Estimación del retardo del intervalo QT ante cambios en la frecuencia cardíaca inducidos por actividades deportivas

S. Romagnoli [1], A. Sbrollini [2], L. Burattini [2], J.P. Martínez [1,3], P. Laguna [1,3]

[1] I3A, Universidad de Zaragoza, Zaragoza, España, {sromagnoli, jpmart, laguna}@unizar.es

[2] Università Politecnica delle Marche, Ancona, Italia, {a.sbrollini, l.burattini}@univpm.it

[3] CIBER de Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina (CIBER-BBN), España

Resumen

Una elevada heterogeneidad en la repolarización ventricular puede predisponer a arritmias ventriculares, que están fuertemente asociadas con la muerte súbita cardíaca. Durante el ejercicio, esta heterogeneidad puede exacerbarse por cambios en la frecuencia cardíaca (FC). Un marcador de riesgo arrítmico es el retardo con el cual el intervalo QT se adapta a cambios rápidos en la FC. El objetivo del estudio es estimar y caracterizar el retardo en la adaptación del QT a variaciones de la FC para una población sana y deportista con ECGs de una única derivación adquiridos por sensores vestibles durante entrenamientos reales. Este retardo se midió a través de un estimador Laplaciano, calculando el retardo entre la serie QT real y una serie QT sin memoria estimada a partir de los intervalos RR. La serie QT estimada se obtuvo ajustando un modelo de regresión logarítmica a los pares QT y RR en ventanas consideradas estacionarias. El retardo del QT se estimó por separado en zonas de aceleración y de desaceleración de la FC, $(\hat{\tau}_a)$ y $(\hat{\tau}_d)$ respectivamente. Los resultados muestran que el tiempo de adaptación del QT en la fase de recuperación $\hat{\tau}_d$ es mayor que en la fase de ejercicio, especialmente cuando los atletas han superado su FC máxima teórica $14{,}5[2{,}4; 28{,}0]s$ o han practicado deportes aeróbicos $9{,}9[5{,}8; 24{,}9]s$. Por tanto, el retardo entre el QT y el RR medido durante el ejercicio podría utilizarse como un biomarcador del aumento de la dispersión de la repolarización ventricular durante el ejercicio, y su riesgo arrítmico asociado.

1. Introducción

La muerte súbita cardíaca (MSC) es la principal causa de muerte entre los deportistas. El ejercicio físico intenso parece aumentar el riesgo de arritmias fatales en personas con anomalías cardíacas subyacentes no diagnosticadas [1]. Una elevada heterogeneidad de la repolarización en el miocardio ventricular puede generar arritmias ventriculares que están fuertemente asociadas a MSC [2]. Durante el ejercicio físico, la dispersión de la repolarización ventricular puede aumentar en respuesta a cambios abruptos en la frecuencia cardíaca (FC). Este fenómeno es debido a como distintas células ventriculares se adaptan diferentemente a cambios en la FC [3].

La prevención representa un papel importante para reducir la MSC en el deporte. Existe una gran variedad de biomarcadores electrocardiográficos no invasivos para la estratificación del riesgo arrítmico. Uno de ellos es el tiempo que tarda el intervalo QT en acomodarse a los cambios de FC y representa la dispersión de la repolarización ventricular [4]. El intervalo QT es la diferencia temporal entre el principio del complejo QRS y el fin de la onda T. El intervalo QT representa la duración total de la despolarización y repolarización de los ventrículos. La FC se puede estimar desde los intervalos RR que representan el intervalo de tiempo entre los picos R de dos latidos consecutivos.

La relación entre el intervalo QT y el RR se ha modelado con una transformación no linear, que representa la relación estacionaria entre intervalos QT y RR, seguida de un sistema linear de primer orden que representa la memoria del sistema (Figura 1) [4]. El retardo de la serie QT en adaptarse a cambios en la serie de FC puede estimarse como el retardo de tiempo entre la serie QT observada y una serie QT sin memoria estimada a partir de la FC. Esta última se obtiene de la FC a través de un modelo de la dependencia estacionaria entre QT y RR, específico para cada paciente. Este método ha sido evaluado clínicamente en pruebas de esfuerzo de pacientes con sospecha de enfermedad cardiovascular, centrándose en el ECG estándar adquirido en el entorno clínico durante la prueba de esfuerzo [4]. Además, la estimación del retardo QT también se ha validado en experimentos simulados controlados [5].

