

Nejka Potočnik<sup>1</sup>

# Aktivnost avtonomnega živčevja med telesno vadbo

## *Autonomic Nervous System Activity During Physical Exercise*

### IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: telesni napor, avtonomno živčevje, centralno povelje, barorefleks, refleks aktivnih skeletnih mišic, variabilnost srčne frekvence, hitrost povrnitve srčne frekvence k nižjim vrednostim

Prilagoditve telesa na napor so deloma posledica lokalnih sprememb notranjega okolja, večji del prilagoditev pa je sistemskih in vplivajo predvsem na spremenjeno delovanje srčno-žilnega sistema. Pri tem ima ključno vlogo avtonomni živčni sistem. Končni namen prilagoditve srčno-žilnega sistema na telesno aktivnost je, da telo dobi zadosti kisika za opravljanje dela med naporom. Večja obremenitev pomeni večjo porabo kisika in zato terja večje prilagoditve telesa. Centralno povelje, baroreceptorski refleksi, ki med telesno aktivnostjo spremeni območje delovanja, refleksi aktivnih skeletnih mišic, centralni termorefleksi in drugi refleksi, ki se aktivirajo med telesnim naporom, poskrbijo za to, da se delovanje srčno-žilnega sistema spremeni do te mere, da natančno uravna dotok kisika v telo in njegovo porazdelitev po tkivih. Pri tem sodelujeta simpatično in parasimpatično živčevje. Med stopnjevano telesno vadbo se aktivnost parasimpatičnega živčevja zmanjšuje, aktivnost simpatičnega pa povečuje. Aktivnost posamezne veje avtonomnega živčevja med telesno vadbo in po njej merimo z analizo variabilnosti srčne frekvence in z določanjem hitrosti vračanja srčne frekvence k mirovni vrednosti po končanem naporu. Novejše študije dokazujejo, da redna telesna vadba ščiti avtonomni živčni sistem pred starostnimi spremembami. Poleg tega telesna aktivnost izboljša stanje bolnikov z motnjami v delovanju avtonomnega živčnega sistema. Svetovna zdravstvena organizacija zdravemu odraslemu človeku priporoča zmerno telesno aktivnost 30 minut petkrat tedensko.

### ABSTRACT

KEY WORDS: exercise, autonomic nervous system, central command, baroreflex, exercise pressor reflex, heart rate variability, heart rate recovery

The autonomic nervous system plays a crucial role in the cardiovascular response to exercise. During exercise, oxygen uptake increases to meet increased energy consumption. Central command, baroreflex with its resetting, exercise pressor reflex, central thermo reflex and other reflexes are important in determining the cardiovascular response to exercise in order to precisely match systemic oxygen delivery with its consumption. The interplay of decreased parasympathetic and increased sympathetic activity during graded exercise succeeds to adjust the cardiovascular function to increased metabolic demand.

<sup>1</sup> Asist. dr. Nejka Potočnik, dipl. ing. fizike, Inštitut za fiziologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 4, 1000 Ljubljana; nejka.potocnik@mf.uni-lj.si

Heart rate variability analysis and heart rate recovery after exercise could be used to determine the activation of autonomic nervous system during and after exercise. There is now convincing evidence that some of the protective effects of chronic exercise training have positive impact on the autonomic nervous system. Additionally, regular long-term exercise can be used therapeutically to treat autonomic disorders. For healthy adults, the World Health Organization recommends moderate-intensity exercise of at least 30 minutes 5 days per week.

## METODE ZA VREDNOTENJE AKTIVNOSTI AVTONOMNEGA ŽIVČNEGA SISTEMA MED TELESNO VADBO

Avtonomni živčni sistem (AŽS) uravnava tonus gladkih mišic, srčno akcijo, delovanje žlez z notranjim in zunanjim izločanjem ter vpliva na presnovo. Anatomsko in fiziološko ločimo dve veji AŽS: simpatično in parasimpatično živčevje. Prvo deluje difuzno na celo telo, njegov učinek traja običajno dlje časa, drugo deluje specifično in prehodno (1). Največkrat je njuno delovanje nasprotno, aktivnost enega vpliva na aktivnost drugega (1). Med telesno vadbo se aktivnost AŽS spremeni in poskrbi za to, da se telo prilagodi večji porabi energije.

Za spremljanje aktivnosti avtonomnega živčnega sistema med telesno vadbo lahko uporabljamo različne merilne metode. Merimo lahko lokalno ali sistemsko aktivnost, neposredno (npr. električna aktivnost avtonomnih živčnih vlaken, koncentracija kateholaminov v krvi) ali posredno preko vpliva AŽS na tarčni organ. Eferentno pot AŽS običajno sestavljata dva nevrona: presinaptični in postsinaptični. Živčni prenašalec sinaptičnega prenosa med presinaptičnim in postsinaptičnim nevromom je v obeh vejah AŽS acetilholin, ki deluje na nikotinske receptorje v postsinaptični membrani. Difuzno delovanje simpatičnega živčevja je posledica velike prepletenosti njegovih eferentnih poti in aktivacije središče nadledvične žleze, ko se v kri izplavljajo kateholamini. Stik postganglionarne

ga nevrona s tarčnim organom je pri parasimpatičnem živčevju holinergičen, receptorji na tarčnem organu so muskarinski. Postganglionarna vlakna simpatičnega živčevja so večinoma adrenergična, receptorji pa so različni:  $\alpha$  in  $\beta$ . Vazokonstrikcija je posledica delovanja simpatičnega živčevja preko adrenergičnih receptorjev  $\alpha$ . Simpatično živčevje vpliva na srce preko adrenergičnih receptorjev  $\beta_1$ , ter na gladke mišice v dihalnih poteh in žilah preko adrenergičnih receptorjev  $\beta_2$ , kjer njihova aktivacija povzroči dilatacijo. Odziv organa na simpatično aktivnost je odvisen od gostote in vrste adrenergičnih receptorjev. Obstajajo tudi holinergična simpatična vlakna, ki jih je manj in oživčujejo žleze znojnice ter gladke mišice v steni nekaterih žil v koži in skeletnih mišicah (1).

Meritve aktivnosti AŽS, povezane s telesnim naporom, lahko izvajamo v različnih pogojih. Lahko izmerimo skupno aktivnost med naravno telesno vadbo ali pa izključimo posamezne fiziološke sisteme, ki bi lahko imeli vpliv na skupno avtonomno aktivnost. Meritve lahko potekajo:

- med naravno telesno vadbo, npr. med stopnjevanim telesnim naporom (slika 1),
- ob nameri za gibanje, pri čemer mišice, ki jih nameravamo uporabiti, začasno paraliziramo,
- med električnim draženjem motoričnega korteksa brez namere za gibanje in
- med električno stimulacijo mišične kontrakcije tistih skeletnih mišic, ki jih pri telesni vadbi uporabljamo.

Za ocenjevanje aktivnosti AŽS med telesno vadbo uporabljamo različne merilne metode. Nekatere so uporabne samo za poskuse na živalih (npr. kirurška prekinitev avtonomnih nevronskih povezav in uporaba genske tehnologije).

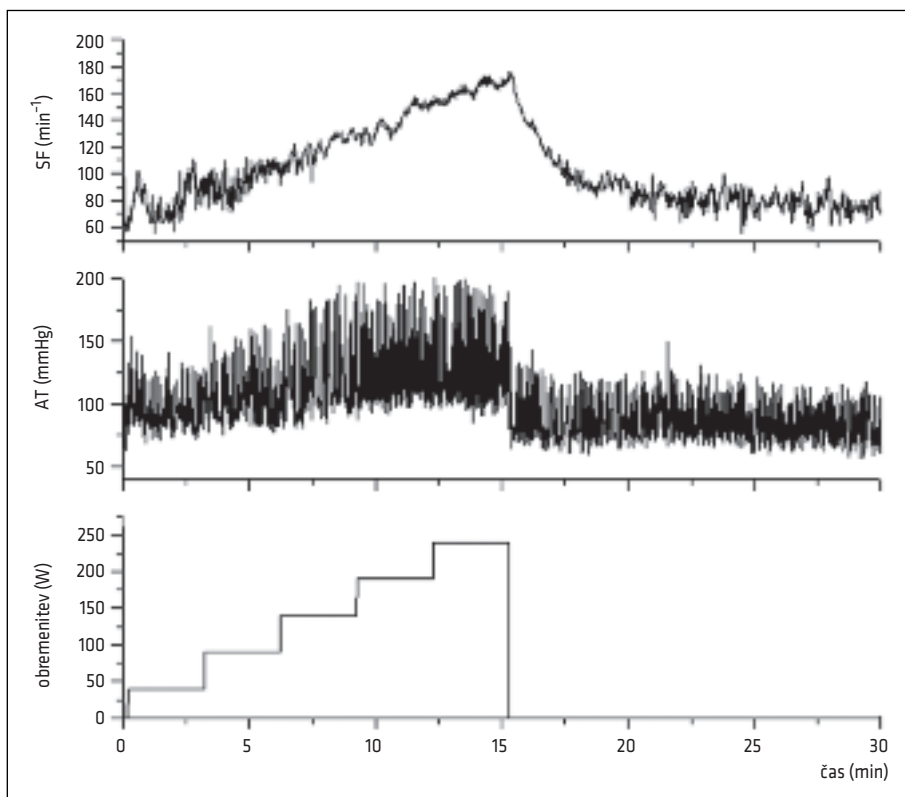
### Merjenje aktivnosti parasimpatičnega živčevja med telesno vadbo

