

Juš Kšela¹

Kazalci variabilnosti srčne frekvence in njihova uporaba v medicini

Heart Rate Variability Parameters and Their Use in Medicine

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: variabilnost srčne frekvence, avtonomno živčevje, linearne analize variabilnosti srčnega ritma, nelinearne analize variabilnosti srčnega ritma, multifraktalnost

Spremenjeno delovanje avtonomnega živčnega sistema je tesno povezano s patofiziološko štetilnih bolezenskih stanj, kot so miokardni infarkt, srčno popuščanje in diabetična nevropatija, ali pa igra celo ključno vlogo v patogenezi nekaterih bolezni, kot so motnje srčnega ritma ali nenadna srčna smrt. Opazovanje delovanja avtonomnega živčevja nam prav zato lahko služi kot pokazatelj napredovalosti različnih patologij ali pa celo kot napovedni dejavnik za neželene dogodke. Med vrsto metod, ki so nam na voljo za opazovanje avtonomnega statusa organizma, se je v zadnjih desetletjih najbolj uveljavila metoda analize variabilnosti srčne frekvence, ki neinvazivno ocenjuje simpatiko-vagalno ravnovesje na nivoju sinoatrijskega vozla. Variabilnost srčne frekvence lahko določamo z uporabo linearnih analiz, ki variabilnost izračunavajo s pomočjo statistike in evklidske geometrije, v zadnjih letih pa tudi z uporabo nelinearnih analiz, ki temeljijo na matematiki kompleksne dinamike, teorije kaosa in fraktalne geometrije. Pričujoči članek povzema pregled uveljavljenih linearnih in novejših, nelinearnih analiz variabilnosti srčne frekvence, nudi osnovno razlago za njihovo določanje, navaja osnovna (pato)fiziološka stanja, ki spreminjajo kazalce variabilnosti srčne frekvence in opredeljuje klinično uporabnost analize variabilnosti srčne frekvence.

ABSTRACT

KEY WORDS: heart rate variability, autonomic nervous system, linear heart rate variability analyses, nonlinear heart rate variability analyses, multifractality

The autonomic nervous system plays an important role in various pathological situations such as myocardial infarction, congestive heart failure or diabetic neuropathy and is strongly implicated in the pathogenesis of arrhythmogenesis and sudden cardiac death. Changes in the activity of autonomic nervous system can unveil the progression of several pathologies or act as a predictor of adverse events in selected subgroups of patients. Among different available techniques for the assessment of the autonomic status, heart rate variability has emerged as a simple, noninvasive method to evaluate sympathovagal balance at the sinoatrial level. Traditionally, heart rate variability has been calculated by linear analyses, utilizing statistics and Euclidean geometry. Lately, novel nonlinear

¹ Asist. dr. Juš Kšela, dr. med., Klinični oddelek za kirurgijo srca in ožilja, Kirurška klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; jus.ksela@kclj.si

analyses based on the mathematics of complex dynamics, chaos theory and fractal dimension have gained popularity in scientific community. The aim of the present article is to systematically describe conventional linear and novel nonlinear heart rate variability parameters to provide the basic information about their calculation and to clarify the clinical usability of heart rate variability parameters in various physiological and pathological conditions.

UVOD

Avtonomni živčni sistem ne sodeluje zgolj pri uravnavanju pomembnih fizioloških mehanizmov, pač pa je njegova aktivnost tesno povezana tudi s številnimi bolezenskimi stanji, kot so na primer diabetična nevropatija, miokardni infarkt in srčno popuščanje (1–5). Še več, spremenjena dejavnost avtonomnega živčevja ima v primerih nekaterih bolezni ali patoloških stanj, kot so motnje srčnega ritma ali nenadna srčna smrt, celo ključno patogenetsko vlogo (3, 6–9). Prav zato se je v številnih študijah zadnjih desetletij spremenjena avtonomna aktivnost izkazala kot dober pokazatelj napredovalosti različnih obolenj in napovedni dejavnik (predvsem srčno-žilne) umrljivosti, kar je v klinični in raziskovalni medicinski stroki vzbudilo veliko zanimanje (2, 8).

Za določanje simpatiko-vagalnega ravnesja v organizmu imamo danes na razpolago vrsto metod, od testov srčno-žilnih refleksov do biokemičnih in scintigrafskih preiskav (1, 2, 8). V zadnjih dveh desetletjih so se uveljavile predvsem neinvazivne tehnike analize posnetkov EKG, ki opazujejo stanje avtonomne modulacije na nivoju srca in vključujejo analizo variabilnosti srčnega ritma (angl. *heart rate variability*, HRV), analizo baroreceptorske odzivnosti (angl. *baroreflex sensitivity*, BRS) in turbulenco srčne frekvence (angl. *heart rate turbulence*, HRT), kjer gre za opazovanje sprememb v intervalih RR po nadpreklatnih in preklatnih ektopičnih utripih (2, 8, 10). Med vsemi omenjenimi metodami ocene aktivnosti avtonomnega živčevja je danes daleč najbolj uveljavljena prav analiza HRV – enostavna, neinvazivna ocena simpatiko-vagal-

nega vpliva na sinoatrijski (SA) vozle (2, 3, 11–14).

AVTONOMNO ŽIVČEVJE IN SRCE

Ker se v srcu poleg miokardnih nahajajo tudi ritmovne ali pacemakerske celice, sta tako krčljivost kot ritmičnost intrinzični lastnosti zdravega srca (1). Čeprav zdravo srce za ritmično krčenje torej ne potrebuje nobene zunanje dražljaje, pa srčno mišico oživčujeta simpatična in parasimpatična veja avtonomnega živčevja, ki modificirata frekvenco in moč srčnomišičnih kontrakcij, s čimer zdrav srčno-žilni sistem ohranja homeostazo v različnih fizioloških in patoloških stanjih organizma. Zdravo srce je pod toničnim vplivom obeh vej avtonomnega živčevja, ki delujeta v glavnem antagonistično po principu recipročnosti: medtem ko simpatični sistem poveča frekvenco depolarizacije ritmovnih srčnih celic in na ta način deluje pozitivno kronotropno, parasimpatični sistem povzroča hiperpolarizacijo ritmovnih celic in s tem upočasnjuje frekvenco njihove depolarizacije. Pri zdravem odraslem človeku v mirovanju prevladuje aktivnost parasimpatičnega živčevja (1, 2).

