

Kardiovaskulære indices for arbejdsbetinget stress med fokus på heart rate variability under lægers vagtarbejde

6 ugers forskningsopgave ved Aarhus Universitet af Sune Kjems Skuldbøl

Vejleder: afdelingslæge, lektor, Ph.D. Ole Frøbert, Kardiologisk afdeling,
Aalborg Sygehus, Århus Universitetshospital

Sune Kjems Skuldbøl

Adresse: Sølystgade 45 st.th., 8000 Århus C

E-mail: SKS@STUDMED.AU.DK

Indledning

Formålet med denne opgave er at belyse om lægers vagtarbejde kan udgøre en helbredsmæssig risiko på grund af stress.

Der er i adskillige undersøgelser fundet en sammenhæng mellem kardiovaskulær sygdom (CVD) og psykisk arbejdsbelastning /stress¹⁻⁷. Der er ligeledes fundet en sammenhæng mellem skifteholds- og natarbejde og CVD⁸⁻¹⁰. I den ene af disse undersøgelser blev det konkluderet at denne sammenhæng ikke kunne forklares ud fra grad af anstrengelse ved arbejdet, rygning eller forskel i uddannelse⁸⁻¹⁰.

Igennem de senere år er der blevet udviklet en non-invasiv metode, kaldt heart rate variability (HRV), baseret på EKG målinger med henblik på vurdering af det autonome nervesystems (ANS) funktion^{11, 12}. Det er de tidsmæssige variationer mellem QRS komplekserne, bestemt efter afstanden mellem R- takkerne, der måles. Som beskrevet senere benyttes der dog også andre mål for hjertefrekvens variabilitet, blandt andet QT interval variationer.

Der er påvist en sammenhæng mellem reduceret HRV og forskellige endemål for hjertepatienter¹¹. I The Frammingham Heart Study blev der fundet en sammenhæng mellem reduceret HRV og mortalitet af alle årsager¹³, samt en sammenhæng mellem reduceret HRV og øget incidens af hjertesygdom hos deltagere, der ikke tidligere havde udvist tegn på hjertesygdom¹⁴, samt en sammenhæng mellem nyopdaget hypertension og reduceret HRV¹⁵. Sammenhæng mellem hjertesygdom og reduceret HRV blev også fundet i en nyere dansk undersøgelse¹⁶. Desuden er der også påvist sammenhæng mellem reduceret HRV og risiko for pludselig hjertedød (SCD)¹⁷, og forlænget QT- interval variationer (QTVI) er vist forbundet med øget risiko for SCD blandt patienter med maligne, ventrikulære arrytmier. Blandt de studier der har beskæftiget specifikt med HRV til vurdering af stress er der fundet en sammenhæng mellem lav egenkontrol på arbejde og nedsat HRV blandt mænd, og en sammenhæng mellem forhøjet QTVI på arbejdsdage, tolket som øget sympatisk tonus, og høje job krav.¹⁸ Blandt skifteholdsarbejdere er der fundet en nedsat HRV under søvn i forhold til dagsarbejdere¹⁹.

Opgaven er opbygget i to dele. I første del redegør jeg for de mest anvendte teorier om stress, kroppens reaktion herpå, samt de fysiologiske mål for vurdering af autonom funktion som indicier for stress med vægt på HRV. Anden del af opgaven er en fremlæggelse af resultaterne fra en

opgørelse af det subjektive og objektive stressniveau i forbindelse vagtarbejde på Kardiologisk afdeling, Aalborg Sygehus, Århus Universitetshospital. I denne del af opgaven indgår en diskussion af resultaterne sammenholdt med det teoretiske grundlag præsenteret i opgavens første del.

Der anvendes primært to metoder til at måle stress; spørgeskemaer, som giver oplysninger om den enkeltes oplevelse af stress, samt forskellige fysiologiske mål, der giver oplysninger om kroppens reaktion på stress. Ofte kombineres de to metoder, enten som supplement til hinanden eller for at dokumentere en sammenhæng mellem oplevelsen af stress og de fysiologiske mål herfor. Sammenfatningen af spørgeskemaer bygger på teorier omkring stressfaktorer, og de fysiologiske mål bygger på teorier om hvordan kroppen reagerer på stress, primært via det autonome nervesystem.

I undersøgelsen har vi valgt at bruge et spørgeskema, der er designet med henblik på at bedømme vagtbelastningen for læger i bagvagtslaget på Kardiologisk afdeling, Aalborg Sygehus og vi har valgt heart rate variability som fysiologisk mål til bedømmelse af stressniveauet.

Hvad er arbejdsbetinget stress?

Stress er en tilstand præget af fysiologisk frigørelse af energi (katabolisme) på grund af øget sympatisk aktivering, og samtidig mindskelse af den parasympatiske aktivitet, som reaktion på belastning af kroppen. Ved voldsomme fysiske og emotionelle påvirkninger kan der ses en udtalt aktivitet i det sympatiske nervesystem, det såkaldte "fight or flight" respons²⁰.

Stressorer er påvirkninger, der øger sandsynligheden for stress. Stressorer kan enten være fysiske stressorer såsom støj, kulde eller traumer, eller psykosociale stressorer. De sidste vil blive omtalt i opgaven under afsnittet "Stressteorier". Det er måden det enkelte individ vurderer den psykosociale påvirkning eller trussel, og efterfølgende bearbejder dette følelsesmæssigt, der afgør om den givne påvirkning bliver en stressor²¹

<u>Tabel 1</u>
Fysiologisk reaktion på stress;
Ved udsættelse for mental og fysisk stress sker der en eksitation af det sympatiske nervesystem, også kaldt det sympatiske stress respons. Samtidig sker der en hæmning af det parasympatiske system.
Effekten af det sympatiske nerve system er:
1) Øgning af blodtryk
2) Øgning af blodflow til aktive muskler samtidig med reduktion af blodflow til organer som mave-tarm kanalen og nyrerne.
3) Øgning af den cellulære metabolisme i alle kroppens celler.
4) Øgning af plasma glukose koncentrationen.
5) Øget glukolyse i lever og muskler
6) Øget muskulær kontraktilitet.
7) Øget mental aktivitet
8) Øget grad af koagulation
Formålet med denne aktivering er en klargøring af organismen så der kan reageres hurtigere i en stresset eller potentiel farlig situation. Specielt ved vise følelsesmæssige påvirkninger, såsom raseri eller voldsom frygt, sker der via hypothalamus en sympatisk ”masse-aktivering” også kaldet alarm-respons eller ”fight or flight”- respons. Efter ²⁰

Stressteorier

Der eksisterer en del forskellige teorier omkring dagligdagens psykosociale påvirkninger og deres betydning for stressniveauet.