Aktivnost parasimpatičnega živčevja med telesnim naporom ocenjujemo predvsem glede na njegove vplive na srčno akcijo, še posebej na srčno frekvenco (SF). Intrinzično SF določa hitrost spontane diastolne depolarizacije v sinoatrialnem vozlu, ki je posledica toka ionov  $K^+$  skozi smešne kalijeve kanale (angl. *funny channels*) na mem-

brani celic sinoatrialnega vozla (2). Ker adrenergični receptorji  $\beta$  in muskarinski receptorji preko cAMP vplivajo na delovanje smešnih kalijevih kanalov, aktivnost AŽS vpliva na vrednost SF. Parasimpatično živčevje zmanjša hitrost spontane diastolne depolarizacije in tako niža SF (negativni kronotropni vpliv), simpatično pa jo viša (pozitivni kronotropni vpliv). V mirovanju prevladuje vpliv parasimpatičnega živčevja.

Merimo lahko vpliv aktivacije parasimpatičnega živčevja na:

- vrednost SF,
- variabilnost SF (angl. *heart rate variability*, HRV) in
- hitrost povrnitve SF k nižjim vrednostim po končanem submaksimalnem naporu (angl. *heart rate recovery*, HRR).



**Slika 1.** Spreminjanje srčne frekvence (SF) in arterijskega krvnega tlaka (AT) v povezavi s protokolom telesne vadbe (obremenitev) na sobnem kolesu. Vadba se začne pri 40 W in se vsake tri minute poveča za 50 W do 85 % maksimalne srčne frekvence ( $SF_{max}$ ) pri zdravem 20-letnem preiskovancu.

Vpliv parasimpatičnega živčevja na srčno akcijo lahko določamo tudi z aplikacijo antagonistov muskarinskih receptorjev (npr. atropina), ki s kompetitivno inhibicijo preprečijo delovanje parasimpatičnega živčevja na tarčne organe (3). Atropin lahko apliciramo pred telesno vadbo ali med njo. Aplikacija atropina pred telesno vadbo povzroči zvišanje SF v mirovanju, ker prekinemo negativni kronotropni vpliv vagusnega živca na srce. S tem prekinemo tudi negativni vpliv vagusnega živca na moč kontrakcije levega prekata. Zmanjšanega vpliva parasimpatičnega živčevja na moč kontrakcije srca ne moremo ločiti od prispevka po Frank-Starlingovem zakonu, po katerem se zaradi zvišane SF zmanjša polnitev prekata v diastoli. Prekrivanje kontraktilnih vlaken v srčnih mišičnih celicah ni več optimalno, zato se zmanjša moč kontrakcije. Vsako dodatno zvišanje SF po aplikaciji atropina pomeni povečano aktivnost simpatičnega živčevja. Zvišanje SF po aplikaciji atropina med telesno vadbo odraža vpliv parasimpatičnega živčevja v trenutku aplikacije, ki je odvisen od intenzivnosti in časa trajanja telesne vadbe (4).

Metoda HRV temelji na primerjavi zaporednih intervalov RR (čas med dvema zobcema R v EKG-ju) (4, 5). Interval RR se od utripa do utripa spreminja. HRV lahko ocenimo subjektivno glede na časovno spreminjanje SF (slika 1) oziroma intervala RR, ovrednotimo pa jo v časovni ali v frekvenčni domeni (slika 2). Pri slednji uporabimo različne metode frekvenčne analize (npr. Fourier, avtoregresijska metoda in druge).

Najpogosteje uporabljeni časovni parametri so:

- standardni odklon intervalov RR (povprečen standardni odklon intervalov RR v vseh petminutnih odsekih posnetka (angl. *Standard Deviation of NN intervals*, SDNN) in standardni odklon povprečij intervalov RR v vseh petminutnih odsekih posnetka (angl. *Standard Deviation of the Averages of NN*, SDANN)),
- kvadratni koren povprečja kvadratov odklonov zaporednih intervalov RR (angl. *Root Mean Square of the Successive Differences*, RMSSD) in
- število ter delež intervalov RR, ki se od povprečnega ločijo za več kot 50 ms (NN50 in pNN50).

HRV lahko predstavimo tudi s Poincaréjevim diagramom, ki prikazuje korelacijo med zaporednimi intervali RR (slika 2). Elipsa, ki se najbolje prilega točkam v diagramu, ima glavno os pod kotom  $45^\circ$  glede na os x. Standardni odklon v smeri kratke osi elipse (SD1) se v glavnem pripisuje vplivu dihanja na HRV, standardni odklon v smeri glavne osi (SD2) pa vsem ostalim vplivom (6). Razmerje SD2/SD1 ovrednoti naključne utripe (6).

SF se tudi v mirovanju ves čas spreminja, kar vidimo kot spreminjanje intervala RR od utripa do utripa. Interval RR ves čas niha okoli povprečne vrednosti (slika 2). Vsako nihanje lahko z matematičnim postopkom razstavimo na več nihanj z različnimi frekvencami (frekvenca nihanja RR ni enaka kot SF) in amplitudami. Če sta na primer SF in s tem interval RR modulirana pretežno z dihanjem (pri vdihu se RR podaljša, pri izdihu pa skrajša) in dihamo s 15 vdihmi na minuto (0,25 na sekundo), se interval RR spreminja natanko s to frekvenco. Frekvenčna analiza takega spreminjanja RR bi imela en sam visok vrh pri frekvenci 0,25 Hz. Ker na spreminjanje intervala RR vplivajo še številni drugi dejavniki, ima frekvenčna analiza več različno visokih vrhov, ki so med seboj povezani. Sliki povezanih vrhov v odvisnosti od frekvence pravimo frekvenčni spekter (slika 2). Frekvenčni spekter lahko razdelimo v pasove frekvenc in določimo površino pod spektrom v posameznem frekvenčnem pasu (moč dela spektra) (slika 2). Standardni parametri frekvenčne analize HRV so (7):

- moč zelo nizkofrekvenčnega dela spektra (VLF) v mejah 0,0033–0,04 Hz,

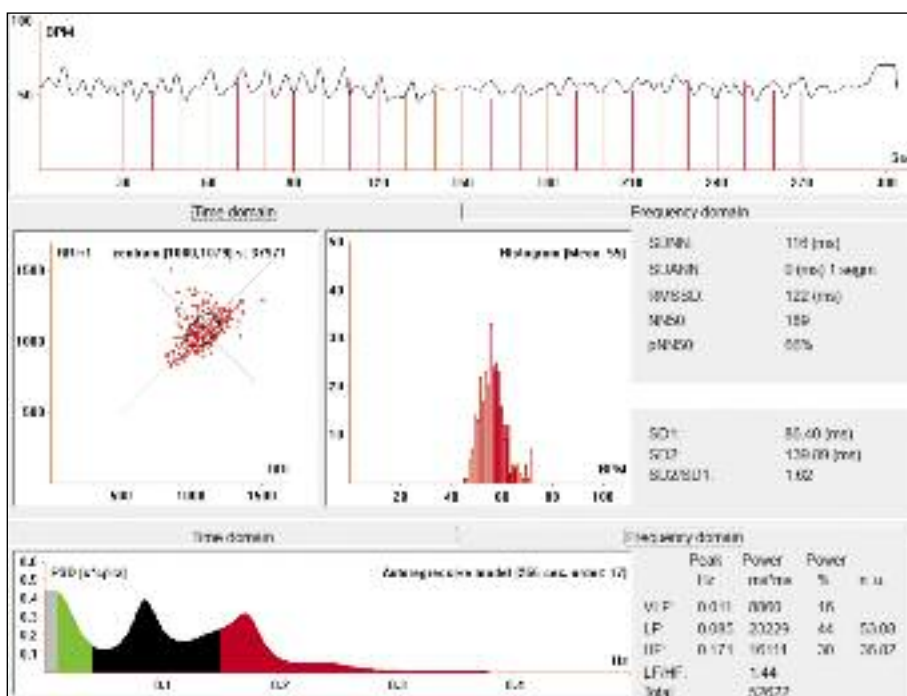
- moč nizkofrekvenčnega dela spektra (LF) v mejah 0,04–0,15 Hz in
- moč visokofrekvenčnega dela spektra (HF) v mejah 0,15–0,4 Hz.

