

Heikki V. Huikuri, Juhani Junttila ja Mikko P. Tulppo

Sykevälivaihtelun kliininen merkitys

Sykevälivaihtelua on totuttu mittaamaan sydänsähkökäyrän 24 tunnin pitkäaikaisrekisteröinneistä. Vastikään on tullut käyttöön mobiililaitteita, jotka mittaavat sykevälivaihtelua sydämen pulssiaallosta lyhyissä, muutaman minuutin aikaikkunoissa. Sykevälivaihtelu heijastaa autonomisen hermoston vaikutusta sydämen sinussolmukkeeseen. Sitä pienentävät monet demografiset ja kliiniset tekijät, kuten ikä, verenpaine, ylipaino, alkoholi, diabetes ja useat sydänsairaudet. Vähäinen pitkäaikainen sykevälivaihtelu on huonon ennusteen merkki yleisväestössä ja eri sydänsairauksissa. Lyhyistä aikaikkunoista mitatun sykevälivaihtelun merkityksestä ennusteeseen on vähän tietoa, mutta se voi antaa tietoa yleisestä vireystilasta ja unen laadusta. Sykevälivaihtelun mittausta ei ole laajassa kliinisessä käytössä, koska sykevälivaihtelun paranemisen suorista terveysvaikutuksista ei ole satunnaistettuja tutkimuksia.

Sykevälivaihtelu eli peräkkäisten lyöntien välisen ajan vaihtelu (HRV, heart rate variability) heijastaa autonomisen hermoston, etupäässä vagus- eli kiertäjähermon, vaikutusta sydämen sinussolmukkeeseen. HRV:tä pienentävät monet demografiset ja kliiniset tekijät (1). Sydämen syketaajuudella on myös voimakas yhteys HRV:hen siten, että nopea syketaajuus vähentää sitä ja päinvastoin. Useat kliiniset seurantatutkimukset ovat osoittaneet, että vähäinen HRV ennustaa kuolleisuutta eri sydänsairauksissa, mutta sen laaja kliininen käyttö ei ole yleistynyt (2).

Viime aikoina HRV:n mittaamiseen on kehitetty uusia menetelmiä, joilla sitä voidaan mitata lyhytaikaisissa aikaikkunoissa sydämen pulssiaallosta, esimerkiksi sykettä mittaavat korut, erilaiset sykemittarit ja älykellot. Niiden kliinisestä käytöstä on vähän tietoa, mutta ne voivat kertoa yksilötasolla henkilön päivittäisestä vireystasosta ja unen laadusta. HRV:n vähenemisen ja sykkeen nopeutumisen on havaittu liittyvät myös alkavaan COVID-19-infektioon, ja myös pitkityneissä COVID-tapauksissa HRV:n on todettu pysyvän pitkään pienenä (3,4).

Mittausmenetelmät ja muuttujat

HRV:n mittausmenetelmät voidaan jakaa aikakenttä-, taajuuskenttä- ja epälineaarisiin me-

netelmiin. Käytetyimmät aikakenttämuuttujat ovat SDNN, RMSSD ja SDSD (TAULUKKO). SDNN on kaikkien sykevälien keskihajonta mittausjakson ajalta, ja se kuvaa kokonaisykeväli vaihtelua. Mittausjaksona on ollut koko vuorokausi. RMSSD ja SDSD mittaavat lyhytaikaista HRV:tä ja kuvaavat erityisesti hengityksen vaikutusta siihen. Molemmat mittaavat peräkkäisten sykevälien vaihtelua, ja nämä toimivat erityisen hyvin esimerkiksi fyysisen kuormituksen aikana (5).

Taajuusanalyysissa eri kaistat on jaettu sopimuksen mukaan, ja ne edustavat eri fysiologisten toimintojen säätelyä (TAULUKKO) (6). Pienitaajuinen sykevälivaihtelu (HF) kuvaa hengityksen aiheuttamaa sykkeen vaihtelua, ja suuritaajuinen (LF) on yhteydessä verenpaineen säätelyyn (7). Ultrasuuren ja erittäin suuren taajuuden ajatellaan kuvaavan mahdollisesti lämmönsäätelyä, mutta tästä ei ole tieteellistä näyttöä.