Frankenhaeuser ²² beskriver stress som en ubalance mellem de krav individet oplever og de ressourcer det har til at møde disse krav, en ubalance der kan forårsages af kvalitative krav (eg. stort ansvar) eller kvantitative krav (eg. højt arbejdstempo). Han inddrager også understimulation som årsag til denne ubalance (simple opgaver uden mulighed for at udnytte viden og færdigheder, fx overvågningsarbejde).

Af de teorier, der inddrager de arbejdsmæssige stressorer, er en af de mest benyttede Robert Kasarseks (RK) ”job strain” model ^{3, 23}. RK arbejder med to hoveddimensioner: Jobkrav (psychological job demands) og kontrol (job decision latitude). Han opdeler kontrol dimensionen i yderligere to underdimensioner: indflydelse (decision authority) og udviklingsmuligheder (skill discretion). RK kombinerer de to hoveddimensioner således, at der opstår fire typer af job: aktive

(høje krav, høj kontrol), passive (lave krav, lav kontrol), afslappende (lave krav, høj kontrol) og belastede (høje krav, lav kontrol). Se Fig. 1.

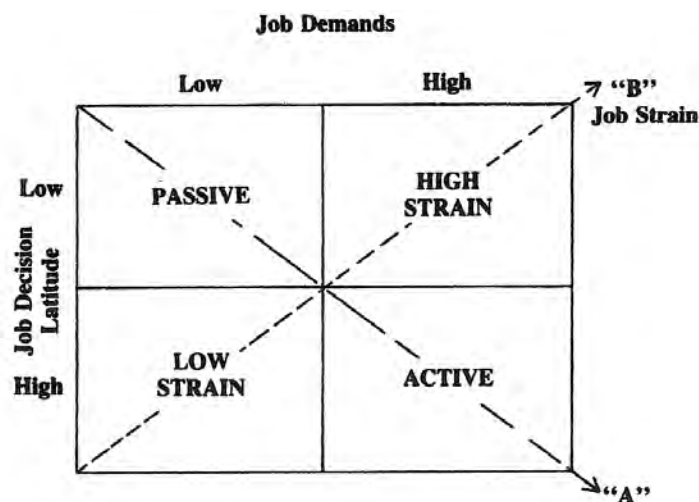


Fig. 1. Karaseks job strain-model.³

Ifølge modellen forventes den største forekomst af stressrelaterede helbredsproblemer hos personer med det mest "belastede" arbejde (high job strain), og den laveste hos dem med det "afslappede" arbejde (low job strain). En del undersøgelser af stress, hvor der er benyttet standardiserede spørgeskemaer²¹, viser en sammenhæng imellem høje "job strains" og stress-symptomer.

En meget anvendt model, der inddrager de psykosociale faktorer er Sigriests "effort – reward imbalance" model²⁴. Han sonderer mellem "extrinsic effort"- krav som en person oplever stillet, og "intrinsic effort"- personlighedstræk som "overcommitment" og behov for kontrol, samt "reward"- muligheden for belønning og anerkendelse. Overcommitment defineres som manglende evne til at ligge arbejdet fra sig i fritiden

En fjerde anerkendt stress model er udviklet af Lazarus²⁵ og tager udgangspunkt i den gensidige påvirkning mellem individ og miljø. Individet vurderer om en given belastning er en trussel i forhold til dets ressourcer og velbefindende. Stress er en ubalance mellem krav og ressourcer, og mestringen af denne ubalance kaldes "coping". Coping er individets bestræbelser på at klare ydre og indre krav – et forsøg på at reducere stress-belastningen og genoprette ligevægt. Lazarus skelner mellem emotions-fokuseret coping, som er individets bestræbelser på at tilpasse sig

situationen, og problem-fokuseret coping, som er individets bestræbelser på at ændre de forhold, der udløser stress.

Af de nævnte modeller er der udviklet og valideret spørgeskemaer på baggrund af Karaseks²⁶ og Siegrists²⁴ teorier. En nyere dansk oversigtsartikel²⁷ vurderede i alt 35 artikler omhandlende sammenhængen mellem iskæmisk hjertesygdom og psykisk arbejdsbelastning, hvoraf der i de 19 blev anvendt Karasek Job Content Questionnaire²⁶, som er udviklet på baggrund af job-strain model^{3, 23}. Der blev i de 11 af disse artikler fundet en klar, i 3 en delvis, og i 5 ingen sammenhæng mellem iskæmisk hjertesygdom og psykisk arbejdsbelastning. Bosma et al.² evaluerede Siegrist effort-reward modellen på Whitehall II studiet, der oprindeligt havde taget udgangspunkt i Karaseks job-strain model. De fandt at deltagere udsat for ”høj indsats” kombineret med ”lav belønning”, samt deltagere med ”lav job-kontrol”, havde øget risiko for ny koronar sygdom. Karaseks og Siegrists stressteorier er følgelig de mest benyttede blandt den litteratur, der anvendes i denne opgave.

Fysiologiske mål for stress

Ud fra kendskabet til hvilken effekt det autonome nervesystem har på kroppens forskellige celler er det muligt at vurdere om organismen udsættes for fysisk eller mentalt stress.

Ved sympatikusaktivering frigives noradrenalin i de direkte innerverede effektorceller og samtidig frigives adrenalin til blodbanen som følge af den noradrenerge stimulation af binyrebarken.

Effekten på cellerne medieres via to hovedtyper af receptorer; α - og β -receptorer, som igen underinddeles i β_1 - og β_2 - (og β_3 -) receptorer, samt α_1 - og α_2 -receptorer.

Noradrenalin stimulerer primært α -receptorer, og i mindre omfang β -receptorer. Adrenalin stimulerer både α - og β -receptorer stort set ligeværdigt.

α -receptorer virker excitatoriske, undtagen i gastrointestinalkanalen hvor de virker inhibitoriske^{20, 28}. I det cirkulatoriske system findes α -receptorerne i de glatte muskelceller i karvæggen, hvor de fremkalder vasokonstriktion ved stimulation.

β_1 -receptorer findes fortrinsvist i hjertets celler hvor de udøver en eksitatorisk effekt ved stimulation. β_2 -receptor findes i mange af kroppens celler, hvor de udøver en inhibitorisk effekt ved stimulation. I det cirkulatoriske system findes de primært i de glatte muskelceller i karvæggen, hvor de virker inhibitorisk med vasodilatation til følge^{20, 28}.

Ved sympatisk stimulation udøves effekten på hjertet primært via adrenalin. I sinusknuden øges fyringsfrekvensen (positiv kronotropi), i hjertets impulsledningssystem øges

ledningshastigheden (positiv dromotropi), i myokardiecellerne øges kontraktiliteten (positiv inotropi) og samtidig sker der en nedsættelse af refraktærperioden og eksitabiliteten i impulsledningssystemet og i myokardiet som helhed (øget batmotropi). Effekten er en øgning af det kardielle output.

I de systemiske kar sker der en konstriktion, mens der i koronarkar sker en dilatation (grundet overvægt af β_2 -receptorer i disse).