Mehanizmi sprememb avtonomne regulacije, ki vplivajo na srce ali pa so posledica osnovnih srčno-žilnih obolenj, so dokaj kompleksni in med seboj tesno prepleteni, najbolj pa so raziskani in pojasnjeni v primerih ishemične bolezni srca in srčnega popuščanja (1–3, 6–8). Živčno nitje srca zaradi dobre dodatne prekrvljenosti z ekstrakardialnimi arterijami ob motnjah prekrvavitve sicer dolgo ohranja sposobnost prevajanja, kljub temu pa zmanjšanje dotoka krvi v srčno mišico praktično takoj priza-

dene refleksne odgovore srca in spremeni simpatiko-vagalno ravnovesje (3, 15, 16). Ishemija miokarda vpliva na srčne senzorne nevrte nodoznih in dorzalnih ganglijskih nevronov ter na intrinzično srčno nitje neposredno s kopičenjem prostih radikalov, metabolitov adenoizina in hipoksijo ter posredno z vplivom na centralne srčne nevrone, ki spremenijo prevajanje po eferentnih preganglijskih nevronih (6, 7, 15). Že v nekaj minutah netransmuralna ishemija popolnoma zavre vagalne vazopresorne reflekse, transmuralna ishemija pa poleg vagalnega tudi simpatični epikardialni refleksi. V kolikor ishemija traja dlje časa, pride do popolne simpatične in vagalne denervacije prizadetega dela miokarda. Poleg tega ishemična ali celo nekrotična diskinetična oziroma akinetična področja srca zaradi spremenjenega vzorca krčenja povzročijo spremembe v geometriji prekatov, kar izzove aktivacijo mehano- in kemo-receptorjev v levem prekatu (8, 16). Aktivacija omenjenih receptorjev nadalje vodi v aktivacijo aferentnih simpatičnih vlaken in hkratno znižanje parasimpatične aktivnosti. V kasnejšem poinfarktnem obdobju prihaja v prizadetem delu srčne mišice do obnove živčnega nitja s simpatično predomnanco, kar še dodatno ruši simpatiko-vagalno ravnovesje (3, 6–8, 15, 16).

ANALIZA VARIABILNOSTI SRČNE FREKVENCE

HRV je neinvazivna metoda, pri kateri z različnimi matematičnimi analizami merimo variacije zaporednih intervalov RR ali delov intervalov RR (predvsem dobe PR, RT in QT) v dolgih ali kratkih segmentih zapisa EKG (2, 8, 11–14). Omenjene neprestane variacije intervalov RR so posledica vpliva simpatične in vagalne veje avtonomnega živčevja na SA-vozel in so odvisne od stopnje ohranjenosti normalnega avtonomnega odgovora: v primeru zdravega in ohranjenega simpatiko-vagalnega ravnovesja so variacije med intervali RR velike, s čimer je veli-

ka tudi HRV, v primeru bolezenskih stanj, pri katerih je simpatiko-vagalno ravnovesje porušeno (v smislu simpatične predomnanice s hkratno vagalno inaktivacijo ali brez nje) pa je variacij intervalov RR manj ali pa celo popolnoma izginejo, zaradi česar je tudi HRV različno močno znižana (2, 8, 12).

Prednosti analize HRV pred ostalimi metodami so predvsem njena neinvazivnost, relativna enostavnost računalniškega izračunavanja sicer kompleksnih matematičnih modelov in ponovljivost metode, njena slabost pa gotovo ta, da za analizo zahteva stabilni sinusni ritem (saj gre za opazovanje toničnega vpliva avtonomnega živčevja na SA-vozel) in majhno število ektopičnih utripov (manj kot 5 % vseh utripov v analiziranem posnetku) (2, 8, 11–14, 17).

HRV lahko izračunavamo s konvencionalnimi linearnimi ali pa z novejšimi, nelinearnimi analizami. Medtem ko linearne analize HRV temeljijo na statistiki in evklidski geometriji, pa nelinearne analize temeljijo na matematiki kompleksne dinamike in Mandelbrotove fraktalne geometrije (2, 8, 11, 12, 17–20).

Linearne analize variabilnosti srčne frekvence

Linearne analize HRV vključujejo časovno in frekvenčno analizo, pri čemer so kazalci časovne domene odraz velikosti spreminjanja srčne frekvence, kazalci frekvenčne domene pa odraz hitrosti spreminjanja srčne frekvence (2, 8).

Časovna domena linearne analize variabilnosti srčne frekvence

Časovne kazalce HRV določamo običajno iz dolgih, 24-urnih posnetkov EKG in jih delimo na dve skupini:

- v prvo skupino sodijo kazalci, ki jih dobimo z opazovanjem posameznih intervalov NN (zobec N je tisti zobec R, ki je nastal zaradi depolarizacije sinusnega vozla, interval NN pa interval med sosednjima zobcema N) in

- v drugo skupino sodijo kazalci, ki jih dobimo z opazovanjem razlik med intervali NN.

Praktično vsi kazalci časovne domene v glavnem odražajo parasimpatično aktivnost (2, 8, 12, 21, 22). V praksi se najpogosteje uporabljajo naslednji (2, 8, 12):

- intervali NN (srednja vrednost intervalov NN),
- SDNN (standardna deviacija vseh intervalov NN),
- SDANN (standardna deviacija povprečnih intervalov NN, 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 petminutnih intervalov),
- SDDSD (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 tako imenovano geometrijsko metodo, ki daje HRV-triangularni indeks (skupno število intervalov NN, ulomljeno s številom intervalov NN v modalnem binu) in TINN (triangularna interpolacija intervalov NN na histogramu) (2, 8, 12).

Frekvenčna domena linearne analize variabilnosti srčne frekvence

Kazalce HRV določamo s frekvenčnimi metodami iz kratkotrajnih, običajno od dvedo petminutnih posnetkov EKG (2, 8, 12). Analiza temelji na razstavljanju zaporedja intervalov NN v skupine sinusnih krivulj različnih amplitud in frekvenc. Če v spektralnem grafu na abscisno os nanesimo frekvence posameznih krivulj, na ordinatno os pa njihovo amplitudo, dobimo krivuljo, ki povsem enakovredno predstavlja zaporedje intervalov NN v frekvenčnem spektru.