Sydämen sykkeen kiihtyminen ja hidastuminen ei aina tapahdu ”lineaarisesti”. Syketiheys voi yhdellä lyönnillä muuttua 60 lyönnistä/min toiseksi, esimerkiksi 40 lyöntiin/min (8). Tämän kaltaisessa syketiheyden äkillisessä vaihtelussa aikakenttä- ja taajuuskenttämenetelmät toimivat huonosti. Ongelmaan on kehitetty lukuisia epälineaariseen laskentaan perustuvia menetelmiä, jotka kuvaavat enemmänkin

TAULUKKO. Keskeisimmät sykevälivaihtelua mittaavat muuttujat.

Menetelmä	Yksikkö	Määritelmä
Aikakenttä		
SDNN	ms	Kaikkien sykevälien keskihajonta mittausjakson ajalta
RMSSD	ms	Perättäisten sykevälien keskimääräinen vaihtelu
SDSD	ms	Perättäisten sykevälien muutosten keskihajonta
Taajuuskenttä		
ULF	ms ²	Ultrapienitaajuinen sykevälivaihtelu ($\leq 0,003$ Hz)
VLF	ms ²	Erittäin pienitaajuinen sykevälivaihtelu (0,003–0,04 Hz)
LF	ms ²	Pienitaajuinen sykevälivaihtelu (0,04–0,15 Hz)
HF	ms ²	Suuritaajuinen sykevälivaihtelu (0,15–0,4 Hz)
LF/HF	–	Sydämen sympatovagaalinen tasapaino

HF = absolute power of the high-frequency band, LF = absolute power of the low-frequency band, LF/HF = ratio of LF-to-HF power, NN = sinusrytmissä olevat sydämenlyönnit (normal-to-normal RR intervals), RMSSD = root mean square of successive RR interval differences, SDNN = standard deviation of NN intervals, SDSD = standard deviation of the differences between successive NN intervals, ULF = absolute power of the ultra-low-frequency band, VLF = absolute power of the very-low-frequency band

HRV:n dynaamisia muutoksia kuin vaihtelun suuruutta (9,10). Tietyissä potilasaineistoissa nämä menetelmät ennustavat paremmin henkeä uhkaavia sydäntapahtumia kuin tavallisesti käytössä olleet menetelmät (11,12).

Jatkuvasti ylläpidettävät älykellot ja sormukset mittaavat HRV:tä pulssiaallosta, joka on herkempi häiriöille kuin EKG-signaalista mitattava HRV. Sen vuoksi mittaukset näillä laitteilla tapahtuvat yleensä yöllä nukuttaessa, jolloin signaalin laatu on paras mahdollinen. HRV:n mittaaminen pulssiaallosta on osoittautunut hyväksyttävän tarkaksi menetelmäksi (13,14). Helposti puettavat laitteet mahdollistavat HRV:n pitkäaikaisen seurannan, vaikka vuoden jokaisena päivänä. Ouran älysormus mittaa RMSSD-arvoja viiden minuutin ikkunoissa, joista lasketaan keskiarvo (13). Samoin Polarín älykello sekä Firstbeat-järjestelmä mittaavat RMSSD-arvoja ja antavat käyttäjälle mittausjakson keskiarvon (14,15).