Effekten af den sympatikusmedierede frigivelse af adrenalin og noradrenalin indtræder i løbet af få sekunder, men aftager langsomt i forhold til parasympatikus. Virkningen af katecholaminerne frigivet til blodet er af timers varighed, og der vil således være en forøget serumkoncentration af katecholaminer timer efter den stressudløsende faktor er forsvundet^{20, 28}.

Samtidig sker der, i forbindelse med kroppens reaktion på fysisk/ psykisk stress, en mindselse af den parasympatiske aktivitet. Det parasympatiske nervesystem udøver sin effekt via frigivelse af acetylcholin i synapserne til effektororganerne, hvilket giver et øjeblikkeligt respons. Acetylcholin nedbrydes næsten øjeblikkeligt i synapsen, hvorfor effekten også er hurtigt aftagende. Den kardiovaskulære effekt er primært en mindre hæmning af sinusknuden, med øget kronotropi til følge^{20, 28}.

Ud fra ovenstående virker det umiddelbart logisk at øget puls og blodtryk er direkte kardielle indices for fysisk og psykisk stress.

Derudover kan den autonome aktivitet vurderes via variationer i elektrokardiogrammet som følge af øget kronotropi, dromotropi og batmotropi: Heart rate variability (HRV) og QT- interval variationer (QTVI).

HRV

HRV beregnes ud fra kontinuerlige optagelser af hjerterytmen, typisk ved hjælp af en Holter monitorering. Tiden mellem hvert QRS- kompleks bestemmes ud fra afstanden mellem R- takkerne, NN-intervallet (normal-to-normal) der benævnes således, da eventuelle ekstrasystoler udelades. Variationerne mellem NN intervallerne tolkes som det autonome nervesystems modulation af sinusknuden (sinusknude udløste QRS komplekser), hvilket bevirker at HRV ikke kan bruges til vurdering af autonom aktivitet ved atriale arytmier eller ved overledningsabnormiteter såsom AV-blok. Ved længere optagelser er det ønskeligt at foretage datareduktion for at kunne overskue den indsamlede mængde data. I litteraturen om stress og HRV anvendes hovedsaglig tre hovedtyper af

analyse (tre hovedprincipper) til datareduktion og bedømmelse af hjerterytmen: tids domæne (også kaldet statistisk analyse), geometrisk analyse og frekvens domæne analyse ^{11, 29, 30}.

Statistisk analyse benyttes ved længere, kontinuerlige målinger, typisk 24 timer, hvor variationerne udtrykker observationernes spredning. Der foretages to typer af statistiske analyser, dels direkte måling af NN intervallerne eller den øjeblikkelige hjerterefrekvens (eks. SDNN og SDANN), dels beregning af forskellen mellem sammenhængende NN intervaller i optagelsen (eks. RMSSD og pNN50). De mest benyttede statistiske variabler, der også anbefales som standard ved HRV-analyse ¹¹, er: SDNN (standard deviation of the NN interval) som er kvadratroden af variansen og afspejler alle de forskellige cykliske komponenter, der er ansvarlige for variabiliteten i den optagede periode/ beregning af den generelle HRV i optagelsen/målingen.

SDANN (standard deviation of the average NN intervals), det gennemsnitlige NN interval beregnet over en kortere periode, typisk 5 minutter, afspejler ændringer i hjerterefrekvensen, der skyldes cykler af mere end 5 minutters varighed. Er en "udglattet" version af SDNN, der minimerer effekten af abnorme rytmer ²⁹. RMSSD (root mean successive squared difference) middeltallet af forskellen mellem successive NN intervaller numeriske værdi.

Desuden anvendes hyppigt også: SDNNi (standard deviation of the NN interval index) middeltallet af 5 minutters standardafvigelse mellem NN intervaller beregnet over 24 timer, der er et mål for variabiliteten, som skyldes cykler kortere end 5 minutter ^{11, 29}. NN50, antallet af successive NN intervaller, der overstiger 50 ms. pNN50, NN50 divideret med det totale antal af NN intervaller i målingen.

Blandt de anbefalede standardparametre er korrelation mellem SDNN og SDANN begge udtryk for modulationer grundet både sympatisk og parasympatisk stimulation. RMSSD er udelukkende et udtryk for parasympatisk stimulation. Der er korrelation mellem RMSSD og pNN50, men RMSSD anses for en mere stabil parameter. Af samme årsag er det derfor RMSSD anbefales til klinisk brug. ^{11, 29, 30}.

Ved geometrisk analyse omdannes sekvenser af NN intervaller til geometriske figurer. Der findes flere forskellige typer af geometrisk analyse, hvoraf kun HRV triangulære indeks, også blot kaldet HRV indeks, er anbefalet som standard ved HRV analyse ¹¹.

På et histogram over frekvensfordelingen tilpasses en trekant således at grundlinien svarer til RR intervallerne variabilitet, opdelt i enheder på 128Hz (≈ 7.8 sekunder), højden til hyppigst

observerede længde af RR intervaller og arealet af triangelen til det totale antal af RR intervaller, der er brugt til at konstruere den (se Fig. 2). HRV indekset fremkommer ved at det totale antal RR intervaller divideres med den maksimale frekvensfordeling (triangelens højde). Fordelen ved HRV indeks er at det ikke er så påvirket af kvaliteten af de analyserede optagelser (ektopiske eller manglende slag og støj) som statistisk eller frekvens analyse. Ulempen ved HRV indekset er at der kræves længerevarende optagelser på over 20 minutter, men helst 24 timer, for at indekset kan anvendes.^{11, 31}

HRV indekset er et generelt mål for HRV og der er en stærk korrelation med SDNN¹¹

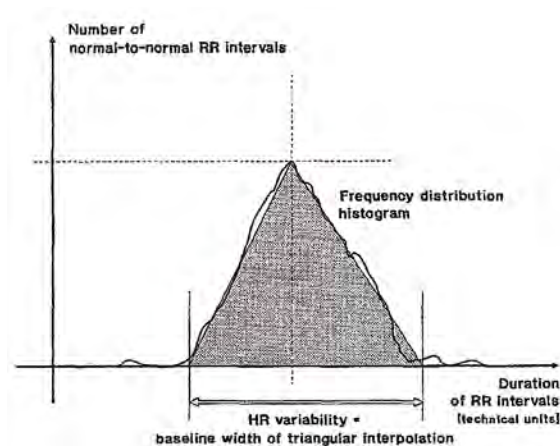


Fig. 2 HRV indeks.³¹

Frekvensanalyse anvendes både ved kortere optagelser af få minutters varighed, og ved længerevarende optagelser. Frekvensanalyse giver grundlæggende informationer om variansen som en funktion af frekvensen. Frekvensanalyse kan udføres på to måder: ved hjælp af fast Fourier transformation, eller ved autoregressiv modelberegning. I litteraturen anvendes ofte fast Fourier transformation grundet simplicitet og hastighed²⁹, og modsat den autoregressive model kræves der ikke verificering af den valgte model. Ektopiske eller mistede slag, forskellige arrytmier, samt støj kan påvirke beregningerne, specielt ved længerevarende optagelser, hvilket stiller visse krav til redigeringen. Denne effekt kan mindskes ved passende interpolering (lineær regression eller lignende). Det anbefales at frekvensanalyse primært benyttes til korte optagelser, som er helt fri for ektopi, manglende slag og støj.

