

Универзитет у Београду
Факултет спорта и физичког васпитања



Основне академске студије

ПРИМЕНА ТЕЛЕМЕТРИЈСКЕ ЕЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЈЕ У СПОРТСКОЈ КАРДИОЛОГИЈИ

- завршни рад -

Ментор:
проф. др Владимир Илић

Кандидат:
Милош Радовановић 90/2018

Београд, 2022.

Универзитет у Београду
Факултет спорта и физичког васпитања



ЗАВРШНИ РАД
Основне академске студије

**ПРИМЕНА ТЕЛЕМЕТРИЈСКЕ
ЕЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЈЕ У СПОРТСКОЈ
КАРДИОЛОГИЈИ**

1. Ментор:

Др Владимир Илић, ван. проф

Кандидат:

Милош Радовановић

2. члан:

Др Сања Мирковић, асистент др мед.

3. члан:

Др Марија Мацура, ред. проф

Мишљење о раду:

Београд, 2022.

Сажетак

Приложени текст у даљим поглављима представља прегледни тип рада базиран на сумацији научне литературе из области спорта, кардиофизиологије и биоинжињеринга. Применом телеметријских ЕКГ уређаја могуће је аутоматско читавање резултата на основу којих медицинска струка може правовремено да реагује уколико дође до регистрованих абнормалности. Са друге стране њихова примена се показала као поуздано средство ради евалуације појединаца ван здравствене установе што доприноси растерећењу здравства и уштеди новца. Такође се процењује да њихова примена може потенцијално играти улогу у смањењу броја настанка изненадне срчане смрти код спортита и рекреативца уколико је ЕКГ показао резултате који захтевају даљу евалуацију. Прва област представља увод у рад; Друга област се осврће на његов теоријски оквир, циљ и задатке; Трећа област описује нормалне структуралне и електрофизиолошке карактеристике срчаног мишића; Четврта област се базира на одговору кардиоваскуларног система на акутно и систематско излагање спољашњем оптерећењу; Пета област презентује електрофизиолошке карактеристике изненадне срчане смрти; Шеста област представља систематизацију етиолошких узрочника изненадне срчане смрти; Седма област се заснива на прецизирању спецификација и карактеристика телеметријских уређаја за праћење срчане функције; Осма област наводи карактеристике и значај варијабилности срчаног ритма у спортској кардиологији; Девета областа је закључак; Десета област је попис литературе.

Кључне речи: изненадна срчана смрт/превенција/мерење

САДРЖАЈ

САЖЕТАК.....	3
1. УВОД.....	5
2. ТЕОРИЈСКИ ОКВИР, ЦИЉ И ЗАДАЦИ РАДА	7
2.1. Теоријски оквир рада.....	7
2.2. Циљ рада.....	7
2.3. Задаци рада.....	8
3. НОРМАЛНЕ СТРУКТУРАЛНЕ И ЕЛЕКТРОФИЗИОЛОШКЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ СРЧАНОГ МИШИЋА	9
3.1. Грађа срчаног мишића и његових унутрашњих шупљина.....	9
3.2. Срчани циклус.....	11
3.3. Релација притисак-волумен.....	14
3.4. Франк-Старлингов закон и релација сила-дужина срчаног мишића.....	17
3.5. Грађа срчаних ћелија и механизам ексцитација-контракција.....	20
3.6. Спроводни апарат и електрична активност срца.....	24
3.7. Аутономна контрола срчаног рада.....	29
3.8. Хемодинамика и грађа крвних судова.....	35
4. ОДГОВОР КВС-А НА АКУТНО И СИСТЕМАТСКО ИЗЛАГАЊЕ СПОЉАШЊЕМ ОПТЕРЕЋЕЊУ	42
5. ЕЛЕКТРОФИЗИОЛОШКЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ ИЗНЕНАДНЕ СРЧАНЕ СМРТИ.....	48
6. ЕТИОЛОШКИ УЗРОЧНИЦИ ИЗНЕНАДНЕ СРЧАНЕ СМРТИ.....	55
6.1. Узрочници заступљени код популације млађе од 35 година.....	55
6.2. Узрочници заступљени код популације старије од 35 година.....	57
6.3. Потрес срца (Commotio cordis).....	58
7. СПЕЦИФИКАЦИЈЕ И КАРАКТЕРИСТИКЕ ТЕЛЕМЕТРИЈСКИХ УРЕЂАЈА ЗА ПРАЋЕЊЕ СРЧАНЕ ФУНКЦИЈЕ.....	59
8. КАРАКТЕРИСТИКЕ И ЗНАЧАЈ ВАРИЈАБИЛНОСТИ СРЧАНОГ РИТМА У СПОРТСКОЈ КАРДИОЛОГИЈИ.....	67
9. ЗАКЉУЧАК.....	75
10. ЛИТЕРАТУРА.....	77

