

Variabilnost srčne frekvence – iz kardioloških laboratorijev v svet rekreativnega in profesionalnega športa

Heart rate variability – from cardiology labs into the world of recreational and professional sport

Juš Kšela

Klinični oddelek za kirurgijo srca in ožilja, Kirurška klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

**Korespondenca/
Correspondence:**

Juš Kšela, e: jus.ksela@kclj.si

Ključne besede:

avtonomna regulacija srca; linearni in nelinearni kazalniki parametrov HRV; telesna vadba; regeneracija; pretreniranost

Key words:

cardiac autonomic modulation; linear and non-linear HRV parameters; physical activity; recovery; overtraining

Prispelo: 17. 5. 2019
Sprejeto: 5. 8. 2019

Izvleček

Variabilnost srčne frekvence (*angl.* heart rate variability, HRV) je najpogosteje uporabljena metoda za oceno avtonomne regulacije srca. S tehnološkim razvojem komercialnih merilcev srčnega utripa in pripadajočih računalniških programskih sistemov, ki omogočajo verodostojno izračunavanje, se je uporaba metodologije preselila iz kardioloških laboratorijev in specialističnih ambulant v vsakodnevno prakso rekreativnih športnih navdušencev, profesionalnih športnikov in trenerjev. Prav zato se vse več slovenskih zdravnikov pri svojem vsakdanjem kliničnem delu srečuje z vprašanji o fizioloških osnovah HRV, o načinih njenega določanja in o pravilni interpretaciji analiz. Namen članka je zato razložiti osnovne fiziološke mehanizme variabilnosti srčne frekvence, opisati konvencionalne in novejšje analize in kazalnike ter opredeliti in pojasniti spremembe srčne frekvence v različnih fizioloških in patoloških stanjih organizma.

Abstract

Heart rate variability (HRV) is one of the most recognized noninvasive tools in the assessment of cardiac autonomic modulation. The development of commercially available wireless heart rate monitors, detecting R-R intervals with a high resolution and accurately calculating HRV parameters, has pushed the methodology beyond the borders of exercise physiology laboratories into the world of recreational and professional sportsmen and coaches. Therefore, a growing number of Slovenian physicians are nowadays faced with questions about the physiological mechanisms of HRV and interpretational dilemmas in individuals with changed HRV parameters. Hence, the aim of the article is to clarify the physiological background of HRV, to describe conventional linear and non-linear HRV parameters and to elucidate how HRV parameters change under various physiological and pathological conditions.

Citirajte kot/Cite as: Kšela J. [Heart rate variability – from cardiology labs into the world of recreational and professional sport]. *Zdrav Vestn.* 2020;89(5–6):287–300.

DOI: 10.6016/ZdravWestn.2957

1 Uvod

Zdravo srce ima sposobnost generiranja spontanih utripov, saj se v njem nahajajo specializirane celice za ritem, katerih glavna lastnost je samodejno proženje živčnega impulza (1,2). Kljub tej avtomatičnosti oziroma inherentni ritmičnosti srca

pa srčno mišico oživčujeta simpatična in parasimpatična veja vegetativnega živčnega sistema, ki modificirata njeno krčljivost in frekvenco utripov. Srce je običajno pod toničnim vplivom obeh vej avtonomnega živčevja, ki pa zaradi različnih anatomskih področij oživčenja, različnih nevrotansmitterjev in različnih receptorjev izzoveta nasprotni fiziološki odgovor. Medtem ko simpatična stimulacija povečuje srčno frekvenco in krčljivost srčne mišice, parasimpatična stimulacija upočasnjuje frekvenco in zmanjšuje krčljivost. Pri zdravem odraslem človeku v mirovanju prevladuje aktivnost parasimpatične veje (2,3). Vpliv simpatično-parasimpatičnega ravnovesja na srce oziroma t. i. avtonomno regulacijo srca je možno opisati z vrsto kazalnikov, v veliki večini dosedanjih študij pa se je za enega najboljših kazalnikov tega ravnovesja izkazala variabilnost srčne frekvenca (*angl.* heart rate variability, HRV) (2).

Simpatično-vagusni vpliv na srce se spreminja s starostjo in s pojavom različnih srčno-žilnih bolezni (2,4,5). Spoznanja, da lahko z ugotavljanjem sprememb avtonomne regulacije ocenjujemo stopnjo napredovalosti srčno-žilnih bolezni ali da jih lahko uporabljamo tudi kot napovedne dejavnike za zaplete teh bolezni in celo umrljivost, so popularizirala analize simpatično-vagusnega ravnovesja v znanstvenem in kardiološkem kliničnem okolju (2).

Študije zadnjih let nedvomno kažejo, da se HRV ne spreminja zgolj s staranjem organizma in z bolezenskimi stanji, pač pa tudi s stopnjo telesne pripravljenosti oziroma s stopnjo treniranosti posameznika (6-9). Ta spoznanja so ob hkratnem razvoju komercialno dostopnih merilcev srčnega utripa (kot so npr. Polar, Ithlet, HRV Fit, Mega Electronics), ki omogočajo izračunavanje variabilnost intervalov RR, v zadnjih letih populari-

zirali uporabo analize HRV tudi v vsakdanjem življenju med rekreativnimi posamezniki ter profesionalnimi športniki in trenerji (10,11). S seljenjem uporabe analiz HRV iz kardioloških laboratorijev in specialističnih ambulant v domače okolje se tudi vse več slovenskih zdravnikov pri svojem vsakdanjem kliničnem delu srečuje z vprašanji o fizioloških osnovah HRV, o načinih njenega določanja in o pravilni interpretaciji analiz. Namen članka je zato razložiti osnovne fiziološke mehanizme variabilnosti srčne frekvenca, opisati konvencionalne in novejšie analize in kazalnike HRV ter opredeliti in pojasniti spremembe HRV v različnih fizioloških in patofizioloških stanjih organizma.

2 Variabilnost srčne frekvenca

Danes je znano, da zdravo srce, ki je v sinusnem ritmu, ne utripa enakomerno, pač pa se časovne dolžine srčnih ciklov (RR intervali) med seboj močno razlikujejo na ravni milisekund (1,2). Neprestano spremenljivost dolžine intervalov RR imenujemo variabilnost srčne frekvenca (HRV) in je odsev delovanja avtonomnega živčevja na sinoatrijski (SA) vozle (2). Stalne spremembe v tonusu simpatične in parasimpatične veje avtonomnega živčevja, ki so ključne za ohranjanja homeostaze v telesu, povzročajo namreč neprestane fluktuacije intervalov RR okoli srednje vrednosti. Najbolj znana primera fiziološkega periodičnega spreminjanja dolžine srčnega cikla sta sinusna respiracijska aritmija in nočna sinusna bradikardija (1). Številne študije zadnjih dveh desetletij so pokazale, da spremembe HRV zelo dobro odlikavajo spremembe fizioloških in patoloških procesov, hkrati pa se je HRV izkazala tudi kot eden najmočnejših napovednih dejavnikov za umrljivost po

miokardnem infarktu, za pojav benignih in malignih motenj ritma, za stopnjo napredovalosti srčnega popuščenja in za nenadno srčno smrt (2,5,12-15).