Lahko so izraženi absolutno ali relativno glede na celotno moč spektra. Razmerje moči nizkofrekvenčnega in visokofrekvenčnega dela spektra (LF/HF, slika 2) je merilo uravnoveženosti obeh avtonomnih vej. Visoke vrednosti kažejo na prevlado simpatičnega živčevja, nizke pa parasimpatičnega (7). Slabost frekvenčne analize

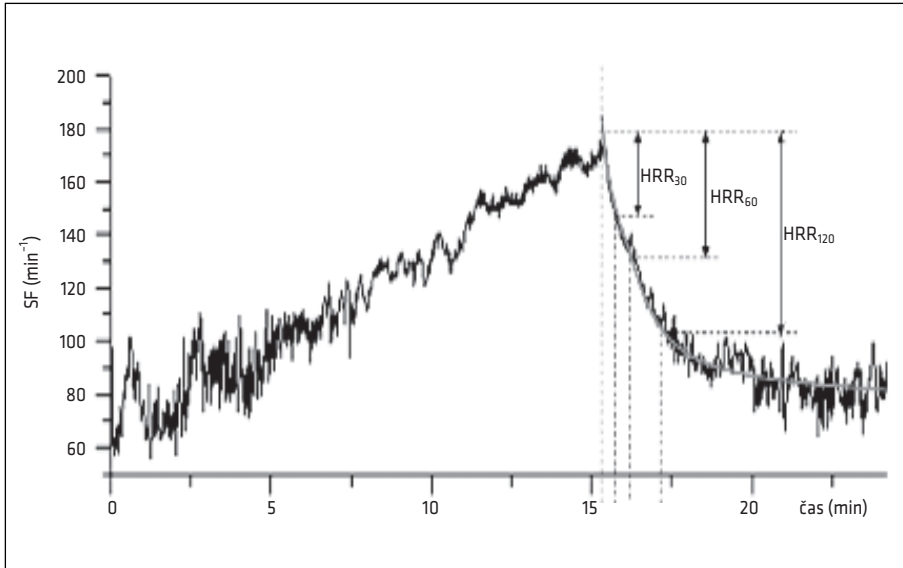
HRV je, da jo lahko uporabimo le, kadar se SF v povprečju ne spreminja, torej le v ti- stih fazah telesnega napora, ko je SF stacionarna (8).

Parasimpatično živčevje večja variabilnost SF (vrednosti SDNN, RMSSD, pNN50 ter HF) (9).

Pri metodi HRR stopnjevano telesno vadbo prekinemo pri submaksimalni obremenitvi. To je obremenitev, pri kateri dosežemo 85% maksimalne srčne frekvence ( $SF_{max}$ ) (10). SF takoj po prekinitvi vadbe začne hitro padati proti mirovni vrednosti. Časovni potek



**Slika 2.** Analiza variabilnosti srčne frekvence (HRV) v mirovanju, kot jo omogoča analizni program *Cardio-Soft* (Houston, Teksas). Zgoraj je prikazano časovno spreminjanje intervalov RR, v sredini časovna analiza HRV (levo Poincaréjev diagram, desno histogram intervalov RR), spodaj pa frekvenčni spekter po avtoregresijski metodi (na osi x je frekvenca). BPM – utrip na minuto, RR<sub>i</sub> – i-ti interval RR, RR<sub>i+1</sub> – naslednji interval RR od i-tega, SDNN – standardni odklon intervalov RR, SDANN – standardni odklon povprečnih intervalov RR v petminutnih časovnih intervalih, RMSSD – kvadratni koren povprečja kvadratov odklonov zaporednih intervalov RR, NN50 – število intervalov RR, ki se od povprečnega intervala RR razlikujejo za več kot 50 ms, pNN50 – delež intervalov RR, ki se od povprečnega intervala RR razlikujejo za več kot 50 ms, PSD – gostota močnostnega spektra, VLF – pas zelo nizkih frekvenc (zeleno območje), LF – pas nizkih frekvenc (črno območje), HF – pas visokih frekvenc (rdeče območje), *peak* – vrednost frekvence z največjo spektralno gostoto v posameznem frekvenčnem pasu, *power* – vrednost spektralne gostote v različnih enotah (ms<sup>2</sup>, %, n. u. – LF/(LF+HF) in HF/(LF+HF)).



**Slika 3.** Hitrost povrnitve srčne frekvence (SF) k nižjim vrednostim po končanem submaksimalnem naporu po protokolu telesne vadbe (obremenitev) na sobnem kolesu. Vadba se začne pri 40 W in se vsake tri minute poveča za 50 W do 85 % maksimalne srčne frekvence ( $SF_{max}$ ) pri zdravem 20-letnem preiskovancu.  $HRR_{30}$  – absolutno zmanjšanje SF v 30 sekundah,  $HRR_{60}$  – absolutno zmanjšanje SF v eni minuti,  $HRR_{120}$  – absolutno zmanjšanje SF v dveh minutah.

padanja je približno eksponenten s časovno konstanto okoli 50 sekund. Merimo absolutno zmanjšanje SF v 30 sekundah ( $HRR_{30}$ ), v eni minuti ( $HRR_{60}$ ) ali v dveh minutah ( $HRR_{120}$ ) po končanem naporu (slika 3). Ker je padanje SF po koncu napora povezano z reakcijo parasimpatičnega živčevja, je HRR dobro merilo aktivnosti le-tega (7).

### Merjenje aktivnosti simpatičnega živčevja med telesno vadbo

Aktivnost simpatičnega živčevja se kaže v lokalnem vplivu na posamezne organe (srce, kožo, ledvice, mišice) in sistemsko zaradi izločanja kateholaminov iz sredice nadledvične žleze v kri.

Aktivnost simpatičnega živčevja lahko spremljamo:

- neposredno preko električne aktivnosti v postganglionarnih simpatičnih nevronih (mikronevrografija),
- z merjenjem koncentracije živčnih prenašalcev v krvi,

- z aplikacijo antagonistov teh živčnih prenašalcev in
- posredno preko neposrednega vpliva simpatičnega živčevja na tarčne organe.

Številne sodobne radiološke tehnike, kot sta pozitronska emisijska tomografija (angl. *positron emission tomography*, PET) in enofotonska emisijska računalniška tomografija (angl. *single photon emission computed tomography*, SPECT), omogočajo vizualizacijo simpatične aktivnosti, vendar zaradi gibanja preiskovanca niso primerne za uporabo med telesnim naporom.

Mikronevrografija, s katero merimo električno aktivnost postganglionarnih simpatičnih živčnih končičev, je edina direktna metoda za merjenje aktivnosti simpatičnega živčevja. Pri ljudeh se med telesnim naporom mikronevrografija uporablja za merjenje simpatične aktivnosti v nevronih, ki oživčujejo gladke mišice v steni arteriol v neaktivnih skeletnih mišicah (angl. *muscle*

*sympathetic nerve activity*, MSNA) in v simpatičnih živčnih končičih, ki oživčujejo kožo (angl. *skin sympathetic nerve activity*, SSNA) tistega dela telesa, ki pretežno miruje (11). Merjenje simpatične aktivnosti v notranjih organih, npr. v ledvicah, (angl. *renal sympathetic nerve activity*, RSNA) je povezano z zahtevno kirurško namestitvijo elektrode in je zato omejeno le na poskusne živali (12).

Med telesno vadbo lahko merimo koncentracije noradrenalina v krvni plazmi preiskovanca. Noradrenalin se sprošča iz postganglionarnih simpatičnih nevronov kot odziv na aktivacijo simpatičnega živčevja. Deloma se reabsorbira nazaj v živčne končiče, deloma pa se zunaj nevrona razgradi. Le majhen delež difundira v kri, kjer je njegova koncentracija odvisna tudi od hitrosti izločanja iz telesa (13). Njegova koncentracija v krvni plazmi se merljivo poveča le med hudim telesnim naporom, pri katerem sodeluje velik del skeletnih mišic (14). Pri merjenju vrednosti med različnimi skupinami je zaradi velikih variacij v hitrosti izločanja noradrenalina iz telesa nezanesljiva (14).

Nevropeptid Y se izloča iz simpatičnih živčnih končičev, kadar je simpatična stimulacija zelo močna. Njegov razpolovni čas je precej daljši od razpolovnega časa noradrenalina. Merjenje koncentracije neuropeptida Y v krvni plazmi dobro sovпада z aktivnostjo simpatičnega živčevja, kadar je ta velika (15).