Metoda sloni na hitri Fourierjevi transformaciji (angl. *fast Fourier transformation*, FFT), kjer se uporabljajo sinusne in kosinusne družine krivulj, na parametrični avtoregresivni analizi in na valjčni transformaciji, kjer se uporabljajo družine krivulj, ki so valjčne oblike. Rezultat analize prikazemo kot višino spremenljivosti funkcije frekvenc, kar označujemo kot moč spektra. Le-ta odraža stopnjo nihanja srčnega utripa, izraženo skozi različne frekvence. Pri frekvenčni analizi opazujemo celotno moč spektra (angl. *total power*, TP) v frekvenčnem intervalu < 0,4 Hz, večina študij pa frekvenčni interval dodatno deli v posamezne podintervale oziroma območja spektra in računa moč posameznih območij:

- visokofrekvenčno komponento (angl. *high frequency*, HF) med 0,15 in 0,4 Hz, ki je kazalec vagalne aktivnosti,
- nizkofrekvenčno komponento (angl. *low frequency*, LF) med 0,04 in 0,15 Hz, ki je kazalec modulirane simpatične aktivnosti,
- zelo nizkofrekvenčno komponento (angl. *very low frequency*, VLF) med 0,003 in 0,04 Hz in
- ultra nizkofrekvenčno komponento (angl. *ultra low frequency*, ULF) v frekvenčnem intervalu < 0,003 Hz.

VLF in ULF sta še slabo raziskani. Razmerje moči nizko- in visokofrekvenčne komponente (LF:HF) je odraz simpatiko-vagalnega ravnovesja (2, 8, 12).

Nelinearne analize variabilnosti srčne frekvence

Determinističnim dinamičnim sistemom ali procesom, ki so navidezno naključni, a v bistvu natančno uravnavani v skladu z lastnimi intrinzičnimi pravili, pravimo, da so kaotični oz. da so v stanju kaosa (23). Za kaotične procese je značilno, da se pojavljajo zgolj v dinamičnih, nelinearnih sistemih, da je njihova dinamika eksponentno občutljiva na natančnost začetnih pogojev in da so dolgoročno nepredvidljivi, saj lahko že minimalne

začetne spremembe izzovejo nepričakovane in neproporcionalne končne rezultate (t. i. učinek metulja oz. *butterfly effect*) (20, 23). Kaotični procesi tvorijo fraktale – samopodobne geometrijske objekte, katerih samopodobnost je neodvisna od velikostnega razreda opazovanja. Kompleksnosti fraktalov zaradi njihove nepravilnosti ni mogoče opisati z evklidsko geometrijo, pač pa jo opisuje Mandelbrotova fraktalna geometrija (19, 20, 25).

Kompleksno dinamično obnašanje v času in prostoru kažejo tudi biološki sistemi in procesi, ki se jih ne da povsem verodostojno opisati s konvencionalnimi matematičnimi in biostatističnimi metodami (19, 25). Z uporabo matematike kompleksne dinamike, teorije kaosa in fraktalne geometrije v biomedicini so se odprle nove možnosti analize vrste navidezno nepravilnih bioloških struktur in pojavov (13, 14, 18, 26, 27). 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 tudi številni biološki signali niso enostavno linearni, pač pa da kažejo lastnosti nelinearnosti, nestacionarnosti in fraktalnosti (24, 26). Znano je, da kaotično vedenje izkazuje tudi srčni utrip. Zapis EKG sicer nakazuje navidezno periodičnost, a je srčni utrip zdravega človeka v mirovanju zelo dinamičen in ima lastnosti statistične samopodobnosti, ki se kaže v številnih časovnih velikostnih razredih, od nekaj milisekund do nekaj ur (17). 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, do sedaj skritih informacij. V doslej opravljenih študijah se je izkazalo, da je razpad fraktalne organizacije srčnega utripa v prekomerni red ali v nepovezano naključje znak zmanjšane sposobnosti prilagajanja srčno-žilnega sistema na

spremembe, in je značilen za staranje in različna bolezenska stanja (13, 14, 17, 28).

Danes se za oceno kompleksne, fraktalne dinamike srčnega utripa uporablja vrsta nelinearnih metod (12–14, 17, 18, 27–32):

- *Detrendna fluktuacijska analiza (DFA)* je metoda kvantitativne ocene samopodobnosti nestacionarnih časovnih serij in je bila sprva predstavljena kot mera za oceno navzočnosti oziroma odsotnosti fraktalne korelacije dolgih nizov nukleotidnih sekvenc DNA (32). DFA podaja dva kazalca – kratkočasovni in dolgočasovni eksponent α_1 in α_2 . Vrednosti α_1 okoli 1,5 in α_2 okoli 1 kažejo na samopodobnost zapisa EKG (24, 25, 32).
- *Fraktalna dimenzija (FD)* je statistična kvantitativna ocena tega, kako dobro določeni fraktali izpolnjujejo prostor pri poljubnih povečavah (33–36). FD, izračunana po Higutchijevi metodi, podaja tri kazalce – povprečni, nizki in visoki FD (angl. *average, low and high FD*). Vrednosti povprečnega FD so pri zdravih, mladih posameznikih okoli 1,85, pri starejši klinično zdravi populaciji pa nad 1,75. Pri zdravih novorojenčkih je visok FD okoli 1,84, nizek FD pa okoli 1,45 (34, 35).
- *Aproksimacijska entropija (ApEn)* je statistična mera nepredvidljivosti nihanj časovnih nizov. Ocenjuje logaritem verjetnosti, da serije določenih vzorcev, ki so v opazovanem časovnem obdobju blizu druga drugi, ostanejo v takšnem razmerju tudi v naslednjem opazovanem obdobju (13, 37).
- *Hurstov eksponent (H)* predstavlja mero za ohranjanje nihanj v časovnih serijah. Če časovna serija nastaja slučajno, po principu naključnega hoda, potem razpon nihanj raste s kvadratnim koren timer (T^{1/2}). Vrsta naravnih dogodkov, kot so temperaturne spremembe ali plimovanje morja, niha po tako imenovanem trendu neobjektivnega naključnega hoda s šumom, pri katerem razpon nihanj raste kot T^H, pri čemer je vrednost H > 0,5 (12–14, 17, 18, 27, 28).