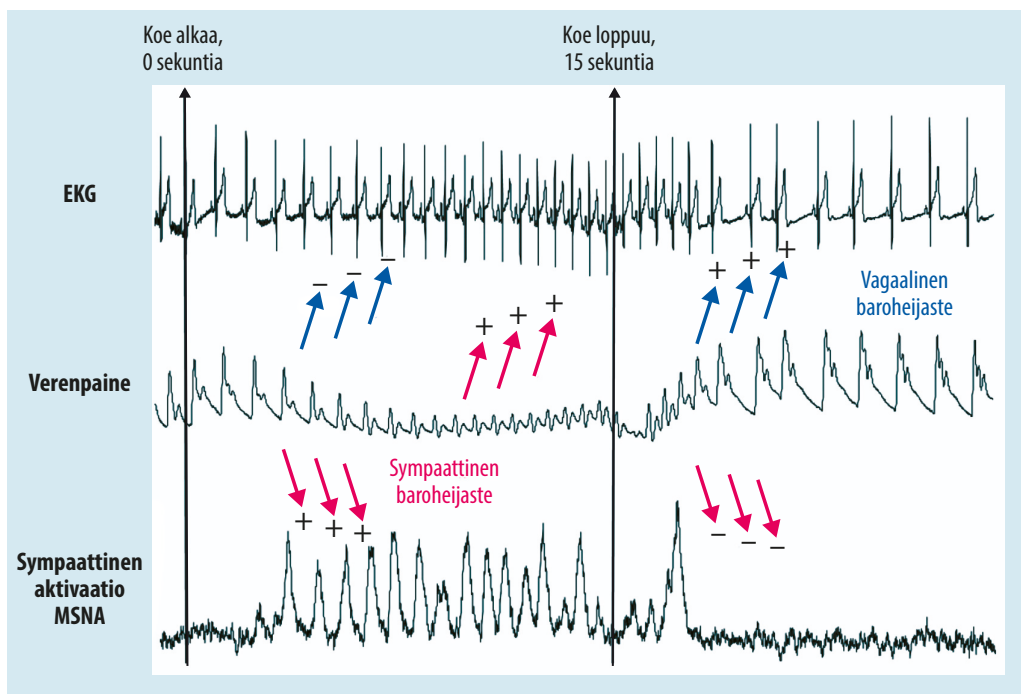
Fysiologinen tausta

Sisäänhengityksen aikana syke kiihtyy ja ulos hengityksen aikana hidastuu. Tätä ilmiötä kutsutaan respiratoriseksi sinusarytmiaksi. Hengityksen vaikutus sydämen sykkeeseen välittyy vagushermon kautta, jonka toimintaa hengityksen rytmissä tapahtuva HRV kuvaa. Mitä suurempi hengityksen rytmissä tapahtuva HRV

havaitaan, sitä voimakkaampi vagusstimulaatio sydämeen kohdistuu. Hengitys vaikuttaa peräkkäisten sykevälien HRV:hen taajuuskaistalla 0,15–0,4 Hz (aallonpituus 6,6–2,5 sekuntia). Lyhytaikaista sykevälivaihtelua mittaavat muuttujat, kuten RMSSD, SDSD ja HF (0,15–0,4 Hz) kuvaavat hyvin vagushermon toimintaa (5,16). Vagushermosto on sydämen ”rauhottava” järjestelmä ja terveellä ihmisellä aktiivisimmillaan rauhallisen unen aikana. Vagushermon vaikutus sydämeen alkaa heiketä noin 40 ikävuoden jälkeen, mikä havaitaan pienentyneenä hengityksen aiheuttamana HRV:nä (17).

Verenpaineen säätelyjärjestelmä vaikuttaa HRV:n taajuuskaistalla 0,04–15 Hz (aallonpituus 25–6,6 sekuntia) (18). Verenpaineen lyhytaikainen säätely tapahtuu baro- eli paine-heijastekaaren kautta ja havaitaan spontaanina sykevälivaihteluna edellä mainitulla taajuuskaistalla. Baroheijastekaaren kautta tulevaan sydämen sykkeen säätelyyn osallistuvat sekä vagaalinen että sympaattinen hermosto.