Vpliv simpatičnega živčevja na izločanje adrenalina iz sredice nadledvične žleze med telesnim naporom določamo z merjenjem plazemske koncentracije adrenalina (16). Aktivnost simpatičnega živčevja med telesno vadbo lahko izmerimo tudi z aplikiranjem antagonistov adrenergičnih receptorjev  $\alpha$  in  $\beta$  (npr. propranolol, fentolamin) (13). Kot v študijah z atropinom tudi te antagoniste preiskovancu apliciramo pred vadbo ali med njo in na ta način določimo tisti prispevek simpatične aktivacije, ki je posredovan preko nadledvične žleze.

Moč nizkofrekvenčnega dela spektra HRV se včasih uporablja kot merilo aktivnosti simpatičnega živčevja, vendar ta metoda za ocenjevanje simpatične aktivnosti ni splošno uveljavljena (14).

## PARASIMPATIČNO ŽIVČEVJE MED TELESNO AKTIVNOSTJO Nizke telesne obremenitve

Kadar vadimo pri nizki, konstantni obremenitvi, SF narašča le na začetku vadbe, potem pa se ustali na novi, višji ravnovesni vrednosti. Če obremenitev stopnjujemo, se vrednost SF zvišuje, dokler ne dosežemo  $SF_{max}$ .

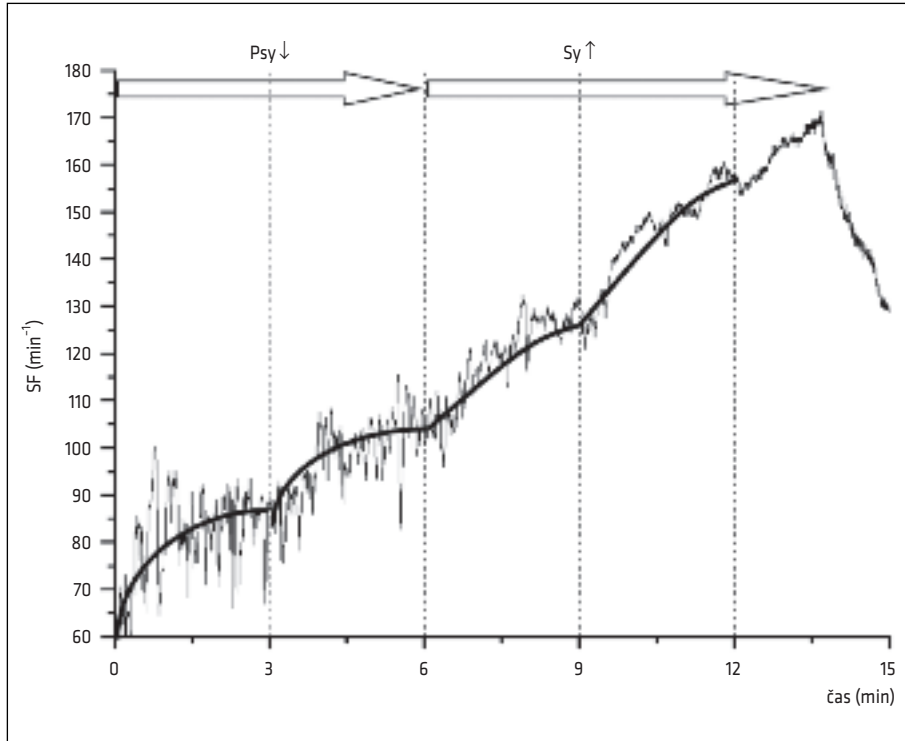
Na začetku aerobne telesne vadbe, ko so obremenitve nizke, se SF viša zaradi zmanjšane aktivnosti parasimpatičnega živčevja (slika 4). Eksperimentalni dokazi za to so številni (slika 4) (17, 18):

- spreminjanje SF po začetku napora je hitro, ravnovesno vrednost SF dosežemo v nekaj minutah,
- med telesnim naporom se HRV zmanjša (na sliki 4 opazimo očitno razliko med časovnim spreminjanjem intervala RR pri nizkih obremenitvah, ko je variabilnost velika in pri veliki obremenitvi, ko praktično izgine),
- z aplikacijo atropina pred telesno vadbo preprečimo naraščanje SF med zmernim telesnim naporom in
- če zmerno obremenitev prekinemo, časovni potek HRR približno sovпада s spreminjanjem SF po tem, ko nenadoma prekinemo inhibicijo vagusnega živca.

## Zmerne in hude telesne obremenitve

Med stopnjevano telesno aktivnostjo se inhibicija parasimpatičnega živčevja stopnjuje (slika 3), kar dokazujemo s tem, da se (19):

- s stopnjevanjem naporom HRV zmanjšuje, je pa še vedno opazna, in
- aplikacija atropina prepreči ali močno zmanjša naraščanje SF ob zmernih obremenitvah. Če pa so obremenitve večje, atropin postane neučinkovit.



**Slika 4.** Spreminjanje srčne frekvence (SF) med telesnim naporom po protokolu telesne vadbe (obremenitev) na sobnem kolesu. Vadba se začne pri 40 W in se vsake tri minute poveča za 50 W do 85 % maksimalne srčne frekvence ( $SF_{max}$ ) pri zdravem 20-letnem preiskovancu. Tanka črta kaže vrednosti SF, debela pa njeno povprečno spreminjanje glede na čas. Pri nizkih obremenitvah SF močno variira in v treh minutah doseže ravnovesno vrednost. Pri visokih obremenitvah variabilnost SF izgine, SF ne doseže ravnovesja. Spreminjanje HRV dokazuje, da gre med stopnjevanim telesnim naporom za zmanjševanje aktivnosti parasimpatičnega živčevja ( $Psy \downarrow$ ) in večanje aktivnosti simpatičnega ( $Sy \uparrow$ ).

Ker SF kljub aplikaciji atropina pri hudih telesnih naporih narašča, sklepajo, da je to posledica povečane aktivnosti simpatičnega živčevja in njegovega vpliva na zvišanje SF (17, 18).

SF med stopnjevanim telesnim naporom narašča zaradi inhibicije parasimpatičnega živčevja do telesne obremenitve, ki jo zremo pri SF okoli  $100 \text{ min}^{-1}$ , pri večjih obremenitvah pa postaja bolj in bolj pomembna aktivacija simpatičnega živčevja (15).

### Dolgotrajna telesna obremenitev (več kot 30 minut)

Pri dolgotrajni zmerni telesni obremenitvi se SF po tem, ko se je ustalila na ravnovesni

vrednosti, začne dvigovati nad to vrednost. Do tega najverjetneje pride zaradi nadaljnega zmanjševanja aktivnosti parasimpatičnega živčevja, ki se kaže tudi z zmanjšanjem HRV med dolgotrajnim tekom pri psih (20).

### SIMPATIČNO ŽIVČEVJE MED TELESNO AKTIVNOSTJO

#### Nizke telesne obremenitve

Kot je omenjeno že v poglavju o aktivnosti parasimpatičnega živčevja med nizko telesno obremenitvijo, spreminjanja SF na začetku telesne obremenitve ne povezujejo z aktivnostjo simpatičnega živčevja, saj so študije pokazale, da (12, 17, 21):



- SF ob začetku telesnega napora narašča tudi po aplikaciji adrenergičnih blokatorjev  $\beta$ ,
- se izločanje adrenalina iz sredice nadledvične žleze ob začetku napora ne poveča (koncentracija adrenalina v krvi se poviša le pri izjemno hudih naporih ali kadar je napor povezan s strahom) in da
- SF po izoliranem draženju simpatičnih živčnih vlaken, ki delujejo na sinoatrialni vozle, narašča bistveno počasneje kot ob začetku telesnega napora.

Simpatično živčevje preko adrenergičnih receptorjev  $\alpha$  vpliva tudi na upornost žil in s tem na pretok krvi. Stimulacija simpatičnega živčevja v mišicah povzroči vazokonstrikcijo. Pri aerobni vadbi nizkih obremenitev je vpliv simpatičnega živčevja na žile viden v neaktivnih mišicah, v aktivnih mišicah pa pride do vazodilatacije, ki je posledica lokalne regulacije z metaboliti.

