

Parametri varijabiliteta srčane aktivnosti kao pokazatelji funkcioniranja autonomnog živčanog sustava

The parameters of heart rate variability: Indicators of the autonomic nervous system function

Andrea Tokić*

Sažetak

Parametri varijabiliteta srčane aktivnosti (izračunati iz srčanih R-R intervala) dobri su pokazatelji efekata različitih psihofizioloških uvjeta na modulaciju srčane aktivnosti (npr. stresnih situacija, emocionalnog uzbuđenja, tjelesnog opterećenja), a njihova posebna vrijednost očituje se u dobroj prediktivnosti nastanka i tijeka raznih oboljenja. Budući da je srčani rad velikim dijelom uvjetovan djelovanjem dviju podkomponenti autonomnog živčanog sustava (simpatikusa i parasimpatikusa), smatra se da razlog prediktivnosti srčane dinamike (izražene preko R-R intervala) za zdravstveno stanje, leži upravo u funkcioniranju autonomnog živčanog sustava koji modulira srčani rad, kad i rad većine drugih organskih sustava. Općenito se smatra da srčani R-R intervali predstavljaju neinvazivan pokazatelj funkcioniranja autonomnog živčanog sustava. Iako se iz srčanih R-R intervala može izračunati više kvalitativnih i kvantitativnih parametara koji ukazuju na različite aspekte srčane dinamike, da bi neizravno mogli zaključivati o funkcionalnosti autonomnog živčanog sustava, nezaobilazan je postupak spektralne analize. Tim matematičkim postupkom se srčana dinamika razdvaja na različita frekvencijska područja, koja se onda povezuju s djelovanjem pojedinih komponenti autonomnog živčanog sustava. U ovom radu se opisuje logika postupka spektralne analize na srčanim R-R intervalima, parametri koji iz nje proizlaze, njihovo značenje i fiziološka povezanost s pojedinim komponentama autonomnog živčanog sustava, te praktične implikacije proizišle iz takvog načina obrade rezultata srčane dinamike.

Ključne riječi: autonomni živčani sustav, linearni i nelinearni parametri, parasimpatikus, R-R intervali, simpatikus, spektralna analiza, srčana aktivnost, srčana dinamika, zdravlje

Summary

Heart rate variability parameters (derived from RR intervals) are good indicators of the effects of different psychophysiological conditions (e.g., stressful situations, emotional excitement, and physical load) on cardiac activity. Their particular value is reflected in good predictability in the occurrence and course of various diseases. Cardiac activity parameters are predictable for general health probably because heart activity is largely determined by the autonomic nervous system (sympathetic and parasympathetic) and the autonomic nervous system modulates most other organs and systems. It is generally believed that cardiac RR intervals are non-invasive indicators of autonomic nervous system activity. We can calculate more qualitative and quantitative parameters that indicate the various aspects of cardiac dynamics from cardiac R-R intervals, but if we want to observe the functionality of the autonomic nervous system, it is necessary to perform a power spectral analysis. This mathematical procedure divides cardiac activity in different frequency bands, which are associated with the modulation of different components of the autonomic nervous system (sympathetic/parasympathetic). This paper describes the logics of spectral analysis procedure on cardiac R-R intervals, the parameters of the analysis, their interpretation and physiological connection with individual components of the autonomic nervous system, and the practical implications arising from this type of cardiac dynamics analysis.

* Sveučilište u Zadru, Odjel za psihologiju (dr. sc. Andrea Tokić)

Adresa za dopisivanje / Correspondence address: Andrea Tokić, Sveučilište u Zadru, Odjel za psihologiju, Obala kralja Petra Krešimira IV, br.1, 23000 Zadar E-mail adresa: apupic@gmail.com

Primljeno / Received 2015-05-26; Ispravljeno / Revised 2016-06-16; Prihvaćeno / Accepted 2016-07-05.

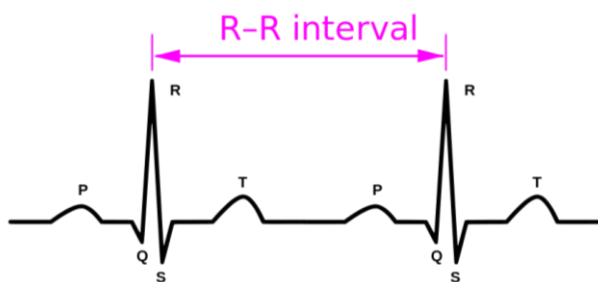
Key words: autonomic nervous system, linear and nonlinear parameters, parasympathetic nervous systems, R-R intervals, the sympathetic nervous system, power spectral analysis, cardiac activity, cardiac dynamics, health

Med Jad 2016;46(3-4):73-84

Uvod

Posljednjih desetljeća u brojnim je istraživanjima utvrđena veza između funkcioniranja autonomnog živčanog sustava i zdravlja. Najkonzistentnija veza pronađena je s kardiovaskularnim bolestima,¹⁻⁴ dok je u nekim istraživanjima utvrđena povezanost s nastankom, tijekom i smrtnošću od raznih drugih oboljenja (karcinomi, dijabetes, arterioskleroza itd.).^{2,5,6}

Na više se načina može zahvatiti aktivnost autonomnog živčanog sustava, primjerice primjenom testa kardiovaskularnog refleksa, analizom biokemijskih parametara, scintigrafskim testovima ili izravnim zahvaćanjem receptorske aktivnosti.⁷ Takve tehnike su invazivne i kompleksne, pa nisu u široj upotrebi.⁷ Postoje i neinvazivne tehnike kojima se može zahvatiti autonomno živčano funkcioniranje, a uglavnom su bazirane na elektrokardiografiji, od čega je najšire zastupljena analiza varijabiliteta srčane aktivnosti.² U tim slučajevima se srčana aktivnost bilježi u obliku tzv. R-R intervala koji predstavljaju vrijeme u milisekundama koje protekne između dva sukcesivna R šiljka na elektrokardiogramu.



Slika 1. Ciklus srčane aktivnosti⁶⁴
Picture 1 The cycle of cardiac activity

Vremenske serije srčanih R-R intervala, ukoliko se analiziraju na specifičan način, mogu biti adekvatni pokazatelji funkcioniranja autonomnog živčanog sustava. Upravo zbog svoje neinvazivnosti i jednostavnosti snimanja, analiza varijabiliteta srčane aktivnosti (*eng. heart rate variability; HRV*), kao pokazatelj funkcioniranja autonomnog živčanog sustava, je metoda koja se zadnjih desetljeća široko primjenjuje u različitim istraživačkim područjima. Rezultati istraživanja koja su koristila parametre srčanog varijabiliteta upućuju na njihovu dobru

diskriminativnost bolesnih od zdravih pojedinaca,⁸ prediktivnu vrijednost ishoda liječenja, i oboljenja u budućnosti. Neki autori ih smatraju indikatorom zdravstvenoga stanja općenito.² Rezultati meta-analize onih istraživanja koja su koristila parametre HRV-a u kombinaciji s nekom od neurovizualnih tehnika snimanja moždane aktivnosti ukazuju da HRV može biti sagledan kao važan pokazatelj globalne funkcije organizma povezane sa zdravljem i adaptivnošću na promjene u okolini, što upućuje na važnost i potencijalnu korist od proučavanja parametara varijabiliteta srčane aktivnosti.⁹

Zašto i na koji način srčana aktivnost može biti pokazatelj funkcije autonomnog živčanog sustava?

Autonomni živčani sustav povezan je s gotovo svim organskim sustavima u tijelu i regulira njihov rad pomoću tri anatomski i funkcionalno različita ogranka: simpatičkog, parasimpatičkog i enteričkog živčanoga sustava.¹⁰ Enterički živčani sustav djeluje uglavnom u probavnom traktu, dok je funkcioniranje i reguliranje ostalih organskih sustava uvjetovano postupnom, recipročnom regulacijom simpatikusa i parasimpatikusa. Upravo djelovanje autonomnog živčanog sustava na rad svih organskih sustava, a koje se može zabilježiti i kvantificirati na radu srca, osnova je prediktivnosti parametara srčane dinamike za zdravstveni status općenito.