1. УВОД

Спортски лекарски преглед представља фундаменталну основу на којој се заснива могућност уочавања неправилног рада срца код спортиста и рекреативаца. Физичка активност представља моћно средство за превенцију настанка многобројних кардиоваскуларних обољења, али исто тако, физичка активност може бити провокатор за настанак смртоносних срчаних аритмија управо код оних људи који су физички активни у редовном плану. Редовним прегледом срчаног рада кроз одговор на спољашње оптерећење, постоји могућност да се увиде и спрече потенцијални ризици за настанак изненадне срчане смрти. Учесталост оваквих исхода се креће у опсегу од 1 инцидент на 200,000 појединаца (Volpato et al., 2021; Tsang & Link, 2021). Овај однос говори да се изненадна срчана смрт код спортиста ретко јавља, али је ипак присутна. Постављањем и учвршћивањем интернационалних стандарда за интерпретацију ЕКГ података, довело је до смањеног броја учесталости срчане инциденце за чак 90% у протеклих 20 година. Ипак питање се поставља, шта се може урадити како би се број свео на нулу, односно да ли постоји начин за апсолутну предикцију изненадне срчане смрти која је поред свих мера и стручности лекара и даље присутна (Zorzi et al., 2022).

ЕКГ налази као што су: лева аксијална девијација, увећање левог атријума, десна аксијална девијација, увећање десног атријума и комплетна блокада десне гране Хисовог снопа, представљају граничне интерпретационе вредности ка патолошкој дијагнози. Уколико се само један од наведених параметара јавља под условом да не постоји породична историја наследних обољења срца, може се рећи да нема основа за постављање дијагнозе и даље евалуације. Уколико се појаве 2 или више наведена параметра, потребна је даља евалуација (Drezner et al., 2017). Иако су предвиђени спортисти подвргнути даљем посматрању, скривене срчане мане ипак могу проћи неуочене. Срчано обољење као што је аритмогена кардиомиопатија, носи симптоме превремене коморне екситације, а карактерише је атрофија миокарда и фибромасна измењеност миокардијалног ткива. Може се десити да се не испољава на ЕКГ-у и ултразвуку и да је могуће конкретно дијагностиковати у раној фази само путем магнетне резонанце (Zorzi et al., 2022).

С обзиром да током спортског лекарског прегледа, иако сматран за златни стандард кардиолошког прегледа, ЕКГ не показује увек индикације абнормалности из разлога што одређене срчане дисфункције неће наступити баш у том тренутку мерења. У вези са тим, јавља се потреба за импликацијом телеметријских ЕКГ уређаја који су компатибилни и употребљиви ван лабораторије. Наука је успешно одговорила овом захтеву тиме што је доказано да постоје бежични уређаји који дају поуздане ЕКГ податке за процену срчане функције током спровођења активног кретања (Siraiy, Ilic & Trobec, 2018; Siraiy, Ilic & Toskić, 2021). Телеметријски уређаји као такви управо могу послужити као средство за мониторинг код појединаца чији ЕКГ налази сугеришу додатно испитивње. Даља научна истраживања треба усмерити управо ка процени примене и доприноса сензорних уређаја на степен појављивања изненадне срчане смрти (Bustos et al., 2021).