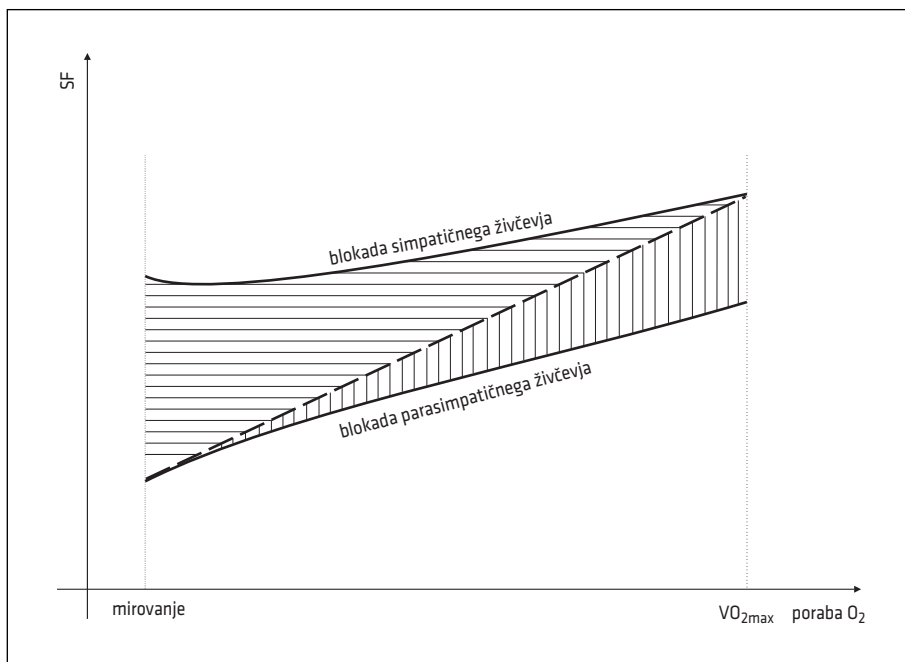
Pretok krvi v aktivnih skeletnih mišicah se poveča. Aktivnost simpatičnega živčevja v aktivnih mišicah se pri nizkih naporih ne poveča, saj bi njen učinek nasprotoval vazodilataciji, ki je nujna za prilagoditev mišice povečanim potrebam po kisiku (22).

## Zmerne in hude telesne obremenitve

Močna aktivacija simpatične avtonomne osi se pojavi pri večjih telesnih obremenitvah, ko SF preseže vrednost  $100 \text{ min}^{-1}$  (od okoli 25 do 50 % maksimalne porabe kisika ( $\text{VO}_{2\text{max}}$ )) in se večja s stopnjevanjem napora (slika 5) (3, 15, 23).

Pri teh obremenitvah se najbolj aktivirajo simpatična vlakna, ki oživčujejo srce, ledvice, kožo in aktivne ter neaktivne skeletne mišice (23).

Simpatična aktivacija srca močno poveča minutni volumen srca (MVS), saj ima



**Slika 5.** Spreminjanje srčne frekvenca (SF) med vadbo na sobnem kolesu med naraščajočo obremenitvijo do maksimalne porabe kisika ( $\text{VO}_{2\text{max}}$ ) kaže spreminjanje tonusa parasimpatičnega in simpatičnega živčevja med stopnjevanjem telesnim naporom (3). Črtkana črta kaže spreminjanje SF pri mladem zdravem preiskovanca, zgornja zvezna črta po predhodni aplikaciji atropina in spodnja zvezna črta po aplikaciji propranolola.

poleg vpliva na SF tudi vpliv na moč krčenja levega prekata.

V večjem delu kože pod vplivom simpatičnega živčevja pride do vazodilatacije, kar poveča oddajanje toplote, nujno za vzdrževanje telesne temperature med vadbo.

Aktivira se tudi simpatično živčevje, ki povzroči vazokonstrikcijo ledvičnega žilja, zaradi česar se poveča skupni periferni upor, pomemben za vzdrževanje arterijskega krvnega tlaka (AT) kljub vazodilataciji v aktivnih mišicah (23).

Pri zmernih do hudih telesnih naporih simpatično živčevje močno vpliva na žile v aktivnih skeletnih mišicah. Esler je s sodelavci dokazal, da se kar 60% vsega noradrenalina iz simpatičnih živčnih končičev sprosti prav v aktivnih mišicah (24). Kljub temu je pretok krvi skozi aktivne skeletne mišice povečan, da zadovolji povečano potrebo po kisiku. Pretok krvi je odvisen od žilne upornosti. Ta je rezultat kontrakcije gladkih mišic v žilni steni, na katero vplivajo (22):

- simpatično živčevje,
- koncentracija metabolitov (ogljikov dioksid,  $H^+$ , ADP),
- koncentracija ionov  $K^+$  v zunajcelični tekočini in
- prisotnost vazoaktivnih snovi, ki jih izloča žilni endotelij.

Med telesno aktivnostjo upornost žil v aktivnih skeletnih mišicah pade, v neaktivnih pa naraste. Uravnavanje pretoka krvi skozi mišico je preplet vseh naštetih dejavnikov. V aktivnih skeletnih mišicah pride do vazodilatacije zaradi:

- kopičenja produktov metabolizma,
- zvišane zunajcelične koncentracije ionov  $K^+$  in
- vazodilatatornega vpliva dušikovega oksida (NO), ki se sprošča iz endotelnih celic kot posledica večjih strižnih sil v žilni steni.

Ker so endotelne celice med seboj povezane s tesnimi in presledkovnimi stiki, se vazodi-

latatorni dražljaj iz ene endotelne celice razširi na več milimetrov dolg žilni odsek (22).

Če telesna vadba vključuje večino skeletnih mišic, se lahko zaradi vazodilatacije v njih skupni periferni upor zmanjša do te mere, da AT pade in oskrba vitalnih delov telesa s krvjo postane nezadostna. Z aktivacijo simpatičnega živčevja, ki nasprotuje metabolni vazodilataciji, ohranimo sposobnost uravnavanja AT. Mehanizem, s katerim vzdržujemo pretok in obenem uravnavamo AT pri telesni obremenitvi, je funkcionalna simpatikoliza (25). Do simpatikolize pride v metabolno aktivnih delih mišice, zato sklepajo, da na mikroskopskem nivoju simpatikolizo povzročijo metaboliti, ki zavrejo sproščanje noradrenalina iz simpatičnih živčnih končičev ali pa zmanjšajo afiniteto adrenergičnih receptorjev  $\alpha$  gladkih mišičnih celic v steni arteriol na noradrenalin (26).

Stopnjevana aktivacija simpatičnega živčevja v neaktivnih skeletnih mišicah povzroči stopnjevano vazokonstrikcijo, zaradi česar pride do prerazporeditve pretoka krvi iz neaktivnih mišic v pomembnejše organe (27).

Pri večjih naporih se poveča tudi izločanje adrenalina iz sredice nadledvične žleze. Koncentraciji noradrenalina in adrenalina v krvni plazmi se povečata z 1,4 nM in 0,25 nM v mirovanju na 20 nM oziroma 2 nM pri maksimalni obremenitvi (28).

### **Dolgotrajna telesna obremenitev (več kot 30 minut)**

Med dolgotrajno submaksimalno telesno aktivnostjo pride do postopnega stopnjevanja aktivacije simpatičnega živčevja. To potrjujejo številne študije, ki so pokazale, da med dolgotrajno vadbo kljub obremenitvi narašča plazemska koncentracija (29, 30):

- noradrenalina,
- adrenalina, kar bi bilo lahko tudi posledica hipoglikemije zaradi izčrpanosti energetskega rezerv, in
- neuropeptida Y.

Glavni tarčni organ, kjer se v obdobju dolgotrajne telesne aktivnosti močno poveča tonus simpatičnega živčevja, so neaktivne skeletne mišice (23). Povečana upornost žil v neaktivnih skeletnih mišicah pripomore k uravnavanju AT med dolgotrajnim telesnim naporom (31).

## MEHANIZMI, KI VPLIVAJO NA AKTIVACIJO AVTONOMNEGA ŽIVČEVJA

Spremenjeno aktivnost AŽS na začetku telesne vadbe povzroči začetni dražljaj, ki ga običajno poimenujemo centralno povelje (angl. *central command*) in izhaja iz primarne motorične skorje. Ob nameri za telesno aktivnost se hkrati aktivirata primarna motorična skorja in AŽS po principu vnaprejšnje priprave telesa na napor (*»feed forward«*). Fiziološki procesi se začnejo spreminjati. Zaradi teh sprememb se vzdražijo številni periferni in centralni receptorji. Negativne povratne povezave (refleksi) iz teh receptorjev nato modulirajo centralno povelje glede na stopnjo obremenitve, tip in trajanje napora (slika 6). Glavni modulatorji avtonomne aktivnosti med telesnim naporom so:

- refleks aktivnih mišic (angl. *exercise pressor reflex*),
- barorefleks,
- Bainbridgeev refleks,
- termorefleks,
- refleks na nateg v pljučih in
- metaborefleks dihalnih mišic.