Normalan srčani ritam uvjetovan je i reguliran procesima koji se odvijaju na membrani sinusatrijskoga čvora, ali obje podkomponente autonomnog živčanoga sustava, simpatikus i parasimpatikus uvelike utječu na te procese.¹¹ Upravo je autonomni živčani sustav odgovoran za brze promjene regulacije rada srca i opskrbe krvlju, na način da usklađuje srčani rad s tjelesnim potrebama u različitim situacijama - pri fizičkom i mentalnom stresu, promjena položaja i sl.¹²

Aktivacija simpatikusa odvija se posredstvom otpuštanja norepinefrina koji djeluje na povećanje propusnosti membrane sinoatrijskog čvora za ione Na^+ , Ca^{++} i K^+ , što ubrzava depolarizaciju Purkinjevih vlakana, a samim time i srčanu frekvenciju.¹³ Budući da je inaktivacija norepinefrina spora, i efekti djelovanja simpatikusa na srčanu aktivnost su spori. Nakon aktivacije simpatikusa, potrebne su do četiri sekunde da dođe do povećanja srčane frekvencije, te barem 20 sekundi da bi se srčana frekvencija vratila

na početnu razinu nakon njegove deaktivacije.¹¹ Zbog sporosti promjena, simpatička aktivnost reflektira se u niskom frekvencijskom području spektralne analize, tj. 0,04 – 0,15 Hz.^{9, 13} Ispuštanjem acetilkolina na stanice sino-atrijskog čvora, parasimpatikus usporava srčani rad tj. rad sino-atrijskog čvora, čime smanjuje frekvenciju i snagu kontrakcije. Nakon ispuštanja acetilkolina vrlo brzo dolazi do promjene u srčanoj frekvenciji (za oko 0,5 s). Zbog svoje brzine djelovanja aktivnost parasimpatikusa očituje se na području viših frekvencija spektralne analize, tj. na 0,15 – 0,4 Hz.¹³

Varijacije R-R intervala prisutne u mirovanju, odraz su fino podešenog kontrolnog mehanizma koji regulira (ne)pravilnost sukcesivnih otkucaja. Vagusna aferentna stimulacija dovodi do refleksnog pobuđivanja vagusne eferentne aktivnosti i inhibicije simpatičke eferentne aktivnosti. Suprotan učinak događa se pri stimulaciji simpatičke aferentne aktivnosti. Eferentna simpatička i vagusna aktivnost na sino-atrijski čvor djeluje relativno sinkronizirano sa svakim srčanim ciklusom, a mogu biti modulirane s centralnim (vazomotorni i respiratorni centri) i perifernim (oscilacije arterijskog tlaka i dišnih pokreta) oscilacijama. Te oscilacije generiraju ritmičke fluktuacije u eferentnom neuronskom djelovanju AŽS, koje se onda manifestiraju kao kratkoročne i dugoročne oscilacije srčanoga ritma. Analiza tih ritmova može omogućiti zaključke o stanju i funkciji (a) centralnih oscilatora, (b) simpatičke i vagusne eferentne aktivnosti, (c) humoralnih čimbenika, i (d) sino-atrijskoga čvora.¹⁴ Neuralna veza između simpatikusa i parasimpatikusa sa sino-atrijskim čvorom predstavlja osnovu da varijabilitet srčane frekvencije bude pokazateljem funkcioniranja autonomnog živčanoga sustava.¹²

Parametri proizišli iz vremenskih serija R-R intervala

Iz srčanih R-R intervala može se izračunati više vrsta parametara koje se grubo mogu podijeliti na linearne i nelinearne parametre. Logika računanja linearnih parametara naslanja se na viđenje srčane dinamike kao periodične i predvidive, dok nelinearni parametri srčanu dinamiku opisuju u terminima teorije kaosa. Istraživanja pokazuju da su i linearni i nelinearni parametri adekvatni pokazatelji promjena srčanoga rada uslijed raznih eksperimentalnih manipulacija (radni stres, rješavanje aritmetičkih zadataka itd.), uvjeta rada (npr. razlikovanje rizičnih grupa od kontrolnih, poput smjenskih od dnevnih radnika) i zdravstvenoga stanja (zdravi naspram bolesnih) ali je njihova interpretacija ponešto različita

i vezana je za teorijske postavke iz kojih su proizišli. Izračunavanje nelinearnih parametara iz srčanih R-R intervala se tek odnedavno učestalije počelo primjenjivati, a rezultati istraživanja ukazuju da je njihov doprinos opisu srčane dinamike jako bitan, odnosno, u nekim istraživanjima³ su nelinearni parametri bolje diskriminirali ciljne situacije ili skupine. Iako se pretpostavlja da su nelinearni parametri također povezani s funkcioniranjem autonomnog živčanoga sustava, njihovi fiziološki korelati, niti mehanizmi interakcije još uvijek nisu potvrđeni, pa stoga nelinearni parametri nisu u fokusu ovoga rada. S druge strane, fiziološki korelati linearnih parametara su utvrđeni, odnosno, poznati su mehanizmi kojim su linearni parametri povezani s funkcioniranjem autonomnog živčanoga sustava. Stoga je i najveći broj istraživanja koja su mjerila srčane R-R intervale koristio linearne parametre. Budući da se mjerenje srčanih R-R intervala koristi u različitim znanstvenim područjima i disciplinama (medicina, psihologija, kineziologija, psihofiziologija itd.) bilo je potrebno utvrditi standarde mjerenja i obrade dobivenih podataka. U tu svrhu su Europsko kardiološko društvo i Sjevernoameričko društvo za elektrofiziologiju 1996. godine osnovali ekspertnu skupinu tzv. *Task Force*. Oni su u svom izvještaju¹⁴ vrlo precizno opisali linearne parametre srčane dinamike, dijeleći ih na mjere vremena i frekvencija. Iz parametara vremena (prosječna vrijednost i varijabilitet R-R intervala, te varijabilitet među sukcesivnim R-R intervalima) se tek djelomično može zaključivati o funkcioniranju autonomnog živčanoga sustava jer se kroz te parametre manifestira združeno djelovanje obiju podkomponenti AŽS. Stoga, da bi se moglo odvojeno promatrati simpatičko i parasimpatičko djelovanje na rad srca, potrebno je primijeniti postupak frekvencijske, odnosno spektralne analize. Detaljan opis svih linearnih parametara i njihova interpretacija može se pronaći u radu *Task Forcea* iz 1996. godine.¹⁴

Parametri spektralne analize – povezanost s funkcioniranjem autonomnog živčanoga sustava

Brzina promjena u radu srca uslijed simpatičke ili parasimpatičke aktivacije je znatno različita, pa se onda i promjene uvjetovane simpatičkim ili parasimpatičkim pobuđivanjem odražavaju na različitim frekvencijskim područjima. Metoda kojom se srčana aktivnost razlaže na frekvencijska područja naziva se spektralnom analizom, a njezin je cilj ekstrakcija specifičnih frekvencijskih komponenti povezanih s procesiranjem autonomnog živčanoga sustava.

