] (Table 1).

### Analysis in the frequency domain

Frequency domain analysis differentiates between three frequency bands in the spectrum – low frequency (LF) in the range of 0.04–0.15 Hz, high frequency (HF) in the range of 0.15–0.4 Hz and very low frequency (VLF) below 0.04 Hz. The total power of the spectrum (TP) reflects the total heart rate variability [4]. The HF component expresses the activity of the parasympathetic part of the autonomic nervous system, while the LF component expresses both sympathetic and parasympathetic activity [1]. The LF/HF ratio, i.e. the proportion of the activity of the sympathetic system to that of the parasympathetic system, is another parameter used.

### Heart rate variability in schizophrenia

Schizophrenia is associated with an increased risk of death caused by cardiovascular factors. Compared to the general population, where cardiovascular mortality rate is 1/2, in the population of people with schizophrenia, this is as many as 2/3 of the sufferers [6].

This may be caused not only by smoking, decreased physical activity and obesity, but also by the autonomic

metodami nieliniowymi [4]. Warto nadmienić, że zmienność rytmu serca maleje wraz z wiekiem, jednak regularna aktywność fizyczna opóźnia procesy starzenia, zwiększając HRV [5]. W badaniach HRV w psychiatrii najczęściej używane były dwie pierwsze metody. Celem niniejszego artykułu jest ich opis oraz przedstawienie wyników badań nad HRV w wybranych zaburzeniach psychicznych.

### Analiza w domenie czasu

W ciągłym nagraniu EKG wykrywany jest każdy zespół QRS spowodowany depolaryzacją z węzła zatokowego, a odstęp pomiędzy kolejnymi załamkami RR opisywany jest w tej metodzie jako odstęp NN (*normal-to-normal interval*). Najprostszą do obliczenia zmienną jest odchylenie standardowe od średniej wartości wszystkich odstępów RR, tj. pierwiastek kwadratowy wariancji, oznaczany skrótem SDNN (*standard deviation of normal-to-normal RR intervals*). Poza zmiennością rytmu serca SDNN zależy także od czasu trwania całego badania – wzrasta wraz z długością nagrania, z czego wynika, że nie powinno się porównywać tej zmiennej w badaniach o różnym czasie trwania. Kolejną często używaną zmienną jest RMSSD (*root mean square of successive RR intervals*), czyli pierwiastek kwadratowy ze średniej sumy kwadratów różnic między kolejnymi odstępami RR. Innym ważnym parametrem jest pNN50, czyli odsetek kolejnych odstępów NN różniących się od odstępu poprzedzającego o ponad 50 ms. Uważa się, że parametry RMSSD i pNN50 odzwierciedlają czynność układu przywspółczulnego, a SDNN układu autonomicznego podczas całego badania [4] (tab. 1).

### Analiza w domenie częstotliwości

Analiza częstotliwościowa wyodrębnia składowe widma w trzech zakresach częstotliwości – niskiego LF (*low frequency*) w zakresie 0,04–0,15 Hz, wysokiego HF (*high frequency*) w zakresie 0,15–0,4 Hz oraz bardzo niskiego VLF (*very low frequency*) poniżej 0,04 Hz. Całkowita moc widma (*total power* – TP) odzwierciedla całkowitą zmienność rytmu serca [4]. Składowa HF wyraża aktywność przywspółczulnej części układu autonomicznego, a składowa LF zarówno aktywność współczulną, jak i przywspółczulną [1]. Używanym parametrem jest również współczynnik LF/HF, czyli stosunek aktywności układu współczulnego do przywspółczulnego.

### Zmienność rytmu serca w schizofrenii

Schizofrenia jest powiązana ze zwiększonym ryzykiem śmierci z przyczyn kardiologicznych. W porównaniu z populacją ogólną, w której śmiertelność z przyczyn kardiologicznych wynosi 1/2, w populacji osób ze schizofrenią to aż 2/3 chorych [6].

Może to być spowodowane nie tylko paleniem tytoniu, zmniejszoną aktywnością fizyczną oraz otyłością, ale

**Table 1.** Parameters significant for heart rate variability (HRV) score and their relation to physiological processes  
**Tabela 1.** Parametry istotne dla oceny zmienności rytmu serca (HRV) oraz ich związku z procesami fizjologicznymi

Parameter in the time domain/ Parametr analizy w domenie czasu	Equivalent parameter in the frequency domain/ Odpowiednik parametru w domenie częstotliwości	Relationship with physiological processes/ Związek z procesami fizjologicznymi
SDNN	TP	total heart rate variability, total function of the autonomic nervous system/ całkowita zmienność rytmu serca, całkowita aktywność autonomicznego układu nerwowego
RMSSD	HF	parasympathetic system/układ przywspółczulny
pNN50	HF	parasympathetic system/układ przywspółczulny
none/brak	LF	sympathetic system/układ współczulny

SDNN – standard deviation of normal-to-normal RR intervals/odchylenie standardowe od średniej wartości wszystkich odstępów RR;  
 RMSSD – root mean square of successive RR intervals/pierwiastek kwadratowy ze średniej sumy kwadratów różnic między kolejnymi odstępami RR;  
 pNN50 – proportion of successive NN intervals that differ by more than 50 ms/odsetek kolejnych odstępów NN różniących się od odstępu poprzedzającego o ponad 50 ms; TP – total power/całkowita moc widma; HF – high frequency/składowa widma wysokich częstotliwości; LF – low frequency/składowa widma niskich częstotliwości

nervous system dysfunctions which were described in patients with schizophrenia [6]. The risk of negative effects of drugs should be also stressed. The effects of drugs on the autonomic nervous system will be described in the further part of this paper.

Chang *et al.* evaluated the HRV pattern in 30 untreated patients with schizophrenia. In comparison to the control group, no significant differences in the LF component were found in patients. However, a significantly lower HF component was also observed, which constituted a considerable difference [7]. Similar results were obtained by another team of researchers who evaluated HRV in a group of 18 untreated patients with schizophrenia and found a tendency for a lower HF component [8].

The number of publications describing the impact of antipsychotics on HRV is low. The largest number of studies concerned clozapine. The effect of this drug on HRV was first studied in 1994 in a group of 10 patients treated with 300 mg clozapine for 4 weeks. With regard to HRV, after this time all patients met the criteria of iatrogenic functional autonomic neuropathy [9].

Clozapine was also often compared to other drugs. Cohen *et al.* studied HRV in the frequency domain in 56 patients with schizophrenia who were treated with different drugs: 21 patients with clozapine, 17 patients with haloperidol and 17 patients with olanzapine. When compared to other groups, in the group treated with clozapine, a significantly decreased heart rate variability, increased LF component and decreased HF component were described, which indicates the predominance of activity of the sympathetic system over the parasympathetic system [10].

The study by Angelink *et al.* also focused on clozapine, but second generation antipsychotics (amisulpride, olanzapine, sertindole) were also studied. HRV was evaluated in the frequency domain and in the time domain. After 2 weeks of treatment, 51 patients and 70 healthy subjects showed a significant decrease in the parameters of the parasympathetic system (RMSSD, HF)

także dysfunkcjami układu autonomicznego, które zostały opisane u pacjentów ze schizofrenią [6]. Należy również podkreślić ryzyko negatywnego działania leków. Ich wpływ na autonomiczny układ nerwowy zostanie opisany w dalszej części artykułu.

Chang i wsp. ocenili wzorzec HRV u 30 nieleczonych pacjentów ze schizofrenią. W porównaniu z grupą kontrolną, u pacjentów nie stwierdzono istotnych różnic w składowej LF. Istotną różnicą natomiast była znacznie niższa składowa HF [7]. Podobne wyniki uzyskał inny zespół badaczy, który ocenił HRV w grupie 18 nieleczonych pacjentów ze schizofrenią i stwierdził tendencję do niższej składowej HF [8].

Ilość publikacji opisujących wpływ leków przeciwpsychotycznych na HRV jest niewielka. Najwięcej badań dotyczyło klozapiny. Wpływ tego leku na HRV po raz pierwszy zbadano w 1994 roku w grupie 10 pacjentów leczonych klozapiną w dawce 300 mg przez okres 4 tygodni. W ocenie HRV po tym czasie wszyscy chorzy spełniali kryteria jatrogennej funkcjonalnej neuropatii autonomicznej [9].