Ved analyse af kortere optagelser af minutters varighed (2-5 minutter) skelnes der mellem højfrekvente variationer (HF) mellem 0,15 og 0,40 Hz, lavfrekvente variationer (LF) mellem 0,04 og 0,15 Hz og meget lavfrekvente variationer (VLF) mellem 0,003 og 0,04 Hz. Ved længerevarende målinger tilføjes desuden ultra lavfrekvente variationer (ULF) som ligger i området

under 0,003 Hz, samt den totale energi (TP) som er alle fire frekvensbånd lagt sammen^{11, 29, 30}. HF og LF kan enten udtrykkes i absolutte værdier (ms^2) eller i normaliserede værdier (nu). Normaliseringen af LF og HF kommer i stand ved at trække VLF komponenten fra TP og dividere denne værdi med LF eller HF og derefter multiplicere med 100. Dette skulle dels minimere effekten fra støj grundet artefakter og dels minimere effekten af ændringer i den totale energi på LF og HF komponenterne³⁰.

HF komponenten betragtes som markør for parasympatisk stimulation. LF komponenten bliver moduleret både af det sympatiske og det parasympatiske nervesystem.

Ratioen LF/HF afspejler den totale sympatiko-vagale balance. Hos voksne i hvile ligger denne ratio generelt mellem 1 og 2³⁰. En øgning af LF/HF ratio er hos nogle forfattere tolket som et udtryk for øget sympatikus tonus^{11, 18, 32, 33} mens andre mener at dette kun er demonstreret i forbindelse med vippebordstest og at det i de fleste situationer er et udtryk for en reduktion af HF, dvs. mindsket parasympatisk aktivitet²⁹.

Et andet mål for hjertevariabilitet er variationer i længden af QT intervallet. Berger et al.³⁴ præsenterede en metode til vurdering af autonom funktion hos patienter med dilateret kardiomyopati (DCM) ud fra variationerne i QT intervallet og QT variabilitets indekset (QTVI). De fandt at patienter med DCM havde signifikant øget QTVI i forhold til raske kontrolindivider og at der var en negativ association med HRV. Øget QTVI blev tolket som øget ventrikulær depolaritetslabilitet, og dermed som udtryk for øget risiko for malign ventrikulær takykardi og ventikelflimren^{34, 35}. QTVI er i en anden undersøgelse fundet øget hos patienter med panikangst og depression³⁶ og er anvendt som mål for øget sympatisk aktivitet i personer med "high job strain"¹⁸.

Sammenhæng mellem de forskellige HRV parameter

Der er signifikant sammenhæng mellem RMSSD, pNN50 og HF, og udtrykker de variationer der skyldes kortvarende cykliske komponenter og afspejler parasympatisk aktivitet. SDNN, HRV indekset og SDANN korrelerer signifikant med TP og ULF, og udtrykker de variationer, der skyldes længerevarende cykliske komponenter og døgnvariationer, og afspejler den samlede autonome modulation^{11, 29, 30}.

Undersøgelse af det subjektive og objektive stressniveau blandt læger i bagvagt på Kardiologisk afdeling, Ålborg Sygehus Syd

Formål

Undersøgelsen blev oprindeligt iværksat på foranledning af Foreningen af Yngre Læger, med henblik på at vurdere stressniveauet ved lægers vagtarbejde ved samtidig opfyldelse af elektiv dagfunktion under vagt.

I denne opgave vil vi udelukkende beskæftige os med forskelle i stressniveauet mellem et døgn med vagtarbejde og et døgn med normal dagtidsfunktion, uden hensynstagen til de funktioner, der varetages under dagtidsfunktionen. Vi har suppleret den oprindelige undersøgelse med HRV målinger over et døgn med normalt dagtidsarbejde (ambulatorium).

Ud fra de forskellige stressteorier (se ovenfor) må det antages at vagtarbejde i særlig grad er forbundet med stress på baggrund af belastningsniveauet, arbejds længden og ikke mindst uforudsigeligheden i forhold til arbejds mængde og type.

Vores hypotese er at de påvirkninger som læger udsættes for under vagtarbejde af den enkelte vil opfattes som stressorer, og dermed medføre en tilstand af objektiviserbar stress og nedsat HRV.

Metode.

Hver person fik foretaget 2 døgn Holter EKG monitorering med Novacor Vista Holter 2-kannals optagere: Et døgn under en 24 timers vagt og et døgn med normalt dagarbejde, enten dagambulatorium eller ekkokardiografisk ambulatorium. Der blev foretaget to analyser med HolterSoft Ultima V2.4.1, Novacor, for hver monitorering, dels af HRV under dagarbejde, dels 2 timers initial nattesøvn.

Dagmålingerne blev analyseret fra begyndelsen af optagelsen, og længden blev justeret intraindividuel efter hvilken optagelse der var kortest (vagt eller ambulatorium), da det ikke er hensigtsmæssigt at sammenligne optagelser af forskellig længde ¹¹. Starten på søvn blev defineret ud fra stabilt fald i hjerte frekvensen om natten.

Den subjektive oplevelse af stress blev kvantitativt og kvalitativt bestemt ved et spørgeskema. Som kvantitative mål indgik for hver halve time; journal/samtale, gennemgang, antal tilsyn på andre

afdelinger, antal ekkokardiografiske tilsyn på andre afdelinger, antal konfereringer med egen afdeling, antal konfereringer med kollegaer fra andre afdelinger, supervision, undervisning, besvarede opkald via kode, antal telemedicinske opkald, transport mellem afdelinger/modtagelse/andet, arbejde der burde løses i dagtiden og endeligt antal opgaver, der ventede. Som kvalitative mål indgik relevans af telemedicinske opkald, stressniveau, træthed, grad af egenplanlægning og uddannelsesudbytte. Alle kvalitative parametre blev udtrykt ved visuel analog score (VAS) fra 1-10. Værdierne for stressniveauet er vist som gennemsnit af alle værdier for henholdsvis dagtid og vågen tid under vagt, højeste og laveste individuelle gennemsnit er vist i parentes.

Resultaterne af Holtermonitoreringen er præsenteret som middelværdier i [ms] for tidsdomæne parametrene SDNN, SDANN, RMSSD og SDNNi og i % for pNN50. Frekvensdomæne parametrene VLF, LF, og HF er vist som middelværdier i [ms²]. Forskelle mellem middelværdier under vagt og dagtid blev testet med students paired t test. Forskelle blev betraget som statistisk signifikante for $p < 0,05$.