Prednosti analize HRV so: neinvazivnost pridobivanja podatkov, dokaj enostavna računalniška uporabnost sicer kompleksnih matematičnih modelov za njeno izračunavanje in ponovljivost metode. Prav zaradi tega analiza HRV danes še vedno velja za zlati standard pri oceni avtonomne regulacije srca v različnih fizioloških in patoloških stanjih (2).

Fiziološko razumevanje HRV se je v zadnjih desetletjih pomaknilo od reduktivističnih perspektiv v teorije kompleksnih bioloških sistemov. Reduktivistične perspektive dojemajo HRV preprosto kot kazalnik razmerja med simpatično in parasimpatično aktivacijo. Dojemajo jo zgolj kot kazalnik vegetativnih vplivov na srce ter jo prednostno pojasnjujejo kot odraz respiracijske spremenljivosti — bodisi zaradi specifične hemodinamike (spremenjen venski prliv v povezavi s spremenljivostjo tlaka v prsni votlini med dihanjem, na katerega se baroreceptorski refleksi odziva z ostankom) bodisi zaradi prepletanja nevrofizioloških eferentnih poti vegetativnega živčevja in stimulusov za dihanje — ali bodisi kot odraz vplivov vegetativnega živčevja na tonus žilja ali na cirkadiane ritme. Reduktivistične teorije so linearne. Kot take so omejene in ne uspejo pojasniti določenih odklonov (npr. paradoksnega obnašanja HRV pri nekaterih boleznih, kot so endokrinološke, ali pri pretreniranosti). Prav zato se sodobne interpretacije HRV (in modeli za njeno analizo) vse bolj poslužujejo teorije kompleksnih bioloških sistemov: majhno variabilnost razumejo kot neustrezno prilagodljivost sistema na zunanje dražljaje, HRV pa interpretirajo kot časovno serijo, v kateri (s spremljanjem časovne spremenljivosti) „iščejo“ ponav-

ljajoče se vzorce v kompleksnem sistemu (2,4,5,12-16).

HRV lahko torej analiziramo z linearnimi in novejšimi nelinearnimi metodami, v obeh primerih pa merimo variacije intervalov RR v EKG zapisu.

2.1 Linearne analize HRV

Linearne metode HRV vključujejo časovno in frekvenčno domeno analiz, pri čemer so kazalniki časovne domene odraz velikosti spreminjanja srčne frekvence, kazalniki frekvenčne domene pa odraz hitrosti spreminjanja srčne frekvence (2).

Kazalce časovne domene HRV določamo običajno iz dolgih, 24-urnih EKG posnetkov, in jih delimo v dve skupini: a) kazalniki, ki jih dobimo z opazovanjem posameznih intervalov NN (intervali NN so tisti intervali RR, ki so nastali zaradi depolarizacije sinusnega vozla, in b) kazalniki, ki jih dobimo z opazovanjem razlik med intervali NN. V praksi se najpogosteje uporabljajo: intervali NN (srednja vrednost intervalov NN), SDNN (standardna deviacija vseh intervalov NN), SDANN (standardna deviacija povprečnih NN intervalov, izračunanih iz 5-minutnih intervalov), RMSSD (kvadratni koren povprečne kvadrirane razlike med sosednjima intervaloma NN), indeks SDNN (sredina standardnih deviacij vseh intervalov NN, dobljenih iz 5-minutnih intervalov), SDSD (standardna deviacija razlike med sosednjima intervaloma NN) in pNN₅₀ (pogostost sosednjih intervalov NN, ki se razlikujejo za več kot 50 ms). V sklopu časovne domene analize HRV poznamo tudi t. i. geometrijsko metodo, ki daje HRV trikotni indeks (skupno število intervalov NN deljeno s številom intervalov NN v modalnem binu), in TINN (trikotna interpolacija intervalov NN na histogramu). Kazalniki časovne domene

v glavnem odslikavajo parasimpatično aktivnost (2).

Kazalce frekvenčne domene določamo iz kratkotrajnih, običajno 2- do 5-minutnih EKG posnetkov. Analiza temelji na razstavljanju zaporedja intervalov NN v skupine sinusnih krivulj različnih amplitud in frekvenc s pomočjo hitre Fourierjeve transformacije. Rezultat analize prikazemo kot višino spremenljivosti funkcije frekvenc, kar označujemo kot moč spektra. Pri frekvenčni analizi opazujemo celotno moč spektra (TP) v frekvenčnem intervalu med 0.01 in 0.4 Hz in moči posameznih območij: visokofrekvenčno komponento (HF, 0.15–0.4 Hz), ki je kazalnik vagalne aktivnosti, nizkofrekvenčno komponento (LF, 0.04–0.15 Hz), ki je kazalnik modulirane simpatične aktivnosti, in zelo nizkofrekvenčno komponento (VLF, 0.01–0.04 Hz), ki je zaenkrat še slabo pojasnjena, čeprav jo nekateri avtorji povezujejo z aktiviranjem renin-angiotenzin-aldosteronskega sistema. Kot taka naj bi odslikavala simpatične aktivnosti (17). Razmerje moči nizkofrekvenčne in visokofrekvenčne komponente (LF:HF) zrcali simpatično-vagusno ravnovesje (2).

2.2 Nelinearne analize HRV

Nelinearne analize HRV temeljijo na matematiki kompleksne dinamike, teorije kaosa in fraktalne geometrije (12,16,18).

Dinamičnim sistemom ali procesom, ki so navidezno naključni, a v bistvu natančno uravnavani v skladu z lastnimi intrinzičnimi pravili, pravimo, da so kaotični oziroma so v stanju kaosa (19). V naravi kažejo lastnosti kaotičnega obnašanja številni procesi, kot so električni tokokrogi, oscilirajoče kemične reakcije ali dinamika različnih tekočin (19,20). Kaotični procesi tvorijo fraktale. To so

geometrijski objekti, ki se lahko razdelijo na manjše dele, od katerih vsi odslikavajo strukturo prvotne celote: so samopodobni objekti, neodvisni od velikostnega razreda opazovanja. V naravi kažejo določeno stopnjo samopodobnosti oblaki, snežinke, nekatere rastline ali strele ob nevihtah. Študije zadnjih dveh desetletij so nedvomno dokazale, da kompleksno dinamično obnašanje v času in prostoru kažejo tudi biološki sistemi in procesi. V človeškem telesu kaže fraktalne lastnosti vrsta struktur, kot so razvejanost arterijskega in venskega sistema, bronhialnega vejevja in His-Purkinijevih živčnih snopov ter živčni prepleti v centralnem živčevju. Danes se ve, da kaotično vedenje izkazuje tudi srčni utrip. EKG zapis sicer nakazuje navidezno periodičnost, a je srčni utrip zdravega človeka v mirovanju zelo dinamičen proces. Ima lastnosti statistične samopodobnosti, ki se kaže v številnih časovnih velikostnih razredih, od nekaj milisekund do nekaj ur (12,16,18). Medtem ko so linearne analize HRV kompleksno dinamiko srčnega utripa zanemarile, kot da gre za »neuporabne šume«, pa nelinearne metode kažejo, da omenjena fraktalnost vsebuje vrsto pomembnih, doslej skritih informacij. V doslej opravljenih študijah se je izkazalo, da je razpad fraktalne organizacije srčnega utripa v čezmerni red ali v nepovezano naključje znak zmanjšane sposobnosti prilagajanja sistema na spremembe. Značilno je za staranje in različna bolezenska stanja (4,12).