2. ТЕОРИЈСКИ ОКВИР, ЦИЉ И ЗАДАЦИ РАДА

2.1. Теоријски оквир рада

Када је у питању примењена наука медицине и физиологије, донедавна истраживања у највећем маху стреме ка развоју и унапређењу техничко-технолошких средстава за примену у дијагностици и лечењу. Област којом се овај рад бави представља релативан новитет који се заснива на научној стратегији за борбу против изненадне срчане смрти у току физичке активности. Метод рада је базиран на прегледу актуелних истраживања из приложене теме уз дубоку анализу досадашњих чињеница тумачених кроз област кардиофизиологије у ужем и ширем смислу. Оно што представља вишедеценијску загонетку међу медицинским стручњацима јесте управо питање изненадне срчане смрти и да ли постоји начин апсолутне превенције? Са све даљим напретком технологије, дошло је и до појаве телеметријских сензорних уређаја који између осталог, онлајн региструју електричну активност срца чак и током физичке активности изван лабораторије. За разлику од холтера, одређени уређаји дозвољавају увид у податке сваког тренутка у току мерења. Њихова релевантност је у међувремену потврђена и теоријска анализа овог рада настоји да наведе доприносе сродне литературе на овом пољу и прецизира смернице за будућа истраживања.

2.2. Циљ рада

Циљ рада је навести конкретне закључке и формулисати смернице на основу којих ће бити могуће вршење даљих истраживања и успостављање напретка у овој области. Крајње научни исход јесте смањена статистичка вредност по питању изненадне срчане смрти. Превенција изненадне срчане смрти произилази из детектовања срчаних денивелација, откривању скривених срчаних мана и постављања дијагнозе на основу података добијених из телеметријских уређаја. Циљ рада је такође да ефикасно да одговор на питања као што су: 1. Који сензорни уређаји пружају најбоље спецификације у циљу откривања срчаних мана? 2. Који од могућих параметара и на који начин најрелевантније дефинишу њихову употребу у контексту превенције изненадне срчане смрти? 3. Постављање стратешке идеје по питању редукције појава изненадне срчане смрти.

2.3. Задаци рада

Задаци овог рада су опис и анализа резултата као и њихово међусобно поређење. Поред наведеног, задатак рада јесте да наведе електрофизиолошке карактеристике изненадне срчане смрти и опише поделу често присутних узрочника исте. Неопходна је спецификација свих уређаја валидних за реализацију наведеног циља, елаборација њихових предности и недостатака уз дате препоруке за њихово унапређење. Један од задатака се односи на давање закључног предлога за даља истраживања и прецизирање доприноса у овој области.