Deltagere

Oprindeligt indgik 7 læger med bagvagtforpligtelse i undersøgelsen. To måtte senere ekskluderes grundet manglende kontroloptagelser. Der blev efterfølgende inkluderet yderligere 2 læger, disse havde dog ikke elektiv dagfunktion under vagt og den ene havde ikke telefunktion i forbindelse med vagt. De blev inkluderet udelukkende med det formål at undersøge forskellen mellem vagtarbejde og normalt dagarbejde (ambulatorium). I alt indgik 7 deltagere, 6 mænd og 1 kvinde, alder 43,1 år (33-55 år).

Resultater

Holteroptagelsernes fulde længde varierede fra 16 timer og 54 minutter til 24 timer. Efter intraindividuelle justeringer af længde, varierede optagelserne for dagtid mellem 5 timer og 15 minutter og 8 timer interindividuel.

Kun i to af spørgeskemabesvarelserne for vagtdøgn angav lægen højt stressniveau (VAS > 7, af én times varighed eller mere). I tabel 2 er det gennemsnitlige stressniveau vist, dels for alle vagnes timer, dels for dagtiden. Højeste og laveste individuelle gennemsnit er angivet i parentes. Generelt blandt deltagerne blev perioden hvor vagoptagelserne blev udført betegnet som usædvanlig rolig. Ved kontroloptagelserne var de fleste spørgeskemaer mangelfuldt, eller slet ikke

udfyldt, generelt med henvisning til at der ikke havde været noget nævneværdigt stressniveau at noterer. På de der var udfyldt var der ikke angivet stress niveau over 3 (VAS).

Resultaterne og signifikans for tidsdomænerne er vist i tabel 3 og 4, og for frekvensdomænerne i tabel 5 og 6. I tabel 7 gennemsnit for LF/HF ratioerne og i tabel 8 de tilhørende signifikansniveauer.

Tabel 2

Gennemsnitligt stressniveau udtrykt ved VAS (1-10) under vagt.

Dagtid i vagt	Hele vagten
3,6 (0,6-8,2)	3,1 (1,2-6,0)

Tabel 3

Tidsdomæne værdier i dagtid.

	SDNN (ms)	SDANN (ms)	RMSSD (ms)	SDNNi (ms)	pNN50 (%)
Normal	111,86	75,00	36,43	72,71	10,41
Vagt	115,43	69,14	44,57	81,43	13,97
T-test	0,70	0,51	0,30	0,41	0,35

Tabel 4

Tidsdomæne værdier under 2 timers søvn.

	SDNN (ms)	SDANN (ms)	RMSSD (ms)	SDNNi (ms)	pNN50 (%)
Normal	81,00	43,29	45,29	44,29	18,82
Vagt	83,86	43,00	56	54,43	18,10
T-test	0,13	0,59	0,0053	0,11	0,54

Tabel 5**Frekvensdomæne værdier i dagtid.**

	VLF (ms ²)	LF (ms ²)	HF (ms ²)
Norm	12531,86	2759,71	464,14
24 t	16206,00	2666,50	249,00
T-test	0,24	0,30	0,22

Tabel 6**Frekvensdomæne værdier under 2 timers søvn.**

	VLF (ms ²)	LF (ms ²)	HF (ms ²)
Norm	4351,71	1375,14	455,14
24 t	6880,00	3956,50	253,00
T-test	0,89	0,19	0,60

Tabel 7a**LF/HF ratio. Gennemsnit.**

	Normalt døgn	Vagtdøgn
Dagtid.	7,85	7,65
2t søvn.	4,06	6,38

Tabel 7b**Signifikans mellem LF/HF ratioer.**

	Dagtid. Normalt vs vagt.	Dagtid vs søvn. Normalt døgn.	Dagtid vs søvn. Vagtdøgn.	Søvn. Normalt vs vagt.
T-test	0,79	0,0040	0,65	0,30

Diskussion

Vi fandt at RMSSD var signifikant øget under søvn i vagt døgn i forhold til normal døgn. Desuden fandt vi at der var signifikant forskel på LF/HF ratioen under søvn i normal døgn, men ikke i vagt døgn. Af de to besvarelser der angav højt stressniveau var der kun en forventet sammenhæng i den ene og kun i dagtiden.

I tabel 8 er resultaterne fra andre undersøgelser der har anvendt HRV som mål for stress præsenteret. Som det fremgår er ikke alle resultaterne som man kunne forventede ud fra det teoretiske grundlag. Undersøgelserne benytter forskellige mål for stress, både med hensyn til subjektive og objektive mål. Alle undersøgelserne benytter dog LF og/eller RMSSD som et mål for parasympatisk aktivitet, men med hensyn til bedømmelse af sympatisk aktivitet er det ikke alle anvendte mål, samt fortolkningen af disse, der er konsensus omkring. Karaseks Jobstrain-model er anvendt i tre af undersøgelserne, og Siegrist stress-model i en. I de resterende undersøgelser er der ikke anvendt standardiserede spørgeskemaer.

Tabel 8

Forfatter	Journal	Deltagere	HRV-stressmål	Hovedfund
Van Amelsvoort et al 2000 ¹⁹	International archives of occupational and environmental health	135 skifteholds- og dagarbejdere (113 mænd og 22 kvinder)	SDNNi, LF(nu), Log(LF) og Log(HF)	Reduceret SDNNi under søvn hos skifteholdsarbejdere vs. dagarbejde og hos gruppe med høje krav, høj kontrol vs. lave krav, høj kontrol. Under arbejde reduceret SDNNi og øget LF(nu) hos skifteholdsarbejdere, øget LF(nu) i gruppen med høje krav, lav kontrol.
Vrijkotte et al 2000 ³⁷	Hypertension	109 mænd med stillesiddende	RMSSD	Ingen sammenhæng mellem "Overcommitment" eller "High imbalance" og RMSSD.

		arbejde.		Deltagere med mild hypertension havde nedsat RMSSD.
Collins et al 2005 ¹⁸	American journal of industrial medicin	36 mænd med forskellige erhverv.	SDNN, HF, QTVI, LF/HF ratio og residual heart rate.	Reduktion af SDNN og HF i gruppen med lav job kontrol. Øgning af sympatiske aktivitet på arbejdsdag i gruppen med høj arbejdsbelastning (bedømt ud fra QTVI, LF/HF og residual heart rate).
Hjortskov et al 2004 ³⁸	European journal of applied physiology	12 kvindelige studerende.	LF, HF og LF/HF ratio.	Reduktion af HF og øgning af LF/HF ration ved tilføjelse af mentale stressorer under computer-arbejde.
Aasa et al 2006 ³⁹	International archives of occupational and environmental health	24 mandlige og 2 kvindelige ambulance reddere.	HF og LF.	Nedsat HF og øget LF under 24 timers vagt vs. fridag hos reddere med mange helbredsmæssige klager. Ingen forskel hos reddere med få helbredsmæssige klager.
Riese et al 2004 ⁴⁰	Scandinavian journal af work, environment and health	159 kvindelige sygeplejersker .	RMSSD.	Belastning, job kontrol og job krav viste ingen sammenhæng med RMSSD.
Furlan et al. 2000 ⁴¹	Circulation	22 mandlige industriarbejdere i 3-holdsskift.	LF(nu), HF(nu) og LF/HF ratio.	Øget HF(nu), nedsat LF(nu) og reduceret LF/HF ratio under natarbejde vs. dag- og aftenarbejde.
Brosschot et al. 2007 ⁴²	International journal of psychophysiology	13 mænd og 39 kvinder med forskellige erhverv.	RMSSD	Positiv korrelation mellem søvnkvalitet (subjektiv) og RMSSD. Negativ korrelation mellem stressor og RMSSD i vågen tilstand, ingen korrelation under søvn.