- *1/f-naklon* išče v časovnem nizu obstoj nelinearne dinamike preko iskanja šuma $1/f$ oz. rožnatega šuma, katerega frekvenčni spekter pada z obratno potenco frekvenca (13, 20).
- *Simbolna dinamika* temelji na principu grobe granulacije časovnega niza, pri čemer iz zapisa EKG naredimo novo časovno serijo z omejenim številom elementov (običajno nekaj črk abecede) in na ta način omejimo iskanje dinamike na opazovanje ponavljaj kratkih zaporedij (38).
- *Poincaréjev plot* je geometrična metoda, ki podaja vizualno in kvantitativno analizo intervalov RR z dolgo- (SD1) in kratkočasovnima (SD2) kazalcema variabilnosti zapisa EKG (39).
- *EkspONENT Ljapunova* meri, kako hitro se v faznem prostoru razhajata trajektoriji, ki na začetku ležita zelo blizu skupaj, in s tem podaja oceno predvidljivosti oziroma kaotičnosti zapisa EKG (20).
- *Multifraktalna analiza*. Večina bioloških signalov je homogena v smislu pojavljanja enega tipa fraktalov znotraj celotne časovne serije in jih zato imenujemo monofraktalni signali (24). Nasprotno pa obstajajo tudi biološki signali, ki so izrazito nestacionarni in nehomogeni ter kompleksni v smislu pojavljanja več tipov fraktalov znotraj časovne serije, in jih zato imenujemo multifraktalni signali. Leta 1999 je Ivanov s sodelavci prvič pokazal, da spada v kategorijo multifraktalnih signalov tudi srčni utrip zdravega človeka (29). Multifraktalne signale verodostojno opišemo zgolj z multifraktalno analizo (14, 27, 29, 30). Ivanovova multifraktalna analiza podaja tri kazalce (29–31):
 - σ ($q=3$) (vrednost multifraktalnega spektra σ pri momentu verjetnostne porazdelitve $q=3$),
 - h_{top} (vrednost lokalnega Hurstovega eksponenta h pri najvišji vrednosti monofraktalnega spektra $D(h)$) – torej tisti lokalni Hurstov ekponent h , ki v celotnem spektru kaže največjo

samopodobnost časovne serije oziroma je v njej najbolj zastopan) in

- Δh (širino spektra lokalnih Hurstovih eksponentov h).

Metodologija določanja variabilnosti srčne frekvenca

Danes analizo HRV najlažje opravimo s komercialno dostopnimi programskimi paketi, ki so del bolnišničnega Holterskega sistema za običajno klinično rabo. Vendar pa večina takšnih programskih paketov izračunava zgolj linearne kazalce HRV, ne pa tudi nelinearnih. Programska oprema za izračunavanje večine nelinearnih kazalcev je brezplačno na voljo na spletnih straneh nekaterih raziskovalnih inštitutov ali (pato)fizioloških laboratorijev (denimo www.physionet.org). Kazalce HRV pa si v zadnjem obdobju lahko izračunamo tudi sami, v domačem okolju – novejši komercialno dostopni merilci srčnega utripa (kot je na primer Polar®) in nove aplikacije za pametne telefone namreč omogočajo osnovno izračunavanje linearnih kazalcev HRV v vsakodnevnem življenju (40, 41).

Ker se je skozi desetletja način pridobivanja in analiziranja posnetkov EKG za izračunavanje HRV močno spreminjal iz študije v študijo, so evropske in severnoameriške ekspertne skupine kardiologov in elektrofizilogov leta 1995 sprejele ekspertno mnenje o najprimernejši metodologiji meritev in analiz linearnih kazalcev HRV (2). Kljub velikemu raziskovalnemu napredku pri uveljavljanju nelinearnih analiz HRV pa priporočil oziroma protokolov za njihove analize za zdaj še ni (2, 11, 42). Prav zato različni avtorji tudi v današnjem času uporabljajo različne metodološke pristope tako glede določanja kazalcev iz posnetkov različnih dolžin kot tudi glede vključevanja posnetkov z različnimi odstotki šumov oziroma motenj in ektopičnih utripov v svoje analize. Tega dejstva se je treba dobro zavedati predvsem pri vrednotenju rezultatov različnih raziskav in pri vključevanju teh spoznanj v klinično delo.

KAZALCI VARIABILNOSTI SRČNE FREKVENCE V RAZLIČNIH (PATO)FIZIOLOŠKIH STANJIH ORGANIZMA

Avtonomna regulacija srca je odvisna od spola, starosti, indeksa telesne mase in fizične pripravljenosti oziroma treniranosti posameznika (2, 12, 13, 43–45). Poleg tega se kazalci HRV močno spremenijo ob srčno-žilnih in številnih nekardialnih obolenjih ter po različnih kirurških posegih (2, 12, 44, 46, 47).

Zdravi, mladi ljudje imajo visoko HRV, kar kaže na zdravo avtonomno regulacijo srca in veliko sposobnost srčno-žilnega sistema, da se prilagaja različnim (pato)fiziološkim potrebam organizma (2, 13, 43, 44). V primerjavi z zdravimi moškimi imajo zdrave ženske v povprečju značilno nižje vrednosti kazalca LF, ki je pokazatelj simpatičnega tonusa. Nižje vrednosti LF kažejo na višjo vagalno in nižjo simpatično modulacijo pri ženskem spolu, kar deluje protektivno pri razvoju koronarne bolezni ter benignih in malignih motenj srčnega ritma. Prav tako imajo dokazano višji vagalni tonus tudi posamezniki z nižjim indeksom telesne mase (2, 13, 43, 44). Poleg zdravih mladostnikov imajo veliko HRV tudi dobro trenirani, vzdržljivi posamezniki (neodvisno od let), saj se pri njih zaradi rednih aerobnih vaj močno poviša bazalni vagalni tonus (1, 2, 40, 41). Neodvisno od nivoja HRV v mirovanju se le-ta med stopnjevano fizično aktivnostjo začne pomembno zniževati in se popolnoma izgubi v območju maksimalne obremenitve, ko prevladuje popolna simpatična predominanca ob praktično izničeni vagalni aktivnosti (43). Z naraščajočo starostjo posameznikov se HRV značilno zniža, kar se kaže tako s spremembami linearnih kot nelinearnih kazalcev HRV (2, 13, 14, 43, 45). Upad HRV v starosti je posledica postopnega upada avtonomne modulacije pri starejših in dokazuje, da ima star srčno-žilni sistem zmanjšane možnosti primerne odziva na motnje v homeostazi organizma (2, 13, 14, 43).