Klozapina była też często porównywana do innych leków. Cohen i wsp. zbadali w domenie częstotliwości HRV u 56 osób chorych na schizofrenię, którzy byli leczeni różnymi lekami: klozapiną (21 osób), haloperidolem (17 osób) i olanzapiną (17 osób). W grupie leczonej klozapiną, w porównaniu z pozostałymi grupami, opisano znacznie obniżoną zmienność rytmu serca, zwiększoną składową LF, a zmniejszoną HF, co wskazuje na przewagę aktywności układu współczulnego nad układem przywspółczulnym [10].

Badanie Angelinka i wsp. także dotyczyło klozapiny, ale badane były też leki przeciwpsychotyczne drugiej generacji (amisulpryd, olanzapina, sertindol). Zmienność rytmu serca oceniano metodą częstotliwościową, a także w domenie czasu. Zbadano 51 pacjentów i 70 zdrowych osób, wykazując po 2 tygodniach leczenia znaczne obniżenie parametrów układu przywspółczulnego (RMSSD, HF)



only in the group treated with clozapine. It was assumed that this was because clozapine exhibits the strongest anticholinergic activity among the studied drugs. Amisulpride, on the other hand, did not significantly change HRV, probably due to the lack of affinity to muscarinic or adrenergic receptors. It was also the only drug which did not tend to prolong the QTc interval [9], which was interpreted as the result indicating the highest cardiovascular safety of amisulpride among the tested antipsychotics. In another study, Wang *et al.* showed HRV normalization seen as HF increase 3 months after the first generation drug was changed to amisulpride. HRV change after switching to olanzapine treatment was also studied, but no significant improvement of HRV parameters was proved [11].

Olanzapine should have a similar effect on HRV due to its affinity to muscarinic receptors similar to clozapine. However, the study of the effects of both these drugs showed that there was no significant change in HRV during treatment with olanzapine, as opposed to clozapine [8]. Nevertheless, in another study, where HRV of patients treated with different drugs was compared, patients treated with olanzapine had the highest LF component, which indicates that treatment with olanzapine, similarly to treatment with clozapine, may have an impact on cardiac function [12].

The effect of risperidone on the autonomic nervous system was assessed in a group of 16 patients with schizophrenia. After 6 weeks of treatment, the autonomic balance improved – predominance of the activity of the parasympathetic system over the sympathetic system increased (the HF component and RMSSD increased, the LF/HF ratio and SDNN decreased) [13].

The studies mentioned above described the effects of specific drugs on HRV without regard to the impact of dose size. The relationship between the dose of antipsychotic drug and the activity of the autonomic nervous system was assessed by Japanese researchers in a group of 211 patients with schizophrenia. However, the paper does not analyse doses of individual drugs. The doses were recalculated and expressed as equivalents of chlorpromazine doses. It was only reported that risperidone was the most commonly prescribed drug. Compared to the control group, patients with schizophrenia initially had a lower activity of the parasympathetic system. The function of the autonomic nervous system changed under the influence of treatment. The drugs decreased the activity of the autonomic nervous system (HF and LF were lower than in the control group). It was shown that in the group treated with high and medium doses, HRV parameters were significantly lower than in the group treated with low doses. It was also noted that the severity of the disease did not affect the activity of the autonomic nervous system [14].

The effects of other second generation antipsychotics (quetiapine, aripiprazole, ziprasidone, lurasidone,

jedynie w grupie osób leczonych klozapiną. Taki efekt związane z najsilniejszą spośród badanych leków aktywnością antycholinergiczną klozapiny. Amisulpryd natomiast nie zmieniał znacznie HRV, prawdopodobnie z powodu braku powinowactwa do receptorów muskarynowych czy adrenergicznych. Dodatkowo jako jedyny nie miał tendencji do wydłużania odstępu QTc [9], co zinterpretowano jako wynik wskazujący na największe bezpieczeństwo kardiologiczne amisulprydu spośród zbadanych leków przeciwpsychotycznych. W innym badaniu Wang i wsp. wykazali normalizację HRV manifestującą się wzrostem składowej HF 3 miesiące po zmianie leczenia z leku pierwszej generacji na amisulpryd. Badana była również zmiana HRV po przejściu na leczenie olanzapiną, ale nie wykazano, aby powodowała ona istotną poprawę parametrów HRV [11].

Olanzapina ze względu na podobne do klozapiny powinowactwo do receptorów muskarynowych powinna wykazywać zbliżony wpływ na HRV. Badanie wpływu obu tych leków wykazało jednak brak istotnej zmiany HRV podczas leczenia olanzapiną, w przeciwieństwie do klozapiny [8]. Jednak w innym badaniu, gdzie porównywano HRV pacjentów leczonych różnymi lekami, osoby przyjmujące olanzapinę miały najwyższą komponentę LF, co wskazuje, że leczenie olanzapiną, podobnie jak terapia klozapiną, może wywierać wpływ na czynność serca [12].

Wpływ risperidonu na układ autonomiczny oceniono w grupie 16 chorych na schizofrenię. Po sześciotygodniowym leczeniu zaobserwowano poprawę równowagi autonomicznej – zwiększyła się przewaga aktywności układu przywspółczulnego nad współczulnym (wzrosła komponenta HF, RMSSD, zmalał współczynnik LF/HF i SDNN) [13].

Wymienione wyżej badania opisywały wpływ konkretnych leków na HRV, bez oceny wpływu dawki. Zależność między dawką leku przeciwpsychotycznego a aktywnością autonomicznego układu nerwowego została oceniona przez japońskich badaczy w grupie 211 chorych na schizofrenię. W artykule nie analizowano jednak dawek poszczególnych leków. Zostały one przeliczone i wyrażone jako ekwiwalenty dawek chlorpromazyny. Podano jedynie, że najczęściej przepisywanym lekiem był risperidon. W porównaniu z grupą kontrolną, pacjenci ze schizofrenią mieli wyjściowo niższą aktywność układu przywspółczulnego. Czynność układu autonomicznego ulegała zmianie pod wpływem leczenia. Leki obniżały aktywność układu autonomicznego (HF i LF niższe niż w grupie kontrolnej). Wykazano, że w grupie leczonej wysokimi i średnimi dawkami parametry HRV były wyraźniej obniżone niż w grupie leczonej małymi dawkami. Zaznaczono również, że ciężkość choroby nie miała wpływu na aktywność układu autonomicznego [14].

Wpływ innych leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji (kwetiapiny, aripiprazolu, ziprazidonu, lura-

asenapine, paliperidone) on HRV in patients with schizophrenia have not yet been described.

To sum up, patients with schizophrenia initially have decreased HRV parameters, especially the HF component, which indicates a lower activity of the parasympathetic system. The antipsychotics used have an impact on HRV. Clozapine has the most adverse effect, while amisulpride and risperidone seem to have the most beneficial effect. Available data indicate that due to the cardiovascular effects of antipsychotics, the lowest effective dose should be used. Although higher doses inhibit sympathetic-dependent HRV more strongly, they also further inhibit the function of the parasympathetic system, which is already decreased due to the disease.

### Heart rate variability in depression

About 50% of people with cardiovascular diseases also suffer from depression, and depression itself increases the risk of cardiac death by up to four times [15]. People with moderate and severe major depressive episodes have reduced heart rate variability – significantly lower HF and LF parameters and increased LF/HF ratio [16].

The largest study to assess the impact of depression on HRV was carried out in the Netherlands. 1849 patients with ongoing or past – moderate or severe – major depressive episodes were studied. 1075 had depression during the study and 774 were in remission at the time of the study. HRV evaluation was performed with the use of the time domain. The SDNN parameter was evaluated. It was found that people with ongoing or past major depressive episodes had lower SDNN values compared to the control group, but significantly lower values were observed primarily in people taking antidepressants, mainly selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), tricyclic antidepressants (TCAs), monoamine oxidase inhibitors (MAOIs) and other as well as derivatives of benzodiazepine). The authors reported that concomitant anxiety or lifestyle did not have an additional impact on HRV decrease [17].