Spektralna analiza je tehnika kojom se pomoću matematičkih algoritama vremenska serija transformira u frekvencijske domene. Set podataka određene vremenske serije transformira se u frekvencijske komponente pomoću raščlambe originalnog signala u serije sinusoidnih valova, analogno tome kao što prizma rasipa bijelo svjetlo na različite boje tj. valne duljine.^{11,14,15} Svaki individualni sinusoidni val ima specifičnu amplitudu koja odgovara specifičnoj frekvenciji. Grafički prikazane amplitude u odnosu s frekvencijama za svaki sinusoidalni val govore o količini, tj. snazi pojedine frekvencije i njezinom doprinosu originalnom signalu.¹⁶

Postoje dvije tehnike spektralne analize: parametrijska (autoregresijsko modeliranje) i neparometrijska (Fourierova transformacija-FFT). Objema tehnikama dobivaju se slični rezultati.^{14,17,18}

Fourierova transformacija ima kraći postupak izračuna i jednostavnija je za uporabu jer se unaprijed određuje frekvencijski raspon pojedinoga područja.^{14,17}

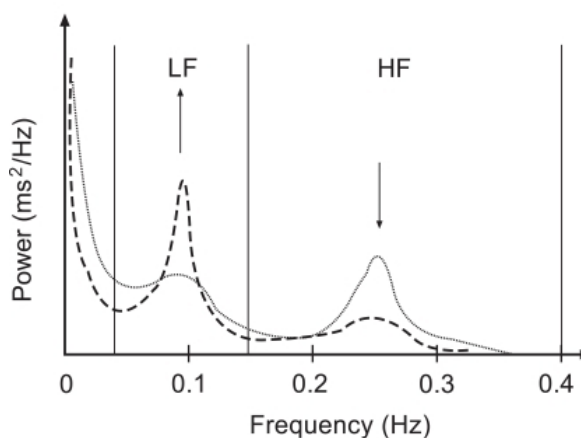
Autoregresijsko modeliranje dekompenzira cjelokupni spektar u zasebne spektralne komponente pomoću rezidualnog teorema, čime se automatski generiraju središnje frekvencije, dakle, bez prethodno određenog frekvencijskog raspona. Također, ova tehnika se može primjenjivati i na manjim vremenskim serijama (od 200 ciklusa).¹⁴

Prema *Task Force*-u¹⁴ spektralna analiza srčane aktivnosti provodi se na rasponu frekvencija od 0 do 0.4 Hz. Na sljedećim rasponima frekvencija definiraju se:

- ULF (ms^2) = Snaga spektra na ultra niskim frekvencijama: $\leq 0,0033$ Hz
- VLF (ms^2) = Snaga spektra na vrlo niskim frekvencijama: od 0,0033 do 0,04 Hz
- LF (ms^2) = Snaga spektra na niskim frekvencijama: od 0,04 do 0,15 Hz
- HF (ms^2) = Snaga spektra na visokim frekvencijama: od 0,15 do 0,4 Hz
- TV (ms^2) = Totalna varijanca ili ukupna snaga spektra: od 0 do 0,4 Hz

Uz navedene parametre izračunavaju se još i normalizirane jedinice snage spektra niskog i visokog frekvencijskog područja, te omjer LF/HF. Kad je riječ o normaliziranim jedinicama, njima se dobivaju precizniji podaci o zastupljenosti snage niskog ili visokog frekvencijskoga područja u ukupnoj snazi spektra, a omjer LF/HF smatra se indeksom simpatičko-vagusne ravnoteže, tj. omjerom prevalencije simpatikusa i parasimpatikusa u modulaciji rada srca.¹⁴

Short-Term Power Spectral Density



Slika 2. Snaga spektra naspram frekvencija u situaciji odmora (točkasta linija) i pri laganom fizičkom naporu (linija s crticama)⁶⁵

Picture 2 Power spectral density during rest (dotted line) and tilt load (dashed line)

Važnost normalizacije jedinica LF-a i HF-a očituje se i u činjenici da nisko i visoko frekvencijsko područje imaju definirane fiziološke korelate (jedni smatraju da je na području LF-a vidljiva simpatička modulacija srčanoga ritma, a drugi misle da je vidljiva modulacija simpatikusa i parasimpatikusa, dok se parasimpatička modulacija odražava na području HF-a; o tome će više riječi biti u nastavku). Međutim, snaga spektra LF-a i HF-a u prosjeku zauzima samo 5% ukupne varijance. Ostalih 95% pripada snazi spektra na ULF i VLF, za koje do danas sa sigurnošću nisu utvrđeni fiziološki korelati¹⁴. Stoga je tek normalizacijom i relativizacijom snage spektra na niskom i visokom frekvencijskom području moguće preciznije pratiti promjene u srčanoj modulaciji od strane simpatikusa i parasimpatikusa.

- LFnorm = snaga spektra na niskom frekvencijskom području prikazana u normaliziranim jedinicama dobivena formulom: $(LF / (TV - VLF)) \times 100$
- HFnorm = snaga spektra na visokom frekvencijskom području prikazana u normaliziranim jedinicama dobivena formulom: $(HF / (TV - VLF)) \times 100$
- LF/HF = omjer snage spektra na niskom i visokom frekvencijskom području.

Valja naglasiti da se svi parametri spektralne analize ne koriste uvijek. Postoji različita logika pri analizama cjelokupnih 24-satnih snimki srčane aktivnosti i onih koje u analize uključuju kraća razdoblja. Samo pri 24-satnim analizama izračunava

se snaga spektra na ULF, a kod kratkotrajnih najčešće samo VLF, LF i HF.¹⁴

Budući da se simpatičko i parasimpatičko modulirano djelovanje na rad srca ne može izravno izmjeriti, zaključci o snagama spektra na niskom i visokom frekvencijskom području u relaciji s funkcioniranjem autonomnog živčanoga sustava donose se posredno,¹¹ pa je u nastavku iznesen pregled istraživanja u kojima se pokušala uspostaviti veza između snage spektra na pojedinom frekvencijskom području i aktivacijom jedne od komponenti autonomnog živčanoga sustava.

Snaga spektra na visokom frekvencijskom području (HF)

Nakon aktivacije parasimpatikusa (otpuštanja acetilkolina na stanice sino-atrijskoga čvora) u razdoblju od pola sekunde usporava se srčana aktivnost. S obzirom na to, za očekivati je da se parasimpatičko djelovanje na rad srca manifestira na području visokih frekvencija. U istraživanjima je konzistentno potvrđena ta pretpostavka, odnosno, potvrdilo se da je eferentna vagusna aktivnost osnovni modulator snage spektra na području visokih frekvencija (HF: 0,15 – 0,4 Hz).^{7,11,14,19-22}

Utvrđeno je da parasimpatička blokada atropinom kod ljudi eliminira sve srčane fluktuacije iznad 0,15 Hz, dok simpatička blokada ima malo efekta na taj raspon frekvencija.²² Istraživanja s vagusotomijom potvrđuju taj zaključak.¹⁴

Iako snagu spektra na visokim frekvencijama uvjetuje parasimpatička aktivnost, valja kazati da se još neki procesi reflektiraju u tom frekvencijskom području. Tako se smatra da raspon frekvencija na području HF-a odgovara frekvenciji disanja, odnosno, snaga spektra na području HF-a uvjetovana je i disanjem, tj. respiratornom sinus aritmijom, koja je posredovana parasimpatičkim kolinergičnim sustavom.^{11,13,23} Zdrave, odrasle osobe udahnu 15 do 24 puta u minuti pa je frekvencijski raspon disanja od 0,25 do 0,4 Hz, što pripada visokofrekvencijskom području.¹³ Važnost te činjenice vidljiva je u određenim eksperimentalnim uvjetima (rješavanje aritmetičkih zadataka, Stroopovog testa, tjelesna vježba itd.) pri kojima se frekvencija disanja smanji do te mjere da „pripadne“ niskom frekvencijskom području (npr. devet udisaja u minuti rezultira frekvencijom od 0,15 Hz), ili se poveća toliko da prelazi granice visokofrekvencijskoga područja (npr. frekvencija disanja iznad 25 udisaja u minuti = 0,42 Hz).¹¹ Kao bi eliminirali taj nedostatak, preporučuje se mjerenje srčane aktivnosti uz metronomski nametnuto disanje, iako i oko toga postoje kontro-

verze u smislu da neki autori^{24,25} nisu pronašli razliku u varijabilitetu srčanih R-R intervala između situacija kontroliranog i spontanoga disanja.