El presente trabajo tiene el objetivo de medir y caracterizar el retardo del intervalo QT en la adaptación a cambios de la FC en ECGs de una sola derivación adquiridos durante el entrenamiento en un escenario de la vida real, y evaluar su potencial para estimar el tiempo de adaptación del QT tanto durante el ejercicio como durante los períodos de recuperación del deporte. Esto permitirá estimar el biomarcador a partir de un ECG derivado de sensores vestibles durante la práctica deportiva, permitiendo la monitorización cardíaca continua de los deportistas.

2. Material

Los ECGs analizados en este trabajo forman parte de dos bases de datos [6, 7]. Los registros cardiorespiratorios contenidos en las bases de datos se adquirieron a través del sensor portátil BioHarness 3.0 de Zephyr durante sesiones de entrenamiento de diferentes deportes. Los registros contienen un ECG de una única derivación muestreado a 250 Hz. Todos los registros son continuos, adquiridos en condiciones reales sin control sobre el campo de entrenamiento. El protocolo

ISBN: 978-84-09-67332-2

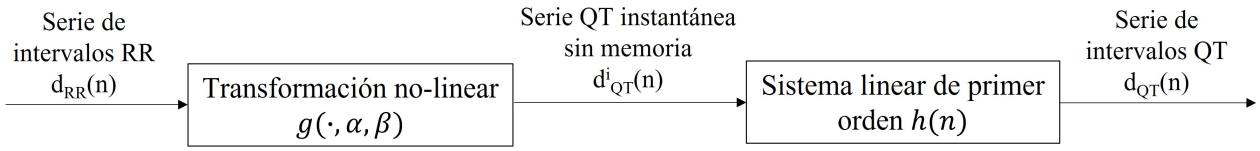

Figura 1: Relación entre cambios en los intervalos RR y cambios en los intervalos QT.

de adquisición incluye tres fases: reposo previo al ejercicio, ejercicio y reposo post-ejercicio. De los 148 registros cardiorespiratorios disponibles se analizan únicamente los 112 que contienen la señal ECG y pertenecen a sujetos sanos.

3. Métodos

Los ECGs fueron delineados mediante un algoritmo basado en la transformada wavelet [8]. Los registros ECG grabados por dispositivos portátiles tienen una gran disparidad en los rangos dinámicos de amplitud entre los distintos deportes. Este aspecto no estaba originalmente contemplado en el diseño del delineador. Para eludir esa limitación, cada ECG fue segmentado en ventanas de 1 minuto y amplificado para tener un rango de amplitud intercuartil de 1 mV. Se inspeccionaron visualmente las anotaciones de las ondas del ECG, y en áreas con una gran cantidad de falsos negativos en la detección de ondas, las ventanas de ECG fueron nuevamente analizadas excluyendo las porciones de la señal con artefactos representados por picos de alta amplitud. La nueva delineación fue utilizada en los pasos siguientes.

Para determinar la calidad del ECG y descartar del análisis aquellas zonas de la señal altamente contaminadas por artefactos (ruido de alta frecuencia, principalmente debido a la actividad muscular, y ruido de baja frecuencia debido a la desviación de la línea de base), se estimaron una relación señal/ruido (SNR) de alta frecuencia ($\mathrm{SNR_{AF}}$) y una SNR de baja frecuencia ($\mathrm{SNR_{BF}}$). $\mathrm{SNR_{AF}}$ y $\mathrm{SNR_{BF}}$ siguiendo la metodologías reportadas en [9]. Para cada ventana de ECG, se calculó el valor mediano de $\mathrm{SNR_{AF}}$ ($\mathrm{SNR^{\mathit{m}}_{AF}}$) y $\mathrm{SNR_{BF}}$ ($\mathrm{SNR^{\mathit{m}}_{BF}}$). Si $\mathrm{SNR^{\mathit{m}}_{AF}} > 40$ y $\mathrm{SNR^{\mathit{m}}_{BF}} > 3$, la ventana de ECG se considera de calidad suficiente para ser analizada. Si el porcentaje de ventanas etiquetadas como de calidad suficiente es $> 65\,\%$, se considera el registro ECG apto para el cálculo de las series RR y QT. En caso contrario, se descarta el registro entero.