Kemp *et al.* evaluated the HRV pattern in 73 untreated patients with moderate or severe major depressive episodes, of which 24 had no concomitant anxiety, 24 had a generalized anxiety disorder and 14 had panic disorder (PD) or posttraumatic stress disorder (PTSD). HRV was evaluated with the use of both the frequency domain and the time domain. The study confirmed reduced heart rate variability in patients with depression compared to the control group, however significant reduction was observed in the group with concomitant generalised anxiety disorder, then in the group with PD/PTSD, and finally in depression without anxiety disorders. Compared to the control group, SDNN, RMSSD and HF were

zidonu, asenapiny, paliperidonu) na HRV u chorych na schizofrenię nie został dotychczas opisany.

Podsumowując, pacjenci chorujący na schizofrenię mają wyjściowo obniżone parametry HRV, szczególnie komponentę HF, co wskazuje na mniejszą aktywność układu przywspółczulnego. Stosowane leki przeciwpsychotyczne mają wpływ na HRV. Klozapina ma działanie najbardziej niekorzystne, natomiast amisulpryd i risperidon wydają się mieć wpływ korzystny. Dostępne dane wskazują, że ze względu na działanie kardiologiczne leków przeciwpsychotycznych powinno się stosować najmniejszą skuteczną dawkę leku. Wyższe dawki wprawdzie silniej hamują zależną od układu współczulnego HRV, ale hamują również i tak już obniżoną z racji choroby czynność układu przywspółczulnego.

### Zmienność rytmu serca w depresji

Okolo 50% osób z chorobami sercowo-naczyniowymi cierpi również na depresję, a sama depresja zwiększa ryzyko zgonu sercowego nawet czterokrotnie [15]. Osoby z umiarkowanym i ciężkim epizodem depresyjnym mają zredukowaną zmienność rytmu serca – znacznie niższe parametry HF i LF oraz zwiększony współczynnik LF/HF [16].

Największe badanie oceniające wpływ depresji na HRV przeprowadzono w Holandii. Zbadano 1849 osób z trwającym lub przebyłym umiarkowanym lub ciężkim epizodem depresyjnym, z czego 1075 osób miało depresję w trakcie badania, a 774 osoby w chwili badania były w remisji. Metodą oceny HRV była analiza w domenie czasu, oceniano parametr SDNN. Stwierdzono, że osoby z epizodem depresyjnym obecnym lub przebyłym miały niższą wartość SDNN w porównaniu z grupą kontrolną, ale istotnie niższa wartość widoczna była przede wszystkim u osób przyjmujących leki przeciwdepresyjne, głównie selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (*selective serotonin reuptake inhibitor* – SSRI), trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (TLPD), inhibitory monoaminooksydazy (*monoamine oxidase inhibitors* – MAOI) i inne oraz pochodne benzodwuzepiny. Autorzy podali, że współistniejący lęk czy styl życia nie miały dodatkowego wpływu na pogorszenie HRV [17].

Kemp i wsp. ocenili wzorzec HRV u nieleczonych kardiologicznie 73 osób z umiarkowanym lub ciężkim epizodem depresyjnym, z czego 24 pacjentów nie miało współistniejącego lęku, 24 miało dodatkowo zaburzenie lękowe uogólnione, a 14 osób lęk paniczny (*panic disorder* – PD) lub zespół stresu pourazowego (*posttraumatic stress disorder* – PTSD). Zmienność rytmu serca oceniano zarówno metodami częstotliwościowymi, jak i w domenie czasu. Badanie potwierdziło obniżoną zmienność rytmu serca u osób z depresją w porównaniu z grupą kontrolną, jednak znaczna redukcja była widoczna w grupie ze współistniejącymi zaburzeniami lękowymi uogólnionymi, następnie w grupie z PD/PTSD, a na końcu w depresji bez

lower in patients with depression [15]. These results are different from the Dutch study, which did not prove the impact of concomitant anxiety on additional HRV reduction. However, cardiovascular diseases and other chronic diseases were not an exclusion criterion in this study [17].

The impact of pharmacological and non-pharmacological treatment (repetitive transcranial magnetic stimulation – rTMS) on HRV was evaluated by Kemp *et al.* In the meta-analysis, they included 18 studies from which patients with concomitant cardiovascular diseases were excluded. The analysis showed a significant decrease in HRV after TCA treatment (decrease in SDNN, RMSSD and HF parameters). Drugs from the SSRI group did not significantly affect HRV, even paroxetine, which has the biggest cholinolytic effect in this group [18]. The meta-analysis included one paper indicating the HRV improvement (increase in the HF component) after rTMS treatment (12 treatments in 2 weeks). After this period, increase in the parameters of SDNN, RMSSD and pNN50, i.e. an overall improvement of the heart rate variability and increase in parasympathetic activity, was observed [19].

Subsequent studies evaluated the effect of mirtazapine and venlafaxine on HRV in 44 patients with depression after 28 days of drug application. After this time, in comparison to the control group, in both groups of patients a significant HRV reduction in the form of TP reduction was observed, but without significant differences between the drugs used [20].

A drug which is beneficial in terms of cardiovascular safety is agomelatine. It acts mainly through agonistic effect on MT1 and MT2 melatonin receptors and antagonistic effect on 5-HT<sub>2C</sub> serotonin receptors. The effect of agomelatine and paroxetine on HRV was studied by a team of researchers from Taiwan. The study involved 29 patients with depression who took agomelatine. 27 patients took paroxetine. The study lasted 6 weeks and a significant change after the treatment was an increase in the HF component in patients treated with agomelatine. HRV of patients treated with paroxetine did not differ significantly from the study performed before treatment [16].

### Heart rate variability in anxiety disorders

Anxiety disorders are the most common mental disorders and constitute a significant risk factor for cardiovascular diseases, increasing the risk of developing these diseases three to four times [21].

The biggest HRV study in anxiety disorders was performed by Dutch researchers. It involved 1159 subjects with generalized anxiety disorder (GAD), panic disorder (PD) and social anxiety disorder (SAD). The study showed that only those who took antidepressants (tri-

zaburzeń lękowych. W porównaniu z grupą kontrolną, SDNN, RMSSD i HF były obniżone u pacjentów z depresją [15]. Wyniki te są odmienne niż w holenderskim badaniu. Tam nie wykazano wpływu współistniejącego lęku na dodatkową redukcję HRV. Choroby sercowo-naczyniowe czy inne choroby przewlekłe nie były jednak kryterium wykluczającym w tym badaniu [17].

Wpływ leczenia farmakologicznego i nefarmakologicznego (powtarzalna przezczaszkowa stymulacja magnetyczna; *repetitive transcranial magnetic stimulation* – rTMS) na HRV ocenili Kemp i wsp., uwzględniając w metaanalizie wyniki 18 badań, z udziału w których wykluczano pacjentów ze współistniejącymi chorobami sercowo-naczyniowymi. Analiza wykazała znaczne zmniejszenie HRV po leczeniu TLPD (obniżenie parametrów SDNN, RMSSD, HF). Leki z grupy SSRI nie wpływały znacząco na HRV, nawet paroksetyna, która ma największe w tej grupie działanie cholinolityczne [18]. W metaanalizie został uwzględniony jeden artykuł wskazujący na poprawę HRV (wzrost składowej HF) po leczeniu rTMS (12 zabiegów w ciągu 2 tygodni). Po tym okresie zaobserwowano wzrost parametrów SDNN, RMSSD i pNN50, czyli ogólną poprawę HRV i zwiększenie aktywności przywspółczulnej [19].

Późniejsze badania oceniały wpływ mirtazapiny i wenlafaksyny na HRV u 44 pacjentów z depresją po 28 dniach stosowania leków. Po tym czasie, w porównaniu z grupą kontrolną, w obu grupach pacjentów uwidoczniła się znaczna redukcja HRV pod postacią redukcji TP, jednak bez istotnych różnic pomiędzy stosowanymi lekami [20].

Korzystnym lekiem pod względem bezpieczeństwa kardiologicznego jest agomelatyna, lek działający głównie poprzez agonistyczny wpływ na receptory melatoninowe MT1 oraz MT2, i antagonistyczny na receptory serotoninowe 5-HT<sub>2C</sub>. Wpływ agomelatyny oraz paroksetyny na HRV był badany przez zespół badaczy z Tajwanu. W badaniu uczestniczyło 29 pacjentów chorujących na depresję, którzy przyjmowali agomelatynę, paroksetynę przyjmowało 27 osób. Badanie trwało 6 tygodni, a istotną zmianą po leczeniu był wzrost składowej HF u pacjentów leczonych agomelatyną. Zmienność rytmu serca pacjentów przyjmujących paroksetynę nie różniła się istotnie w porównaniu z badaniem przed rozpoczęciem leczenia [16].