Kazalci HRV se nedvomno spreminjajo ob koronarni bolezni, srčnem popuščanju, nadpreklatnih in preklatnih aritmijah ter po miokardnem infarktu, operacijah na srcu in transplantaciji srca (2, 4, 5, 11, 12, 20, 28). Linearne analize frekvenčne domene HRV kažejo znižanje celotne TP ter HF-, LF- in VLF-komponente spektra pri bolnikih s koronarno boleznijo, srčnim popuščanjem in po miokardnem infarktu, kar kaže na zmanjšano vagalno in/ali povečano simpatično regulacijo pri teh bolnikih (2, 12). Pri teh bolnikih pride do povišanja razmerja LF:HF predvsem zaradi večjega upada komponente HF kot LF, kar govori v prid večjemu upadu parasimpatičnega tonusa. V primerih povišanega simpatičnega tonusa pride tudi do znižanja vseh kazalcev časovne domene linearne analize HRV. Bolniki s poinfarktno prekatno tahikardijo (angl. *ventricular tachycardia*, VT) imajo v primerjavi z bolniki s poinfarktnim stabilnim sinusnim ritmom značilno nižje vrednosti LF, pri čemer bolnikom z motnjami ritma HRV določamo v obdobjih, ko so v sinusnem ritmu (48). Pred pojavom simpatično ali vagalno modulirane atrijske fibrilacije (AF) se značilno znižajo vrednosti RMSSD in HF ter vrednosti razmerja LF:HF (2, 21). Na splošno imajo bolniki z višjimi vrednostmi linearnih kazalcev HRV manj preklatnih motenj srčnega ritma, kar nakazuje na protektivno vlogo vagalnega tonusa pri pojavu preklatnih aritmij (2, 21, 24, 48).

V primerih različnih srčno-žilnih obolenj so značilno spremenjeni tudi nelinearni kazalci HRV, ki so boljši pokazatelji napredovalosti omenjenih bolezni in boljši napovedni dejavniki za pojav neželenih dogodkov kot linearni kazalci (8, 12, 21, 24, 48). Nelinearni kazalci so v glavnem pod vplivom parasimpatične veje avtonomnega živčevja in manj pod vplivom simpatikusa, zato tudi večina parametrov, kot so α_1 , povprečni FD in ApEn, jasno odraža vagalno aktivnost, in le redki, kot so α_2 in $1/f$ -naklon, simpatično (8, 11–13, 18). Bolniki

s poinfarktno značilno višjimi vrednostmi nelinearnih in enakimi vrednostmi linearnih kazalcev imajo po miokardnem infarktu daljše preživetje (4, 5, 12). Pred pojavom AF se zniža tudi vrednost ApEn (49). Povprečni FD, izračunan po Higuchijevem algoritmu, je znižan pri bolnikih z ishemično in dilatativno kardiomiopatijo, boleznijo sinusnega vozla, motnjami prevajanja impulza in motnjami srčnega ritma (26). Nizek in visok FD sta dobra pokazatelja normalnega razvoja avtonomnega živčevja zarodka med nosečnostjo (50). Operacije na odprtem srcu močno znižajo linearne in nelinearne kazalce HRV za vsaj nekaj tednov (47, 51). Prehodno pooperativno zmanjšanje variabilnosti srčne frekvence je posledica znižanja vagalne aktivnosti ob bolj ali manj ohranjeni ali povišani simpatični aktivnosti po operaciji, kar vodi v relativno predominanco simpatične regulacije v tem obdobju. V primeru presaditve srca je dajalčevo srce povsem denervirano, zato ni pod vplivom prejemnikovega avtonomnega živčevja in utripa v skladu s svojo lastno intrinzično srčno frekvenco (2, 52). V prvih 12–24 mesecih po presaditvi pride pri nekaterih bolnikih do spontane reinervacije srca, s predominantno simpatično reinervacijo (2, 52).

Bolniki s sladkorno boleznijo, pri katerih ni znakov diabetične polinevropatije, imajo značilno nižje absolutne vrednosti linearnih kazalcev, medtem ko so normalizirane vrednosti nespremenjene in primerljive z vrednostmi pri njihovih zdravih vrstnikih. V sklopu diabetične polinevropatije prihaja do hkratnih okvar obeh vej avtonomnega živčevja, kar označujemo tudi z izrazom diabetična avtonomna nevropatija (DAN) (2, 53).

Bolniki s kronično visoko cervikalno poškodbo hrbtenjače imajo sicer ohranjena eferentna simpatična in vagalna vlakna, nimajo pa supraskinalnega nadzora nad simpatično aktivnostjo ob ohranjeni vagalni modulaciji (2, 43). Čeprav bi pričakova-

li, da bo pri teh poškodovancih kazalec HF povišan in kazalec LF močno znižan, pa dejanske vrednosti niso statistično značilno različne kot pri zdravi, isto stari populaciji, enako pa velja tudi za nelinearne kazalce. Se pa pri teh bolnikih srčna frekvenca pri obremenitvah značilno počasneje dviga in se po koncu obremenitve počasneje vrača proti izhodiščni vrednosti, kar nakazuje, da decentralizacija simpatične modualcije onemogoča hitre prilagoditve frekvence srca na fizične obremenitve (43).

Poleg tega so tudi številne primarne nevrološke bolezni, kot so recimo Parkinsonova bolezen, multipla skleroza ali Guillain-Barréjev sindrom, povezane s spremenjeno avtonomno regulacijo srca, spremembe HRV pa so lahko celo prvi znaki teh bolezni (2).

KLINIČNA UPORABNOST ANALIZE HRV

Na klinično uporabnost analize HRV sta prva opozorila Hon in Lee, ki sta leta 1965 ugotovila, da se v primeru fetalnega distresa dolžine intervalov RR pri plodu spremenijo, še preden se spremeni srčna frekvenca (54). Od takrat pa do danes se je klinična uporabnost analize HRV razširila na številna bolezenska stanja, kot so sladkorna bolezen, arterijska hipertenzija, koronarna bolezen, nenadna srčna smrt, srčno popuščanje in obstruktivna spalna apneja (2, 8, 11, 12). Kljub velikemu številu raziskav v zadnjih desetletjih je dandanes največ podatkov o klinični uporabnosti analize HRV pri koronarnih bolnikih po miokardnem infarktu, pri bolnikih s srčnim popuščanjem ter pri posameznikih z diabetično polinevropatijo (2, 8, 12).