Resultaterne af vores undersøgelse var ikke helt som forventet. De fleste resultater er non-signifikante, hvilket måske kan skyldes antallet af deltagere. Hvad der er mere overraskende er at RMSSD var signifikant højere under søvn i vagt, tydende på øget parasympatisk tonus, hvilket er

modsat det forventede. Der sås ikke, som det var forventet, en korrelation mellem RMSDD og HF under søvn¹¹, hvilket dog sandsynligvis skyldes sidstnævntes meget lave signifikans. Der var signifikant forskel på LF/HF ratioen mellem dagtid og søvn i normaldøgn, men ikke i vagtdøgn. Dette kan tolkes i retning af at den restitutive effekt under søvn er nedsat i forbindelse med vagt, da den autonome aktivitet er forskudt imod sympatisk dominans. Denne tolkning er dog ikke helt uproblematisk, da vi har sammenlignet optagelser af forskellig varighed, 2 timers søvn med fuld dagtidsmåling, forholdet er dog det samme i vagt- og normaldøgn.

Dette leder til et generelt problem med vores beregninger - at der er forskel på starttidspunkter og længde af optagelserne. De intraindividuelle målinger er tilpasset samme længde, hvilket ikke er uproblematisk, ligesom det heller ikke er hensigtsmæssigt at de interindividuelle målinger varierer i længde op til 2 timer og 45 minutter. Begrundelsen for at justere intraindividuel er at det er mest hensigtsmæssigt at sammenligne optagelser med samme længde¹¹. Problemet i forhold til dette er den døgnvariation som HRV udviser¹¹, hvilket er begrundelsen for ikke at justere de interindividuelle optagelser, hvor døgnvariationen, med hensyn til tidspunkt for optagelserne, var større. Spørgsmålet er hvad der vil bidrage med den største grad af usikkerhed – forskelle i længde af de sammenlignede optagelse eller forskelle i tidspunktet på døgnets optagelser er foretaget? Det er svært umiddelbart at vurdere hvilken betydning denne tilgang til beregningerne har på resultaterne. Hvis man ser på de enkelte målinger er det ikke nødvendigvis de længste optagelser, der har den største varians, og omvendt, hvilket man skulle forvente¹¹.

Udover problemer med informationsindsamlingen, er der andre faktorer, der kunne give en forklaring på resultaterne. Faktorer som alder, køn og fysisk aktivitet har indflydelse på HRV⁴³. Med hensyn til alder var der blandt deltagerne i undersøgelsen en stor spredning, hvilket kunne have en effekt på resultatet. Det er veldokumentet at HRV falder med alderen⁴⁴, og det er vist at dette fald mindskes ved fysisk træning⁴⁵. Trods omfattende søgning har vi ikke kunnet finde litteratur omkring effekten af alder og kondition på reaktiviteten af HRV i forhold til forskellige påvirkninger, som eksempelvis stressorer. Der blev ikke spurgt til deltageres træningstilstand, som kunne være bedre end gennemsnittet af befolkningen. Der blev ikke foretaget sammenligninger mellem eventuelle forskelle i positur i vagtdøgn og normaldøgn, hvilket har signifikant effekt på HRV³⁷.

Desuden kan der være et problem med værdien af kontroloptagelserne. Disse er foretaget på vilkårlige hverdage, uden hensyntagen til ægteskabelig status, antal hjemmeboende børn og andre sociale faktorer. En normal dagarbejdsdag med eftermiddagsaktiviteter som transport af børn fra og

til forskellige aktiviteter, planlægning af indkøb, aftensmad og så videre, er måske ikke det bedste mål for en ustresset kontrolmåling.

Kommentar til opbygningen af undersøgelsen

Undersøgelsen var oprindeligt designet til at vurdere belastningen ved at der i forbindelse med vagt samtidigt skulle opfyldes en elektiv dagfunktion. Undersøgelsen blev som nævnt foranlediget af Foreningen af Yngre Læger med henblik på at dokumentere det u hensigtsmæssige i dette – et forsøg på at skifte fra emotions-fokuseret coping til problem-fokuseret coping. Hovedvægten, og dermed designet, var anlagt på at dokumentere belastningen i dagtiden, og den betydning dette kunne have for stressniveauet i det indeværende døgn, inklusiv effekten på søvn.

Ud fra vort ønske om at vurdere en eventuel skadelig effekt ved vagtarbejde havde det måske været mere hensigtsmæssigt at vurdere påvirkningen i det efterfølgende døgn, hvor den vagthavende læge fortsatte i elektiv dagfunktion. En eventuel negativ effekt på den autonome aktivitet vil kunne blive overført, og eventuelt accentueret, i det efterfølgende døgn, eftersom den vagthavende læge ikke gik hjem efter vagt, og dermed ikke havde afsluttet den samlede arbejdsbelastning der var pålagt i forbindelse med vagt.

Det vil sandsynligvis også give et bedre sammenligningsgrundlag hvis man havde haft mulighed for at afvikle kontrolmålingerne på en mandag med ambulatoriefunktion efter en friweekend, eller på en fredag.

Er HRV et godt indicium for stress?

Som det fremgår af tabel 7 er vores undersøgelse ikke den eneste der gav et uventet resultat. Ud fra de teoretiske grundlag for anvendelse af HRV til bedømmelse af stress skulle vi forvente et fald i de parasympatiske parametre (RMSSD og HF), en forskydning mod sympatisk domineret autonom kontrol (øget LF/HF-ratio), samt generelt nedsat HRV (SDNN og SDNNi). Der er i undersøgelseerne anvendt forskellige sammenligninger; mindst stresset arbejde vs. mest stresset arbejde bedømt ud fra spørgeskemaer ^{18, 19, 37, 40, 42}; dagarbejde vs. nat- eller skifteholdsarbejde ^{19, 41}; fredag vs. arbejdsdag ^{37, 39, 40}, samt den øjeblikkelige effekt på HRV ved udsættelse for forskellige stressorer ³⁸. Det er af denne grund svært at foretage en samlet bedømmelse af de nævnte artikler.