La serie de intervalos RR, $d_{\mathrm{RR}}(k)$, fue calculada sobre cada k-ésimo complejo QRS como la diferencia temporal entre la localización del k-ésimo pico R, $n_r(k)$, y el del pico R precedente, $n_r(k-1)$. La serie de intervalos QT $d_{\mathrm{QT}}(k)$ fue calculada en el k-ésimo complejo QRS como la diferencia entre la fin de la onda T, $n_{T_e}(k)$, y el principio del complejo QRS, $n_{QRS_o}(k)$. A continuación, las series $d_{\mathrm{RR}}(k)$ y $d_{\mathrm{QT}}(k)$ fueron interpoladas linealmente. Los valores atípicos de las series $d_{\mathrm{RR}}(k)$ y $d_{\mathrm{QT}}(k)$, identificados como aquellos que se desvían más de ±10 % o ±5 %, respectivamente, de la mediana móvil calculada sobre 40 latidos en cada serie, se reemplazan con el valor mediano correspondiente. Las series se interpolaron a 4 Hz con interpolación cúbica de Hermite para tener series muestreadas uniformemente, $d_{\mathrm{RR}}(n)$ y $d_{\mathrm{QT}}(n)$ [4].

Los pasos específicos necesarios para estimar el retardo temporal de la serie QT en respuesta a cambios abruptos en la serie RR se describen en las siguientes secciones.

3.1. Estimación de la serie QT sin memoria, función de la FC

La serie de intervalos QT sin memoria, $d^{i}_{\mathrm{QT}}(n)$ se estimó como paso intermedio para estimar el retardo de la serie $d_{\mathrm{QT}}(n)$ en seguir los cambios producidos en la serie $d_{\mathrm{RR}}(n)$. La serie $d^{i}_{\mathrm{QT}}(n)$ contiene los valores QT que corresponderían a cada valor de $d_{\mathrm{RR}}(n)$ si la FC en ese punto hubiera ya convergido a su valor estacionario. Para calcular $d^{i}_{\mathrm{QT}}(n)$ se utiliza un modelo de regresión logarítmica:

$$d^{i}_{\mathrm{QT}}(n) = \beta + \alpha \ln\left(d_{\mathrm{RR}}(n)\right). \tag{1}$$

Los parámetros α y β del modelo se estimaron utilizando la minimización de mínimos cuadrados en ventanas de 30 segundos y estacionarias en valores de $d_{\mathrm{RR}}(n)$ y $d_{\mathrm{QT}}(n)$, representativas de la dependencia instantánea entre QT y RR del sujeto [4]. Se consideran estacionarias aquellas ventanas cuya relación entre la desviación estándar y la media del RR es menor de 0.05. Se tomaron seis ventanas estacionarias, aquellas donde la media de RR es la más cercana al valor máximo, mínimo y medio de $d_{\mathrm{RR}}(n)$ (dos ventanas para cada condición).

3.2. Identificación de episodios de aceleración y desaceleración de la frecuencia cardiaca

Los registros ECG durante el ejercicio generalmente incluyen episodios de aceleración y desaceleración de la FC que tienen un patrón en forma de rampa, representativos de ejercicio y recuperación respectivamente. Se diseñó un detector basado en GLRT (*Generalized Likelihood Ratio Test* por su sigla en ingles) para identificar estos episodios sobre las series de RR, caracterizados por una gran excursión de RR donde se pretende estimar el retardo entre QT y RR. Este detector es una adaptación del descrito en [10] para la detección de isquemia desde las variaciones del ángulo QRS, y en [11] para la detección de cambios en la posición corpórea desde el ECG.

3.3. Estimación del retardo en la adaptación del intervalo QT

El retardo de tiempo τ_j entre las series $d_{\mathrm{QT}}(n)$ y $d^{i}_{\mathrm{QT}}(n)$ durante los cambios j-ésimos de FC identificados sobre los registros de ECG se puede estimar con el estimador Laplaciano de máxima verosimilitud formulado y validado en [12]:

$$\tau_j = \arg\min_{\tau} \sum_{n=n_{j,o}}^{n_{j,e}} |d^i_{\mathrm{QT}}(n) - d_{\mathrm{QT}}(n+\tau)| \qquad (2)$$

con $n_{j,o}$ y $n_{j,e}$ la muestra de inicio y fin, respectivamente, del j-ésimo episodio de cambio de FC identificado con el detector *GLRT*. Cada registro ECG contiene un total de J_a aceleraciones, y J_d desaceleraciones, de FC, cada una con su correspondiente estimación de retardo $\hat{\tau}_{j,a}$, $j \in \{1, \cdots, J_a\}$, y $\hat{\tau}_{j,d}$, $j \in \{1, \cdots, J_d\}$. Así, se calcularon valores medianos que caracterizan cada sesión de entrenamiento, $\hat{\tau}^m_a = \underset{j}{\mathrm{med}}\{\hat{\tau}_{j,a}\}$, y $\hat{\tau}^m_d = \underset{j}{\mathrm{med}}\{\hat{\tau}_{j,d}\}$.