### Refleks aktivnih mišic

K temu refleksu štejemo vse odzive srčno-žilnega sistema, ki jih povzročijo aktivne skeletne mišice in imajo za posledico dvig AT med mišično aktivnostjo ter povečan pretok krvi skozi aktivne skeletne mišice (32). Glede na to, kateri receptorji v aktivni mišici se pri tem refleksu vzdražijo, ločimo metaborefleks in mehanorefleks. Metaborefleks aktivirajo metabolni produkti aktivnih skeletnih mišic (najmočnejše sprememba pH mišičnega intersticija), meha-

norefleks pa mehanski dražljaji. V obeh primerih se poveča aktivnost v aferentnih vlaknih tipa III in/ali tipa IV (33).

Odgovor na aktivacijo metaborefleksa je povečanje tonusa simpatičnega živčevja brez vpliva na tonus vagusnega živca. Posledično pride do (15):

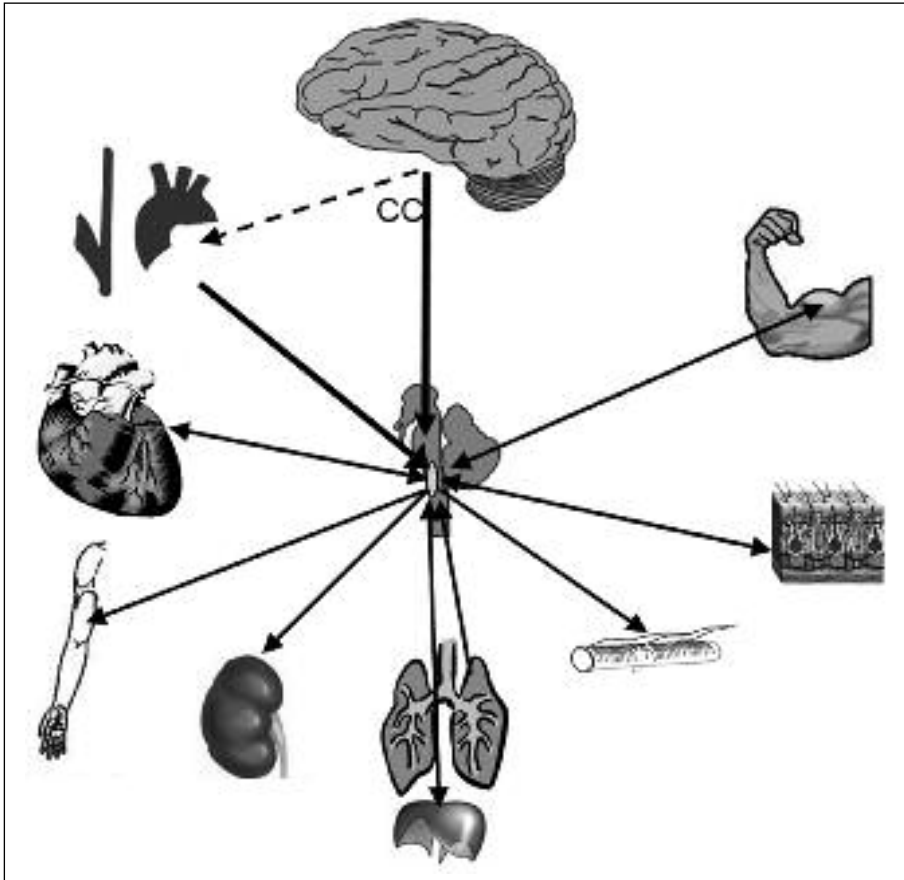
- zvišanja SF,
- povečanja moči kontrakcije srčnih prekatov in
- vazokonstrikcije plovodov razen v aktivnih mišicah, kjer jo preprečuje simpatikoliza.

Mehanorefleks poleg povečanega tonusa simpatičnega živčevja zmanjša tudi aktivnost vagusnega živca v srcu (15, 34). Ker mehanoreceptorji delujejo izrazito fazično, torej se trajajočemu dražljaju hitro prilagodijo, je mehanorefleks pomemben samo na začetku ali ob spremembi mišične aktivnosti (33).

### Baroreceptorski refleks

Baroreceptorski refleks je primarni mehanizem, s katerim se organi ob posredovanju AŽS prilagajajo telesnemu naporu. Aktivira se ob spremembi AT in vpliva na SF in periferni žilni upor. Pri tem sodelujeta tako simpatično kot parasimpatično živčevje.

Pri živalih, ki so imele denervirane baroreceptorje, je AT takoj po začetku telesne vadbe močno padel (35). To pomeni, da je aktivacija barorefleksa nujna za vzdrževanje normalnega AT ob začetku napora. Baroreceptorji normalen AT na začetku napora prepoznajo kot prenizek, ker se takrat referenčna vrednost AT prestavi k višjim vrednostim (15). Za prestavitev delovne točke je odgovorno centralno povelje (15). Najhitrejši način za popraviljanje AT je vagalna modulacija srčne akcije, zato na začetku telesnega napora pride do inhibicije parasimpatičnega živčevja, ki povzroči višanje SF, MVS in AT. Med stopnjevanjem telesnim naporom se referenčna vrednost AT stalno zvišuje, vrednost je odvisna od intenzitete napora. Dokler se AT lahko uravna z zviševanjem SF, ki je posledica parasimpatične inhibicije,



**Slika 6.** Shematični prikaz nadzora aktivnosti avtonomnega živčnega sistema (AŽS) med telesno vadbo. CC – centralno povelje.

je aktivnost simpatiko-adrenalnega sistema minimalna ali pa je ni. Pri telesnih naporih od 20 do 50 %  $VO_{2max}$  pa se v proces uravnavanja vključi aktivacija simpatičnega živčevja, predvsem preko adrenergičnih vplivov  $\beta$  na SF in na moč krčenja prekatov. Če telesni napor še stopnjujemo proti maksimalnemu, se močno poveča izločanje adrenalina iz sredice nadledvične žleze, ki še dodatno zveča omenjeni količini. Pri tako visokih obremenitvah pride do vazokonstrikcije tudi v aktivnih skeletnih mišicah (22).

### Bainbridgeev refleks

Baroreceptorski refleks in Bainbridgeev refleks med telesnim naporom delujeta

sočasno, a v nasprotnem smislu. Bainbridgeev refleks nadzira polnitev desnega atrija, torej razteg stene desnega atrija. Kadar je polnitev prevelika, se inhibira živčna aktivnost simpatičnega živčevja, kar pripelje do vazodilatacije. Poveča se podajnost arterijskega sistema in kri se prerazporedi iz venskega dela v arterijski. Sproščajo se tudi hormoni, ki uravnavajo volumen zunajcelične tekočine in vplivajo na izločanje natrija in vode (npr. atrijski natriuretični peptid) (3).

Med telesno aktivnostjo, še posebej če smo v pokončnem položaju, mišična črpalka s pritiskom na vene nog povzroči povečan venski dotok v srce in s tem večjo polnitev

desnega atrija. To privede do zmanjšane tonusa simpatičnega živčevja na začetku takšne vadbe (15).

Vse več je dokazov, da se tudi Bainbridgeevemu refleksu med telesno aktivnostjo referenčna točka prestavi k večjim polnivam (36).

### Termorefleks

Telesna aktivnost je vedno povezana z nastajanjem toplote, ki jo telo lahko oddaja s:

- sevanjem,
- toplotnim prevajanjem,
- izhlapevanjem vode s površine kože in
- dihanjem (vdihan mrzel zrak se v telesu segreje, izdihan zrak je topel).

Termorefleksi, ki ga sprožijo centralni termoreceptorji v hipotalamusu, med telesnim naporom skrbi za prerazporejanje pretoka krvi iz aktivnih skeletnih mišic v kožo, kjer poteka oddajanje toplote s toplotnim prevajanjem in z izhlapevanjem. Mehanizmi, ki večajo pretok krvi skozi aktivne mišice, delujejo v nasprotni smeri kot termorefleksi. Tako med telesnim naporom en in drug sistem tekmujeta za pretok krvi (12). Kadar termoregulatorni vplivi prevladajo (npr. pri telesni aktivnosti v vlažnem, toplem okolju), lahko znižan periferni upor zaradi vazodilatacije v koži in v aktivnih mišicah privede do padca AT. V takih razmerah AŽS v prvi vrsti ohranja AT, da zagotovi prekrvljenost vitalnih organov ne glede na temperaturo jedra telesa (12). Zaradi zvišane temperature jedra telesa lahko pride do toplotne kapi, pri kateri se pojavijo znaki zmedenosti in slabost. Razvijeta se lahko nezavest ali koma, slednja pa lahko vodi v smrt. Zato se velja izogibati telesni vadbi v termično neugodnih okoljih.