Kompleksnosti fraktalov zaradi njihove nepravilnosti ni mogoče opisati s konvencionalnimi matematičnimi metodami in evklidsko geometrijo, pač pa jo opisuje Mandelbrotova fraktalna geometrija oziroma matematika kompleksne dinamike in teorije kaosa (12,16,19). Z uporabo omenjenih matematičnih metod v biomedicini so se odprle nove možnosti za analizo vrste

navidezno nepravilnih bioloških struktur in pojavov (4,12,16,18). Za oceno dinamike srčnega utripa uporabljamo vrsto nelinearnih metod, med katerimi se najpogosteje uporabljajo detrendna fluktuacijska analiza (DFA), fraktalna dimenzija (FD), aproksimacijska entropija (ApEn), Hurstov eksponent (H), $1/f$ na-

klon, simbolna dinamika in eksponent Ljapunova (19). Nekateri avtorji celo menijo, da je časovna serija EKG zapisa tako nestacionarna in nehomogena, da je za verodostojen opis njene dinamike potrebno uporabiti večje število lokalnih fraktalnih eksponentov, kar je znano kot multifraktalna analiza (21).

Tabela 1: Referenčne vrednosti najbolj uveljavljenih linearnih in nelinearnih kazalnikov variabilnosti srčne frekvence (povzeto po Report) (2).

Kazalnik	Enote	Opis	Kazalnik aktivnosti	Referenčne vrednosti (srednja vrednost \pm SD)
Linearni kazalniki časovne domene (24-urni posnetki)				
SDNN	ms	standardna deviacija vseh intervalov NN	psy	141 \pm 39
SDANN	ms	standardna deviacija povprečnih intervalov NN, izračunanih iz 5-minutnih intervalov	psy	127 \pm 35
RMSSD	ms	kvadratni koren povprečne kvadrirane razlike med sosednjima intervaloma NN	psy	27 \pm 12
HRV triangularni indeks	N/A	skupno število intervalov NN, deljeno s številom intervalov NN v modalnem binu	psy	37 \pm 15
Linearni kazalniki frekvenčne domene (5–15 minutni posnetki)				
TP	ms ²	celotna moč spektra v frekvenčnem intervalu med 0,01 in 0,4 Hz		3466 \pm 1018
LF	ms ²	nizkofrekvenčna komponenta spektra v frekvenčnem intervalu med 0,04 in 0,15 Hz	sy	1170 \pm 416
HF	ms ²	visokofrekvenčna komponenta spektra v frekvenčnem intervalu med 0,15 in 0,4 Hz	psy	975 \pm 203
nLF	nu	nizkofrekvenčna komponenta spektra, izražena v normaliziranih enotah: LF/(TP-VLF)x100	sy	54 \pm 4
nHF	nu	visokofrekvenčna komponenta spektra, izražena v normaliziranih enotah: HF/(TP-VLF)x100	psy	29 \pm 3
LF/HF razmerje	N/A	razmerje med nizko- in visokofrekvenčno komponento spektra		1,5-2,0
Nelinearni kazalniki (5–15 minutni posnetki)				
DFA α 1	N/A	kratkočasovni eksponent kvantitativne ocene samopodobnosti nestacionarnih časovnih serij	psy	1,5
DFA α 2	N/A	dolgočasovni eksponent kvantitativne ocene samopodobnosti nestacionarnih časovnih serij	sy	1

OPOMBE: psy – parasimpatična aktivnost, sy – simpatična aktivnost, VLF – zelo nizkofrekvenčna komponenta spektra v frekvenčnem intervalu med 0,01 in 0,04 Hz, DFA – detrendna fluktuacijska analiza, nu - normalizirane enote (*angl.* normalized units).

Med omenjenimi nelinearnimi metodami se je v dosedanjih raziskavah analiza DFA izkazala kot najbolj verodostojen kazalnik kompleksne dinamike EKG zapisa (4,12,16,18). DFA je metoda kvantitativne ocene samopodobnosti nestacionarnih časovnih serij in temelji na detrendiranju časovnih nizov in določitvi trendne črte po načelu najmanjših kvadratov napake. Pri tem dobimo premico, katere naklon predstavlja samopodobnostni koeficient α . Vrednosti α okoli 1 kažejo na samodopodnost časovne serije. DFA v logaritemskem grafu ne daje popolnoma linearne premice, pač pa »dvosegmentno premico«, ki jo sestavlja premica s točko lomljenja pri velikosti časovnega niza približno 11 intervalov RR. Zato številni avtorji raje izračunavajo eksponent vsakega dela dvosegmentne premice posebej, in sicer: kratkočasovni eksponent α_1 in dolgočasovni eksponent α_2 . Vrednosti kazalca α_1 okoli 1,5 in α_2 okoli 1 kažejo na samopodobnost zapisa EKG (20).

Normalne vrednosti najpogosteje uporabljenih linearnih kazalnikov in najbolj uveljavljenega nelinearnega kazalnika DFA podaja Tabela 1.

3 Spremembe HRV v različnih fizioloških in patofizioloških stanjih

HRV je pri mladem, zdravem človeku velika in kaže na zdrav odgovor simpatično-vagusnega ravnovesja na minimalne spremembe v homeostazi. Delno zmanjšana je znak normalnega staranja organizma in kaže na postopno izgubo vagusne prevlade. Močno zmanjšana ali celo odsotna HRV je posledica povsem nenormalnega odgovora avtonomnega živčevja na motnje v homeostazi in je znak številnih srčno-žilnih bolezni, kot so koronarna bolezen, akutni koronar-

ni sindrom, srčno popuščanje, nadprekatne in prekatne aritmije, diabetična nevropatija in stanja po miokardnem infarktu, operacijah na srcu in po presaditvi srca (2,4,5,12-18). Čeprav natančni patofiziološki mehanizmi, ki privedejo do zmanjšanja HRV pri teh patoloških stanjih, niso povsem pojasnjeni, pa obstaja kar nekaj teorij, ki pri posameznih boleznih opredeljujejo najverjetnejše vzroke za porušenje simpatično-vagusnega ravnovesja (2). Po eni od teorij je padec HRV pri bolnikih z miokardnim infarktom posledica aktiviranja kardialnih simpatično-simpatičnih in simpatično-vagusnih refleksov, pri čemer naj bi spremembe v geometriji krčenja prekatov (kot posledica nekrotičnega in/ali hibernirajočega miokarda) izzvale mehanično motnjo senzoričnih končičev in s tem povzročile povečano proženje simpatičnih aferentnih vlaken. To v končni fazi pripelje do prevlade simpatičnega vpliva nad vagalnim vplivom na SA vozle (2). Pri bolnikih, pri katerih je po miokardnem infarktu opazen izjemen padec HRV, je verjetnejši vzrok zmanjšana odzivnost vozla SA na nevro-modulacijo (2). Pri sladkorni bolezni je padec HRV lahko posledica nevropatije kardialnega vegetativnega živčevja, ki je povezana z moteno presnovo glukoze in vnetjem; ali pa gre za posledico okrnjene hipotalamične eferentne spodbude za sproščanje inzulina in hkrati za aktivacijo vagusa (2). Pri srčnem popuščanju je mogoče zmanjšano HRV razložiti s porušeno hemodinamiko srca, hkrati pa za prevlado simpatičnega živčevja zaradi aktiviranja kompleksnih kompenzacijskih mehanizmov, do katerih prihaja v sklopu sindroma popuščanja srca. V takšnih pogojih postane vozle SA povsem neodziven na nevrnske stimulacije (2). Pri bolnikih po presaditvi srca je porušeno simpatično-vagusno ravnovesje posledica popolne denervacije do-