Međutim, većina autora naglašava važnost poduzimanja određenih koraka kako bi se snaga spektra na visokom frekvencijskom području sa sigurnošću mogla koristiti kao indikator parasimpatičke modulacije srčanoga rada. Smatra se da je potrebno osigurati adekvatno snimanje i obradu podataka s minimalnim brojem artefakata i šuma, kontrolirati respiratorne parametre, odabrati odgovarajući raspon frekvencijskih područja koji odgovara prirodni zadatka i tipu aktivnosti, te da se pod tim uvjetima varijacije u varijabilitetu srčane aktivnosti koje se odražavaju na visokom frekvencijskom području mogu smatrati indeksom vagalne kontrole srčane aktivnosti.¹¹

Snaga spektra na niskom frekvencijskom području (LF)

Za razliku od relativno jednoznačne uvjetovanosti snage spektra u području HF-a od strane parasimpatikusa, kod određivanja moduliranih efekata snage spektra na niskom frekvencijskom području postoje određena neslaganja. Neki autori smatraju²⁶ da je snaga spektra na području LF-a uvjetovana simpatičkom aktivnošću, drugi smatraju da je uvjetovana vazomotornom simpatičkom modulacijom,¹⁷ ili kombinacijom parasimpatičkog i simpatičkog djelovanja posredstvom barorefleksa.^{11,13,19,27}

Kako bi se ispitao simpatički utjecaj na varijabilitet srčane frekvencije u istraživanjima su korištena razna farmakološka sredstva za koja je utvrđeno da inhibiraju ili stimuliraju simpatičku aktivnost, kao i razni položaji tijela (ležanje, stajanje, nagnjanje itd.) za koje se zna da potiču ili smanjuju simpatičku aktivnost.

Od studija koje idu u prilog pretpostavci da je snaga spektra na području LF-a uvjetovana simpatičkom modulacijom, valja spomenuti neke na životinjama. U njima je zabilježeno da je snaga spektra LF-a (0,04 – 0,15 Hz) u apsolutnim i normaliziranim jedinicama pokazatelj simpatičke modulacije srčane aktivnosti. U pasa, povećanje niskofrekvencijske snage spektra zabilježeno je tijekom baroreceptorske inhibicije nitroglicerinom, što dovodi do pojačane simpatičke aktivacije, dok je povećanje snage spektra bilo onemogućeno ako se prethodno izvela bilateralna stelektomija.²⁸ Kod dekortikaliziranih mačaka, i izravno i refleksno pobuđivanje simpatikusa izazvalo je povećanje snage spektra LF-a, s istovremenom redukcijom snage spektra na području HF-a. Suprotan efekt se dobio kad se izazvala simpatička inhibicija.²⁹ Potvrda ovoga

koncepta dobivena je i u istraživanjima na ljudima gdje se dobilo povećanje snage spektra niskofrekvencijskog područja izraženo u apsolutnim i normaliziranim jedinicama kada su se koristili razni pokreti i položaji tijela za koje je poznato da povećavaju simpatičku aktivnost, poput stajanja,²² naginjanja²⁸ i tjelesne vježbe s malim opterećenjem.³⁰

Ipak, većina autora u novije vrijeme priklanja se stajalištu da snaga spektra na području LF-a nije samo simpatički uvjetovana. Tako u nekim istraživanjima nije utvrđena veza između snage spektra LF-a i izravnih pokazatelja simpatičke modulacije. Količina simpatičkog neurotransmitera, norepinefrina, u venskom sustavu (što se smatra standardnom mjerom simpatičke aktivnosti),¹⁹ nije korelirana s vrijednostima snage spektra LF-a, ni omjerom LF/HF. Vrijednosti snage spektra bile su povećane, ali variranje nije bilo usklađeno s količinom neurotransmitera u krvi.^{31,32} Nadalje, u jednom istraživanju je utvrđeno da povećana razina norepinefrina dovodi do povećanja snage spektra na niskom frekvencijskom području, čak i kod pacijenata koji imaju dijagnosticirano simpatičko oštećenje.³² U drugom istraživanju²² pronađeno je da parasimpatička blokada kod ljudi, osim što eliminira sve srčane fluktuacije iznad 0,15 Hz, eliminira i 75% fluktuacija ispod 0,15 Hz, dok simpatička blokada ima malo efekta na fluktuacije iznad 0,15 Hz. U istraživanju na psima,³³ izravnim mjerenjem ganglijske živčane aktivnosti, utvrđeno je da kod zatajenja srca dolazi do značajne aktivacije simpatikusa koja je popraćena smanjenjem snage spektra na niskim frekvencijama. Slični rezultati dobiveni su i na istraživanju s ovcama³⁴ kojima je umjetnim putem induciran srčani ritam na frekvenciju od 200-220 otkucaja u minuti. Simpatička aktivnost snimala se pomoću elektroda koje su kirurški implantirane na simpatički živac. Dobiveno je da se nametanjem srčanoga ritma simpatička aktivnost značajno povećala, ali nije došlo do povećanja snage spektra LF, čak ni nakon normalizacije jedinica.

U istraživanju promjena spektralnih parametara srčane aktivnosti za vrijeme izvođenja zadatka na bicikl ergometru pri različitim opterećenjima³⁵ pokazalo se da s povećanjem opterećenja dolazi do značajnog opadanja snage spektra na području LF i HF, dok LF/HF omjer nije adekvatno razlikovao različite stupnjeve opterećenja. Navedeni podatak autori objašnjavaju tako da se smanjenje snage spektra na oba frekvencijska područja manifestiralo uslijed smanjenja parasimpatičke modulacije (koja očito utječe na oba frekvencijska područja), dok se LF/HF nije pokazao dovoljno osjetljivim indikatorom

autonomne modulacije srčane aktivnosti za vrijeme opterećenja.

S obzirom da se kroz istraživanja pokazalo da je snaga spektra na niskofrekvencijskom području konzistentnije povezana sa simpatičkim modulatornim efektom ili s LF/HF omjerom samo onda kada se izazivala promjena položaja tijela (ležanje vs. stajanje), nego onda kada se koristila adrenergična farmakološka blokada ili intenzivnija vježba, čini se da snaga spektra na niskom frekvencijskom području ipak odražava zajedničke modulatorne efekte simpatikusa i parasimpatikusa posredovane barorefleksnim mehanizmima. Razlog zbog čega su istraživanja s promjenama stava tijela gotovo jednoznačno rezultirala podacima da npr. stajanje u odnosu na ležeci položaj izaziva povećanje snage spektra u području LF-a (a što se onda tumačilo tako da je snaga spektra na LF području dominantno simpatički uvjetovana), može biti vezan na fiziološke procese regulacije krvnoga tlaka. Kad osoba ustane, gravitacija uvjetuje „povlačenje“ krvi u krvožilni sustav nogu i donjega trupa. U toj situaciji baroreceptori u aorti i karotidnom sinusu reagiraju na promjenu krvnoga tlaka i volumena na način da stimuliraju endokrini, katekolaminski (simpatički) i renin-aldosteronski odgovor. Kao posljedica toga u perifernim dijelovima krvnoga sustava dolazi do vazokonstrikcije, povećava se srčana frekvencija i srčane kontrakcije, što dovodi do povećanja opskrbe krvlju primarnih organa (srce, pluća, mozak, bubrezi i jetra). Dakle, ustajanje potiče povećanje simpatičke aktivnosti, ali se snaga spektra LF-a očito dominantno povećava zbog simpatičke stimulacije baroreceptora, a ne zbog samog povećanja stimulacije simpatikusom kao takvog. Stoga se može zaključiti da promjene u veličini varijabiliteta srčane aktivnosti na niskom frekvencijskom području mogu biti posljedica vagusno posredovanog barorefleksnog odgovora na promjene u amplitudi simpatički izazvanog krvnoga tlaka ili na promjene u osjetljivosti baroreceptora.^{11,19} U prilog toj tezi idu rezultati istraživanja³² koji ukazuju da kod ljudi sa zatajenjem barorefleksa dolazi do značajnog smanjenja snage spektra na niskom frekvencijskom području, bez obzira na količinu simpatičke inervacije. Stimulacijom karotidnog sinusa postiže se povećanje snage spektra LF-a samo kod osoba s normalnom barorefleksnom funkcijom, dok se kod osoba s oštećenom barorefleksnom osjetljivošću takav efekt ne postiže.³⁶ Neki autori²³ govore o povezanosti logaritmiranih vrijednosti snage spektra LF-a s količinom simpatičkih neurotransmitera i promjenama barorefleksne funkcije. Pokazalo se da snaga spektra na LF-u nije bila povezana s količinom simpatičkih neurotransmitera u sustavu, ali je bila visoko pozitivno