### Refleks na nateg v pljučih

Dihanje preko AŽS vpliva na SF, prav tako pa tudi na aktivnost simpatičnega živčevja v skeletnih mišicah. Refleks izhaja iz pljučnih receptorjev na razteg. Med vdihom se

pri človeku inhibira, med izdihom pa aktivira MSNA v mirovanju (37). Spremenjen vzorec dihanja med telesno vadbo bi lahko prispeval k spremenjeni aktivnosti AŽS, vendar jasnih dokazov za to ni (37).

### Metaborefleks dihalnih mišic

To je refleks, ki je podoben metaborefleksu aktivnih skeletnih mišic, a ga sprožijo metaboreceptorji v dihalnih mišicah. Zagotavlja zadostno prekrvljenost dihalnih mišic med telesnim naporom. Delo dihalnih mišic se med telesno vadbo poveča. Pri ekstremnih telesnih naporih pride do utrujanja dihalnih mišic zaradi kopičenja metabolitov anaerobnega metabolizma, kar vzdraži metaboreceptorje v teh mišicah. Odziv AŽS je povečana aktivnost simpatičnega živčevja s periferno vazokonstrikcijo, tudi v skeletnih mišicah, ki so pri tem naporu udeležene. Posledično se tok krvi preusmeri v dihalne mišice (38).

## PRILAGODITEV NA REDNO TELESNO VADBO

Telesna vadba za človeško telo pomeni neke vrste fiziološki stres, na katerega se telo, kadar ta vadba postane redna, začne prilagajati. Prilagoditve so posledica spremenjenega delovanja AŽS in se izrazijo v mirovanju, še posebej pa med telesno aktivnostjo, ki je podobna redni telesni vadbi. Lahko rečemo, da pride do optimalizacije fizioloških procesov med vadbo in tudi v mirovanju. Na ta način se lahko trenirane osebe prilagajajo večjim spremembam, poveča se območje homeostaze in obremenitev za telo pomeni manjši stres (12).

Dolgotrajna vzdržljivostna telesna vadba na aktivnost AŽS v mirovanju vpliva na dva načina (39):

- poveča se aktivnost parasimpatičnega in
- zmanjša aktivnost simpatičnega živčevja.

To dvoje, skupaj z znižanjem intrinzične SF, ki je tudi posledica redne telesne aktivnosti, povzroči, da je SF športnikov

v mirovanju nižja (40). S staranjem tonus parasimpatičnega živčevja usiha, vendar lahko z redno vzdržljivo telesno vadbo ta proces zavremo (40). Svetovna zdravstvena organizacija (angl. *World Health Organization*, WHO) zdravemu odraslemu človeku priporoča zmerno telesno aktivnost 30 minut petkrat tedensko in telesno aktivnost do maksimalnih obremenitev, ki naj poteka pod nadzorom (41).

### Spremembe v mirovanju

Pri treniranih je SF v mirovanju po navadi nižja kot pred redno vadbo. Razlag za to je več. Nekateri menijo, da je znižanje SF v mirovanju pri športnikih posledica večje vagalne modulacije, drugi pa trdijo, da se športnikom zniža intrinzična SF, torej frekvenca sproženja akcijskih potencialov v sinoatrialnem vozlu ne glede na aktivnost AŽS (39). Prvemu mnenju v prid so študije pokazale, da se po blokadi parasimpatičnega živčevja z atropinom SF pri treniranih poveča bolj kot pri netreniranih (40). Variabilnost SF, ki je kazalec aktivnosti parasimpatičnega živčevja, je pri treniranih v mirovanju večja kot pri tistih, ki ne vadijo redno (12). Po drugi strani pa številne študije trdijo nasprotno. Prekomerna telesna vadba vodi celo v zmanjšano vagalno modulacijo SF v mirovanju (43). Do teh nasprotno tujočih si rezultatov najbrž pride zato, ker na prilagoditev najbolj vpliva izhodiščna absolutna vrednost vagalne modulacije v mirovanju, ki pa je ne znamo izmeriti (12). Tisti z nižjo izhodiščno vrednostjo naj bi se na vadbo odzvali bolj kot tisti z višjo (12).

Velja laično mnenje, da je v mirovanju simpatična aktivnost pri treniranih zmanjšana, rezultati raziskav pa so si spet nasprotno tujoči. Po eni strani se pri redno vadečih SF ob blokadi adrenergičnih receptorjev  $\beta$  zmanjša manj kot pri nevadečih (44). Število in afiniteta teh receptorjev v srcu se pri treniranih živalih zmanjšata (45). Po drugi strani je koncentracija adrenalina pri športnikih v mirovanju višja kot pri nešportni-

kih (46). Pretreniranost nedvomno vodi v večji tonus simpatičnega živčevja v mirovanju (43).

Redna telesna vadba vpliva tudi na adrenergično aktivnost  $\alpha$  in njen vpliv na žile, vendar pa tudi tu rezultati raziskav niso enotni. Vazokonstrikcija pod vplivom adrenergičnih agonistov  $\alpha$  se je v nekaterih študijah pri treniranih zmanjšala, v drugih se ni spremenila, v tretjih pa se je celo povečala (47–49). Če pri redno telesno vadečih pride do zmanjšane vazokonstrikcije kot odziv na adrenergično stimulacijo  $\alpha$ , je to posledica večje od NO odvisne vazodilatacije (47).

### Spremembe med telesno aktivnostjo

Ločimo dve vrsti fizioloških prilagoditev na redno telesno vadbo (12):

- prilagoditev na telesno obremenitev je hitrejša kot pred redno telesno vadbo, nekateri fiziološki kazalci napora pa se pri isti obremenitvi spremenijo manj kot pred redno telesno vadbo (npr. trenirani isto obremenitev zmore pri nižji SF) in
- drugi fiziološki kazalci napora se med vadbo spreminjajo enako, kot preden smo redno trenirali, relativno pa je njihova sprememba manjša, ker se je zaradi redne vadbe povečala njihova največja vrednost (npr. trenirana oseba ima večjo  $VO_{2max}$ , tako da isto obremenitev zmore pri relativno manjši porabi kisika).

Simpatična avtonomna aktivnost med potekom telesne vadbe pri zmernih do submaksimalnih telesnih naporih je pri redno vadečih precej nižja kot pri nevadečih (50). Če z redno telesno vadbo prekinemo, se kmalu spet poveča (51).

Vzrok za spremembe tako vagalne kot simpatične modulacije srčne akcije pri treniranih med vadbo je spremenjeno delovanje dveh ključnih kontrolnih mehanizmov, ki vplivata na prilagoditev AŽS med telesno aktivnostjo (12):

- centralnega povelja in
- območja delovanja baroreceptorskega refleksa.

Manjša aktivacija centralnega povelja pri redno vadečih med telesno vadbo povzroči manj vagalne modulacije SF ter hkrati manj spremeni območje delovanja barorefleksa. S tem razložimo, zakaj trenirani enak

napor premaguje pri nižji SF in nižjem AT kot netrenirani.

Novjša spoznanja dokazujejo, da redna telesna aktivnost vpliva neposredno na remodeliranje nevronskih mrež v centralnem živčevju tako, da je končni rezultat spremenjena periferna avtonomna aktivnost, ki po obdobju brez treninga izzveni (52, 53).