Sykkeensäätelyä baroheijasteen avulla voidaan havainnollistaa Valsalvan testin avulla (**KUVA**). Testissä tutkittava puhalttaa paineanhuriin 40 mmHg:n paineen 15 sekunnin ajan. Testissä rintaontelon kasvanut paine vähentää veren paluuta sydämeen, jolloin verenpaine laskee äkillisesti. **KUVASSA** on mitattu samanaikaisesti sydämen syke, jatkuva verenpaine sekä pohjehermosta verisuonten sileisiin lihaksiin



KUVA. Paineheijasteen (baroheijaste) vaikutus sydämen sykkeeseen ja verenpaineeseen Valsalvan kokeen aikana. Jatkuva verenpaine on mitattu sormianturilla ja pohjehermosta verisuonten sileisiin lihaksiin vievää sympaattista aktiivisuutta mikroneurografialla (MSNA). Verenpaineen äkillisesti laskiessa sydämen syke tihenee vagusaktivaation vähentyessä (siniset nuolet) ja sydämen sympaattisen aktivaation lisääntyessä (punaiset nuolet). Sympaattisen aktivaation voimakas lisääntyminen supistaa myös verisuonia, jolloin verenvirtaus sydämeen tehostuu. Puhalluksen loputtua verenpaine nousee äkillisesti normaalia korkeammalle, ja nopea vagusaktivaatio korjaa tilannetta hidastamalla sydämen sykettä.

MSNA = muscle sympathetic nerve activity

johtuva sympaattinen aktiivisuus mikroneurografialla (muscle sympathetic nerve activity, MSNA) (19).

Verenpaineen äkillisesti laskiessa tilannetta pyritään korjaamaan tihentämällä sydämen sykettä vähentämällä vagusaktivaatiota ja lisäämällä sydämen sympaattista aktivaatiota. Lisäksi voimakas sympaattinen aktivaatio supistaa verisuonipuustoa ja tehostaa veren virtausta sydämeen. Puhalluksen loputtua verenpaine nousee äkillisesti normaalia korkeammalle, ja tilanne korjataan hidastamalla sydämen sykettä nopealla vagusaktivaatiolla. Vagushermon aktivaatiolla, kuten edellä kuvatulla hengityksen lyhyellä pidättämisellä ja sen jälkeisellä nopealla ulospuhalluksella, voidaan myös onnistua kääntämään eteisperäinen sydämen rytmihäiriö (supraventrikulaarinen takykardia).

Baroheijaste toimii spontaanisti kaikissa olosuhteissa ja tuottaa HRV:n edellä mainitulle

taajuuskaistalle (18). HRV:n LF-muuttuja mittaa tämän vaihtelun suuruutta. LF-muuttujaa käytetään sympaattisen aktivaation mittarina erityisesti kallistuskokeen aikana, jolloin sydämeen kohdistuva vagoaalinen aktivaatio on hyvin vähäistä (20). Suhdelukua LF/HF käytetään kuvaamaan sydämeen kohdistuvaa sympaattisen ja vagoaalisen hermotuksen tasapainoa (21).

Erityinen HRV:n muuttuja on niin sanottu sydämen sykkeen turbulenssi. Se mittaa sydämen sykkeen muutoksia lisälyönnin ja sitä seuraavan kompensatorisen paussin jälkeen (22). Kompensatorisen paussin aikana sydämeen virtaa normaalia enemmän verta. Lisääntynyt veren määrä tuottaa seuraavalla lyönnillä äkillisesti kohonneen verenpaineen. Tätä kohonnutta verenpainetta korjataan nopeasti baroheijasteen avulla hidastamalla sykettä. Jos tätä sykkeen hidastumista ei todeta, baroheijasteen toiminta on heikentynyt. Sydämen sykkeen

Ydinasiat

- » Sydämen sykevälivaihtelu mittaa autonomisen hermoston ja etenkin vagushermon vaikutusta sydämeen.
- » Sykevälivaihtelu voidaan mitata sydänsähkökäyrän pitkäaikaisrekisteröinneistä ja myös moderneilla mobiililaitteilla.
- » Sykevälivaihteluun vaikuttavat muun muassa ikä, ylipaino, verenpaine ja monet sairaudet.
- » Mobiililaitteilla mitattu sykevälivaihtelu kertoo vireystilasta, unen laadusta ja muiden ulkoisten tekijöiden vaikutuksista elimistöön.
- » Vähäinen sykevälivaihtelu on huonon ennusteen merkki, mutta sen käyttö ei ole yleistynyt, koska ei tiedetä, voidaanko sen parantamisella vaikuttaa ennusteeseen.

turbulenssi on myös itsenäinen sydäntapahtumia ennustava muuttuja tietyissä potilasryhmissä (23).