Celokupna umrljivost v prvem letu po miokardnem infarktu se giblje med 5 in 15% in je lahko posledica reinfarkta, ki se konča s smrtjo, malignih motenj ritma z nenadno srčno smrtjo ali pa napredovanja poinfarktnega srčnega popuščanja (8). Pri teh bolnikih ocena tveganja za razvoj poinfarktnih

zapletov omogoča določitev tistih skupin posameznikov, ki so izpostavljeni večjemu tveganju, in lahko pomembno spremeni način zdravljenja ter posledično klinični potek bolezni. Prve objave o povezavi spremenjene HRV in povečane umrljivosti po akutnem miokardnem infarktu (AMI) segajo v pozna 70. leta prejšnjega stoletja, od takrat do danes pa so številne študije opazovale HRV kot samostojni napovedni dejavnik za zaplete po AMI ali v kombinaciji z drugimi znanimi kliničnimi kazalci, kot na primer znižani iztisljni delež levega prekata, pozni potenciali ali prisotnost malignih motenj ritma (2, 8, 12). V 80. in 90. letih je večina študij uspela dokazati, da znižane vrednosti linearnih kazalcev HRV lahko služijo kot zmerno dober neodvisni napovedni dejavnik srčne smrti, aritmičnih dogodkov in nenadne srčne smrti pri visoko rizičnih bolnikih po AMI z občutljivostjo 30–90 %, specifičnostjo 55–90 %, pozitivno napovedno vrednostjo 15–40 % in negativno napovedno vrednostjo 77–98 % (2, 8, 55). Kljub neenotni uporabi kazalcev HRV in neenotnemu času določanja kazalcev v poinfarktnem obdobju je večina raziskav nakazala, da so se med analiziranimi linearnimi kazalci kot najmočnejši napovedni dejavniki izkazali SDNN, HRV triangularni indeks, ULF in VLF, ki jih določamo v kombinaciji z ostalimi kliničnimi kazalci (s čimer povečamo predvsem njihovo pozitivno napovedno vrednost) en teden po AMI, ko se zgodi kar 25–30 % vseh neželenih dogodkov (2, 8, 55).

V zadnjih dveh desetletjih so se dobro razvile in močno razmahnile nelinearne analize HRV. Številne študije kažejo, da nelinearne analize HRV bistveno bolj poglobljeno in natančno opisujejo spremembe avtonomne regulacije in omogočajo bolj verodostojno oceno stopnje napredovalosti srčno-žilnih ter drugih nekardialnih obolenj (12–14, 17, 43, 45). V primerjavi z linearnimi kazalci so se nelinearni izkazali tudi kot boljši napovedni dejavniki za umrljivost po miokardnem infarktu, za pojav

benignih in malignih motenj ritma, za stopnjo napredovalosti srčnega popuščanja in za nenadno srčno smrt (2, 4, 5, 8, 12, 43–45). Med nelinearnimi kazalci so se za najboljše napovedne kazalce in pokazatelje napredovalosti bolezni izkazali DFA α_1 , ApEn in kazalci multifraktalne analize (8, 12, 24). Omenjeni kazalci imajo boljšo senzitivnost in specifičnost, večjo pozitivno napovedno vrednost in večjo površino pod krivuljo, kar pomeni boljšo diskriminatorno vrednost za različne bolezni oziroma različna bolezenska stanja (8, 55). Predvsem kazalec DFA α_1 se je v številnih študijah izkazal kot močan neodvisni napovedni dejavnik za pojav benignih in malignih motenj srčnega ritma, nenadno srčno smrt in umrljivosti pri bolnikih z znižanim iztisljnim deležem levega prekata, kazalci multifraktalnosti pa kot dobri diskriminatorji bolnikov s srčnim popuščanjem (4, 5, 11–13, 28, 30, 31).

V sklopu napredovanja sladkorne bolezni prihaja pri bolnikih do generalizirane okvare drobnih simpatičnih in parasimpatičnih živčnih vlaken, kar označujemo z izrazom DAN (2, 53). Ko se pri bolnikih pojavijo znaki DAN, kot so na primer posturalna hipotenzija, vztrajajoča tahikardija, povečano izločanje slin, pareza želodca in črevesja, atonija sečnega mehurja in nočna diareja, je povprečno petletno preživetje manj kot 50 % (2, 8, 53). Zgodnja prepoznavna začetnih sprememb avtonomnega statusa organizma pred pojavom kliničnih znakov DAN omogoča zgodnjo opredeljevanje najbolj rizičnih posameznikov in posledično spreminja terapijo za preprečevanje razvoja najtežjih kliničnih oblik bolezni. Pri prepoznavi DAN so se linearni kazalci časovne domene izkazali za bolj specifične in lažje ponovljive kot kazalci frekvenčne domene, slednji pa za boljše diskriminatorje med prevladujočo simpatično ali parasimpatično okvaro (2, 53). Nelinearni kazalci tudi v primeru DAN dopolnjujejo linearne in imajo večjo specifičnost in pozitivno napovedno

vrednost (53). V dosedanjih študijah so se med linearnimi in nelinearnimi kazalci za najboljše pokazatelje DAN izkazali NN50, SDDS, HF, LF, razmerje HF/LF, kazalci DFA, eksponent Ljapunova in kazalca Poincaréjevega plota (2, 8, 53). Poleg DAN pa lahko z opazovanjem sprememb avtonomnega statusa ugotavljamo tudi stopnjo napredovalosti drugih, primarnih nevroloških bolezni – stopnja sprememb linearnih in nelinearnih kazalcev se je namreč izkazala kot dober napovedni dejavnik napredovanja bolezni in/ali učinkovitosti terapevtskih sredstev v primeru Parkinsonove bolezni, multiple skleroze in Guillain-Barréjevega sindroma ali ob poškodbi hrbtnjače (2, 8).