povezana s barorefleksnim srčanim povećanjem. U još jednom istraživanju³⁸ potvrđena je kompleksna simpatičko-vagusna interakcija s barorefleksom u modulaciji snage spektra na niskofrekvencijskom području. Autori naglašavaju važan doprinos vagusnih mehanizama u modulaciji barorefleksno posredovane snage spektra R-R intervala na području frekvencija od oko 0,1 Hz kod zdravih i tetraplegičnih pojedinaca. Kod zdravih osoba snaga spektra na području LF-a ne mijenja se sistematično iz razloga što promjene u arterijskom tlaku izazivaju recipročne promjene u simpatičkoj i vagusnoj fluktuaciji koje onda međusobno poništavaju svoje djelovanje. Suprotno tome, kod tetraplegičnih pacijenata, koji imaju narušenu sposobnost simpatičkog reagiranja na baroreceptorske promjene, snaga spektra na niskofrekvencijskom području mijenjala se proporcionalno promjeni krvnoga tlaka. Autori su zaključili da ritam koji se manifestira na frekvenciji od 0,1 Hz manifestira vagusne fluktuacije u regulaciji krvnoga tlaka.^{27,38}

S obzirom na debatu oko definiranja osnovnih modulirajućih efekata snage spektra na LF području, očito je potrebno izraditi nove standarde i procedure mjerenja, nove indekse i smjernice u računanju pojedinih parametara. Ono što se u istraživanjima sustavno navodi jest da unatoč tome što LF ne reflektira izravno simpatičku modulaciju rada srca, ipak neizravno reflektira zajedničke modulatorne efekte simpatikusa i parasimpatikusa, s tim da se parasimpatička aktivnost manifestira na frekvencijama od oko 0,1 Hz gdje se vidi ritam reguliranja krvnoga tlaka.

U novije vrijeme traže se novi načini za mjerenje simpatičke modulacije srčane aktivnosti, a onda i simpatičko-vagusnog balansa. Tako neki autori kao indikator simpatičke modulacije rada srca koriste tzv. *pre-ejection* razdoblje (PEP) koji predstavlja vremenski interval između kontrakcije lijevoga ventrikula (klijetke) (vrijednost Q u QRS kompleksu), koji je dominantno inerviran β -adrenergičnim simpatičkim vlaknima, i zatvaranja aorte i mitralnih zalisaka. Istraživanja u kojima se primjenjivala farmakološka blokada pokazala su da je PEP specifičan indikator srčane simpatičke aktivnosti, te da se porastom simpatičke aktivnosti PEP skraćuje, i ostaje stabilan u vremenu.³⁹⁻⁴¹ Isti autori kao parametar parasimpatičke modulacije uzimaju snagu spektra na visokofrekvencijskom području.

Omjer snaga spektra na niskom i visokom području (LF/HF) i normalizirane jedinice

Omjer snaga spektra na niskom i visokom području frekvencija (LF/HF omjer), kao pokazatelj simpatičko-vagusnog balansa, predložili su Pagani i suradnici.^{28,42,43} Definiran je kao recipročna funkcionalna povezanost dvaju komponenti autonomnog živčanoga sustava koja implicira da uzbuđenje u jednoj komponenti prati inhibicija aktivnosti druge komponente,⁴² što je vidljivo kod fizioloških stanja poput stajanja, stanja uzbuđenosti, izraženih emocija.⁴³ Spomenuti koncept zasnovali su na ranijim istraživanjima koja su zaključila da područje LF-a reflektira simpatičku aktivnost u modulaciji srčanoga rada. Upravo zahvaljujući recipročnom i antagonističkom djelovanju dvaju podsustava autonomnog živčanoga sustava, autori su smatrali da se s obzirom na omjer snage spektra na niskom i visokom frekvencijskom području može preciznije odrediti kako se prevalencija simpatikusa ili parasimpatikusa odvija kroz različite situacije i stanja, tj. njihovu ulogu u modulaciji srčanoga ritma.

Taj koncept se koristi i danas, iako dio istraživača^{19,27,44} dovodi u pitanje njegovu valjanost s obzirom da je sve više dokaza o determiniranosti niskofrekvencijskoga područja djelovanjem obiju komponenti autonomnog živčanoga sustava. Iako su danas razvijeni i drugih načini mjerenja modulatornih efekata simpatikusa na rad srca (spomenuto *pre-ejection* razdoblje), noviji indikatori simpatičke srčane modulacije zahtijevaju registriranje u kontroliranim eksperimentalnim uvjetima snimanja srčane aktivnosti, čime se za sada još uvijek isključuje mogućnost primjene tih parametara u terenskim istraživanjima. Stoga ne čudi što, unatoč brojnim kontroverzama, većina autora i dalje ostaje pri uporabi omjera LF/HF kao svojevrsnog surogatnog indikatora simpatičko-vagusnog balansa, smatrajući da snaga spektra LF-a reflektira baroreceptorske refleksne promjene koje su opet medijacijski uvjetovane djelovanjem simpatikusa, pa može biti neizravni pokazatelj njegove modulacije srčanoga rada. Štoviše, u istraživanjima terenskoga tipa, gdje se npr. ispituje srčana aktivnost za vrijeme rada, spavanja itd., a u skladu s ranijim istraživanjima u kojima je dobiveno da promjene u stavu tijela dovode do promjene u snazi spektra LF-a i HF-a, donekle je opravdano korištenje ovoga parametra kao relativno dobrog pokazatelja simpatičko-vagusne interakcije. To se posebno odnosi na istraživanja u kojima se srčana aktivnost mjeri za vrijeme radnih razdoblja koji uključuju fizičku aktivnost (pa onda i promjene u tlaku koje se odražavaju na snagu spektra LF-a), ili

za vrijeme spavanja kada se ta snaga značajno smanjuje.

Uz iste prigovore veže se i opravdanost korištenja normaliziranih jedinica snage spektra visokog i niskog frekvencijskoga područja, kao što je predložio *Task Force*.¹⁴ Postupak normalizacije jedinica postiže se stavljanjem u omjer snage spektra niskog ili visokog frekvencijskoga područja s njihovom zajedničkom, sumiranom snagom spektra. Kritičari korištenja normaliziranih jedinica^{19,27,44} smatraju normalizaciju jedinica vidom matematičke manipulacije koja može prije iskriviti zaključke i odnose nego što može dati bolji uvid u način autonomne, živčane kontrole rada srca, kao što to smatraju neki autori.^{42,43} Zagovornici normalizacije govore da je to jednostavan način izvlačenja ciljnih informacija skrivenih u frekvencijskom kodu.¹⁷ *Task Force*¹⁴ navodi da se upravo normalizacijom jedinica jedan dio neslaganja oko autonomnih modulatornih efekata srčane aktivnosti može izbjeći. Navode da normalizirane vrijednosti niskog i visokoga frekvencijskoga područja imaju izražen cirkadijurni obrazac promjena u smjeru da su tijekom dana više vrijednosti zabilježene u niskofrekvencijskom području (LFn), a noću su više vrijednosti zabilježene u snazi spektra na visokofrekvencijskom području (HFn). Drugi autori pronalaze cirkadijurne varijacije i u vrijednostima LF/HF koji najniže vrijednosti postiže noću (između 00:00 i 05:00h), a najviše danju (između 06:00 i 09:00 h te 16:00 i 18:00 h).⁴⁵ Praktična korist primjene normaliziranih jedinica vidljiva je u situacijama kada određena stanja (npr. stajanje, vježba) smanjuju ukupnu snagu spektra tako da se promjene snaga spektra i visokih i niskih frekvencija događaju u istom smjeru. U toj situaciji, nakon uvođenja neke aktivnosti ne mogu se uočiti promjene u apsolutnim vrijednostima LF-a i HF-a, pa se tek normalizacijom jedinica uočava povećanje snage spektra na niskim frekvencijama uslijed aktivnosti. Također, prednost korištenja normaliziranih jedinica očituje se i kod usporedbe različitih pojedinaca u istoj aktivnosti, koji imaju značajno različitu ukupnu snagu spektra.¹⁴ Preporučuje se da uz normalizirane vrijednosti LFn-a i HFn-a uvijek trebaju biti navedene i njihove apsolutne vrijednosti.¹⁴