norskega srca in izoliranega odziva srčne mišice na krožeče kateholamine (2). HRV je močno spremenjena tudi po kakršnih koli posegih na srcu. Naša raziskovalna skupina je v dosedanjih študijah ugotovila, da je HRV močno zmanjšana tako po operacijah na mirujočem kot po operacijah na delujočem srcu in da ostaja prizadeta še vsaj 4 tedne po posegu, kar pomeni, da stres ob operaciji in okvara kardialnega živčevja zaradi manipuliranja s srcem in velikimi žilami med operacijo vodijo v simpatično prevlado, ki ne izzveni vsaj nekaj tednov po kirurškem posegu (22,23).

Linearni kazalniki frekvenčne domene TP, HF, LF in VLF so statistično značilno nižji pri bolnikih s koronarno boleznijo, srčnim popuščanjem in po miokardnem infarktu, kar kaže na zmanjšano vagusno in/ali povečano simpatično uravnavanje ritma pri teh posameznikih (2). V primerih povišanega simpatičnega tonusa pride tudi do znižanja vseh parametrov časovne domene linearne analize HRV (2).

Linearni kazalniki frekvenčne domene so se izkazali kot dobri napovedni dejavniki za nenadno srčno smrt, za umrljivost po miokardnem infarktu (MI) in za pojav poinfarktne aritmije (2,24-26). Kot ena najboljših napovednikov umrljivosti po MI sta se v študijah izkazala kazalnika SDNN in SDANN (2). Študija ATRAMI je pokazala, da bolniki po MI, pri katerih je SDNN (določena iz 24-urnih EKG posnetkov) < 70 ms, v prvih 21 mesecih po MI 3,2-krat hitreje umirajo kot bolniki s SDNN > 100 ms (24). Podobno je študija MPIP pokazala, da imajo bolniki po AMI s SDNN < 50 ms (v primerjavi z bolniki s SDNN > 100 ms) 5,3-krat večjo verjetnost za umrljivost v prvih 31 mesecih po infarktu (24,25). Bolniki s poinfarktno VT imajo v primerjavi z bolniki s poinfarktne sinusnim rit-

mom značilno nižje vrednosti LF. Pred pojavom simpatično ali vagusno modulirane AF se značilno znižajo vrednosti RMSSD, HF in razmerja LF : HF (26). Bolniki z višjimi vrednostmi linearnih kazalnikov HRV imajo manj prekatnih motenj srčnega ritma, kar nakazuje na zaščitno vlogo vagusnega tonusa pri pojavu prekatnih aritmij. Pri bolnikih s koronarno boleznijo je za vsak porast kazalnikov HF, SDNN, RMSSD oziroma pNN20 za stopnjo 1 SD verjetnost za hemodinamsko pomembnost stenoze 0,77-krat, 0,75-krat, 0,72-krat oziroma 0,76-krat nižja (24). Znižana HRV je neodvisni napovednik umrljivosti tudi pri bolnikih s srčnim popuščanjem. Študija UK-Heart je pokazala, da je letna umrljivost bolnikov v razredih NYHA I-III 5,5 % za SDNN > 100 ms, 12,7 % za SDNN med 50 in 100 ms ter 51,4 % za SDNN < 50 ms (24). Poleg tega je pri bolnikih s srčnim popuščanjem vrednost SDANN ≤ 65 ms pred pričetkom resinhronizacijskega zdravljenja (CRT) ali SDANN ≤ 76 ms 4 tedne po vsaditvi spodujevalca CRT neodvisni napovedni dejavnik napredovanja popuščenja srca do te mere, da je potrebna presaditev srca (24,25).

V primerih različnih srčno-žilnih bolezni so značilno spremenjeni tudi nelinearni kazalniki HRV, ki so boljši kazalniki napredovalosti teh bolezni in boljši napovedni dejavniki za pojav neželenih dogodkov kot linearni kazalniki (12-18,24-26). Nelinearni kazalniki so v glavnem pod vplivom parasimpatične veje avtonomnega živčevja in manj pod vplivom simpatikusa, zato tudi večina parametrov, kot so α_1 , average FD in ApEn, jasno zrcali vagusno aktivnost, in le redki, kot so naklon α_2 in $1/f$, simpatično aktivnost. Bolniki s poinfarktno značilno višjimi vrednostmi nelinearnih in enakimi vrednostmi linearnih kazalnikov imajo po miokardnem infarktu

daljše preživetje (25-27). Kazalnik α_1 se je izkazal kot neodvisni napovedni dejavnik za pojav benignih in malignih motenj srčnega ritma, nenadno srčno smrt in umrljivost pri bolnikih z znižanim iztisnim deležem levega prekata. Statistično značilen padec kazalnika se opaža tudi po posegih na delujočem in mirujočem srcu. Poleg tega spremembe parametra α_1 zelo dobro odslikavajo tudi normalni proces staranja organizma (12-18,24-27).

Zanimive in zato omembe vredne so tudi povezave HRV ter vnetja, stresa in hormonskih motenj. Vnetje, ki je osnovni varovalni odziv organizma na mikrobno okužbo ali poškodbo, je skrbno nadzorovan proces, ki ga pomembno vodi in uravnava prav avtonomno živčevje (28), prvenstveno preko vagusno modulirane holinergične protivnetne poti (29). Metaanalize študij zadnjih dveh desetletij kažejo, da obstaja obratnosorazmerna povezava med z vagusom moduliranimi kazalniki HRV in laboratorijskimi kazalniki vnetja, kar dokazuje, da igra parasimpatična veja avtonomnega živčevja v vnetnem refleksu dominantno vlogo in da deluje protivnetno, medtem ko (v tem primeru) manj pomembna simpatična veja avtonomnega živčevja deluje bodisi pro- bodisi protivnetno. Stopnjo vnetja lahko verodostojno določamo z vagusno moduliranimi kazalniki HRV (29). Po Selyevi teoriji je stres stanje ogrožene homeostaze, ki ga povzročajo notrajni ali zunaji stresorji in na katerega se zdrav organizem odzove s t. i. stresnim odgovorom (30). Aktivnost avtonomnega živčnega sistema je temelj stresnega odgovora in vključuje tako aktivnost simpatične kot tudi parasimpatične veje. Medtem ko organizem v fazi akutnega stresa homeostazo dosega s finim uravnavanjem simpatično-vagusnega ravnovesja, pa v fazah kroničnega stresa ob stalnem povečanju krožečih

kateholaminov in kortizola privede do porušanja simpatično-vagusnega ravnovesja. Tako parasimpatična veja ni zmožna odgovoriti na stresorje in hkratio simpatično prevlado, kar je razlog za zmanjšanje HRV v fazah kroničnega stresa (30). Hormonske motnje, tako kot ostali stresorji, dolgotrajno in kronično rušijo homeostazo v organizmu in kvarijo simpatično-vagusno ravnovesje ter spreminjajo HRV (2,30).