ZAKLJUČEK

V raziskovalnem svetu se je analiza HRV uveljavila kot ena najpomembnejših metod ocene delovanja avtonomnega živčnega sistema, ki je tesno vpleten v patofiziologijo in patogenezo številnih kardialnih in nekardialnih obolenj. Kljub zelo številnim bazičnim in kliničnim raziskavam, ki so dobro opredelile prednosti in pomanjkljivosti analize HRV, pa se v vsakodnevni klinični praksi le-ta ni uspela uveljaviti kot klinično orodje za ugotavljanje tveganja pri bolnikih. Eden od pomembnih razlogov za to je gotovo dejstvo, da patofiziološki mehanizmi, ki povezujejo umrljivost in znižano HRV, še vedno niso povsem pojasnjeni. Poleg tega klinično uporabnost HRV omejuje tudi odsotnost standardizirane metodolo-

gije njenega določanja, kar je posledica velike variabilnosti HRV glede na spol, starost, telesno pripravljenost, spremljajoče bolezni in morebitno sočasno prejemanje različnih zdravil. Čeprav so se nelinearni kazalci HRV (in med njimi kazalec DFA $\alpha 1$ in kazalci multifraktalnosti) izkazali za močne napovedne dejavnike neželenih dogodkov pri kardialnih bolnikih, pa za ostala bolezenska stanja tudi danes ni povsem jasno, kateri kazalci najboljše korelirajo s stopnjo napredovalosti bolezni ali kateri kazalci bi lahko bili najmočnejši napovedni dejavniki za zaplete osnovnih bolezni. Linearni kazalci se spopadajo še z eno težavo – kadar jih določamo izolirano, brez drugih kliničnih kazalcev, imajo le-ti majhno specifičnost in občutljivost ter slabo pozitivno napovedno vrednost. Prodor med široko uporabne klinične kazalce tveganj bo HRV dosegla najbrž šele takrat, ko bo sprejeta in uveljavljena univerzalna metodologija njenega določanja in ko bodo poznani bolezensko specifični kazalci HRV, ki bodo v kombinaciji z uveljavljenimi kliničnimi parametri tveganja dvignili pozitivno napovedno vrednost nad 90 %. Ko bodo izpolnjeni ti pogoji, bo HRV gotovo predstavljala široko uporaben, enostavno in hitro merljiv ter ponovljiv neinvazivni kazalec tveganja za vrsto življenja ogrožajočih bolezenskih stanj organizma, pri katerih je v nastanek ali razvoj bolezni vključena prizadetost avtonomne modulacije.

LITERATURA

1. Berne RM, Levy MN. Regulation of the heartbeat. In: Berne RM, Levy MN. Cardiovascular physiology. St. Luis: Mosby Year Book; 1992. p. 81–112.
2. Special Report, Heart rate variability. Standard of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing Electrophysiology. *Circulation*. 1996; 93: 1043–65.
3. Chen PS, Chen LS, Cao JM, et al. Sympathetic nerve sprouting, electrical remodeling and the mechanisms of sudden cardiac death. *Cardiovasc Res*. 2001; 50: 409–16.
4. Tapanainen JM, Thomsen PEB, Køber L, et al. Fractal analysis of heart rate variability and mortality after an acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2002; 90: 347–52.
5. Chattipakorn N, Incharoen T, Kanlop N, et al. Heart rate variability in myocardial infarction and heart failure. *Int J Cardiol*. 2007; 120: 289–96.
6. Chen LS, Zhou S, Fishbein MC, et al. New perspective on the role of autonomic nervous system in the genesis of arrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2007; 18 (1): 123–7.
7. Ogawa M, Zhou S, Tan AY, et al. What have we learned about the contribution of autonomic nervous system to human arrhythmia? *Heart Rhythm*. 2009; 6 (8): S8–11.
8. Sztajzel J. Heart rate variability: a noninvasive electrocardiographic method to measure the autonomic nervous system. *Swiss Med Wkly*. 2004; 134: 514–22.
9. Mäkikallio TH, Hoiner S, Kober L, et al. Fractal analysis of heart rate dynamics as a predictor of mortality in patients with depressed left ventricular function after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1999; 83: 836–9.
10. Bauer A, Malik M, Schmidt G, et al. Heart rate turbulence: standard of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 52: 1353–65.
11. Kšela J. Novejši kazalci avtonomne regulacije srca kot napovedni dejavniki za pojav aritmij po aortokoronarnih obvodih na delujočem srcu [doktorsko delo]. Ljubljana: Univerza v Ljubljani; 2009.
12. Buccalietti F, Bocci MG, Gilardi E, et al. Linear and nonlinear heart rate variability indexes in clinical practice. *Comput Math Methods Med*. 2012; 2012: 219080.
13. Beckers F, Verheyden B, Aubert AE. Aging and nonlinear heart rate control in healthy population. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006; 290: 2560–70.
14. Goldberger AL, Amaral LA, Hausdorff JM, et al. Fractal dynamics in physiology: Alterations with disease and aging. *PNAS*. 2002; 99 (1): 2466–72.
15. Jiang H, Lu Z, Yu Y, et al. Relationship between sympathetic nerve sprouting and repolarization dispersion at peri-infarct zone after myocardial infarction. *Auton Neurosci*. 2007; 134 (1–2): 18–25.
16. Armour JA. Myocardial ischemia and cardiac nervous system. *Cardiovasc Res*. 1999; 41: 41–54.
17. Voss A, Kurths J, Kleiner HJ, et al. Improved analysis of heart rate variability by methods of nonlinear dynamics. *J Electrocardiol*. 1995; 28: 81–8.
18. Huikuri HV, Mäkikallio TH, Perkiömäki. Measurements of heart rate variability by methods based on nonlinear dynamics. *J Electrocardiol*. 2003; 36: 95–9.
19. Havlin S, Amaral LAN, Ashkenazy Y, et al. Application of statistical physics to heartbeat diagnosis. *Physica A*. 1999; 274: 99–110.
20. Wagner CD, Persson PB. Chaos in the cardiovascular system: an update. *Cardiovasc Res*. 1998; 40 (1998): 257–64.
21. Vikman S, Mäkikallio TH, Yli-Mayry S, et al. Altered complexity and correlation properties of R-R interval dynamics before the spontaneous onset of paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation*. 1999; 100: 2079–84.
22. Niemela MJ, Airaksinen KE, Tahvanainen KU, et al. Effect of coronary artery bypass grafting on cardiac parasympathetic nervous function. *Eur Heart J*. 1992; 13: 932–5.
23. Gleick J. *Chaos: The amazing science of the unpredictable*. London: Vintage; 1998.
24. Saeed M. Fractals analysis of cardiac arrhythmias. *Scientific World Journal*. 2005; 5: 691–701.
25. Higuchi T. Approach to an irregular time series on the basis of the fractal theory. *Physica D*. 1988; 31: 277–83.
26. Acharya RU, Bhat PS, Kannathal N, et al. Analysis of cardiac health using fractal dimension and wavelet transformation. *ITBM-RBM*. 2005; 26: 133–9.
27. Wang J, Ning X, Chen Y. Multifractal analysis of electronic cardiogram taken from healthy and unhealthy adult subjects. *Physica A*. 2003; 323: 561–8.
28. Perkiömäki JS. Heart rate variability and non-linear dynamics in risk stratification. *Front Physio*. 2011; 2: 81.