### Zmienność rytmu serca w zaburzeniach lękowych

Zaburzenia lękowe są najbardziej rozpowszechnionymi zaburzeniami psychicznymi, a także istotnym czynnikiem ryzyka zapadalności na choroby sercowo-naczyniowe, zwiększając ryzyko zachorowania na te schorzenia 3–4-krotnie [21].

Największe badanie HRV w zaburzeniach lękowych przeprowadzili badacze holenderscy. Wzięło w nim udział 1159 osób z zaburzeniem lękowym uogólnionym (*generalized anxiety disorder* – GAD), lękiem panicznym (PD)

cyclic, SSRI or other) had a lower SDNN compared to those from the control group [22].

Among the anxiety disorders, HRV was most commonly assessed in patients with panic anxiety, followed by patients with posttraumatic stress disorder (PTSD).

PubMed contains over 20 papers on HRV and panic anxiety. The vast majority of them showed decreased HRV parameters both in the time domain and in the spectral analysis [21].

The HRV pattern in patients with panic anxiety was not clearly defined and the study results were varied. Some of the studies indicate reduced HRV parameters in patients with PD, while others did not show any significant differences compared to the control group. The study of quite a large group of patients ( $n = 48$ ) not receiving pharmacological treatment was performed by Chang *et al.* It identified a reduced heart rate variability and decreased HF and LF components with unchanged LF/HF ratio [23].

Similar results were obtained in previous studies. Cohen *et al.* examined 11 patients with PD not taking drugs, at rest and after recreating the circumstances conducive to panic attacks. Compared to the control group, patients already at rest had a significantly reduced HF component and a higher LF component. In response to the panic provocation, similarly to healthy individuals, patients had an increase in the sympathetic activity (an increase in LF) and a decrease in the parasympathetic activity (a decrease in HF) [24].

The above studies were confirmed by another study by Pittig *et al.* The study involved a group of 39 patients with PD, 24 of whom were pharmacologically treated (benzodiazepines, beta blockers, TACs, SSRIs/SNRIs). Patients with PD had a significantly lower HF component than the control group. Other results were obtained by Slaap *et al.* In their study involving a group of 24 patients who were not pharmacologically treated, they did not find any significant differences in HRV between the patients and the control group [25].

In a comparative study of HRV in various mental disorders, 34 patients with PTSD were also studied, all of whom took SSRIs. Spectral analysis showed a significant decrease in the HF component in patients with PTSD compared to the control group [26]. The study of 14 patients with PTSD not receiving pharmacological treatment was performed by Cohen *et al.* It assessed the impact of the recall of a traumatic event on the HRV change. Spectral analysis showed a much higher initial LF component and a much lower HF component, but after the recall of a traumatic event there were no significant HRV changes [24].

One of the first HRV studies in GAD in a group of 34 patients showed a decreased HF component [27], as did a subsequent study in 26 patients. Slightly differ-

encją społeczną (*social anxiety disorder* – SAD). Badanie wykazało, że jedynie osoby, które przyjmowały leki przeciwdepresyjne (trójpierścieniowe, SSRI lub inne) miały niższy SDNN w porównaniu z osobami z grupy kontrolnej [22].

Spośród zaburzeń lękowych HRV najczęściej oceniano u pacjentów z lękiem panicznym, następnie u osób z zespołem stresu pourazowego (PTSD).

Na temat HRV i lęku panicznego w bazie PubMed znajduje się ponad 20 artykułów, znaczna większość z nich wykazała obniżone parametry HRV zarówno w domenie czasu, jak i w analizie widmowej [21].

Wzorzec HRV u osób z lękiem panicznym nie został jednoznacznie określony, w wykonanych badaniach uzyskano zróżnicowane wyniki. Część z badań wskazuje na obniżone parametry HRV u osób z PD, inne nie wykazały istotnych różnic w porównaniu z grupą kontrolną. Badanie dość licznej grupy osób ( $n = 48$ ) nieotrzymujących leczenia farmakologicznego przeprowadzili Chang i wsp., opisując u pacjentów zmniejszoną zmienność rytmu serca, obniżone składowe HF i LF przy niezmiennym współczynniku LF/HF [23].

Podobne wyniki uzyskano we wcześniejszych badaniach. Według Cohena i wsp., którzy zbadali 11 nieprzyjmujących leków pacjentów z PD w stanie spoczynku i po odtworzeniu okoliczności sprzyjających napadom paniki. W porównaniu z grupą kontrolną, pacjenci już w spoczynku mieli znacznie zmniejszoną składową HF i wyższą LF. W reakcji na sprowokowanie napadu paniki, podobnie jak osoby zdrowe, pacjenci reagowali wzrostem aktywności współczulnej (wzrost LF) i spadkiem przywspółczulnej (spadek HF) [24].

Potwierdzeniem dla powyższych badań jest kolejne badanie Pittiga i wsp., przeprowadzone w grupie 39 osób chorujących na PD, z których 24 były leczone farmakologicznie (benzodwiazepiny, leki beta-adrenolityczne, TLPD, SSRI/SNRI). Osoby z PD miały znacznie niższą składową HF niż grupa kontrolna. Inne wyniki natomiast uzyskali Slaap i wsp., którzy w swoim badaniu grupy 24 pacjentów nieleczonych farmakologicznie nie stwierdzili istotnych różnic HRV pomiędzy badanymi a grupą kontrolną [25].

W badaniu porównawczym HRV w różnych zaburzeniach psychicznych zbadano także 34 pacjentów z PTSD, z których wszyscy przyjmowali leki z grupy SSRI. Analiza widmowa wykazała znaczne zmniejszenie składowej HF u osób z PTSD w porównaniu z grupą kontrolną [26]. Badanie 14 osób z PTSD nieotrzymujących leczenia farmakologicznego przeprowadzili Cohen i wsp., oceniając wpływ wspomnienia traumatycznego wydarzenia na zmianę HRV. Analiza widmowa wykazała znacznie wyższą wyjściową składową LF i znacznie niższą HF, natomiast po wspomnieniu traumy nie zaszły istotne zmiany HRV [24].

Jedno z pierwszych badań HRV w GAD w grupie 34 pacjentów wykazało obniżoną składową HF [27], podobnie jak późniejsze badanie na 26 pacjentach. Nieco



ent results of HRV analysis in the frequency domain were found by Kim *et al.* The study involved a group of 42 not pharmacologically treated patients with GAD and tried to assess the dependence of HRV changes on the intensity of anxiety. The HRV analysis was based on the time domain and the frequency domain. To assess the anxiety, the STAI (State-Trait Anxiety Inventory) and Beck (Beck Anxiety Inventory) questionnaires were used. The study showed significantly decreased SDNN and RMSSD in patients with anxiety disorder. No significant differences were found in spectral analysis. No correlation was also found between the severity of anxiety symptoms and HRV [28]. With regard to the spectral analysis, similar results were obtained by Pittig *et al.*, where patients with GAD ( $n = 26$ ) had only a little lower HF component compared to the control group [29].

A large HRV study in people with social anxiety disorder was conducted by Alvares *et al.* The team examined 53 patients, 44 of whom had other concomitant axis I disorders of DSM-IV and 6 met the criteria of alcohol or cannabinol addiction, 29 people took psychotropic drugs (antidepressants, mood stabilizers, antipsychotics and benzodiazepines). Compared to the control group, people with social anxiety disorder had a significantly decreased RMSSD, HF, LF and SDNN. Women with SAD had a significantly lower SDNN than women from the control group. A greater HRV reduction correlated positively with the intensity of anxiety. The decrease in HRV was also caused by the use of psychotropic drugs [30]. The above results were also confirmed by the above mentioned study of Pittig *et al.* Their results showed a significant decrease in the HF component in the group of 29 patients with SAD [29].

PubMed contains only 2 papers on HRV in an obsessive-compulsive disorder and the results were slightly divergent. The first study in the group of 17 patients showed a lower HF component than in the control group [29] and the second one, in the group of 26 patients, showed no significant differences between the patients and the control group [25]. It is worth noting that in the first study 11 patients took psychotropic drugs and in the second one none.