Sykevälivaihtelu eri tilanteissa

Terveiden henkilöiden HRV:ssä on suuria yksilöllisiä eroja, eikä viitearvoja hyvästä tai huonosta sykevaihtelusta ole käytettävissä (1). Myös perimällä on merkitystä, mutta genomilaajuiset assosiaatiotutkimukset ovat osoittaneet perimän osuudeksi vain 1–3 % sykevaihtelun varianssista (24). Urheilijoilla ja runsaasti liikuntaa harrastavilla on suuri HRV. Sitä vähentävät ylipaino ja korkea verenpaine, toisin sanoen metaboliseen oireyhtymään liittyvät tekijät. Ruokailu, alkoholin käyttö, kuume ja infektioaudit pienentävät hetkellisesti HRV:tä, ja unen aikana se on suurempaa kuin päivällä. Myös keskushermostoa stimuloivat aineet kuten kofeiini, nikotiini ja efedriini kiihdyttävät sykettä ja pienentävät HRV:tä.

Eri sairauksissa on myös tutkittu HRV:tä (2). Selkeimmät löydökset ovat sen pieneneminen diabeteksessa ja eri sydänsairauksissa, etenkin sydämen vajaatoiminnassa ja sydäninfarktin sairastaneilla. Sekä tyypin 1 että

tyypin 2 diabetes aiheuttaa autonomisen hermoston neuropatiaa, joka pienentää HRV:tä. HRV:n seurannalla voitaisiin olla käyttöä autonomisen hermoston neuropatian kehittymisen seurannassa (25). Tähän mobiililaitteet voisivat sopia erityisen hyvin.

Jotkin lääkkeet saattavat muuttaa HRV:tä, esimerkiksi beetasalpaajat lisäävät sykkeen vaihtelua ilmeisesti harventamalla syketaajuutta. Kaikki lääkeaineet, jotka vaikuttavat syketaajuuteen, vaikuttavat myös HRV:hen. Myös monet uni- ja mielialälääkkeet vaikuttavat unen rakenteeseen ja HRV:hen. Aiheesta on hiljattain julkaistu Duodecim-lehdessä kattava yhteenvetoartikkeli (26). HRV kertoo autonomisen hermoston toiminnasta vain sinusrytmien aikana. Siten HRV:n mittaaminen eteisvärinän aikana tai (denervoidussa) sydänsiirteessä ei ole mielekäästä.

Vaikutus ennusteeseen

Useat tutkimukset ovat osoittaneet, että vähäinen 24 tunnin HRV on huonon ennusteen merkki. Se huonontaa pitkäaikaisennustetta sekä yleisessä väestössä että eri sydänsairauksissa (2,27). Eniten sen merkitystä on tutkittu sydäninfarktin sairastaneilla potilailla ja sydämen vajaatoimintaa sairastavilla, tavallisimmin käyttämällä 24 tunnin sykevälien keskihajontaa (SDNN). Myös eri spektrimuuttujien (etenkin ULF ja VLF), epälineaaristen sykevälimuuttujien ja sykkeen turbulenssin on todettu kertovan ennusteesta.