3.4. Estadística

Se analizó el retardo estimado $\hat{\tau}$ por separado en aceleración o desaceleración, según el sexo de los atletas, el tipo de deporte practicado y la FC máxima alcanzada durante el ejercicio. El tipo de deporte se define en función de la prevalencia de componentes aeróbicos (ciclismo, jogging, carrera de media distancia, carrera) o anaeróbicos (acrobacias aéreas, baloncesto, CrossFit, fitness, tenis). La FC máxima (FC_m) se clasifica como superior/inferior respecto a la FC máxima teórica (FC^T_m), definida para una edad de y años como $\mathrm{FC}^T_m = 220 - y$ (lpm). Los retardos estimados tanto para las aceleraciones τ_a como las desaceleraciones τ_d de la FC, se compararon con el test de Wilcoxon de sumas de rangos.

4. Resultados

Según el criterio de la SNR se consideran analizables 50 registros de ECG. Las señales se adquirieron en atletas sanos (hombre/mujer 42/8, edad 26 ± 8 años). Ningún sujeto tenía antecedentes de enfermedades cardiorrespiratorias ni estaba tomando medicamentos en el momento de la adquisición del ECG. Los atletas practican los siguientes deportes: ciclismo, jogging, carrera de media distancia, carrera, acrobacias aéreas, baloncesto, CrossFit, fitness, tenis.

La Tabla 1 presenta las distribuciones en los registros de los parámetros $\hat{\alpha}$ y $\hat{\beta}$, estimados en el modelado QT-RR, de cada registro y el error cuadrático medio mínimo de la estimación del QT a partir del RR, ϵ (ms), para estos parámetros.

La Tabla 2 presenta la distribución de τ^m_a y τ^m_d en la población total de atletas y categorizados por sexo, deporte practicado y FC_m alcanzada durante el ejercicio. Los valores de τ^m_a durante una actividad aeróbica son estadísticamente diferentes de los valores de τ^m_a durante una actividad anaeróbica ($p = 0{,}02$).

Tabla 1: Distribución de $\hat{\alpha}$, $\hat{\beta}$, $\epsilon(ms)$.

$\hat{\alpha}$	$\hat{\beta}$	$\epsilon(ms)$
0.14 [0.11;0.16]	0.39 [0.37;0.42]	11 [9;16]

Tabla 2: Distribución de τ^m_a y τ^m_d por subpoblaciones

	$\tau^m_a(s)$	$\tau^m_d(s)$
Todos registros	6.8 [2.1;15.0]	8.8 [5.3;16.9]
Mujer	7.5 [3.9;11.8]	8.5 [7.4;11.8]
Hombre	6.4 [2.1;17.4]	9.8 [2.2;18.3]
Aeróbico	10.8 [3.3;19.9]	9.9 [5.8;24.9]
Anaeróbico	4.1 [1.3;11.0]*	8.4 [4.3;12.6]
$\mathrm{FC}_m \leq \mathrm{FC}^T_m$	4.8 [1.5;11.1]	8.4 [5.4;11.6]
$\mathrm{FC}_m > \mathrm{FC}^T_m$	11.3 [5.4;17.3]	14.5 [2.4;28.0]

Aeróbico vs Anaeróbico $^*p < 0{,}05$

5. Discusión

El presente trabajo tiene como objetivo estimar y caracterizar el retardo de la adaptación del intervalo QT a las aceleraciones y desaceleraciones de la FC para una población de atletas sanos durante el entrenamiento.

Este análisis requiere el cálculo de las series de RR y QT a partir de ECGs adquiridos durante la práctica deportiva a través de dispositivos vestibles. La delineación del ECG se ve afectada muy negativamente por la gran cantidad de artefactos presentes en las señales registradas durante la práctica del deporte. Para mejorar la delineación del ECG y, en consecuencia, la calidad de la serie QT, se consideraron analizables solo los ECGs donde un mínimo del 65 % de la señal tenía valores aceptables de $\mathrm{SNR}_{\mathrm{AF}}$ y $\mathrm{SNR}_{\mathrm{BF}}$. Además, incluso si el ECG es aceptable según este criterio, la dinámica del intervalo QT no se estudió en ventanas donde $\mathrm{SNR}_{\mathrm{AF}}$ y $\mathrm{SNR}_{\mathrm{BF}}$ están por debajo del umbral. Por tanto, ha sido necesario reducir el número de ECGs analizados para garantizar un análisis fiable.