Prav tako so v klinični praksi pomembni podatki o vplivu različnih zdravil na kazalnike HRV. Zdravljenje z beta adrenergičnimi blokatorji povečuje variabilnost intervalov RR in s tem HRV. Nekateri antiaritmiki, tako kot sta fekanid in propafenon, zmanjšujejo HRV, medtem ko zdravljenje z amiodaronom ne vpliva na kazalnike HRV. Antagonista muskarinskih receptorjev, kot sta atropin in skopalamin, povečujeta vagusno aktivnost in s tem HRV (2).

Ko govorimo o kliničnem pomenu in napovednih vrednostih HRV v različnih fizioloških ali bolezenskih stanjih, pa se je seveda potrebno zavedati tudi nekaterih omejitev, ki jih analiza variabilnosti intervalov RR ima: a) HRV so v dosedanjih študijah praviloma preučevali kot opazovani dogodek (kazalnik zdravja), ne pa kot osrednji predmet raziskovanja (npr. zakaj sploh obstaja, kakšni so celični mehanizmi njenega nastanka in vzdrževanja in podobno), zato ostaja zaenkrat veliko nerazjasnenih vprašanj o njenem pomenu; b) medtem ko so linearni parametri HRV že dobro poznani in uveljavljeni, pa so nelinearni kazalniki HRV zaenkrat razmeroma slabo opredeljeni, redko validirani (vsaka raziskava namreč ponuja svoj parameter) ter omejeno verificirani tako glede normalnih vrednosti kot glede njihove napovedne vloge v različnih patoloških stanjih; c) zaradi izrazite individualne variabilnosti HRV jo še vedno preučujejo na ravni po-

pulacije oziroma izjemno velikih skupin preiskovancev (2,18).

4 Spremembe HRV ob telesni dejavnosti

Redna intenzivna aerobna vadba pripelje do vrste prilagoditvenih mehanizmov organizma, ki omogočajo povečano dostavo kisika v aktivno mišičnino in zadostno perfuzijo tarčnih organov v fazi napora oziroma telesne vadbe in so vidni tudi v mirovanju (1,6,7-9). Do teh prilagoditev pride zaradi kompleksnih sprememb na molekularni celični ravni, in sicer od spremenjene ekspresije genov in delovanja encimov do sprememb v hormonskih stanjih, receptorskih odzivih in delovanju tarčnih organov. Ob zadostnem treningu se ti mehanizmi sprožijo ne glede na raso, spol in starost posameznika v prvih 2 do 3 mesecih redne vadbe. Za približno 25 % izboljšajo izhodiščne vrednosti v mirovanju pri dobro treniranih posameznikih. Prilagoditve, kot so znižanje srčne frekvenca v mirovanju in ob submaksimalnem naporu (medtem ko se maksimalna frekvenca srca običajno ne spremeni ali pa pride le do manjšega znižanja), povečan utripni in minutni volumen srca in zmanjšana predihanost ob submaksimalnih naporih so v največji meri posledica sprememb v delovanju avtonomnega uravnavanja srca, ki je posledica telesne dejavnosti (6-9).

Posamezniki, izpostavljeni rednim aerobnim obremenitvam, imajo v mirovanju značilno višji vagusni tonus kot posamezniki, ki takšnim telesnim obremenitvam niso izpostavljeni. Višji vagusni tonus telesno aktivne posameznike ščiti pred nenadno smrtjo, pred razvojem srčno-žilnih bolezni ter pred benignimi in malignimi motnjami ritma. Natančni mehanizmi, ki pripeljejo do povišanja vagusne modulacije pri teh ljudeh, niso

povsem znani. Vsaj del spremembe avtonomnega živčevja pa se zgodi zaradi spremenjene ravni angiotenzina II in nitričnega oksida (7). Primerjave dobro treniranih atletov z vrstniki, ki niso telesno dejavni, so pokazale, da imajo atleti nižjo raven plazemskega renina in zato nižjo raven angiotenzina II, ki znižuje aktivnost vagusa. Ob nižjih ravneh angiotenzina II se torej poveča vagusna modulacija. Poleg tega redna aerobna vadba povečuje endotelno funkcijo, s čimer se viša raven razpoložljivega nitričnega oksida, ki neposredno zvišuje vagusni in znižuje simpatični tonus (7).

Neposredno med aerobno vadbo narasteta srčna frekvenca in minutni volumen srca zato, da telo zagotovi zadostno količino kisika v aktivni mišičnini in zadostno perfuzijo vitalnih organov (1). V začetni fazi vadbe oziroma ob manjših obremenitvah je naraščanje srčne frekvenca in minutnega volumna posledica zmanjšane tonusa vagusa, ko posameznik doseže približno 40 % svoje maksimalne aerobne zmogljivosti (tedaj je srčna frekvenca običajno okoli 100 utripov na minuto). Ob manjšanju vagusnega tonusa se začne hkrati povečevati tudi simpatična aktivnost (7). Ob maksimalnih naporih, ko posameznik doseže (sub)maksimalno aerobno zmogljivost in (sub)maksimalno srčno frekvenco, je prisotna zelo povišana simpatična aktivnost ob hkratni praktično izničeni vagusni modulaciji. Maksimalna aerobna zmogljivost se pri dobro treniranih posameznikih lahko močno dvigne in velja za najboljši kazalnik pripravljenosti oziroma treniranosti športnika. Po kratkotrajni (10- do 20-minutni) (sub) maksimalni vadbi se vagusna aktivnost dvigne na izhodiščne ravni v nekaj minutah, po dolgotrajni vadbi pa šele po nekaj urah ali dneh. Pri boljše treniranih športnikih se avtonomna regulacija srca popravlja hitreje kot pri slabše trenira-

nih, trajanje popravljanja HRV pa lahko služi tudi kot kazalnik natreniranosti športnika oziroma njegove telesne pripravljenosti.

V skladu s spremembami simpatično-vagusnega ravnovesja se ob redni in intenzivni aerobni vadbi poveča tudi variabilnost srčne frekvence, kar je odraz zdravega odgovora srca na spremembe v homeostazi (1,7). Posamezniki, izpostavljeni redni aerobni vadbi, imajo povišane vse linearne kazalnike, ki zrcalijo vagusno aktivnost, kazalnik α_1 pa je pri teh posameznikih okoli 1,5, kar kaže na večjo stopnjo samopodobnosti zapisa EKG. Neposredno med aerobno vadbo padejo vsi linearni kazalniki, ki odslkavajo vagusno aktivnost, in naraščajo linearni kazalniki, ki odslkavajo simpatično aktivnost. Zanimivo pa je, da se po začetnem padcu linearni kazalniki kljub stopnjevanju aerobne obremenitve ne znižujejo več. Nasprotno pa se dogaja pri nelinearnih kazalnikih. Pri nižji stopnji obremenitve kaže kazalnik α_1 izgubo samopodobnosti zapisa EKG s spreminjanjem proti Brownovemu šumu oziroma t. i. naključnemu hodu, ko posameznik preseže obremenitev, ki znaša približno 40 % maksimalne aerobne zmogljivosti (torej je na meji). Ko pa se padcu vagusne modulacije pridruži še postopno naraščanje simpatične aktivnosti, prične α_1 linearno padati proti belemu šumu ali popolni ne- oziroma antikorelaciji zapisa EKG (6-9).