Af de undersøgelser der har anvendt Karaseks model til bedømmelse af stress blev der fundet forskelle imellem stressniveauer i to ^{18, 19}, men ikke i den tredje ⁴⁰ af undersøgelserne. At der ikke

blev fundet en forventet sammenhæng i sidstnævnte tilskriver de selv, dels at deltagerne var yngre end de fleste andre studier, dels at der udelukket var tale om kvinder, der ved tidligere undersøgelser ikke har vist samme fysiologiske respons på jobstrains-modellen som mænd ⁴⁶. Der blev ikke fundet en sammenhæng ved anvendelse af Siegrist stressmodel ³⁷.

Som nævnt er en af de problemer der er ved at anvende HRV til bedømmelse af forskelle i stressniveau, at få en stressfri kontrolmåling. Van Amelsvoort et al omgik dette problem ved at sammenligne to grupper med enslydende jobkarakteristika, men ansat på henholdsvis fast daghold eller skiftehold. Dette er selvfølgelig ikke muligt når man vil sammenligne forskelle mellem normalt dagarbejde og nat-/skifteholdsarbejde eller mellem fredag og arbejdsdag for den samme gruppe individer. Problemet i forbindelse med disse sammenligninger er at kontrolmålingen, hvad enten denne er på en fri- eller arbejdsdag, kan blive farvet i tilfælde af en tilstand af kronisk stress og dermed bevirke at resultatet bliver et underestimat. Det vil under alle omstændigheder være nødvendigt at inddrage deltagerens sociale situation samt deres mentale velbefindende, da det er vist at blandt andet daglige bekymringer ⁴², samt depression og angst ³⁶ har en effekt på HRV.

At Hjortskov et al fandt en forventet kardiovaskulær effekt, bedømt ud fra kortvarige HRV-målinger, på stressorer ved computerarbejde, falder i tråd med den konsensus der er omkring anvendelse af HRV til bedømmelse af den øjeblikkelige autonome nervefunktion ved, blandt andet, diabetisk neuropati ^{11, 29, 30}.

Sammenfattende kan det siges at anvendelse af HRV til bedømmelse af effekten af stressorer over længere tid (døgn) på en bestemt population, vil kræve at der tages højde for mange andre parametre der har indflydelse på HRV, inklusiv effekten af en eventuelt underliggende tilstand af kronisk stress.

Er vagtarbejde en helbredsmæssig risiko?

Som nævnt i indledningen er der fundet en sammenhæng mellem skifteholds- og natarbejde og CVD blandt industriarbejdere ⁹ og blandt populationer med forskellige typer job ^{8, 10}. Som det fremgår af de forskellige stressteorier er det hvordan individet forholder sig til en given påvirkning, der er afgørende for om denne kan betegnes som en stressor. Det kan meget vel tænkes at en del af deltagerne i de nævnte undersøgelser har taget arbejdet på skifte-/nathold fordi det var det arbejde der var at få i lokalområdet. Af den grund er ikke sikkert at vi umiddelbart kan overføre resultaterne fra de nævnte undersøgelser til læger, da alle læger, i en korte eller længere periode, vil

blive udsat for vagtarbejde, og ud fra forventningen herom måske er bedre til at håndtere situationen – har et bedre grundlag for tilstrækkelig coping.

Teoretisk set kan der ikke være megen tvivl om at lægers arbejde generelt er stressbetonet, grundet ydre og indre krav i forhold til det at være læge. At lægestanden er det erhverv herhjemme der har den højeste selvmordsprocent kunne være et resultat af dette ⁴⁷. Men om vagtarbejde er en signifikant stressor isoleret set er vanskeligt at afgøre, selvom det ud fra de foreliggende undersøgelser må betragtes som sandsynligt. Vores undersøgelse gav ikke resultater der kunne dokumentere en eventuel negativ effekt af vagtarbejde, men som nævnt kan det ikke udelukkes at vores resultat er et udtryk for en kronisk tilstand af stress blandt deltagerne.

References

1. Belkic KL, Landsbergis PA, Schnall PL, Baker D. Is job strain a major source of cardiovascular disease risk? *Scand J Work Environ Health*. 2004; 30: 85-128.
2. Bosma H, Peter R, Siegrist J, Marmot M. Two alternative job stress models and the risk of coronary heart disease. *Am J Public Health*. 1998; 88: 68-74.
3. Karasek R, Baker D, Marxer F, Ahlbom A, Theorell T. Job decision latitude, job demands, and cardiovascular disease: a prospective study of Swedish men. *Am J Public Health*. 1981; 71: 694-705.
4. Rosengren A, Hawken S, Ounpuu S, Sliwa K, Zubaid M, Almahmeed WA, Blackett KN, Sitthiamorn C, Sato H, Yusuf S. Association of psychosocial risk factors with risk of acute myocardial infarction in 11119 cases and 13648 controls from 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004; 364: 953-962.

5. Schnall PL, Schwartz JE, Landsbergis PA, Warren K, Pickering TG. A longitudinal study of job strain and ambulatory blood pressure: results from a three-year follow-up. *Psychosom Med.* 1998; 60: 697-706.
6. Siegrist J, Peter R, Junge A, Cremer P, Seidel D. Low status control, high effort at work and ischemic heart disease: prospective evidence from blue-collar men. *Soc Sci Med.* 1990; 31: 1127-1134.
7. Steenland K, Johnson J, Nowlin S. A follow-up study of job strain and heart disease among males in the NHANES1 population. *Am J Ind Med.* 1997; 31: 256-260.
8. Knutsson A, Hallquist J, Reuterwall C, Theorell T, Akerstedt T. Shiftwork and myocardial infarction: a case-control study. *Occup Environ Med.* 1999; 56: 46-50.
9. Knutsson A, Akerstedt T, Jonsson BG, Orth-Gomer K. Increased risk of ischaemic heart disease in shift workers. *Lancet.* 1986; 2: 89-92.
10. Tuschien F, Hannerz H, Burr H. A 12 year prospective study of circulatory disease among Danish shift workers. *Occup Environ Med.* 2006; 63: 451-455.
11. 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. *Circulation.* 1996; 93: 1043-1065.
12. Berntson GG, Bigger JT, Jr., Eckberg DL, Grossman P, Kaufmann PG, Malik M, Nagaraja HN, Porges SW, Saul JP, Stone PH, van der Molen MW. Heart rate variability: origins, methods, and interpretive caveats. *Psychophysiology.* 1997; 34: 623-648.