3. НОРМАЛНЕ СТРУКТУРАЛНЕ И ЕЛЕКТРОФИЗИОЛОШКЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ СРЧАНОГ МИШИЋА

3.1. Грађа срчаног мишића и унутрашњих шупљина

Срце се налази у доњем делу предњег медијастинума, састоји се од средњег слоја (миокард), унутрашњег слоја (ендокард) и спољашњег слоја (епикард) и обавијено је перикадом. База је окренута ка кичменом стубу док је уздужна осовина окренута и простире се косо у лево тако да је десна половина постављена напред према грудној кости. Просечна тежина срца износи 270-300 грама и у мировању истискује око 5 литара крви у минути. На срцу се разликују база и врх, као и три стране: 1. Предња (*facies sternocostalis*); 2. Задња (*facies diaphragmatica*) и 3. Лева (*facies pulmonalis*). Лева и десна преткомора се налазе изнад њихових комора. Десна преткомора је већа од леве и има вертикалну пројекцију. У њу се крв допрема од стране горње и доње шупље вене као и од стране венског синуса који дренира коронарне крвне судове. Десна и лева преткомора су од коморе одвојене фиброзним прстеном који спречава хаотично спровођење импулса ка коморама. Поменути фиброзни прстен на себи има прикачене залиске који осигуравају једносмеран пут крви ка коморама. Десни трикуспидални залистак се са састоји од предњег, задњег и медијалног листића који су повезани тетивним влакнима која додатно осигуравају смер кретања крви. Тетивна влакна полазе од папиларних мишићних стубова који се налазе на дну врха коморе. Лева преткомора прима крв из плућних вена и допрема је левој комори. Пројекција леве преткоморе је више усмерена у хоризонталном смеру за разлику од десне док њен фиброзни прстен носи митрални дволисни залистак (предњи и задњи листић) који је такође осигуран тетивним влакнима (Бошковић, 2005).

Лева комора срца је већа у односу на десну. Оно што објашњава ову разлику јесте управо Лапласова једначина:

$$T = \frac{(Pxr)}{2h}$$

T- Оптерећење зида; P- Трансмурални притисак; r- Радијус шупљине; h- Дебљина зида.

Помоћу ове једнакости, може се закључити да је оптерећење срчане коморе пропорционално радијусу њене шупљине и волумену крви, а обрнуто пропорционално дебљини мишићног зида коморе. С обзиром да је зид десне коморе око 3 пута тањи у односу на зид леве, компензаторно је и шупљина десне коморе мања у односу на леву. Анатомска структура миокарда композирана од дубоких и површинских синоспиралних и булбоспиралних мишића, дозвољава десној и левој комори адекватну механичку ефикасност да истисне довољну количину крви насупротив спољашњем притиску. То се одвија тако што код десне коморе долази до скраћења предњег зида према септуму, генерисан притисак у току систоле не би требало да буде већи од 30 mmHg, колико и износи притисак унутар плућне артерије. Лева комора у току систоле генерише притисак од око 120 mmHg уз помоћ цилиндричног скраћивања миокарда од апекса ка бази срца (Smith & Fernhall, 2011).

Нормалне димензије срца представљају основу за његов оптималан рад, ти параметри се добијају путем ултразвука и њихове нормалне вредности су следеће: 1. Унутрашњи дијаметар леве коморе у дијастоли износи 37-56mm за мушкарце и 35-51mm за жене; 2. Унутрашњи дијаметар леве коморе у систоли износи 22-41mm за мушкарце и 20-37mm за жене; 3. Дебљина интервентрикуларног септума у дијастоли износи 6-12mm за мушкарце и 5-11mm за жене; 4. Дебљина задњег зида леве коморе у дијастоли износи 6-12mm за оба пола; 5. Индекс масе леве коморе (маса леве коморе/телесна површина) износи 40-110g/m² за мушкарце и 33-99 g/m² за жене. Индекс масе леве коморе представља поузданији параметар за констатовање хипертрофије леве коморе у односу на њену саму масу. Комбиновањем дебљине срчаног зида са унутрашњим дијаметром леве коморе у дијастоли даје на увид релативну дебљину зида коморе према следећој једначини:

$$RWT = \frac{IVSd + LVPWd}{LVIDd}$$

RWT- Релативна дебљина зида; IVSd- Интервентрикуларни септум у дијастоли; LVPWd- Дебљина задњег зида леве коморе у дијастоли; LVIDd- Унутрашњи дијаметар леве коморе у дијастоли.