Vzdržljivost rekreativnega ali profesionalnega športnika in njegovo treniranost lahko danes objektiviziramo z vrsto »kazalnikov vzdržljivosti«, kot sta denimo ventilacijski prag in točka respiracijske kompenzacije, ki veljata za najpogosteje uporabljena kazalnika telesne pripravljenosti posameznika. Kazalce vzdržljivosti ocenjujemo v posebej prilagojenih športno- kardioloških laboratorijih s plinsko analizo vdihanega in iz-

dihanega zraka in s krvnimi preiskavami za določitev ravni laktata med različnimi stopnjami (sub)maksimalne aerobne in anaerobne obremenitve, kar pomeni, da gre za tehnično zahtevnejše, dražje in zamudnejše preiskovalne metode (7-9). V zadnjih letih je vrsta raziskav dokazala, da med telesno obremenitvijo spremembe kazalnikov HRV dobro sovpadajo s spremembami ventilacijskih krivulj, pridobljenih med klasično plinsko analizo vdihanega in izdihanega zraka med obremenitvenim testiranjem (31,32). Natančni mehanizmi povezave med ventilacijo in HRV zaenkrat niso še povsem pojasnjeni. Najverjetneje pa zdrav organizem ob spremembah krvnega tlaka, tkivnega metabolizma in cirkulirajočih hormonov preko sprememb v simpatično-vagusnem ravnovesju dosega novo homeostazo. Ugotovitve, da bi bilo iz sprememb kazalnikov HRV možno neinvazivno in dokaj enostavno določiti tudi kazalnike vzdržljivosti, kot so aerobni in anaerobni ventilacijski prag, maksimalna poraba kisika in točka respiracijske kompenzacije, so med profesionalnimi športniki in trenerji še bolj popularizirale metodo analize HRV. Študije kažejo, da aerobni ventilacijski prag najlažje določamo z opazovanjem sprememb nelinearnih kazalnikov HRV (npr. Poincarejevih skupin). Anaerobni prag pa določamo z opazovanjem sprememb linearnih kazalnikov (npr. kazalnika vagusne modulacije HF) (31-33). Klinično najbolj zanimivi so dokazi, da pomembne spremembe linearnih kazalnikov HRV (pomemben padec vagusnih kazalnikov in/ali pomemben porast sinaptičnih kazalnikov) – merjene med naraščajočo intenziteto vadbe – izjemno dobro sovpadajo z nastopom anaerobnega praga, pri katerem se začne eksponentno kopičenje laktata v krvi. Omenjene statistično značilno pomembne spremembe kazalnikov HRV kažejo na po-

meben padec vagusne aktivnosti v trenutku nastopa anaerobnega praga in popolno simpatično prevlado (31-33). Prav tako so klinično izjemno zanimive raziskave zadnjih let, ki dokazujejo, da je možno z uporabo uravnoveženih modelov – ob uravnoveženem upoštevanju antropometričnih podatkov (starost, spol, višina, delež mašobe in mišičja v telesu), srčne frekvence v mirovanju ter linearnih in nelinearnih kazalnikov HRV – na neinvaziven način določiti tudi maksimalno porabo kisika, ki velja za enega najboljših kazalnikov funkcionalne sposobnosti športnikov (34,35). Ker pa je zaenkrat podatkov malo, na žalost še ne moremo z gotovostjo trditi, kakšni sta specifičnost in občutljivost teh neinvazivnih in za športnike izjemno dobrodošli novih neinvazivnih metod (31-35).

Intenzivna aerobna vadba načeloma pri vseh posameznikih podobno spreminja simpatično-vagusno ravnovesje in kazalnike HRV. Kljub temu pa je dejansko stanje avtonomnega ravnovesja (in zato tudi vrednosti kazalnikov HRV) pri vsakem posameznem športniku odvisno od vrste dejavnikov, kot so vrsta športne panoge (ni torej vseeno, ali gre npr. za tekače, kolesarje, smučarje ali biatlonce), načini treninga (prevladujoča aerobna ali anaerobna vadba), intenzivnosti obremenitev, trajanje intervalov vadbe in počitka in ne nazadnje tudi začetna aerobna treniranost posameznika (6-9). Ob tako izraziti individualni razliki v statusu avtonomnega sistema pri dobro treniranih športnikih je zaenkrat nemogoče natančneje določiti, katere vrednosti kazalnikov HRV veljajo pri posamezniku za »normalne« in pri katerih vrednostih postanejo klinično pomembno spremenjene. Zato danes večina športnikov HRV uporablja za samonadziranje; vrednosti pri posamezniku so torej v različnih fazah treninga in v različnih stopnjah treniranosti

kontrola samemu sebi. Za pravilno samonadziranje se najpogosteje svetuje, da si posamezniki izmerijo t.i. bazalno HRV po 7 do 10 dneh počitka (interval brez treninga), najbolje zgodaj zjutraj, po približno petih minutah stanja, po mikciji in pred vnosom hrane. S tem zagotovimo najbolj stvarno oceno bazalne vagusne modulacije, ki je ne motijo dnevna telesna dejavnost, metabolizem po vnosu hrane in stres. Nato naj v fazi ponovne aerobne vadbe redno spremljajo kazalnike HRV in trenirajo v skladu z dobljenimi rezultati: če se vagusna aktivnost poveča glede na osnovno raven, lahko povečujejo intenziteto treninga, če pa je znižana, naj zmanjšujejo intenziteto aerobne vadbe (31,32). Kadar je HRV znižana skozi daljši čas in se ne popravlja kljub zmanjšanju telesne dejavnosti, govorimo o sindromu pretreniranosti (36). Pretreniranost nastopi takrat, kadar sta intenziteta in pogostost vadbe takšni, da telo v fazah počitka med vadbo ni sposobno za normalno regeneriranje. Sindrom pretreniranosti označuje stalna prevlada simpatikusa tako v mirovanju kot v fazi vadbe (36).