### Heart rate variability in bipolar disorder

MEDLINE's publications on HRV in bipolar disorder (BPD) usually describe patients who are constantly taking drugs.

Cohen *et al.* evaluated HRV in 39 patients during euthymia, all taking drugs. The study showed a significantly lower heart rate variability than the control group (reduced TP) with considerably higher predominance of the parasympathetic activity (increased HF component, lower LF/HF ratio). The authors pointed out that

odmienne wyniki analizy HRV metodą w domenie częstotliwości stwierdzili Kim i wsp. w grupie 42 nieleczonych farmakologicznie chorych na GAD w ocenie zależności zmian HRV od nasilenia lęku. Analiza HRV opierała się na metodach w domenie czasu i częstotliwości, a do oceny lęku użyto kwestionariusza STAI (*State-Trait Anxiety Inventory*) i inwentarza Becka (*Beck Anxiety Inventory*). Badanie wykazało znacznie obniżony SDNN i RMSSD u osób z zaburzeniem lękowym, nie stwierdzono istotnych różnic w analizie spektralnej. Nie znaleziono też korelacji pomiędzy nasileniem objawów lękowych a HRV [28]. Jeśli chodzi o analizę spektralną, podobne wyniki uzyskali Pittig i wsp., gdzie osoby chorujące na GAD ( $n = 26$ ) miały jedynie granicznie niższą składową HF w porównaniu z grupą kontrolną [29].

Duże badanie HRV u osób z lękiem społecznym przeprowadzili Alvares i wsp. Zespół zbadał 53 pacjentów, z czego 44 osoby miały współistniejące inne zaburzenia z osi I według DSM-IV, a 6 osób spełniało kryteria uzależnienia od alkoholu lub kanabinoli, i 29 osób przyjmowało leki psychotropowe (leki przeciwdepresyjne, normotymiczne, przeciwpsychotyczne i benzodwuzepiny). W porównaniu z grupą kontrolną, osoby z lękiem społecznym miały znacznie zmniejszone RMSSD, HF, LF i SDNN. Kobiety z SAD miały znacznie niższy SDNN niż kobiety z grupy kontrolnej. Większe zmniejszenie HRV dodatkowo korelowało z nasileniem lęku. Zmniejszenie HRV powodowane było również przyjmowaniem leków psychotropowych [30]. Potwierdzeniem powyższych wyników było też wspomniane wcześniej badanie Pittiga i wsp., którego wyniki ukazały znaczne zmniejszenie składowej HF w grupie 29 osób z SAD [29].

W bazie PubMed znajdują się tylko dwa artykuły na temat HRV w zaburzeniu obsesyjno-kompulsyjnym, a wyniki były nieco rozbieżne. Pierwsze badanie w grupie 17 pacjentów wykazało niższą składową HF niż w grupie kontrolnej [29], a drugie w grupie 26 pacjentów wykazało brak istotnych różnic pomiędzy pacjentami a grupą kontrolną [25]. Warto zaznaczyć, że w pierwszym badaniu 11 pacjentów przyjmowało leki psychotropowe, a w drugim żaden z pacjentów.

### Zmienność rytmu serca w zaburzeniu afektywnym dwubiegunowym

Dostępne w bazie MEDLINE publikacje na temat HRV w zaburzeniu afektywnym dwubiegunowym (*bipolar disorder* – BPD) opisują przeważnie pacjentów stale przyjmujących leki.

Cohen i wsp. ocenili HRV u 39 pacjentów w fazie eutymii – wszyscy przyjmowali leki. Badanie wykazało znacznie niższą zmienność rytmu serca niż grupa kontrolna (zredukowane TP), z wyraźnie większą przewagą aktywności przywspółczulnej (zwiększona komponenta HF,

there were no significant differences in HRV between patients taking different drugs [31].

Henry *et al.* examined 23 patients hospitalized in the manic phase, of whom only one did not take any drugs, and the others were treated typically in monotherapy with a mood stabilizer, antipsychotic, or a combination of both. The study showed a significantly decreased activity of the parasympathetic system, which was reflected in the decreased HF, RMSSD and pNN50, and much higher LF/HF ratio than in the control group. Decrease of HRV parameters correlated positively with the mania severity. The parameters were assessed with the use of YMRS (Young Mania Rating Scale). The drugs used had no significant impact on HRV except for lithium taken by 7 patients. Those who took it had a decreased LF/HF ratio compared to those who did not take the drug [32].

The above results were confirmed by the study of Moon *et al.*, which compared HRV in schizophrenia, bipolar disorder, PTSD and MDD. However, the authors did not provide any information on the phase of the disease in which patients with a bipolar disorder were assessed. The only information they gave was that all patients took mood stabilizers in monotherapy or with the attached antipsychotic. Compared to the control group, patients with BPD had significantly decreased SDNN, RMSSD, TP, LF and HF. Moreover, among the examined groups of patients, the highest HRV reductions were observed in this group [26].

HRV differences between patients with BPD and recurrent major depressive disorder (MDD) were examined by Chang *et al.* The study involved 116 untreated patients with BPD and 591 untreated patients with MDD. Both groups of patients had significantly lower HRV parameters than the control group. However, patients with BPD had significantly lower total heart rate variability compared to the patients with MDD – decreased LF and HF components and higher LF/HF ratio, which indicates an increased sympathetic activity [33].

### Heart rate variability in sleep disorder

Sleeping is a complex physiological process. The transition from the waking state to the NREM sleep is associated with a gradual increase in the predominance of the parasympathetic system over the sympathetic system (increase in HF and decrease in LF), and the process is reverse during the transition from the NREM sleep to the REM sleep. In addition, REM episodes at the end of the night result in an increased sympathetic activity compared to REM episodes at the beginning of the night [34].

Insomnia is the most common sleep disorder and, like depression, constitutes an independent risk factor for

mniejszy współczynnik LF/HF). Autorzy zaznaczyli, że nie było istotnych różnic w HRV pomiędzy pacjentami przyjmującymi odmienne leki [31].

Henry i wsp. zbadali 23 pacjentów hospitalizowanych w fazie maniakalnej, spośród których tylko jedna osoba nie przyjmowała żadnych leków, a pozostałe były leczone typowo w monoterapii lekiem normotymicznym lub przeciwpsychotycznym, albo połączeniem leków z obu tych grup. Badanie wykazało znacznie obniżoną aktywność układu przywspółczulnego, co miało odzwierciedlenie w obniżonych: HF, RMSSD, pNN50, a znacznie wyższym niż w grupie kontrolnej współczynnikiem LF/HF. Pogorszenie parametrów HRV korelowało dodatnio z ciężkością nasilenia manii, które było oceniane skalą YMRS (*Young Mania Rating Scale*). Stosowane leki nie miały większego wpływu na HRV, z wyjątkiem litu przyjmowanego przez 7 osób. Stwierdzono u nich obniżony współczynnik LF/HF w porównaniu z pacjentami nieprzyjmującymi tego leku [32].

Potwierdzeniem powyższych wyników było badanie Moona i wsp., w którym porównywano HRV w schizofrenii, zaburzeniu afektywnym dwubiegunowym, PTSD i MDD. Autorzy nie podali jednak, w jakiej fazie choroby byli oceniani pacjenci z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym. Zawarli tylko informacje, że wszyscy przyjmowali leki normotymiczne w monoterapii lub z dołączonym lekiem przeciwpsychotycznym. W porównaniu z grupą kontrolną, chorzy na BPD mieli znacznie zmniejszone SDNN, RMSSD, TP, LF i HF. Dodatkowo, spośród badanych grup pacjentów największe redukcje HRV były w tej właśnie grupie [26].

Różnice HRV pomiędzy osobami chorującymi na BPD i nawracające poważne zaburzenie depresyjne (*major depressive disorder* – MDD) zostały zbadane przez Changa i wsp. W badaniu wzięło udział 116 nieleczonych pacjentów z BPD i 591 nieleczonych pacjentów z MDD. Obie grupy pacjentów miały znacznie mniejsze parametry HRV niż grupa kontrolna, jednak pacjenci chorujący na BPD, w porównaniu z pacjentami z MDD, mieli znacznie obniżoną całkowitą zmienność rytmu serca – obniżone składowe LF i HF oraz wyższy współczynnik LF/HF wskazujący na zwiększoną aktywność współczulną [33].