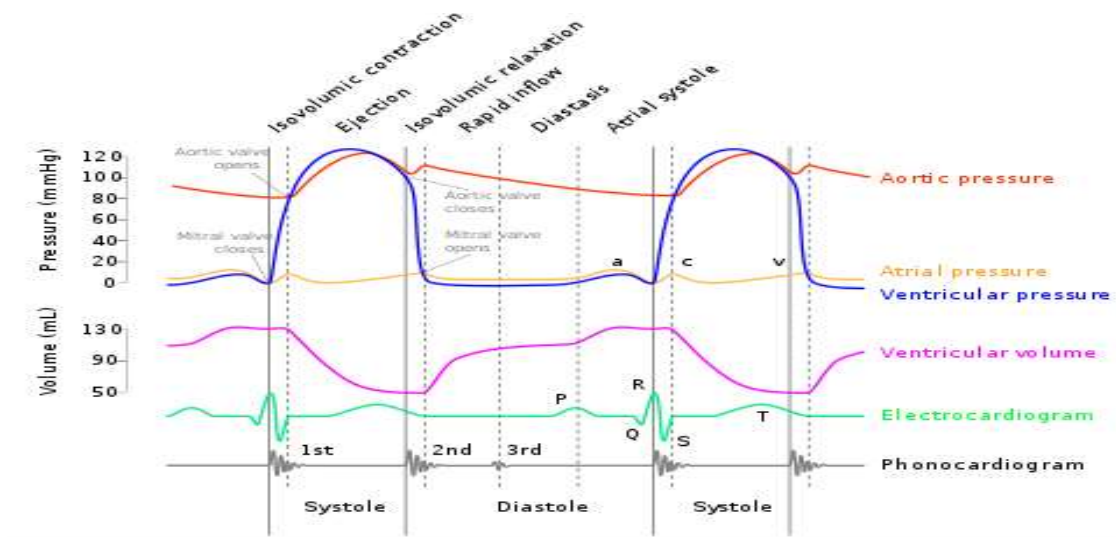
Комбинацијом масе леве коморе и релативне дебљине, добија се геометрија коморе чија индексна вредност од 0.42 представља границу између ексцентричне (≤ 0.42) и концентричне (> 0.42) хипертрофије. Нормалне димензије десног срца су: 1. Индекс

површине десне коморе у дијастоли за мушкарце $\leq 13.6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ и $\leq 12.6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ за жене; 2. Индекс површине десне преткоморе $\leq 11 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ за оба пола; 3. Проксимална удаљеност десног коморног одводног тракта од коморног зида за мушкарце износи 24-44 mm и 20-42 mm за жене, а дистална удаљеност износи 16-29 mm за мушкарце и 14-28 mm за жене; 3. Дијастолни дијаметар десне коморе у бази износи 26-47 mm за мушкарце и 22-43 mm за жене; 4. Средишњи дијаметар десне коморе у дијастоли износи 19-42 mm и 17-35 mm за жене; 5. Дужина десне коморе у дијастоли износи 55-87mm за мушкарце и 51-80 mm за жене (Harkness et al., 2020).

3.2. Срчани циклус

Срчани циклус (слика 1.) представља период систоле и дијастоле који траје око 0.8 секунди током мировања. Током систоле, долази до контракције миокарда у 2 фазе. Прва фаза је изоволуметријски контракциони период који траје 0.05 секунди током чега долази до наглог пораста притиска унутар миокарда. Крв се не истискује из коморе све док генерисани притисак не прерасте средњи артеријски притисак, атрио-вентрикуларни залиски су затворени, а семилунарни отворени. Нормалне вредности dp/dt , односно брзина прираштаја силе срчаних комора током овог периода износи минимум 1200mmHg за леву комору и 400mmHg за десну. Потом долази до ејакционог периода који траје током читаве систоле и траје 0.3 секунде. Током дијастоле долази до релаксације мокарда у такође 2 фазе. Прва се назива изоволуметријски релаксациони период и траје 0.08 секунди током чега долази до наглог пада притиска испод артеријског и представља предуслов за наставак релаксације миокарда. У току овог периода, прво се затвара аортни залистак, а затим се отвара атрио-вентрикуларни залистак што иницира другу фазу дијастоле (пуњење коморе) и траје 0.5 секунди након чега се комплетан циклус понавља. Време релаксације, у пракси познат као тау период, представља меру дијастолне функције срца. Срце се ефикасније пуни уколико се током ране дијастоле већина крви (70-80%) усиса у комору због разлике у притисцима између преткоморе и коморе. Уколико је дијастолна дисфункција присутна, преткомора својим напором мора да надомести немогућност потпуног опуштања миокарда. Контрола поменутог механизма се мери ултразвучном пропорцијом Е/А таласа, при чему Е талас у овој пропорцији одговара раном пуњеу коморе, а А талас каснијем пуњењу. Исти параметар може да се представи кроз E/e'