5 Ocene HRV s komercialnimi merilci srčnega utripa

Do nedavnega smo za določanje kazalnikov HRV uporabljali izključno klasične merilnike EKG, ki zaradi svojih tehnoloških dispozicij omogočajo snemanje kratkočasovnih ali holterskih EKG zapisov v kontroliranih laboratorijskih pogojih ali ob vsakdanjem življenju v domačem okolju z le zmerno telesno dejavnostjo. S tehnološkim razvojem komercialnih merilcev srčnega utripa in računalniško podprtimi sistemi za izračunavanje variabilnosti pa so se odprle možnosti opazovanja HRV v vsakodnev-

nem, resničnem življenju pozameznika: v fazah zmernih ali (sub)maksimalnih obremenitev, v fazah rednih in intervalnih obremenitev, v fazah počitka in regeneracije, v dnevni in nočni intervalih ali med ukvarjanjem z različnimi športnimi panogami (10,11,37). Ob tem se seveda porajata dve vprašanji: (1) ali komercialno dostopni merilci dovolj dobro zajemajo informacije o dejanskih RR intervalih (ali torej resnično zaznavajo utrip srca ali morda le šum zaradi tresljajev pri športni dejavnosti); (2) ali računalniški sistemi, ki izračunavajo kazalnike HRV iz tako dobljenih podatkov verodostojno izračunavajo variabilnost. Študije zadnjih let nakazujejo, da sta oba odgovora pritrtilna (10,11,37,38). Ob primerjavi bolnišničnih holterskih sistemov in komercialno dostopnih merilcev se je izkazalo, da komercialno dostopni merilci srčnega utripa verodostojno in zanesljivo zajemajo resnične intervale RR, pripadajoči računalniški sistemi pa verodostojno in zanesljivo prečistijo posnetke in podajo primerljive izračune variabilnosti srčne frekvence. Večina danes dostopnih komercialnih merilcev srčnega utripa izračunava linearne kazalnike HRV.

Ugotovitev, da dajejo komercialni merilci verodostojne vrednosti HRV, ki so primerljive z vrednostmi, pridobljenimi v kardioloških laboratorijih, odpira nove možnosti tudi pri izvajanju preiskav pri običajnem kliničnem delu (37,38). Medtem ko je uporaba bolnišničnih sistemov pogosto draga, bolniku neprijazna, manj funkcionalna in težje dostopna, pa je uporaba komercialnih merilcev v teh pogledih – ravno nasprotno – lažje dostopna, bistveno cenejša, bolniku bolj prijazna in omogoča normalne vsakdanje aktivnosti in tudi večje telesne obremenitve v najrazličnejših okoljih. Seveda pa ostaja dejstvo, da večina komercialnih merilcev utripa podaja samo intervale

RR, medtem ko bolnišnični sistemi vsebujejo tudi večkanalne posnetke EKG, ki so za klinične in terapevtske odločitve pogosto nujno potrebni.

Za klinika, ki se v svojem vsakdanjem delu srečuje s posamezniki, ki uporabljajo merilce srčnega utripa in se nanj obračajo z vprašanji o interpretaciji rezultatov in o nasvetih glede telesne vadbe, je ključno, katere podatke od bolnika/športnika sploh lahko pričakuje, in kaj lahko takšnemu posamezniku na podlagi teh podatkov svetuje. Velika večina danes široko dostopnih in uporabljenih merilcev srčnega utripa iz izmerjenih intervalov RR izračunava močan vagnusni linearni kazalnik, kot so na primer RMSSD, SDNN, pNN50 ali HF, pred interpretiranjem rezultatov pa je potrebno vedeti, kateri kazalnik je izračunan, saj imajo različni kazalniki različne ciljne vrednosti. Potrebno je vedeti, da so ravni kazalnikov HRV individualno različni in da imajo iz različnih študij dobljene ciljne vrednosti velik standardni odklon, kar pomeni, da je težko in nesmiselno primerjati posameznike med seboj. Bistveno bolj zanesljiva je primerjava bolnika/športnika samega s seboj v različnih obdobjih ali v obdobjih različnih faz treningov oziroma različnih telesnih obremenitvah. Poleg tega je pomembno zavedanje, da ena sama meritev kazalnikov HRV nima velike napovedne vrednosti, pač pa je potrebno posamezno meritev vedno primerjati s trendom gibanja kazalnika HRV v daljšem obdobju pri vsakem uporabniku posebej. Prav zato je uporabnike treba opomniti, da bodo prve smiselne ocene in interpretacije rezultatov možne šele po nekaj tednih redne uporabe merilne naprave, ko se bodo izdelale že prve trendne krivulje posameznikovega HRV. Podatki bodo z večanjem števila opravljenih meritev postajali vse zanesljivejši, saj bodo trendne krivulje vse bolj verodostojno

odslikavale variabilnost srčne frekvence pri vsakem posamezniku. Uporabnikom je potrebno povedati, da so manjši padci HRV od njihovih lastnih trednih krivulj med fazami treninga normalni. V takšnih primerih je potrebno zmanjšati stopnjo aktivnosti ter telesu dopustiti, da se normalno regenerira. To se pokaže s ponovnim dvigom HRV. Veliki padci HRV, ki se ne popravljajo kljub zmanjšanju telesne obremenitve, pa že kažejo na sindrom pretreniranosti. V tem primeru je nujno daljše obdobje regeneriranja s prenehanjem izjemnega telesnega napora (36).

6 Zaključek

HRV, ki med kardiologi in elektrofiziologi že desetletja velja za zlati standard pri oceni avtonomne regulacije srca, je v zadnjih letih zapustila kardiološke laboratorije in si z razvojem novih tehnologij utira pot v svet športa ter rekreativcem in profesionalcem odpira nove možnosti kontroliranega treninga v vsakdanjem življenju. Hkrati pa je potrebno biti ob interpretaciji rezultatov HRV previden, saj lahko nepravilno razumevanje fizioloških osnov in napačna interpretacija sprememb kazalnikov HRV ob naporih

sili posameznika v nezdrav in škodljiv način vadbe. Zdravi, mladi ljudje imajo veliko variabilnost srčne frekvence, ki se izgublja s staranjem in srčno-žilnimi boleznimi. Dobro trenirani, vzdržljivi športniki imajo veliko HRV, kar pomeni, da imajo močno povišan vagusni tonus. Med telesno aktivnostjo se začne HRV manjšati, in se popolnoma izgubi v območju maksimalne obremenitve, ko prevlada simpatikusa popolnoma prevladuje ob praktično izničeni vagusni aktivnosti. Čim večja je vzdržljivost posameznika oziroma njegova telesna pripravljenost, tem dlje bo ob stopnjevanju napora tak športnik imel višji vagusni tonus in s tem ohranjeno večjo HRV. Manjši padci HRV med fazami treninga so normalni. V teh primerih je nujno potrebno zmanjšati stopnjo aktivnosti ter telesu dopustiti normalno regeneriranje, ki se kaže s ponovnim dvigom vagusne aktivnosti oziroma z dvigom HRV. Veliki padci HRV, ki se ne popravijo kljub zmanjšanju telesne obremenitve, kažejo na sindrom pretreniranosti. Gre za treniranost, ki telesu ne omogoča normalnega regeneriranja v fazah počitka med treningi in se kaže s stalno prevlado simpatikusa tako v mirovanju kot v fazi vadbe.