Snaga spektra na vrlo niskim i ultra-niskim frekvencijama

Područje vrlo niskih frekvencija nalazi se u rasponu od 0,0033 do 0,04 Hz, a ultra-niskih u rasponu od 0 do 0.0033 Hz.¹⁴ Prema nekim autorima¹¹ granice ovih područja više su arbitrarno postavljene,

nego na način da zapravo odražavaju funkcionalnu razinu nekih sustava.

Mnogo je potencijalnih čimbenika i stanja koji mogu dovesti do promjena u snazi spektra na području vrlo niskih frekvencija, kao što su konstrikcija aorte, krvarenje, acidoza, alkalozna, vazoaktivne supstance, velika nadmorska visina, asfiksija i anestezija kod životinja, te stav i položaj tijela, zastoj srca i spore varijacije u obrascu disanja.¹¹ Kao što je vidljivo, brojni podražaji dovode do promjene snage spektra u području *vrlo niskih* frekvencija, pa se nudi i više objašnjenja i procesa koji se reflektiraju na ovom području. Tako se kao potencijalni modulatori snage spektra na ovom području navode: termoregulacijski procesi, renin-angiotenzin sustav,^{11,13,20,46} kašnjenje u hemodinamskom feedbaku, mehanički i centralni neuralni efekti obrasca disanja, spinalni refleksi i vaskularna autoritmičnost.¹¹ S obzirom da su neka istraživanja pokazala da je snaga spektra na području vrlo niskih frekvencija uvelike determinirana fizičkom aktivnošću, neki ga autori⁷ smatraju markerom simpatičke aktivnosti, dok drugi^{47,48} zaključuju suprotno u smislu da je, uz moduliranost renin-angiotenzin sustavom, snaga spektra VLF-a modulirana dominantno parasimpatičkim utjecajem. *Task Force*¹⁴ navodi kako je fiziološka modulacija snage spektra VLF-a, nejasna, čak i upitna. Po njima riječ je o neharmoničnoj komponenti koja nema koherentnu veličinu, a koja je pod utjecajem početne vrijednosti varijabiliteta R-R intervala ili mijenjanja trenda. Navode da vrijednosti VLF dobivene na kraćim vremenskim intervalima (≤ 5 minuta) predstavljaju dubioznu mjeru koju nije poželjno interpretirati.

Snaga spektra na ultra-niskim frekvencijama (do 0,003 Hz) interpretira se samo kod duljih vremenskih razoblja, npr. kod 24-satnih ispitivanja,¹⁴ no međutim, i njihova interpretacija je nejasna. Većina autora slaže se s tim da promjene na ovim frekvencijama reflektiraju cirkadijurne ritmove,^{7,46} a neki⁷ navode mogućnost modulacije snage spektra na ULF i od strane neuroendokrinih ritmova.

Praktična primjena parametara srčane aktivnosti

Povezanosti parametara varijabiliteta srčane aktivnosti i zdravlja pobudile su velik interes istraživača, pa stoga ne čudi da je najšira upotreba parametara varijabiliteta srčane aktivnosti upravo u medicini. Koriste se u svrhu prevencije oboljenja, predviđanja nastanka bolesti, tijeka i ishoda liječenja, te procjene vjerojatnosti oporavka.

Čini se da visoki varijabilitet promjena u fiziološkim sustavima općenito znači optimalno, zdravo stanje sustava, dok oboljenja karakterizira upravo smanjenje varijabiliteta, odnosno periodična i predvidiva dinamika.⁴⁹ Osoba nakon što oboli gubi veliki dio interindividualnog varijabiliteta i poprima specifičan obrazac patološke dinamike, ponašanja i izgleda. Npr. autistična djeca pokazuju visoko repetitivno ponašanje, opsesivno-kompulzivne osobe zadržavaju strogu jednoličnost ponašanja, osobe s Parkinsonovom bolesti imaju opetovani tremor itd. Osobe sa stanjima poput zatajenja srca ili aritmije imaju subjektivan osjećaj neregularnosti disanja ili rada srca, ali fiziološka mjerenja pokazuju upravo suprotno - ono što se njima čini neregularno zapravo je vrlo regularno i jednolično.⁴⁹

Linearni i nelinearni parametri varijabiliteta srčane aktivnosti mijenjaju se kod raznih oboljenja. U longitudinalnoj studiji¹ praćen je 2501 zdravi ispitanik u razdoblju od 3,5 godine. Dobiveni rezultati pokazuju da, uz kontrolu potencijalnih rizičnih čimbenika za srčana oboljenja, postoji povezanost parametara vremena i snage spektra (osim omjera LF/HF) i pojave srčanih oboljenja. Povećanje rizika za oboljenje bilo je povezano sa smanjenjem varijabiliteta srčane aktivnosti i povećanjem simpatičkog, te smanjenja parasimpatičkog modulatornog efekta. Slično je dobiveno i u drugim studijama gdje je smanjeni varijabilitet srčane aktivnosti bio prediktor tijeka bolesti i oporavka od infarkta miokarda,⁵⁰ pokazatelj pogoršanja stanja i mortaliteta, te prediktor oboljenja u budućnosti.^{3,4,5,51,52}

Smanjenje varijabiliteta srčanih R-R intervala uočeno je i kod drugih bolesti, poput dijabetesa, depresije,³ posttraumatskog stresnog poremećaja,⁵³ fibromijalgije,⁵⁴ itd.

S ciljem utvrđivanja odnosa parametara srčanog varijabiliteta i pojave drugih oboljenja provedena su dva longitudinalna ispitivanja na velikim uzorcima.^{2,5} Utvrđeno je da je nizak varijabilitet R-R intervala prediktor smrtnosti od različitih uzroka, pogotovo od nekronarnih bolesti i karcinoma, čak i onda kada se uzimaju u obzir drugi rizični čimbenici poput pušenja, hipertenzije itd. S obzirom da je povezanost niskoga varijabiliteta srčane aktivnosti pronađena kod osoba koje na početku istraživanja nisu bile bolesne već su oboljele ili umrle tijekom istraživanja, autori su zaključili da je smanjenje varijabiliteta srčane aktivnosti pojava koja prethodi pojavi bolesti, te da se može pretpostaviti kako dominacija simpatikusa u modulaciji srčanoga rada, koja se manifestira nižim varijabilitetom R-R intervala i visokoj srčanoj frekvenciji, može biti indikatorom manje povoljnog zdravstvenoga stanja.²

Ispitivanja povezanosti nelinearnih parametara i oboljenja znatno su rjeđa, ali konzistentno potvrđuju prediktivnu vrijednost pojedinih nelinearnih parametara za pojavu i tijek oboljenja.^{6,51,55,56}

Osim u medicini, primjena parametara varijabiliteta srčane aktivnosti pronašla je svoju široku primjenu i u psihologiji. Tako su u jednom istraživanju⁵⁷ praćeni srčani parametri za vrijeme ispitne situacije, kao varijabla koja ukazuje na razinu stresa. Utvrdilo se da u ispitnoj situaciji dolazi do pomaka k dominantno simpatičkoj regulaciji srčane aktivnosti, koji je najveći u prvoj minuti ispita, dok se u funkciji trajanja ispita smanjuje, odnosno dolazi do habituacije na stres. I druga laboratorijska ispitivanja mentalnoga opterećenja^{58,59} također upućuju na to da se u funkciji mentalnoga opterećenja mijenja dinamika srčane aktivnosti, povećava se simpatičko djelovanje, dok nelinearni parametri ukazuju na smanjenje kompleksnosti i povećanje predvidivosti dinamike.