пропорцију, E је оличење напора преткомора, а e' је оличење механизма раног пуњења и обрнуто је пропорционалан у односу на тау период. Нормалне вредности E/e' су до индексне вредности од 8 (Smith & Fernhall, 2011; Park & Marwick, 2011).



Слика 1. Срчани циклус
Извор: Wikipedia.org

Оно што представља главну функцију срчаног рада јесте одржавање циркулације крви тиме што се током сваког циклуса одпреми адекватна количина чиме би се задовољила потреба организма за нормално функционисање. Ударни волумен срца као репрезент количине крви истиснуте у току једног откуцаја износи око 70 ml. Минутни волумен представља количину истиснуте крви у току једног минута, поменути параметри се рачунају као:

$$Q = HR \times SV.$$

$$SV = EDV - ESV$$

Q - Минутни волумен; HR- Фреквенција срца; SV- Ударни волумен; EDV- Волумен крви на крају дијастоле; ESV- Волумен крви на крају систоле.

Фактори који доприносе одржавању срчаног рада јесу контрактилност миокарда, количина венског прилива у коморе и артеријски притисак насупрот којег срце упумпава крв. Карактеристике срчаног мишића које су одговорне такође за његов нормалан рад јесу инотропност (могућност контракције), луситропност (могућност релаксације),

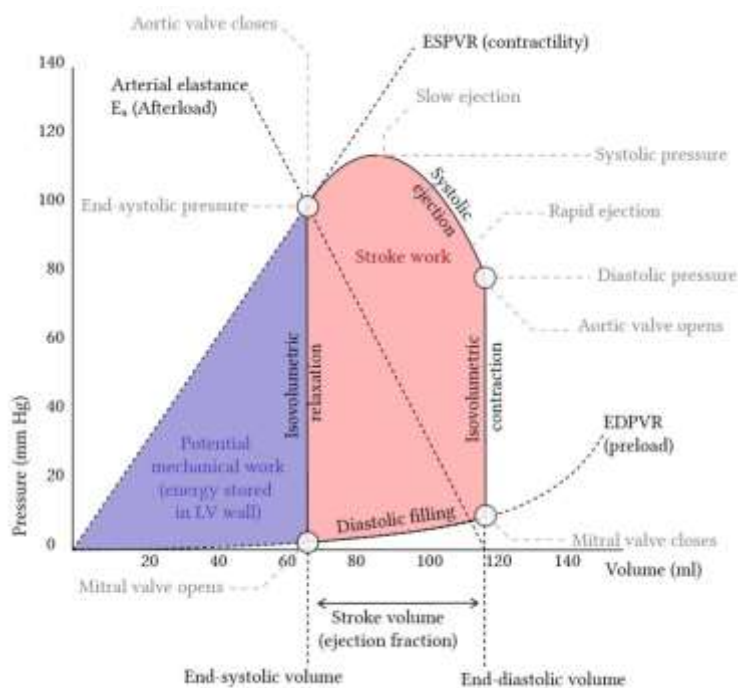
батмотропност (ексцитабилност) и дромотропност (проводљивост). Венски прилив представља количину допремљене крви у току дијастоле и фактор од којег зависи контрактилност миокарда. Према Франк-Старлинговом закону о којем ће се говорити детаљније у поглављу 3.4; повећање венског прилива у срце изазива пропорционално повећање ударног волумена. Ова чињеница говори да позитивна промена у дужини саркомера срчаног мишића изазива инотропни ефекат. Артеријски притисак насупрот којег срце пумпа крв бива уско контролисан краткорочно од стране барорецептора и дугорочно од стране ренин-ангиотензин-алдостерон система. Уколико се васкуларни притисак повећа, ударни волумен се смањује или остаје исти поред повећане контрактилности миокарда. Контрактилност миокарда поред својих интринзичких својстава уз занемарен венски прилив, може бити повећана и инотропним агонистима који утичу на симпатикус и циркулишуће катехолаmine (Smith & Fernhall, 2011).