La relación entre la FC y el QT se ha modelado como parte de transformación logarítmica sin memoria, que representa la relación estacionaria de QT con RR, seguida de un sistema linear de primer orden que representa la memoria del sistema. En primer lugar, se ha estimado una serie de intervalos QT instantánea, sin memoria, en función de la FC, para así estimar el retardo de tiempo entre $d_{\mathrm{QT}}(n)$ y $d^i_{\mathrm{QT}}(n)$ que constituyen series con las mismas unidades y mismo rango de variación de amplitudes. Para estimar los parámetros del modelo de la relación de transformación entre QT y RR, se han considerado seis ventanas estacionarias que garantizan que la dependencia dominante entre RR y QT sea la parte de transformación, excluyendo la parte de retardos introducidos por el sistema linear de primer orden, favoreciendo una estimación adecuada de los parámetros del modelo. Sin embargo, la estacionariedad de esas ventanas no se puede garantizar durante entrenamientos espontáneos reales, además de los artefactos de movimiento concurrentes. Para resolver esta limitación, se puede recomendar a los atletas que obtengan un ECG complementario durante una prueba de esfuerzo clínica con mejores condiciones estacionarias para estimar los parámetros del modelo α y β. Esto es posible ya que el patrón de relación QT-RR exhibe estabilidad intrasujeto [13].

La estimación del retardo temporal en la población de atletas ha mostrado que $\hat{\tau}^m_a$ es en promedio menor que $\hat{\tau}^m_d$, lo que

es compatible con un incremento en la dispersión de la repolarización después de un aumento en la actividad simpática reportado en el ejercicio. Esto también es congruente con el hecho de que los atletas sean más vulnerables a eventos cardíacos adversos durante la recuperación de la fase de ejercicio [14]. Categorizando por tipo de deporte, los deportes aeróbicos presentan $\hat{\tau}_a^m$ y $\hat{\tau}_d^m$ más altos que las actividades anaeróbicas, posiblemente fruto de una mayor actividad simpática en estos últimos[15]. Igualmente, categorizando por FC_m, $\hat{\tau}_a^m$ y $\hat{\tau}_d^m$ son mayores cuando $\text{FC}_m > \text{FC}_m^T$ que cuando $\text{FC}_m \leq \text{FC}_m^T$, posiblemente también por una mayor actividad simpática a frecuencias cardiacas altas. Las actividades aeróbicas y con $\text{FC}_m > \text{FC}_m^T$ eventualmente se relacionan con un mayor esfuerzo físico que puede estar relacionado con una mayor dispersión de la repolarización.

Las atletas femeninas presentan retardos $\hat{\tau}_d^m$ ligeramente, pero no significativamente, menores que los atletas masculinos. Esto es compatible con un estudio previo, en el que se encontró que la velocidad de la histéresis QT/RR era más rápida en mujeres que en hombres [16]. Sin embargo, los resultados podrían estar sesgados por la población de estudio desequilibrada por sexo. Son necesarios estudios que incluyan un mayor número de mujeres para investigar más a fondo la relación de la histéresis QT/RR con el sexo.

Además, los cambios en la activación simpatovagal ocurren cuando se acercan a los extremos de los cambios abruptos de la FC, así como durante las diferentes fases del ejercicio. Estos cambios en la activación simpatovagal afectan el retardo temporal[15], lo que resulta en el hecho de que no es constante a lo largo de la duración de la rampa. Se necesitan nuevos estudios para estudiar la relación entre el retardo y la duración de la rampa con sus varias fases.

Desde el punto de vista de las aplicaciones clínicas, el estudio no permite establecer el valor clínico del biomarcador en la práctica deportiva. Para estudiar este potencial valor, es necesario realizar estudios donde exista conocimiento sobre el riesgo de MSC de los sujetos involucrados.