### Zmienność rytmu serca w zaburzeniach snu

Sen jest złożonym procesem fizjologicznym. Przejście ze stanu czuwania do snu NREM (*non-rapid eye movement*) wiąże się ze stopniowym zwiększaniem przewagi aktywności układu przywspółczulnego nad współczulnym (wzrost składowej HF i spadek LF), odwrotnie jest natomiast w trakcie przejścia ze snu NREM do snu REM (*rapid eye movement*). Dodatkowo epizody snu REM na końcu nocy, w porównaniu z epizodami snu REM z początku nocy, charakteryzują się zwiększoną aktywnością współczulną [34].

Bezsenność jest najczęstszym zaburzeniem snu, podobnie jak depresja jest to niezależny czynnik ryzyka

cardiovascular diseases [35]. The first HRV study in insomnia in a group of 12 patients was conducted by Bonnet [36]. Heart rate was measured for 36 hours. Compared to the control group of healthy subjects, patients with insomnia had a significantly higher activity of the sympathetic system (the LF component) and a lower activity of the parasympathetic system (the HF component) in all stages of sleep and in the waking state.

A comparison of HRV in insomnia coexisting with depression (52 patients) and without depression (47 patients) was performed by Yang [35]. Persons from both groups were somatically healthy and were not treated pharmacologically. The study showed that both groups had lower HRV parameters related to the activity of the parasympathetic system (RMSSD, pNN50, HF). In addition, HRV changes were correlated with insomnia intensity, but not with the results of depression intensity scales (Beck Depression Inventory and Hamilton Rating Scale for Depression).

Obstructive sleep apnoea (OSA) occurs in 7–13% of the middle-aged population, leads to hypoxia and hypercapnia, and results in daytime sleepiness and changes of cognitive functions. The autonomic consequences are mainly reflected by the higher activity of the sympathetic system and the inhibited activity of the parasympathetic system. During apnoea, a decrease in sympathetic activity inhibition results in an increase in blood pressure and changes of the heartbeat. The sympathetic activity is highest at the end of the apnoea episode when hypoxia and hypercapnia increase. HRV analysis during the day and at night in patients with severe sleep apnoea showed an increased sympathetic activity, which is reflected in an increased LF component and LF/HF ratio, and a decreased HF component [34]. The topic of sleep apnoea is important in so far as the available data indicate its frequent occurrence in patients with schizophrenia (15–48% of subjects), bipolar disorder (21–43%) and recurrent major depressive disorder (11–18%) [37].

Continuous positive airway pressure (CPAP) therapy, which is currently the most common form of sleep apnoea treatment, improves the autonomic balance after the first night of effective treatment. Kufoy *et al.* demonstrated this by determining HRV during the night in 39 cardiovascularly healthy patients before and after CPAP was applied. All patients had severe OSA. HRV analysis in the time domain showed SDNN reduction (decrease in sympathetic activity) after CPAP application, which was particularly visible during the NREM sleep [38].

The positive effects of a long-term CPAP treatment were confirmed by Palma *et al.* in a study in 30 patients with moderate or severe sleep apnoea. After 2 years of treatment, a decrease in LF and LF/HF ratio, and an increase in HF during sleep were observed [39].

chorób sercowo-naczyniowych [35]. Pierwsze badania HRV w bezsenności w grupie 12 pacjentów przeprowadził Bonnet [36]. Rejestracja czynność serca trwała 36 h. W porównaniu z grupą kontrolną osób zdrowych, pacjenci chorzy na bezsenność mieli wyraźnie wyższą aktywność układu współczulnego (składowa LF), a niższą przywspółczulnego (składowa HF) we wszystkich stadiach snu, jak również w czasie czuwania.

Porównanie HRV w bezsenności współwystępującej z depresją (52 osoby) i bez depresji (47 osób) przeprowadził Yang [35]. Osoby z obu grup były zdrowe somatycznie, nie leczono ich farmakologicznie. Badanie wykazało, że obie grupy miały niższe wskaźniki HRV związane z aktywnością układu przywspółczulnego (RMSSD, pNN50, HF). Dodatkowo zmiany w HRV były skorelowane z nasileniem bezsenności, ale nie z wynikami skal oceniających nasilenie depresji (inwentarz Becka i skala Hamiltona).

Obturacyjny bezdech senny (OBS) występuje u 7–13% społeczeństwa w średnim wieku, prowadzi do hipoksji i hiperkapnii, a także skutkuje sennością w ciągu dnia i zmianami funkcji poznawczych. Konsekwencje autonomiczne widoczne są w przewadze aktywności układu współczulnego, a osłabieniu przywspółczulnego. Podczas bezdechów spadek hamowania aktywności współczulnej skutkuje wzrostem ciśnienia tętniczego krwi i zmianami rytmu serca. Aktywność współczulna najwyższa jest pod koniec epizodu bezdechu, kiedy narasta hipoksja i hiperkapnia. Analiza HRV w ciągu dnia, jak i w nocy, u pacjentów z ciężką postacią bezdechu, wykazała zwiększoną aktywność współczulną, co odzwierciedla się w zwiększonej składowej LF i współczynniku LF/HF oraz zmniejszonej komponentie HF [34]. Temat bezdechu sennego jest o tyle ważny, że dostępne dane wskazują jego częste występowanie u chorych na schizofrenię (15–48% badanych), zaburzenie afektywne dwubiegunowe (21–43%) i zaburzenie depresyjne nawracające (11–18%) [37].

Terapia dodatnim ciśnieniem oddechowym (*continuous positive airway pressure* – CPAP), stanowiąca obecnie najczęstszą formę leczenia bezdechu sennego, poprawia równowagę autonomiczną już po pierwszej nocy skutecznego leczenia. Wykazali to Kufoy i wsp., oznaczając HRV w trakcie nocy u 39 zdrowych kardiologicznie pacjentów przed i po zastosowaniu CPAP. Wszyscy pacjenci mieli ciężką postać OBS. Analiza HRV w domenie czasu wykazała redukcję SDNN (zmniejszenie aktywności współczulnej) po zastosowaniu CPAP, co było szczególnie widoczne w czasie snu NREM [38].

pozytywne efekty długotrwałej terapii CPAP potwierdzili Palma i wsp. w badaniu z udziałem 30 pacjentów z bezdechem sennym średniego lub ciężkiego stopnia. Po 2 latach terapii zauważono obniżenie LF i współczynnika LF/HF oraz wzrost komponenty HF w czasie snu [39].

**Table 2.** Summary of results of HRV studies in selected mental disorders

**Tabela 2.** Podsumowanie wyników badań nad HRV w wybranych zaburzeniach psychicznych

Disorder/Zaburzenie		HF	LF	LF/HF	TP	RMSDD	SDNN	pNN50
Schizophrenia/Schizofrenia		↓	bz	↑	↓	↓	bz	
Recurrent depressive disorder/ Zaburzenie depresyjne nawracające		↓	↓	↑	↓	↓	↓	
Bipolar affective disorder/ Choroba afektywna dwubiegunowa	euthymia/eutymia	↑		↓	↓			
	mania/mania	↓	↑	↑	↓	↓		↓
	depression/depresja	↓	↓	↑	↓			
GAD, generalized anxiety disorder/ Uogólnione zaburzenie lękowe		bz	bz	bz	bz	↓	↓	
PD, panic disorder/ Lęk paniczny		↓	↑/↓		↓			
PTSD, posttraumatic stress disorder/ Zespół stresu pourazowego		↓	↑					
SAD, social anxiety disorder/ Lęk społeczny		↓	↓			↓	↓	
OCD, obsessive-compulsive disorder/ Zaburzenie obsesyjno-kompulsyjne		bz	bz	bz				
Insomnia/ Bezsenność		↓	↑					

bz – unchanged/bez zmian; ↑ – increase/zwiększenie; ↓ – decrease/zmniejszenie; TP – total power/całkowita moc widma; HF – high frequency/składowa widma wysokich częstotliwości; LF – low frequency/składowa widma niskich częstotliwości; LF/HF – proportion of the LF component to the HF component/stosunek składowej widma niskich częstotliwości do składowej widma wysokich częstotliwości; SDNN – standard deviation of normal-to-normal RR intervals/odchylenie standardowe od średniej wartości wszystkich odstępów RR; RMSDD – root mean square of successive RR intervals/ pierwiastek kwadratowy ze średniej sumy kwadratów różnic między kolejnymi odstępami RR; pNN50 – proportion of successive NN intervals that differ by more than 50 ms/odsetek kolejnych odstępów NN różniących się od odstępu poprzedzającego o ponad 50 ms