Регулациони механизми срчаног циклуса (систоле и дијастоле) првенствено зависе од расположивости АТП-а. Нормалне концентрације АТП-а у цитосолу износе 5-10mmol/L док места предвиђена за хидролизу АТП-а бивају засићена при концентрацији од $<1 \mu\text{mol/L}$. Разлог овој презасићености није превентивне природе већ због тога што АТП између осталог служи и као супстрат за функционисање многих јонских канала, као и да одржава пропорционални однос између АТП-а и АДП-а. Егзергоничном реакцијом разлагања АТП-а долази до повећавања количине АДП-а, уколико цитосол није засићен високом концентрацијом АТП-а, долази до повећане количине АДП-а у односу на АТП што последично смањује дејство калцијум пумпи саркоплазматичног ретикулума. Приликом систематског осиромашивања од АТП-а код срчаног мишића долази до евентуалне транскрипционе деградације брзих α -тешких миозинских ланаца у споре β -тешке миозинске ланце. Стимулацијом β -адренергичког система долази до амплификоване способности контракције и релаксације миокарда. Протениска киназа А посредује фосфорилацију тропонина И који не дозвољава актомиозинску интеракцију приликом мировања и овим путем смањује сензитивност тропонина за калцијум јоне, појачава активност Na/Ca пумпе и саркоплазматичну АТПазу (повећана концентрација фосфлабана) што свеукупно стимулише ауксотонусну релаксацију миокарда кроз адекватну дисоцијацију попречних мостића. β адренергички систем ипак више фаворизује контрактилност миокарда услед пласирања калцијум јонске струје. Обе компоненте

срчаног циклуса имају појачану функцију током физичке активности из разлога што током исте долази до скраћеног трајања комплетног срчаног циклуса. Инотропно и луситропно својство миокарда је окарактерисано њиховом међусобном зависношћу. Уколико је хипотетички присутна систолна дисфункција код срчане инсуфицијенције, волумен крви на крају систоле остаје већи него у нормалним околностима. Оваква ситуација повлачи за собом последице већег потребног времена за релаксацију коморе (већи тау период) и компромитује њену дијастолну функцију. Другим речима, веће скраћење миокарда у току систоле значи да је и ударни волумен већи, крајње систолни волумен је мали и у зависности од тога, инаktivација коморе је ефикаснија и бржа (Chemla et al., 2000; Katz, 1995).

3.3. Релација притисак-волумен

Релација притисак волумен представљена графиком (слика 2.1.) исказује флукуацију између количине крви унутар коморе и генерисане силе, односно притиска током читавог трајања срчаног циклуса у оквиру његове 4 фазе. Апсциса приказује вредности волумена док је притисак представљен на ординати. Проценом ове релације добија се увид у исправност срчаног рада.