Aiemmin arvioitiin, että vähäinen HRV lisää etenkin äkillisen, rytmihäiriöperäisen sydänpysähdyksen vaaraa, mutta myöhemmät tutkimukset ovat osoittaneet, että se kertoo myös vaarasta kuolla sydämen vajaatoimintaan, sydäninfarktiin tai aivohalvaukseen (28,29). Vähäisen HRV:n on myös todettu olevan yhteydessä nopeutuneeseen sepelvaltimoiden ateroskleroosiin kehittymiseen sepelvaltimotautia sairastavilla (2,30).

Kliininen käyttö

Vaikka HRV on helppoa mitata 24 tunnin Holter-rekisteröinneistä tai mobiililaitteella lyhyis-

tä aikaikkunoista, niiden kliininen käyttö ei ole vakiintunut. Ei ole tehty laajoja, satunnaistettuja ja kliinisiä tutkimuksia siitä, parantaako HRV:n lisääntyminen ennustetta jonkin intervention, kuten liikunnan, laihduttamisen tai lääkehoidon optimoimisen myötä. Kausaalisuus ennusteen ja HRV:n välillä puuttuu. Tämä on osaltaan estänyt HRV:n mittaamisen yleistymisen ja kliinisen käytön näyttöön perustuvassa lääketieteessä.

Toinen ongelma on kirjava joukko eri suureita, joilla HRV:tä voidaan mitata. Erilaiset häiriöt signaalin laadussa (EKG, pulssiaallot) vaikuttavat myös sykevälimuuttujiin. On kuitenkin ilmeistä, että jos henkilön HRV on pieni (esimerkiksi sydänpotilaan SDNN alle 70 ms tai terveen henkilön SDNN alle 90 ms), tämä tulisi huomioida ja kannustaa lisäämään liikuntaa, laihduttamaan (jos painoindeksi yli 30 kg/m²), alentamaan verenpainetta suositusten tasolle sekä optimoimaan glukoositasapaino ja sydänlääkitys.

COVID-19-infektion jälkeen monilla on esiintynyt jopa kuukausia kestävää tihentynyttä leposykettä sekä nopeaa sykkeen tihenemistä rasituksessa, mikä aiheuttaa ikäviä oireita varsinkin aktiivisesti urheilua harrastaville. Tihentynyt leposyke on osaselitys äkilliselle HRV:n vähenemiselle, jonka on osoitettu liittyvän COVID-19-infektioon ja ennustavan myös pitkäkestoista COVIDia (3,4).

Lyhyistä aikaikkunoista mitatusta HRV:stä ei ole kuitenkaan laajoja ennustetutkimuksia, mutta mittausten on todettu korreloivan melko hyvin 24 tunnin mittauksiin. Voidaan siis olettaa, että vähäinen keskimääräinen yöllinen HRV (esimerkiksi RMSDD 10 ms) verrattuna suureen HRV:hen (esimerkiksi RMSDD 50 ms) on huonomman ennusteen merkki. Tämän todistamiseksi tarvittaisiin laajoja tutkimuksia, joissa mobiililaittevalmistajien laajat tietokannat yhdistettäisiin esimerkiksi biopankkien henkilö- ja terveystietoihin sekä ennusteeseen, kuten brittitutkijat tekivät yhdistäessään mobiililaitteella mitatun kävelyvauhdin biopankkitiedostoon ja havaitsivat yhteyden ennusteeseen (31,32).

Lopuksi

Sykevälivaihtelu kertoo autonomisen hermoston vaikutuksesta sydämeen, ja se on helppo mitata sydänsähkökäyrän pitkäaikaisrekisteröinneistä sekä myös mobiililaitteilla lyhyistä aikaikkunoista. On ilmeistä, että pieni sykevälivaihtelu voi yksilötasolla kertoa alkavasta äkillisestä sairaudesta sekä myös suurentuneesta sairastavuuden ja ennenaikaisen kuolleisuuden vaarasta. Tutkimuksia kuitenkin tarvitaan vielä todentamaan, voidaanko HRV:n parantamisella muuttaa terveiden henkilöiden tai sydänpotilaiden ennustetta.