## SUMMARY

The aim of the paper was to draw the attention of physicians to the possibilities of evaluation of the autonomic nervous system functions in selected mental disorders. ECG-based heart rate variability analysis is a non-invasive and, in addition, reliable and technically easy test. It assesses the activity of both the sympathetic and the parasympathetic parts of the autonomic nervous system. People with mental disorders are more likely than people mentally healthy to develop cardiovascular diseases and have a decreased HRV, especially its components dependent on the parasympathetic activity. Psychiatrists should remember that among the antipsychotics, the influence of clozapine is the least beneficial for the heart, and amisulpride and risperidone seem to be safest. It is also necessary to use the lowest possible effective dose as HRV parameters decrease with the increase of a drug dose. In depression and anxiety disorders, there is also a decrease in HRV parameters along with a decrease in the parasympathetic activity. In patients with diagnosed anxiety disorders, HRV does not differ significantly from healthy subjects. It does only in patients with obsessive-compulsive disorders. The issue of HRV in generalised anxiety disorder is not fully resolved. However, most studies indicate a reduced activity of the parasympathetic part of the autonomic nervous system in

## PODSUMOWANIE

Celem artykułu było zwrócenie uwagi lekarzy na możliwości oceny czynności autonomicznego układu nerwowego w wybranych zaburzeniach psychicznych. Analiza zmienności rytmu serca oparta na badaniu EKG jest nieinwazyjnym, a w dodatku wiarygodnym i technicznie łatwym do wykonania badaniem. Ocenia ono aktywność zarówno części współczulnej, jak i przywspółczulnej układu autonomicznego. Osoby z zaburzeniami psychicznymi częściej niż osoby zdrowe psychicznie zapadają na choroby sercowo-naczyniowe oraz mają zmniejszoną HRV, szczególnie jej składowe zależne od aktywności przywspółczulnej. Dla lekarza psychiatry to ważne, aby pamiętać, że spośród leków przeciwpsychotycznych najmniej korzystny dla serca jest wpływ klozapiny, a najbezpieczniejsze wydaje się leczenie amisulprydem i risperidonem. Konieczne jest również stosowanie jak najmniejszej skutecznej dawki, gdyż parametry HRV ulegają zmniejszeniu wraz ze zwiększaniem dawki leku. W zaburzeniach depresyjnych i lękowych również występuje obniżenie parametrów HRV, z zaznaczeniem zmniejszenia aktywności przywspółczulnej. U osób z rozpoznaniem zaburzeń lękowych HRV nie różni się istotnie od osób zdrowych, jedynie u pacjentów z zaburzeniami obsesyjno-kompulsyjnymi. Nie do końca wyjaśniona pozostaje kwestia HRV w zaburzeniu lękowym uogólnionym, jednak większość badań wskazuje na zmniejszoną aktywność części przywspółczulnej układu autonomicznego



patients with this diagnosis. Drugs used in depression and anxiety disorders have different cardiovascular safety profiles. The influence of tricyclic antidepressants is least beneficial. Venlafaxine and mirtazapine also reduce HRV, while SSRIs, including paroxetine, which has the biggest cholinolytic effect in this group, appear to be safe.

Few studies on HRV in patients with bipolar disorder have been reported, but the results of available studies which compare HRV in different mental disorders indicate the highest decrease in HRV in patients with this disorder. Insomnia, which often occurs with mental disorders, is also reflected by the predominance of the activity of the sympathetic part over the parasympathetic part.

## CONCLUSIONS

The presented data indicate that HRV analysis can be widely used in psychiatry as a biological marker of autonomic hyperarousal and for evaluation of cardiovascular safety of drugs.

It is a safe and cheap test which can be repeated, e.g. during the periods of varying disease severity or when another treatment is applied.

u osób z tym rozpoznaniem. Leki stosowane w zaburzeniach depresyjnych i lękowych mają różny profil bezpieczeństwa kardiologicznego. Najmniej korzystne jest działanie trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych. Wenlafaksyna i mirtazapina również obniżają HRV, natomiast leki z grupy SSRI, w tym także paroksetyna mająca największe w tej grupie działanie cholinolityczne, wydają się bezpieczne.

Na temat HRV u pacjentów z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym napisano niewiele prac, choć wyniki dostępnych badań porównujących HRV w różnych zaburzeniach psychicznych wskazują największe zmniejszenie HRV właśnie u pacjentów z tym zaburzeniem. Bezsenność, która często towarzyszy zaburzeniom psychicznym, także wyraża się w przewodze aktywności części współczulnej nad przywspółczulną.

## WNIOSKI

Przedstawione dane wskazują, że badanie HRV może mieć powszechne zastosowanie w psychiatrii jako biologiczny marker wzbudzenia autonomicznego (*hyperarousal*) oraz do oceny bezpieczeństwa kardiologicznego leków.

Jest to badanie bezpieczne, tanie i możliwe do wielokrotnego powtórzenia, np. w okresach różnego nasilenia choroby lub pod wpływem innego leczenia.

---

### Conflict of interest/Konflikt interesu

Absent./Nie występuje.

### Financial support/Finansowanie

Absent./Nie występuje.

### References/Piśmiennictwo

1. Taralov ZZ, Terziyski KV, Kostianev SS. Heart Rate Variability as a Method for Assessment of the Autonomic Nervous System and the Adaptations to Different Physiological and Pathological Conditions. *Folia Med (Plovdiv)* 2015; 57: 173-180. DOI: 10.1515/folmed-2015-0036.
2. Florea VG, Cohn JN. The autonomic nervous system and heart failure. *Circ Res* 2014; 114: 1815-1826. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.114.302589.
3. 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. *Eur Heart J* 1996; 17: 354-381.
4. Niskanen JP, Tarvainen MP, Ranta-Aho PO, Karjalainen PA. Software for advanced HRV analysis. *Comput Methods Programs Biomed* 2004; 76: 73-81.
5. Dong JG. The role of heart rate variability in sports physiology. *Exp Ther Med* 2016; 11: 1531-1536. Epub 2016 Feb 23.
6. Birkhofer A, Geissendoerfer J, Alger P, Mueller A, Rentrop M, Strubel T, Leucht S, Förstl H, Bär KJ, Schmidt G. The deceleration capacity – a new measure of heart rate variability evaluated in patients with schizophrenia and antipsychotic treatment. *Eur Psychiatry* 2013; 28: 81-86. DOI: 10.1016/j.eurpsy.2011.06.010. Epub 2011 Sep 14.
7. Chang JS, Yoo CS, Yi SH, Hong KH, Oh HS, Hwang JY, Kim SG, Ahn YM, Kim YS. Differential pattern of heart rate variability in patients with schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2009; 33: 991-995. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2009.05.004. Epub 2009 May 7.