6. Conclusión

Se ha propuesto un método para calcular el retardo del QT en el seguimiento de los cambios de FC en los ECGs adquiridos a través de sensores vestibles durante la práctica deportiva. El retardo de adaptación del QT estimado en la fase de recuperación, especialmente después de un esfuerzo físico intenso de los atletas, se caracteriza por retardos más largos que en las fases de ejercicio. Esto implica una mayor dispersión de la repolarización capaz de ser capturada por el biomarcador propuesto de una manera distintiva de la fase de ejercicio. Eventualmente, puede ser un biomarcador para cuantificar el aumento exacerbado de la dispersión de la repolarización ventricular, para lo que se requieren estudios adicionales.

Agradecimientos

Este trabajo esta financiado por los proyectos TED2021-130459B-I00 y PID2022-140556OB-I00 de MICINN Español, y grupo BSICoS T39-23R, Gobierno de Aragón.

Referencias

[1] M. Borjesson and A. Pelliccia, "Incidence and aetiology of sudden cardiac death in young athletes: an international perspective," *Br J Sports Med.*, vol. 43, pp. 644–648, Sep 2009.

[2] N. V. Arteyeva, "Dispersion of ventricular repolarization: Temporal and spatial," *World J. Cardiol*, vol. 12, pp. 437–449, Sep 2020.

[3] K. J. Axelsson, A. Brännlund, L. Gransberg, G. Lundahl, F. Vahedi, and L. Bergfeldt, "Adaptation of ventricular repolarization duration and dispersion during changes in heart rate induced by atrial stimulation," *Ann Noninvasive Electrocardiol.*, vol. 25, p. e12713, May 2020.

[4] C. Pérez, E. Pueyo, J. P. Martínez, J. Viik, and L. Laguna, "QT interval time lag in response to heart rate changes during stress test for coronary artery disease diagnosis," *Biomedical Signal Processing and Control*, vol. 86, p. 105056, Jul 2023.

[5] C. Pérez, E. Pueyo, J. P. Martínez, J. Viik, L. Sörnmo, and L. Laguna, "Performance evaluation of QT-RR adaptation time lag estimation in exercise stress testing," *IEEE Trans. Biomed. Eng*, 2024.

[6] A. Sbrollini and et al., "Sport database: Cardiorespiratory data acquired through wearable sensors while practicing sports," *Data in Brief*, vol. 27, p. 104793, Dec 2019.

[7] S. Romagnoli and et al., "Sport db 2.0: A new database of data acquired by wearable and portable devices while practicing sport," in *Computing in Cardiology*, pp. 1–4, Sep. 2023.

[8] J. P. Martínez, R. Almeida, S. Olmos, A. P. Rocha, and P. Laguna, "A wavelet-based ECG delineator: evaluation on standard databases," *IEEE Trans Biomed Eng.*, vol. 51, pp. 570–581, Apr. 2004.

[9] R. Bailón and et al., "A robust method for ECG-based estimation of the respiratory frequency during stress testing," *IEEE Trans Biomed Eng.*, vol. 53, p. 1273–1285, July 2006.

[10] D. Romero and et al., "Ischemia detection from morphological QRS angle changes," *Physiological Measurement*, vol. 37, p. 1004–1023, May 2016.

[11] A. Mincholé and et al., "Detection of body position changes from the ECG using a Laplacian noise model," *Biomedical Signal Processing and Control*, vol. 14, p. 189–196, Aug 2014.

[12] S. Romagnoli, C. Pérez, L. Burattini, E. Pueyo, M. Morettini, A. Sbrollini, J. P. Martínez, and P. Laguna, "Model-based estimators of QT series time delay in following heart-rate changes," in *45 Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC) 2023*, pp. 1–4, Jul. 2023.

[13] V. Batchvarov and et al., "QT-RR relationship in healthy subjects exhibits substantial intersubject variability and high intrasubject stability," *Am J Physiol Heart Circ Physiol.*, vol. 282, pp. H2356–H2363, Jun 2002.

[14] H. H. M. Draisma and et al., "Increased dispersion of ventricular repolarization during recovery from exercise," in *Computing in Cardiology*, pp. 85–88, Sep. 2005.

[15] C. Pérez, R. Cebollada, K. A. Mountris, J. P. Martínez, L. Laguna, and E. Pueyo, "The role of -adrenergic stimulation in QT interval adaptation to heart rate during stress test," *Plos One*, vol. 18, 2024.

[16] I. Andrsová, "Sex and rate change differences in QT/RR hysteresis in healthy subjects," *Frontiers in Physiology*, vol. 12, Feb 2022.