HRV:n ja ennusteen väliltä puuttuu kausaalisuus. Tämänäyttypisiä laajoja, satunnaistettuja, kliinisiä tutkimuksia ei ole tietääksemme näköpiirissä, koska ne eivät ole olleet lääketieteellisuuden eivätkä mobiililaiteteollisuuden kiinnostuksen kohteena. Näihin tutkimuksiin tarvittaisiin ehkä teollisuuden ulkopuolista rahoitusta. Tätä odoteltaessa lääkäreiden tulisi kuitenkin kiinnittää huomiota, jos potilaan sykevälivaihtelu todetaan Holter-rekisteröinnissä tai mobiililaitteella mitattuna hyvin vähäiseksi, ja kannustaa henkilöä elämäntapa- tai lääke-muutoksiin, jotka pienentävät sydän- ja verisuonitautien riskiprofiilia. ■

HEIKKI V. HUIKURI, kardiologian emeritusprofessori

JUHANI JUNTILA, kardiologian professori

MIKKO P. TULPPO, fysiologian professori

Biolääketieteen ja sisätautien tutkimusyksikkö, Oulun yliopisto

Medical Research Center, Oulun yliopisto ja Oulun yliopistollinen sairaala

VASTUUTOIMITTAJA

Jussi Naukkarinen

SIDONNAISUUDET

Heikki Huikuri: Ei sidonnaisuuksia

Juhani Junttila: Apuraha (Abbott Medical Finland, Boehringer Ingelheim), luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Bayer, Pfizer, MSD, Sanofi), luottamustoimet (valtakunnallinen terveyden tutkimuksen arviointiryhmä, jäsen; Sydäntutkimussäätiön tieteellinen asiantuntijavaliokunta, jäsen), muut sidonnaisuudet (Oulun Sydänkeskus Oy, osakas)