13. Tsuji H, Venditti FJ, Jr., Manders ES, Evans JC, Larson MG, Feldman CL, Levy D. Reduced heart rate variability and mortality risk in an elderly cohort. The Framingham Heart Study. *Circulation*. 1994; 90: 878-883.
14. Tsuji H, Larson MG, Venditti FJ, Jr., Manders ES, Evans JC, Feldman CL, Levy D. Impact of reduced heart rate variability on risk for cardiac events. The Framingham Heart Study. *Circulation*. 1996; 94: 2850-2855.
15. Singh JP, Larson MG, Tsuji H, Evans JC, O'Donnell CJ, Levy D. Reduced heart rate variability and new-onset hypertension: insights into pathogenesis of hypertension: the Framingham Heart Study. *Hypertension*. 1998; 32: 293-297.
16. Sajadieh A, Nielsen OW, Rasmussen V, Hein HO, Frederiksen BS, Davanlou M, Hansen JF. Ventricular arrhythmias and risk of death and acute myocardial infarction in apparently healthy subjects of age ≥ 55 years. *Am J Cardiol*. 2006; 97: 1351-1357.
17. Lombardi F, Makikallio TH, Myerburg RJ, Huikuri HV. Sudden cardiac death: role of heart rate variability to identify patients at risk. *Cardiovasc Res*. 2001; 50: 210-217.
18. Collins SM, Karasek RA, Costas K. Job strain and autonomic indices of cardiovascular disease risk. *Am J Ind Med*. 2005; 48: 182-193.
19. van Amelsvoort LG, Schouten EG, Maan AC, Swenne CA, Kok FJ. Occupational determinants of heart rate variability. *Int Arch Occup Environ Health*. 2000; 73: 255-262.
20. Guyton A, Hall J. Textbook in medical physiology. Philadelphia: Saunders W B Co; 2000.
21. H A, JP B, K R, T S. Miljø- og arbejdsmedicin. København: FADL's Forlag Aktieselskabet; 2003.

22. Frankenhaeuser M. Coping with stress at work. *Int J Health Serv.* 1981; 11: 491-510.
23. Karasek RA. Job demands, job decision latitude and mental strain: Implication for job redesign. *Adm Sci Q.* 1979; 24: 285-308.
24. Siegrist J. Adverse health effects of high-effort/low-reward conditions. *J Occup Health Psychol.* 1996; 1: 27-41.
25. Lazarus RS, Francis DP. Stress, appraisal, and coping. New York: Springer Publishing Co; 1984.
26. Karasek R, Brisson C, Kawakami N, Houtman I, Bongers P, Amick B. The Job Content Questionnaire (JCQ): an instrument for internationally comparative assessments of psychosocial job characteristics. *J Occup Health Psychol.* 1998; 3: 322-355.
27. Netterstrom B, Kristensen TS. [Psychosocial factors at work and ischemic heart disease]. *Ugeskr Laeger.* 2005; 167: 4348-4355.
28. Kampmann J, Brøsen K, Nielsen-kudsk F, NCB N. Basal og klinisk farmakologi. FADL's Forlag Aktieselskab, København; 2002.
29. Kleiger RE, Stein PK, Bigger JT,Jr. Heart rate variability: measurement and clinical utility. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2005; 10: 88-101.
30. Sztajzel J. Heart rate variability: a noninvasive electrocardiographic method to measure the autonomic nervous system. *Swiss Med Wkly.* 2004; 134: 514-522.
31. Odemuyiwa O, Malik M, Farrell T, Bashir Y, Poloniecki J, Camm J. Comparison of the predictive characteristics of heart rate variability index and left ventricular ejection fraction for all-

cause mortality, arrhythmic events and sudden death after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1991; 68: 434-439.

32. Malliani A, Pagani M, Lombardi F, Cerutti S. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation.* 1991; 84: 482-492.

33. Pagani M, Lucini D. Autonomic dysregulation in essential hypertension: insight from heart rate and arterial pressure variability. *Auton Neurosci.* 2001; 90: 76-82.

34. Berger RD, Kasper EK, Baughman KL, Marban E, Calkins H, Tomaselli GF. Beat-to-beat QT interval variability: novel evidence for repolarization lability in ischemic and nonischemic dilated cardiomyopathy. *Circulation.* 1997; 96: 1557-1565.

35. Haigney MC, Zareba W, Gentlesk PJ, Goldstein RE, Illovsky M, McNitt S, Andrews ML, Moss AJ. QT interval variability and spontaneous ventricular tachycardia or fibrillation in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT) II patients. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 44: 1481-1487.

36. Yeragani VK, Pohl R, Jampala VC, Balon R, Ramesh C, Srinivasan K. Increased QT variability in patients with panic disorder and depression. *Psychiatry Res.* 2000; 93: 225-235.

37. Vrijkotte TG, van Doornen LJ, de Geus EJ. Effects of work stress on ambulatory blood pressure, heart rate, and heart rate variability. *Hypertension.* 2000; 35: 880-886.

38. Hjortskov N, Rissen D, Blangsted AK, Fallentin N, Lundberg U, Sogaard K. The effect of mental stress on heart rate variability and blood pressure during computer work. *Eur J Appl Physiol.* 2004; 92: 84-89.

39. Aasa U, Kalezic N, Lyskov E, Angquist KA, Barnekow-Bergkvist M. Stress monitoring of ambulance personnel during work and leisure time. *Int Arch Occup Environ Health*. 2006; 80: 51-59.
40. Riese H, van Doornen LJ, Houtman IL, de Geus EJ. Job strain in relation to ambulatory blood pressure, heart rate, and heart rate variability among female nurses. *Scand J Work Environ Health*. 2004; 30: 477-485.
41. Furlan R, Barbic F, Piazza S, Tinelli M, Seghizzi P, Malliani A. Modifications of cardiac autonomic profile associated with a shift schedule of work. *Circulation*. 2000; 102: 1912-1916.
42. Brosschot JF, Van Dijk E, Thayer JF. Daily worry is related to low heart rate variability during waking and the subsequent nocturnal sleep period. *Int J Psychophysiol*. 2007; 63: 39-47.
43. Stolarz K, Staessen JA, Kuznetsova T, Tikhonoff V, State D, Babeanu S, Casiglia E, Fagard RH, Kawecka-Jaszcz K, Nikitin Y, European Project on Genes in Hypertension (EPOGH) Investigators. Host and environmental determinants of heart rate and heart rate variability in four European populations. *J Hypertens*. 2003; 21: 525-535.
44. Zhang J. Effect of age and sex on heart rate variability in healthy subjects. *J Manipulative Physiol Ther*. 2007; 30: 374-379.
45. De Meersman RE, Stein PK. Vagal modulation and aging. *Biol Psychol*. 2007; 74: 165-173.
46. Pickering TG, Devereux RB, James GD, Gerin W, Landsbergis P, Schnall PL, Schwartz JE. Environmental influences on blood pressure and the role of job strain. *J Hypertens Suppl*. 1996; 14: S179-85.

47. Agerbo E, Gunnell D, Bonde JP, Bo Mortensen P, Nordentoft M. Suicide and occupation: the impact of socio-economic, demographic and psychiatric differences. *Psychol Med.* 2007; 37: 1131-1140.