8. Hempel RJ, Tulen JH, van Beveren NJ, Röder CH, Hengeveld MW. Cardiovascular variability during treatment with haloperidol, olanzapine or risperidone in recent-onset schizophrenia. *J Psychopharmacol* 2009; 23: 697-707. DOI: 10.1177/0269881108091254. Epub 2008 Jun 18.
9. Agelink MW, Majewski T, Wurthmann C, Lukas K, Ullrich H, Linka T, Klieser E. Effects of newer atypical antipsychotics on autonomic neurocardiac function: a comparison between amisulpride, olanzapine, sertindole, and clozapine. *J Clin Psychopharmacol* 2001; 21: 8-13.
10. Cohen H, Loewenthal U, Matar M, Kotler M. Association of autonomic dysfunction and clozapine. Heart rate variability and risk for sudden death in patients with schizophrenia on long-term psychotropic medication. *Br J Psychiatry* 2001; 179: 167-171.
11. Wang YC, Yang CC, Bai YM, Kuo TB. Heart rate variability in schizophrenic patients switched from typical antipsychotic agents to amisulpride and olanzapine. 3-month follow-up. *Neuropsychobiology* 2008; 57: 200-205. DOI: 10.1159/000149818. Epub 2008 Aug 5.
12. Mueck-Weymann M, Reclin T, Ehrengut F, Rauh R, Acker J, Dittmann RW, Czekalla J, Joraschky P, Musselman D. Effects of olanzapine and clozapine upon pulse rate variability. *Depress Anxiety* 2002; 16: 93-99.
13. Chang JS, Yoo CS, Yi SH, Hong KH, Lee YS, Oh HS, Jung DC, Kim YS, Ahn YM. Changes in heart rate dynamics of patients with schizophrenia treated with risperidone. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2010; 34: 924-929. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2010.04.017. Epub 2010 Apr 25.
14. Iwamoto Y, Kawanishi C, Kishida I, Furuno T, Fujibayashi M, Ishii C, Ishii N, Moritani T, Taguri M, Hirayasu Y. Dose-dependent effect of antipsychotic drugs on autonomic nervous system activity in schizophrenia. *BMC Psychiatry* 2012; 12: 199. DOI: 10.1186/1471-244X-12-199.
15. Kemp AH, Quintana DS, Felmingham KL, Matthews S, Jelinek HF. Depression, comorbid anxiety disorders, and heart rate variability in physically healthy, unmedicated patients: implications for cardiovascular risk. *PLoS One* 2012; 7: e30777. DOI: 10.1371/journal.pone.0030777. Epub 2012 Feb 15.
16. Yeh TC, Kao LC, Tzeng NS, Kuo TB, Huang SY, Chang CC, Chang HA. Heart rate variability in major depressive disorder and after antidepressant treatment with agomelatine and paroxetine: Findings from the Taiwan Study of Depression and Anxiety (TAISDA). *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2016; 64: 60-67. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2015.07.007. Epub 2015 Jul 26.
17. Licht CM, de Geus EJ, Zitman FG, Hoogendijk WJ, van Dyck R, Penninx BW. Association between major depressive disorder and heart rate variability in the Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA). *Arch Gen Psychiatry* 2008; 65: 1358-1367. DOI: 10.1001/archpsyc.65.12.1358.
18. 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: 1067-1074. DOI: 10.1016/j.biopsych.2009.12.012. Epub 2010 Feb 6.
19. Udupa K, Thirthalli J, Sathyaprabha TN, Kishore KR, Raju TR, Gangadhar BN. Differential actions of antidepressant treatments on cardiac autonomic alterations in depression: A prospective comparison. *Asian J Psychiatr* 2011; 4: 100-106. DOI: 10.1016/j.ajp.2011.02.006. Epub 2011 May 8.
20. Terhardt J, Lederbogen F, Feuerhack A, Hamann-Weber B, Gilles M, Schilling C, Lecei O, Deuschle M. Heart rate variability during antidepressant treatment with venlafaxine and mirtazapine. *Clin Neuropharmacol* 2013; 36: 198-202. DOI: 10.1097/WNF.0b013e3182a76fbb.
21. Chalmers JA, Quintana DS, Abbott MJ, Kemp AH. Anxiety Disorders are Associated with Reduced Heart Rate Variability: A Meta-Analysis. *Front Psychiatry* 2014; 5: 80. DOI: 10.3389/fpsy.2014.00080. eCollection 2014.
22. Licht CM, de Geus EJ, van Dyck R, Penninx BW. Association between anxiety disorders and heart rate variability in The Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA). *Psychosom Med* 2009; 71: 508-518. DOI: 10.1097/PSY.0b013e3181a292a6. Epub 2009 May 4.
23. Chang HA, Chang CC, Tzeng NS, Kuo TB, Lu RB, Huang SY. Decreased cardiac vagal control in drug-naive patients with panic disorder: a case-control study in Taiwan. *Asia Pac Psychiatry* 2013; 5: 80-89. DOI: 10.1111/appy.12032. Epub 2013 Feb 27.
24. Cohen H, Benjamin J, Geva AB, Matar MA, Kaplan Z, Kotler M. Autonomic dysregulation in panic disorder and in post-traumatic stress disorder: application of power spectrum analysis of heart rate variability at rest and in response to recollection of trauma or panic attacks. *Psychiatry Res* 2000; 96: 1-13.
25. Slaap BR, Nielen MM, Boshuisen ML, van Roon AM, den Boer JA. Five-minute recordings of heart rate variability in obsessive-compulsive disorder, panic disorder and healthy volunteers. *J Affect Disord* 2004; 78: 141-148.
26. Moon E, Lee SH, Kim DH, Hwang B. Comparative Study of Heart Rate Variability in Patients with Schizophrenia, Bipolar Disorder, Post-traumatic Stress Disorder, or Major Depressive Disorder. *Clin Psychopharmacol Neurosci* 2013; 11: 137-143. DOI: 10.9758/cpn.2013.11.3.137. Epub 2013 Dec 24.
27. Thayer JF, Friedman BH, Borkovec TD. Autonomic characteristics of generalized anxiety disorder and worry. *Biol Psychiatr* 1996; 39: 255-266.
28. Kim K, Lee S, Kim JH. Diminished autonomic neurocardiac function in patients with generalized anxiety disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2016; 12: 3111-3118. eCollection 2016.
29. Pittig A, Arch JJ, Lam CW, Craske MG. Heart rate and heart rate variability in panic, social anxiety, obsessive-compulsive, and generalized anxiety disorders at baseline and in response to relaxation and hyperventilation. *Int J Psychophysiol* 2013; 87: 19-27. DOI: 10.1016/j.ijpsycho.2012.10.012. Epub 2012 Oct 27.
30. Alvares GA, Quintana DS, Kemp AH, Van Zwieten A, Balleine BW, Hickie IB, Guastella AJ. Reduced heart rate variability in social anxiety disorder: associations with gender and symptom severity. *PLoS One* 2013; 8: e70468. DOI: 10.1371/journal.pone.0070468. Print 2013.

31. Cohen H, Kaplan Z, Kotler M, Mittelman I, Osher Y, Bersudsky Y. Impaired heart rate variability in euthymic bipolar patients. *Bipolar Disord* 2003; 5: 138-143.
32. Henry BL, Minassian A, Paulus MP, Geyer MA, Perry W. Heart rate variability in bipolar mania and schizophrenia. *J Psychiatr Res* 2010; 44: 168-176. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2009.07.011. Epub 2009 Aug 22.
33. Chang HA, Chang CC, Kuo TB, Huang SY. Distinguishing bipolar II depression from unipolar major depressive disorder: Differences in heart rate variability. *World J Biol Psychiatry* 2015; 16: 351-360. DOI: 10.3109/15622975.2015.1017606. Epub 2015 Mar 24.
34. Tobaldini E, Nobili L, Strada S, Casali KR, Braghiroli A, Montano N. Heart rate variability in normal and pathological sleep. *Front Physiol* 2013; 4: 294. DOI: 10.3389/fphys.2013.00294. Review.
35. Yang AC, Tsai SJ, Yang CH, Kuo CH, Chen TJ, Hong CJ. Reduced physiologic complexity is associated with poor sleep in patients with major depression and primary insomnia. *J Affect Disord* 2011; 131: 179-185. DOI: 10.1016/j.jad.2010.11.030. Epub 2010 Dec 31.
36. Bonnet MH, Arand DL. Heart rate variability in insomniacs and matched normal sleepers. *Psychosom Med* 1998; 60: 610-615.
37. Szaulińska K, Plywaczewski R, Sikorska O, Holka-Pokorska J, Wierzbicka A, Wichniak A, Śliwiński P. Obstructive sleep apnea in severe mental disorders. *Psychiatr Pol* 2015; 49: 883-895. DOI: 10.12740/PP/32566.
38. Kufoya E, Palma JA, Lopez J, Alegre M, Urrestarazu E, Artieda J, Iriarte J. Changes in the heart rate variability in patients with obstructive sleep apnea and its response to acute CPAP treatment. *PLoS One* 2012; 7: e33769. DOI: 10.1371/journal.pone.0033769. Epub 2012 Mar 16.
39. Palma JA, Iriarte J, Fernandez S, Alegre, Valencia M, Artieda J, Urrestarazu E. Long-term continuous positive airway pressure therapy improves cardiac autonomic tone during sleep in patients with obstructive sleep apnea. *Clin Auton Res* 2015; 25: 225-232. DOI: 10.1007/s10286-015-0297-7. Epub 2015 May 23.