Mikko Tulppe: Ei sidonnaisuuksia

KIRJALLISUUTTA

1. Pikkujämsä SM, Mäkilä TH, Airaksinen KE, ym. Determinants and interindividual variation of R-R interval dynamics in healthy middle-aged subjects. *Am J Physiol Circ Physiol* 2001;260:H1400–6.
2. Huikuri HV, Mäkilä TH, Airaksinen KEJ, ym. Measurement of heart rate variability: a clinical tool or a research toy? *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1878–83.
3. Mason AE, Hecht FM, Davis SK, ym. Detection of COVID-19 using multimodal data from a wearable device: results from the first TempPredict Study. *Sci Rep* 2022;12:3463.
4. Marques SC, Silva CC, Trindade SDS, ym. Reduction of cardiac autonomic modulation and increased sympathetic activity by heart rate variability in patients with long COVID. *Front Cardiovasc Med* 2022;9:862001.
5. Tulppo MP, Mäkilä TH, Takala TE, ym. Quantitative beat-to-beat analysis of heart rate dynamics during exercise. *Am J Physiol* 1996;271:H244–52.
6. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Eur Heart J* 1996;17:354–81.
7. Akselrod S, Gordon D, Madwed JB, ym. Hemodynamic regulation: investigation by spectral analysis. *Am J Physiol* 1985;249:H867–75.
8. Tulppo MP, Kiviniemi AM, Hautala AJ, ym. Physiological background of the loss of fractal heart rate dynamics. *Circulation* 2005;112:314–9.
9. Pincus SM, Goldberger AL. Physiological time-series analysis: what does regularity quantify? *Am J Physiol* 1994;266:H1643–56.
10. Peng CK, Havlin S, Stanley HE, ym. Quantification of scaling exponents and crossover phenomena in nonstationary heartbeat time series. *Chaos* 1995;5:82–7.
11. Mäkilä TH, Seppänen T, Airaksinen KE, ym. Dynamic analysis of heart rate may predict subsequent ventricular tachycardia after myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1997;80:779–83.
12. Tapanainen JM, Thomsen PE, Køber L, ym. Fractal analysis of heart rate variability and mortality after an acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2002;90:347–52.
13. Kinnunen H, Rantanen A, Kenttä T, ym. Feasible assessment of recovery and cardiovascular health: accuracy of nocturnal HR and HRV assessed via ring PPG in comparison to medical grade ECG. *Physiol Meas*, julkaistu verkossa 7.5.2020. DOI:10.1088/1361-6579/ab840a.
14. Nuutila OP, Korhonen E, Laukkanen J, ym. Validity of the wrist-worn Polar Vantage V2 to measure heart rate and heart rate variability at rest. *Sensors (Basel)* 2021;22:137.
15. Seipäjärvä SM, Tuomola A, Juurakko J, ym. Measuring psychosocial stress with heart rate variability-based methods in different health and age groups. *Physiol Meas* 2022. DOI:10.1088/1361-6579/ac6b7c.
16. Hayano J, Sakakibara Y, Yamada A, ym. Accuracy of assessment of cardiac vagal tone by heart rate variability in normal subjects. *Am J Cardiol* 1991;67:199–204.
17. Pikkujämsä SM, Mäkilä TH, Sourander LB, ym. Cardiac interbeat interval dynamics from childhood to senescence: comparison of conventional and new measures based on fractals and chaos theory. *Circulation* 1999;100:393–9.
18. Hyndman BW. The role of rhythms in homeostasis. *Kybernetik* 1974;15:22–36.
19. Tulppo MP, Huikuri HV, Tutungi E, ym. Feedback effects of circulating norepinephrine on sympathetic outflow in healthy subjects. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005;288:H710–5.
20. Montano N, Ruscone TG, Porta A, ym. Power spectrum analysis of heart rate variability to assess the changes in sympathovagal balance during graded orthostatic tilt. *Circulation* 1994;90:1826–31.
21. Malliani A, Pagani M, Lombardi F, ym. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation* 1991;84:482–92.
22. Schmidt G, Malik M, Barthel P, ym. Heart-rate turbulence after ventricular premature beats as a predictor of mortality after acute myocardial infarction. *Lancet* 1999;353:1390–6.
23. Gomes RAF, Pompeu Barros de Oliveira Sá M, Filho DCS, ym. Contributions of the heart rate turbulence method to risk stratification in patients after myocardial infarction: a review. *Am J Cardiovasc Dis* 2022;12:19–30.
24. Nolte IM, Munoz ML, Tragante V, ym. Genetic loci associated with heart rate variability and their effects on cardiac disease risk. *Nat Commun* 2017;8:15805.
25. Spallone V, Ziegler D, Freeman R, ym. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management. *Diabetes Metab Res Rev* 2011;27:639–53.
26. Norrknivilä A, Pemmari A, Tuisku K, ym. Lääkkeiden vaikutus unen rakenteeseen ja sykeväli vaihteluun. *Duodecim* 2021;137:1289–96.
27. Tsuji H, Larson MG, Venditti FJ Jr, ym. Impact of reduced heart rate variability on risk of cardiac events. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1996;94:2580–5.
28. Mäkilä TH, Barthel P, Schneider R, ym. Prediction of sudden cardiac death after acute myocardial infarction: role of Holter monitoring in the modern treatment era. *Eur Heart J* 2005;26:762–9.
29. Mäkilä AM, Mäkilä TH, Korpelainen JT, ym. Heart dynamics predict poststroke mortality. *Neurology* 2004;62:1822–6.
30. Jokinen V, Ukkola O, Airaksinen KE, ym. Temporal changes in cardiovascular autonomic regulation in type II diabetic patients: association with coronary risk variables and progression of coronary artery disease. *Ann Med* 2003;35:216–23.
31. Chan LLY, Choi TCM, Lord SR, ym. Development and large-scale validation of the Watch Walk wrist-worn digital gait biomarkers. *Sci Rep* 2022;12:16211.
32. Dempsey PC, Rowlands AV, Strain T, ym. Physical activity volume, intensity, and incident cardiovascular disease. *Eur Heart J* 2022;43:4789–800.