Literatura

1. Berne RM, Levy MN. Cardiovascular physiology. St. Luis: Mosby Year Book; 1992. pp. 81-112.
2. Task force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing Electrophysiology. Special Report. Heart rate variability. Standard of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation*. 1996;93(5):1043-65.
3. Chen PS, Chen LS, Cao JM, Sharifi B, Karagueuzian HS, Fishbein MC. Sympathetic nerve sprouting, electrical remodeling and the mechanisms of sudden cardiac death. *Cardiovasc Res*. 2001;50(2):409-16.
4. Beckers F, Verheyden B, Aubert AE. Aging and nonlinear heart rate control in a healthy population. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006;290(6):H2560-70.
5. Buccalietti F, Bocci MG, Gilardi E, Fiore V, Calcinaro S, Fragnoli C, et al. Linear and nonlinear heart rate variability indexes in clinical practice. *Comput Math Methods Med*. 2012;2012:219080.
6. Hautala A. Effect of physical exercise on autonomic regulation of heart rate. Oulu: University of Oulu; 2004.
7. Javorka M, Zila I, Balhárek T, Javorka K. Heart rate recovery after exercise: relations to heart rate variability and complexity. *Braz J Med Biol Res*. 2002;35(8):991-1000.
8. Makivic B, Djordjevic Nikic M, Willis MS. Heart rate variability as a tool for diagnostic and monitoring performance in sport and physical activities. *J Exerc Physiol Online*. 2013;16(3):103-31.
9. Sartor F, Vailati E, Valsecchi V, Vailati F, La Torre A. Heart rate variability reflects training load and psychophysiological status in young elite gymnasts. *J Strength Cond Res*. 2013;27(10):2782-90.

10. Nunan D, Donovan G, Jakovljevic DG, Hodges LD, Sandercock GR, Brodie DA. Validity and reliability of short-term heart-rate variability from the Polar S810. *Med Sci Sports Exerc.* 2009;41(1):243-50.
11. Gamelin FX, Berthoin S, Bosquet L. Validity of the polar S810 heart rate monitor to measure R-R intervals at rest. *Med Sci Sports Exerc.* 2006;38(5):887-93.
12. Goldberger AL, Amaral LA, Hausdorff JM, Ivanov PC, Peng CK, Stanley HE. Fractal dynamics in physiology: alterations with disease and aging. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2002;99(1):2466-72.
13. Mäkikallio TH, Huikuri HV, Mäkikallio A, Sourander LB, Mitrani RD, Castellanos A, et al. Prediction of sudden cardiac death by fractal analysis of heart rate variability in elderly subjects. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37(5):1395-402.
14. Tapanainen JM, Thomsen PE, Køber L, Torp-Pedersen C, Mäkikallio TH, Still AM, et al. Fractal analysis of heart rate variability and mortality after an acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2002;90(4):347-52.
15. Chattipakorn N, Incharoen T, Kanlop N, Chattipakorn S. Heart rate variability in myocardial infarction and heart failure. *Int J Cardiol.* 2007;120(3):289-96.
16. Huikuri HV, Mäkikallio TH, Perkiömäki J. Measurement of heart rate variability by methods based on nonlinear dynamics. *J Electrocardiol.* 2003;36:95-9.
17. Frenneaux MP. Autonomic changes in patients with heart failure and in post-myocardial infarction patients. *Heart.* 2004;90(11):1248-55.
18. Kšela J. Novejši kazalci avtonomne regulacije srca kot napovedni dejavniki za pojav aritmij po aortokoronarnih obvodih na delujočem srcu. Ljubljana: Univerza v Ljubljani; 2009.
19. Gleick J. *Chaos: The amazing science of the unpredictable.* London: Vintage; 1998.
20. Saeed M. Fractals analysis of cardiac arrhythmias. *ScientificWorldJournal.* 2005;5:691-701.
21. Ivanov PC, Amaral LA, Goldberger AL, Havlin S, Rosenblum MG, Struzik ZR, et al. Multifractality in human heartbeat dynamics. *Nature.* 1999;399(6735):461-5.
22. Kalisnik JM, Avbelj V, Trobec R, Ivaskovic D, Vidmar G, Troise G, et al. Assessment of cardiac autonomic regulation and ventricular repolarization after off-pump coronary artery bypass grafting. *Heart Surg Forum.* 2006;9(3):E661-7.
23. Ksela J, Suwalski P, Kalisnik JM, Avbelj V, Suwalski G, Gersak B. Assessment of nonlinear heart rate dynamics after beating-heart revascularization. *Heart Surg Forum.* 2009;12(1):E10-6.
24. Huikuri HV, Stein PK. Heart rate variability in risk stratification of cardiac patients. *Prog Cardiovasc Dis.* 2013;56(2):153-9.
25. Perkiömäki JS. Heart rate variability and non-linear dynamics in risk stratification. *Front Physiol.* 2011;2:81.
26. Mäkikallio TH, Høiber S, Køber L, Torp-Pedersen C, Peng CK, Goldberger AL, et al. Fractal analysis of heart rate dynamics as a predictor of mortality in patients with depressed left ventricular function after acute myocardial infarction. TRACE Investigators. TRAndolapril Cardiac Evaluation. *Am J Cardiol.* 1999;83(6):836-9.
27. Wagner CD, Persson PB. Chaos in the cardiovascular system: an update. *Cardiovasc Res.* 1998;40(2):257-64.
28. Tracey KJ. The inflammatory reflex. *Nature.* 2002;420(6917):853-9.
29. Williams DP, Koenig J, Carnevali L, Sgoifo A, Jarczok MN, Sternberg EM, et al. Heart rate variability and inflammation: A meta-analysis of human studies. *Brain Behav Immun.* 2019;80:219-26.
30. Guan L, Collet JP, Mazowita G, Claydon VE. Autonomic Nervous System and Stress to Predict Secondary Ischemic Events after Transient Ischemic Attack or Minor Stroke: Possible Implications of Heart Rate Variability. *Front Neurol.* 2018;9:90.
31. Blain G, Meste O, Bouchard T, Berman S. Assessment of ventilatory thresholds during graded and maximal exercise test using time varying analysis of respiratory sinus arrhythmia. *Br J Sports Med.* 2005;39(7):448-52.
32. Cottin F, Médigue C, Lopes P, Leprêtre PM, Heubert R, Billat V. Ventilatory thresholds assessment from heart rate variability during an incremental exhaustive running test. *Int J Sports Med.* 2007;28(4):287-94.
33. Ramos-Campo DJ, Rubio-Arias JA, Ávila-Gandía V, Marín-Pagán C, Luque A, Alcaraz PE. Heart rate variability to assess ventilatory thresholds in professional basketball players. *J Sport Health Sci.* 2017;6(4):468-73.
34. Wollmner M, Rhenan B, Tiago P, Jorge RP d., Alysson RSC, et al. Maximum oxygen uptake prediction model based on heart rate variability parameters for young healthy adult males at rest. *Open Acc Biostat Bioinform.* 2018;2(3):OABB 000536.
35. León-Ariza HH, Botero-Rosas DA, Zea-Robles AC. Heart rate variability and body composition as VO₂max determinants. *Rev Bras Med Esporte.* 2017;23(4):317-21.
36. Baumert M, Brechtel L, Lock J, Hermsdorf M, Wolff R, Baier V, et al. Heart rate variability, blood pressure variability, and baroreflex sensitivity in overtrained athletes. *Clin J Sport Med.* 2006;16(5):412-7.
37. Porto LG, Junqueira LF. Comparison of time-domain short-term heart interval variability analysis using a wrist-worn heart rate monitor and the conventional electrocardiogram. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2009;32(1):43-51.
38. Nunan D, Jakovljevic DG, Donovan G, Hodges LD, Sandercock GR, Brodie DA. Levels of agreement for RR intervals and short-term heart rate variability obtained from the Polar S810 and an alternative system. *Eur J Appl Physiol.* 2008;103(5):529-37.