29. Ivanov PC, Nunes Amaral LA, Goldberger AL, et al. Multifractality in human heartbeat dynamics. *Nature*. 1999; 399: 461–5.
30. Amaral NLA, Ivanov PC, Aoyagi N, et al. Behavioral-independent features of complex heartbeat dynamics. *Phys Rev Lett*. 2001; 86 (26): 6026–9.
31. Makowiec D, Rynkiewicz A, Wdowczyk-Szulc J, et al. Aging in autonomic control by multifractal studies of cardiac interbeat intervals in the VLF band. *Physiol Meas*. 2011; 32 (2): 155–99.
32. Peng CK, Havlin S, Stanley HE, et al. Quantification of scaling exponents and crossover phenomena in nonstationary heartbeat time series. *Chaos*. 1995; 5 (1): 82–7.
33. Caceres Hernandez JL, Foyaca Sibata H, Hong R, et al. Towards the estimation of the fractal dimension of heart rate variability data. *The Internet Journal of Cardiovascular Research*. 2005; 2 (1).
34. Higuchi T. Approach to an irregular time series on the basis of the fractal theory. *Physica D*. 1988; 31: 277–83.
35. Esteller R, Vachtsevanos G, Echauz J, et al. A comparison of waveform fractal dimension algorithms. *Circuits and Systems*. 2003; 48 (2): 177–83.
36. Higuchi T. Relationship between the fractal dimension and the power law index for a time series: A numerical investigation. *Physica D*. 1990; 46: 254–64.
37. Pincus SM. Approximate entropy as a measure of system complexity. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1991; 88: 2297–301.
38. Voss A, Wessel N, Kleiner HJ, et al. Nonlinear dynamics in cardiovascular disease. *Nonlinear analysis, Theory, Methods & Applications*. 1997; 30 (2): 935–41.
39. Hoshi RA, Pastre CM, Vanderlei LC, et al. Poincare plot indexes of heart rate variability: relationship with other nonlinear variables. *Auton Neurosci*. 2013; 177 (2): 271–4.
40. Nunan D, Donovan G, Jakovljevic DG, et al. Validity and reliability of short-term heart-rate variability from the Polar S810. *Med Sci Sports Exerc*. 2009; 41 (1): 243–50.
41. Gamelin FX, Berthoin S, Bosquet L. Validity of Polar S810 heart rate monitor to measure R-R intervals at rest. *Med Sci Sports Exerc*. 2006; 38 (5): 887–93.
42. Ksela J, Kalisnik JM, Avbelj V, et al. Short- versus long-term ECG recordings for the assessment of non-linear heart rate variability parameters after beating heart myocardial revascularization. *Comput Biol Med*. 2009; 39 (1): 79–87.
43. Hautala A. Effect of physical exercise on autonomic regulation of heart rate [doktorsko delo]. Oulu: University of Oulu; 2004.
44. Signorini MG. Nonlinear analysis of heart rate variability signal: physiological knowledge and diagnostic indications. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2004; 7: 5407–10.
45. Mäkikallio TH, Huikuri HV, Mäkikallio A, et al. Prediction of sudden cardiac death by fractal analysis of heart rate variability in elderly subjects. *J Am Coll Cardiol*. 2001; 37: 1395–404.
46. Kalisnik JM, Avbelj V, Trobec R, et al. Assessment of cardiac autonomic regulation and ventricular repolarization after off-pump coronary artery bypass grafting. *Heart Surg Forum*. 2006; 9 (3): 661–7.
47. Ksela J, Suwalski P, Kalisnik JM, et al. Assessment of nonlinear heart rate dynamics after beating-heart revascularization. *Heart Surg Forum*. 2009; 121: E10–6.
48. Mäkikallio TH, Seppänen T, Airaksinen KEJ, et al. Dynamic analysis of heart rate may predict subsequent ventricular tachycardia after myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1997; 80 (6): 779–83.
49. Shin DG, Yoo CS, Yi SH, et al. Prediction of paroxysmal atrial fibrillation using nonlinear analysis of the R-R interval dynamics before the spontaneous onset of atrial fibrillation. *Circ J*. 2006; 70: 94–99.
50. Kikuchi A, Unno N, Horikoshi T, et al. Changes in fractal features of fetal heart rate during pregnancy. *Earl Hum Dev*. 2005; 81: 655–61.
51. Wu ZK, Vikman S, Laurikka J, et al. Nonlinear heart rate variability in CABG patients and the preconditioning effect. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2005; 28 (1): 109–13.
52. Dalla Pozza R, Fuchs A, Bechtold S, et al. Short-term testing of heart rate variability in heart-transplanted children. Equal to 24-h ECG recordings? *Clin Transl Med*. 2006; 20 (4): 438–42.
53. Bhaskar R, Sobhendu G. Nonlinear methods to assess changes in heart rate variability in type 2 diabetic patients. *Arq Bras Cardiol*. 2013; 101 (4): 317–27.
54. Hon EH, Lee ST. Electronic evaluations of the fetal heart rate patterns preceding fetal death: further observations. *Am J Obstet Gynecol*. 1965; 87: 814–26.
55. Pivatelli FC, Santos MA, Fernandes GB, et al. Sensitivity, specificity and predictive values of linear and nonlinear indices of heart rate variability in stable angina patients. *Int Arch Med*. 2012; 5 (1): 31.