Područje gdje je implementacija parametara srčane dinamike pronašla svoju najširu primjenu u psihologiji veže se uz područje organizacijske psihologije i psihologije rada. Budući da se pokazalo da do promjena u funkcioniranju autonomnog živčanoga sustava dolazi znatno ranije nego nastupi samo oboljenje, odnosno, simptomi bolesti, korist ovih parametara je neprocjenjiva kod ispitivanja rizičnih skupina radnika (smjenski radnici, radnici u teškoj industriji, radnici s nametnutim ritmom rada, radnici koji rade pod povećanim fizičkim i psihološkim opterećenjem i sl.), s tim da je najveći broj istraživanja usmjeren na smjenske radnike. Smjenski rad, pogotovo onaj koji uključuje rad noću, pokazao se rizičnim čimbenikom za nastanak raznih oboljenja. S obzirom na to da kod smjenskih radnika zbog radnih razdoblja koja su razvučena na cjelokupno 24-satno razdoblje dana dolazi do kontinuirane desinkronizacije i resinkronizacije cirkadiurnih bioloških ritmova, dolazi i do promjena u funkcioniranju autonomnog živčanoga sustava. Upravo je to i bio razlog da se kod smjenskih radnika počela proučavati srčana aktivnost, kako bi se utvrdilo je li promjena u autonomnoj živčanoj aktivnosti razlog povećanoga rizika za oboljenje. Dosadašnja istraživanja idu tome u prilog, pa je tako utvrđena niža standardna devijacija R-R intervala za vrijeme spavanja smjenskih radnika u odnosu na dnevne, što se objašnjava lošijom autonomnom regulacijom rada srca.⁶⁰ Slično je dobiveno i u drugim istraživanjima^{61,62} tj. utvrđena je veća snaga spektra LF-a, te veći LF/HF omjer i niža snaga HF-a kod smjenskih radnika u odnosu na dnevne, što se također objašnjava povećanjem simpatičke modulatorne aktivnosti, a smanjenjem parasimpatičke, što je sa

zdravstvenog stajališta manje povoljna srčana dinamika. Na hrvatskim medicinskim sestrama je utvrđeno da kod zdravih smjenskih medicinskih sestara dolazi do trajnih negativnih promjena u srčanoj dinamici za vrijeme spavanja, nakon deset godina izloženosti smjenskom radu, što definitivno sugerira na znatno povećanje rizika za oboljenje kod smjenskih radnica koje su manifestno još uvijek zdrave.⁶³

Zaključak

Parametri proizišli iz srčanih R-R intervala primjenjuju se u različitim znanstvenim područjima, a ponajviše u području medicine, psihologije i psihofiziologije. Smatraju se dobrim pokazateljima efekata različitih psihofizioloških uvjeta na modulacije srčane aktivnosti (npr. emocionalnog uzbuđenja, mentalnoga opterećenja, smjenskoga rada i sl.). Njihov najveći doprinos očituje se u činjenici da dobro diskriminiraju pojedince koji su rizični za nastanak oboljenja, prije nego nastupe simptomi bolesti, što ostavlja dovoljno prostora za intervenciju i promjenu stila življenja i rada, kako bi se oboljenje odgodilo ili izbjeglo.

Literatura

1. Tsuji H, Larson MG, Venditti FJ, et al. Impact of reduced heart rate variability on risk for cardiac events. The Framingham Heart Study. *Circulation*. 1996; 94:2850-5.
2. Dekker JM, Crow RS, Folsom AR, et al. Low heart rate variability in a 2-minute rhythm strip predicts risk of coronary heart disease and mortality from several causes: the ARIC Study. *Atherosclerosis Risk In Communities*. *Circulation*. 2000;102:1239-44.
3. Heitmann A, Huebner T, Schroeder R, Perz S, Voss A. Multivariate short-term heart rate variability: a pre-diagnostic tool for screening heart disease. *Med Biol Eng Comput*. 2011;49:41-50.
4. Renu Madhavi CH, Ananth AG. A review of heart rate variability and its association with diseases. *Int J Soft Comput*. 2012;2:86-90.
5. Dekker JM, Schouten EG, Klootwijk P, Pool J, Swenne CA, Kromhout D. Heart rate variability from short electrocardiographic recordings predicts mortality from all causes in middle-aged and elderly men. The Zutphen Study. *Am J Epidemiol*. 1997; 145:899-908.
6. de Sousa MR, Huikuri HV, Lombardi F, et al. Abnormalities in fractal heart rate dynamics in Chagas disease. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2006;11: 145-53.
7. Sztajzel J. Heart rate variability: a noninvasive electrocardiographic method to measure the autonomic nervous system. *Swiss Med Wkly*. 2004;134:514-22.
8. Ashkenazy Y, Lewkowicz M, Levitan J, Moelgaard H, Thomsen PEB, Saermark K. Discrimination of the healthy and sick cardiac autonomic nervous system by a new wavelet analysis of heartbeat intervals. *Fractals*. 1998;6:197-203.
9. Thayer JF, Ahs F, Fredrikson M, Sollers JJ, Wager TD. A meta-analysis of heart rate variability and neuroimaging studies: implications for heart rate variability as a marker of stress and health. *Neurosci Biobehav Rev*. 2012;36:747-56.
10. Hudek Knežević J, Kardum I. Psihosocijalne odrednice tjelesnog zdravlja: Stres i tjelesno zdravlje [Internet]. Jastrebarsko: Naklada Slap; 2005.
11. Berntson GG, Bigger JT Jr, Eckberg DL, et al. Heart rate variability: origins, methods, and interpretive caveats. *Psychophysiology* 1997;34:623-48.
12. Hartikainen JEK, Tahvanainen KUO, Kuusela TA. Short-Term Measurement of Heart Rate Variability. U: Malik M, priredivač. *Clinical Guide to Cardiac Autonomic Tests* (149-176). Springer Netherlands, 1998. Preuzeto od http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-94-017-1057-2_6
13. Masters JA, Stevenson JS, Schaal SF. The association between moderate drinking and heart rate variability in healthy community-dwelling older women. *Biol Res Nurs*. 2004;5:222-33.
14. Task Force of the European Society of Cardiology the North American Society of Pacing. Heart rate variability standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation*. 1996;93:1043-65.
15. Bracewell R. *The Fourier Transform & Its Applications*. 3rd ed. McGraw-Hill Science/Engineering/Math; 1999. 640 p.
16. Schumacher A. Linear and nonlinear approaches to the analysis of R-R interval variability. *Biol Res Nurs*. 2004;5:211-21.
17. Malliani A, Montano N. Heart rate variability as a clinical tool. *Ital Heart J*. 2002;3:439-45.
18. Kay SM. *Modern Spectral Estimation: Theory and Application*. 1. izd. Prentice Hall; 1999.
19. Goldstein DS, Benth O, Park MY, Sharabi Y. Low-frequency power of heart rate variability is not a measure of cardiac sympathetic tone but may be a measure of modulation of cardiac autonomic outflows by baroreflexes. *Exp Physiol*. 2011;96:1255-61
20. Pumprla J, Howorka K, Groves D, Chester M, Nolan J. Functional assessment of heart rate variability: physiological basis and practical applications. *Int J Cardiol*. 2002;84:1-14.
21. Pagani M, Lombardi F, Malliani A. Heart rate variability: disagreement on the markers of sympathetic and parasympathetic activities. *J Am Coll Cardiol*. 1993;22:951-3.
22. Pomeranz B, Macaulay RJ, Caudill MA, et al. Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. *Am J Physiol*. 1985;248:H151-3.
23. Rahman F, Pechnik S, Gross D, Sewell L, Goldstein DS. Low frequency of heart rate variability reflects