---

## LITERATURA

1. Dale M, Haylett DG. The autonomic nervous system. In: *Pharmacology Condensed*. Churchill Livingstone; 2009. p. 26–32.
2. DiFrancesco D. Funny channels in the control of cardiac rhythm and mode of action of selective blockers. *Pharmacol Res.* 2006; 53 (5): 399–406.
3. Robinson BF, Epstein SE, Beiser GD, et al. Control of heart rate by the autonomic nervous system. Studies in man on the interrelation between baroreceptor mechanisms and exercise. *Circ Res.* 1966; 19 (2): 400–11.
4. Billman GE, Dujardin JP. Dynamic changes in cardiac vagal tone as measured by time-series analysis. *Am J Physiol.* 1990; 258 (3): H896–902.
5. Brenner IK, Thomas S, Shephard RJ. Spectral analysis of heart rate variability during heat exposure and repeated exercise. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol.* 1997; 76 (2): 145–56.
6. Carrasco S, Gaitán MJ, González R, et al. Correlation among Poincaré plot indexes and time and frequency domain measures of heart rate variability. *J Med Eng Technol.* 2001; 25 (6): 240–8.
7. Malik M. Heart rate variability: Standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Circulation.* 1996; 93 (5): 1043–65.
8. Casadei B, Cochrane S, Johnston J, et al. Pitfalls in the interpretation of spectral analysis of the heart rate variability during exercise in humans. *Acta Physiol Scand.* 1995; 153 (2): 125–31.
9. Hayano J, Sakakibara Y, Yamada A, et al. Accuracy of assessment of cardiac vagal tone by heart rate variability in normal subjects. *Am J Cardiol.* 1991; 67 (2): 199–204.
10. Danieli A, Lusa L, Potočnik N, et al. Resting heart rate variability and heart rate recovery after submaximal exercise. *Clin Auton Res.* 2014; 24 (2): 53–61.
11. Seals DR, Victor RG. Regulation of muscle sympathetic nerve activity during exercise in humans. *Exerc Sport Sci Rev.* 1991; 19: 313–49.
12. Seals DR. The autonomic nervous system. In: Farrell PA, Joyner MJ, et al., eds. *ACSM's Advanced Exercise Physiology*. American College of Sports Medicine; 2012. p. 194–241.
13. Grassi G, Esler M. How to assess sympathetic activity in humans. *J Hypertens.* 1999; 17 (6): 719–34.
14. Christensen NJ, Galbo H. Sympathetic nervous activity during exercise. *Annu Rev Physiol.* 1983; 45: 139–53.
15. Rowell LB, O'Leary DS, Kellogg DL. Integration of cardiovascular control systems in dynamic exercise. In: Rowell LB, Sheperd JT, eds. *Handbook of Physiology*. New York: Oxford University; 1996. p. 770–838.
16. Kjaer M. Epinephrine and some other hormonal responses to exercise in man: with special reference to physical training. *Int J Sports Med.* 1989; 10 (1): 2–15.
17. Fagraeus L, Linnarsson D. Autonomic origin of heart rate fluctuations at the onset of muscular exercise. *J Appl Physiol.* 1976; 40 (5): 679–82.
18. Pierpont GL, Adabag S, Yannopoulos D. Pathophysiology of exercise heart rate recovery: a comprehensive analysis. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2013; 18 (2): 107–17.

19. Robinson S, Pearcy M, Brueckmann FR. Effects of atropine on heart rate and oxygen intake in working man. *J Appl Physiol.* 1953; 5 (9): 508–12.
20. Kukielka M, Seals DR, Billman GE. Cardiac vagal modulation of heart rate during prolonged submaximal exercise in animals with healed myocardial infarctions: effects of training. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2006; 290 (4): H1680–5.
21. Warner HR, Cox A. A mathematical model of heart rate control by sympathetic and vagus efferent information. *J Appl Physiol.* 1962; 17: 349–55.
22. Hudlicka O. Microcirculation in the skeletal muscle. *Muscles Ligaments Tendons J.* 2011; 1 (1): 3–11.
23. Hagberg JM, Seals DR, Yerg JE, et al. Metabolic responses to exercise in young and older athletes and sedentary men. *J Appl Physiol (1985).* 1988; 65 (2): 900–8.
24. Esler M, Jennings G, Lambert G, et al. Overflow of catecholamine neurotransmitters to the circulation: source, fate, and functions. *Physiol Rev.* 1990; 70 (4): 963–85.
25. VanTeeffelen JW, Segal SS. Interaction between sympathetic nerve activation and muscle fibre contraction in resistance vessels of hamster retractor muscle. *J Physiol.* 2003; 550 (2): 563–74.
26. Thomas GD, Segal SS. Neural control of muscle blood flow during exercise. *J Appl Physiol (1985).* 2004; 97 (2): 731–8.
27. Saito M, Tsukanaka A, Yanagihara D, et al. Muscle sympathetic nerve responses to graded leg cycling. *J Appl Physiol (1985).* 1993; 75 (2): 663–7.
28. Lehmann M, Keul J, Huber G, et al. Plasma catecholamines in trained and untrained volunteers during graduated exercise. *Int J Sports Med.* 1981; 2 (3): 143–7.
29. Galbo H, Holst JJ, Christensen NJ. Glucagon and plasma catecholamine responses to graded and prolonged exercise in man. *J Appl Physiol.* 1975; 38 (1): 70–6.
30. Pernow J, Lundberg JM, Kaijser L, et al. Plasma neuropeptide Y-like immunoreactivity and catecholamines during various degrees of sympathetic activation in man. *Clin Physiol.* 1986; 6 (6): 561–78.
31. Rowell LB. Neural control of muscle blood flow: importance during dynamic exercise. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 1997; 24 (2): 117–25.
32. Mitchell JH, Kaufman MP, Iwamoto GA. The exercise pressor reflex: its cardiovascular effects, afferent mechanisms, and central pathways. *Annu Rev Physiol.* 1983; 45: 229–42.
33. Kaufman MP. The exercise pressor reflex in animals. *Exp Physiol.* 2012; 97 (1): 51–58.
34. Saito M, Naito M, Mano T. Different responses in skin and muscle sympathetic nerve activity to static muscle contraction. *J Appl Physiol* 1990; 69 (6): 2085–90.
35. Raven PB, Fadel PJ, Ogoh S. Arterial baroreflex resetting during exercise: a current perspective. *Exp Physiol.* 2006; 91 (1): 37–49.
36. Ogoh S, Brothers RM, Barnes Q, Eubank WL, Hawkins MN, Purkayastha S, O-Yurvati A, Raven PB. Cardiopulmonary baroreflex is reset during dynamic exercise. *J Appl Physiol (1985).* 2006; 100 (1): 51–9.
37. Seals DR, Suwarno NO, Dempsey JA. Influence of lung volume on sympathetic nerve discharge in normal humans. *Circ Res.* 1990; 67 (1): 130–41.
38. Seals DR. Robin Hood for the lungs? A respiratory metaboreflex that »steals« blood flow from locomotor muscles. *J Physiol.* 2001; 537 (1): 2.
39. Katona PG, McLean M, Dighton DH, et al. Sympathetic and parasympathetic cardiac control in athletes and nonathletes at rest. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol.* 1982; 52 (6): 1652–7.
40. Carter JB, Banister EW, Blaber AP. Effect of endurance exercise on autonomic control of heart rate. *Sports Med.* 2003; 33 (1): 33–46.
41. WHO. Global recommendations on physical activity for health [internet]. 2010 [citirano 2014 Jul 12]. Dosegljivno na: [http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599979\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599979_eng.pdf)
42. Fu Q, Levine BD. Exercise and the autonomic nervous system. In Buijs RM, Swaab DF, eds. *Handb Clin Neurol.* 2013; 117: 147–160.
43. Iellamo F, Legramante JM, Pigozzi F, et al. Conversion from vagal to sympathetic predominance with strenuous training in high-performance world class athletes. *Circulation.* 2002; 105 (23): 2719–24.
44. Ekblom B, Kilbom A, Soltysiak J. Physical training, bradycardia, and autonomic nervous system. *Scand J Clin Lab Invest.* 1973; 32 (3): 251–6.
45. Hammond HK, White FC, Brunton LL, et al. Association of decreased myocardial beta-receptors and cholinotropic response to isoproterenol and exercise in pigs following chronic dynamic exercise. *Circ Res.* 1987; 60 (5): 720–6.



46. Kjaer M. Epinephrine and some other hormonal responses to exercise in man: with special reference to physical training. *Int J Sports Med.* 1989; 10 (1): 2–15.
47. Delp MD, McAllister RM, Laughlin MH. Exercise training alters endothelium-dependent vasoreactivity of rat abdominal aorta. *J Appl Physiol* (1985). 1993; 75 (3): 1354–63.
48. Jones PP, Shapiro LF, Keisling GA, et al. Is autonomic support of arterial blood pressure related to habitual exercise status in healthy men? *J Physiol.* 2002; 540 (2): 701–6.
49. Svedenhag J, Martinsson A, Ekblom B, et al. Altered cardiovascular responsiveness to adrenoceptor agonists in endurance-trained men. *J Appl Physiol* (1985). 1991; 70 (2): 531–8.
50. Péronnet F, Cléroux J, Perrault H, et al. Plasma norepinephrine response to exercise before and after training in humans. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol.* 1981; 51 (4): 812–5.
51. Hagberg JM, Hickson RC, McLane JA, et al. Disappearance of norepinephrine from the circulation following strenuous exercise. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol.* 1979; 47 (6): 1311–4.
52. Mueller PJ. Physical (in)activity-dependent alterations at the rostral ventrolateral medulla: influence on sympathetic nervous system regulation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2010; 298 (6): R1468–74.
53. Mischel NA, Llewellyn-Smith IJ, Mueller PJ. Physical (in)activity-dependent structural plasticity in bulbospinal catecholaminergic neurons of rat rostral ventrolateral medulla. *J Comp Neurol.* 2014; 522 (3).

Prispelo 9. 7. 2014