- baroreflex function, not cardiac sympathetic innervation. *Clin Auton Res.* 2011;21:133-41.
24. Brown TE, Beightol LA, Koh J, Eckberg DL. Important influence of respiration on human RR interval power spectra is largely ignored. *J Appl Physiol.* 1993;75:2310-7.
 25. Hirsch JA, Bishop B. Respiratory sinus arrhythmia in humans: how breathing pattern modulates heart rate. *Am J Physiol.* 1981;241:H620-9.
 26. Winchell RJ, Hoyt DB. Spectral analysis of heart rate variability in the ICU: a measure of autonomic function. *J Surg Res.* 1996;63:11-6.
 27. Eckberg DL. Sympathovagal balance a critical appraisal. *Circulation* 1997;96:3224-32.
 28. Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S, et al. Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. *Circ Res.* 1986;59:178-93.
 29. Notarius C, Floras JS. Limitations of the use of spectral analysis of heart rate variability for the estimation of cardiac sympathetic activity in heart failure. *Europace.* 2001;3:29-38.
 30. Nakamura Y, Yamamoto Y, Muraoka I. Autonomic control of heart rate during physical exercise and fractal dimension of heart rate variability. *J Appl Physiol.* 1993;74:875-81.
 31. Baumert M, Lambert GW, Dawood T, et al. Short-term heart rate variability and cardiac norepinephrine spillover in patients with depression and panic disorder. *Am J Physiol.* 2009;297:674-9.
 32. Moak JP, Goldstein DS, Eldadah BA, et al. Supine low frequency power of heart rate variability reflects baroreflex function, not cardiac sympathetic innervation. *Heart Rhythm.* 2007;4:1523-9.
 33. Piccirillo G, Ogawa M, Song J, et al. Power spectral analysis of heart rate variability and autonomic nervous system activity measured directly in healthy dogs and dogs with tachycardia-induced heart failure. *Heart Rhythm.* 2009;6:546-52.
 34. Watson AM, Hood SG, Ramchandra R, McAllen RM, May CN. Increased cardiac sympathetic nerve activity in heart failure is not due to desensitization of the arterial baroreflex. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2007;293:798-804.
 35. Bartels MN, Jelic S, Ngai P, et al. The effect of ventilation on spectral analysis of heart rate and blood pressure variability during exercise. *Respir Physiol Neurobiol.* 2004;144:91-8.
 36. Sleight P, La Rovere MT, Mortara A, et al. Physiology and pathophysiology of heart rate and blood pressure variability in humans: is power spectral analysis largely an index of baroreflex gain? *Clin Sci (Lond).* 1995;88:103-9.
 37. Braunwald NS. Carotid sinus nerve stimulator in the treatment of intractable angina pectoris: its place in the surgical armamentarium. *Ann Thorac Surg.* 1971; 11:90-1.
 38. Koh J, Brown TE, Beightol LA, Ha CY, Eckberg DL. Human autonomic rhythms: vagal cardiac mechanisms in tetraplegic subjects. *J Physiol.* 1994;474:483-95.
 39. Schächinger H, Weinbacher M, Kiss A, Ritz R, Langewitz W. Cardiovascular indices of peripheral and central sympathetic activation. *Psychosom Med.* 2001;63:788-96.
 40. Burgess HJ, Penev PD, Schneider R, Van Cauter E. Estimating cardiac autonomic activity during sleep: impedance cardiography, spectral analysis, and Poincaré plots. *Clin Neurophysiol.* 2004;115:19-28.
 41. Berntson GG, Norman GJ, Hawkley LC, Cacioppo JT. Cardiac autonomic balance versus cardiac regulatory capacity. *Psychophysiology.* 2008;45:643-52.
 42. Montano N, Porta A, Cogliati C, et al. Heart rate variability explored in the frequency domain: A tool to investigate the link between heart and behavior. *Neurosci Biobehav Rev.* 2009;33:71-80.
 43. Malliani A, Pagani M, Lombardi F, Cerutti S. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation.* 1991;84:482-92.
 44. Reyes del Paso GA, Langewitz W, Mulder LJ, van Roon A, Duschek S. The utility of low frequency heart rate variability as an index of sympathetic cardiac tone: a review with emphasis on a reanalysis of previous studies. *Psychophysiology.* 2013;50:477-87.
 45. Bilan A, Witczak A, Palusiński R, Myśliński W, Hanzlik J. Circadian rhythm of spectral indices of heart rate variability in healthy subjects. *J Electrocardiol.* 2005;38:239-43.
 46. Stauss HM. Heart rate variability. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2003;285:927-31.
 47. Taylor JA, Carr DL, Myers CW, Eckberg DL. Mechanisms underlying very-low-frequency RR-interval oscillations in humans. *Circulation.* 1998; 98:547-55.
 48. Tripathi KK. Very low frequency oscillations in the power spectra of heart rate variability during dry supine immersion and exposure to non-hypoxic hypobaria. *Physiol Meas.* 2011;32:717-29.
 49. Goldberger AL. Fractal variability versus pathologic periodicity: complexity loss and stereotypy in disease. *Perspect Biol Med.* 1997;40:543-61.
 50. Milicevic G, Fort L, Majsec M, Bakula V. Heart rate variability decreased by coronary artery surgery has no prognostic value. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2004;11:228-32.
 51. Huikuri HV, Mäkikallio TH, Airaksinen KE, et al. Power-law relationship of heart rate variability as a predictor of mortality in the elderly. *Circulation.* 1998;97:2031-6.
 52. Tapanainen JM, Thomsen PE, Køber L, et al. Fractal analysis of heart rate variability and mortality after an acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2002; 90:347-52.
 53. 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.
 54. Cohen H, Neumann L, Shore M, Amir M, Cassuto Y, Buskila D. Autonomic dysfunction in patients with

- fibromyalgia: application of power spectral analysis of heart rate variability. *Semin Arthritis Rheum.* 2000; 29:217-27.
55. Bigger JT, Steinman RC, Rolnitzky LM, Fleiss JL, Albrecht P, Cohen RJ. Power law behavior of RR-interval variability in healthy middle-aged persons, patients with recent acute myocardial infarction, and patients with heart transplants. *Circulation.* 1996; 93:2142-51.
 56. Goldberger AL. Giles f. Filley lecture. Complex Systems. *Proc Am Thorac Soc.* 2006;3:467-71.
 57. Šimić N, Manenica I. Exam experience and some reactions to exam stress. *Hum Physiol.* 2012;38:67-72.
 58. Proroković A, Gregov L, Valerjev P. Mental load assessment by the means of nonlinear analysis of heart rate variability. *Abstr Int Nonlinear Sci Conf.* 2003;Vienna, Austria.
 59. Valerjev P, Šimić N. Sound rhythm effects on cardiac parameters. *Rev Psychol.* 2004;9:41-8.
 60. Van Amelsvoort LG, Schouten EG, Maan AC, Swenne CA, Kok FJ. Occupational determinants of heart rate variability. *Int Arch Occup Environ Health.* 2000;73:255-62.
 61. Ishii N, Dakeishi M, Sasaki M, Iwata T, Murata K. Cardiac autonomic imbalance in female nurses with shift work. *Auton Neurosci.* 2005;122:94-9.
 62. Ishii N, Iwata T, Dakeishi M, Murata K. Effects of shift work on autonomic and neuromotor functions in female nurses. *J Occup Health.* 2004;46:352-8.
 63. Tokić A. Dugoročni efekti smjenskoga rada na dinamiku srčane aktivnosti. *Doktorski rad.* Zagreb: Odsjek za psihologiju Filozofskog fakulteta u Zagrebu; 2014.
 64. Atkielski A. Wikipedia, 2009, objavljeno na: https://en.wikipedia.org/wiki/Heart_rate
 65. Günther A, Witte OW, Hoyer D. Autonomic dysfunction and risk stratification assessed from heart rate pattern. *Open Neurol J.* 2010;4:39-49.