Слика 2.1. Релација притисак-волумен Извор: derangedphysiology.com

Доња хоризонтална линија је репрезент дијастоле током које се срчана комора пуни. Њено пуњење наступа након наглог пада притиска унутар коморе и отварањем атриовентрикуларних залистака. Почетна количина крви на крају систоле износи око 60 ml док на крају дијастоле приликом затварања митралних залистака износи око 120 ml. Разлика између ове две вредности представља ударни волумен. Процентуални удео ударног волумена у односу на волумен на крају дијастоле износи вредност ејакционе фракције. Нормалне вредности ејакционе фракције за оба пола су $\geq 55\%$, вредности од 50-54% су "ниске" али прихватљиве док свака вредност испод 50% указује на компромитован рад срца (Harkness et al., 2020). Крајње десно вертикална линија на графику представља изоволуметријску контракцију која наступа на крају дијастоле. Притисак расте док не превазиђе средњи артеријски притисак након чега се отварају семилунарни залиски где наступа конкавно приказана систола. Крај систоле је приказан кроз преломну тачку крајње систолног притиска након чега долази до тоталног пада притиска унутар коморе што је приказано крајње левом вертикалом која означава изоволуметријску релаксацију. Површина захваћена срчаним циклусом (обојено црвеном) представља ударни рад док паралелна површина (обојено плавом) представља потенцијални рад коморе. Однос ове две површине говори о количини уложене и резервне енергије срчаног мишића. Артеријска еластичност, обележена крајње десном косом линијом представља репрезентативну вредност отпора срчаној контракцији. Вредност артеријске еластичности су обрнуто пропорционалне ударном волумену, а пропорционалне количини генерисаног притиска унутар коморе. Повећане вредности "Еа" означава повећане вредности крвног притиска што значи да срчани мишић повећава контрактилност да би се одпремила иста или мања количина крви при једном откуцају. Формула којом се рачуна артеријска еластичност је:

$$Ea = ESP/SV$$

Еа- Артеријска еластичност; ESP- Крајње систолни притисак; SV- Ударни волумен.

Лева коса линија предстаља крајњу систолну еластичност и представља интринзичку контрактилност миокарда. Већи нагиб ове праве је показатељ веће присутне контрактилности. Рачуна се као:

$$Ees = ESP/(ESV - V0)$$

Ees- Крајње систолна еластичност; ESV- Крајње систолни волумен; V0- Волумен при нултом притиску

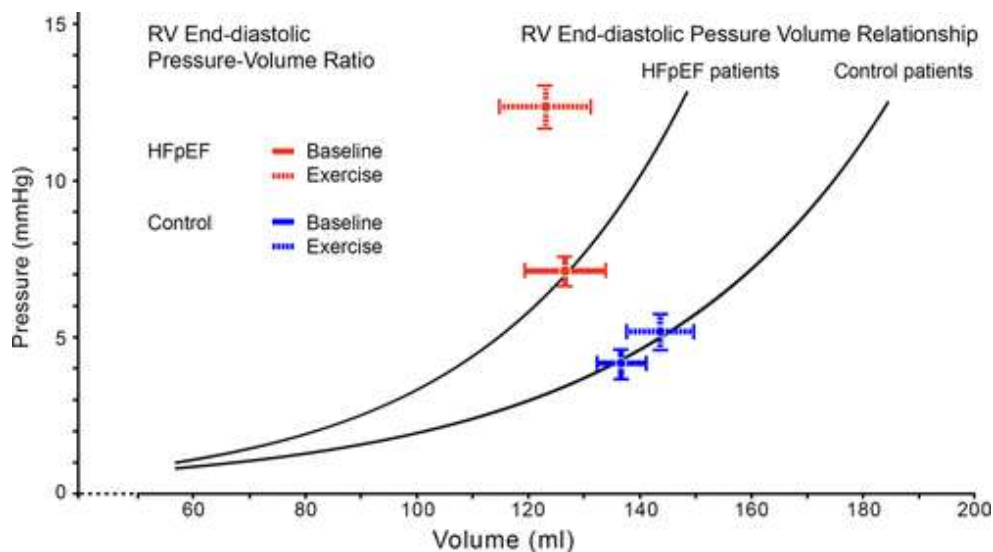
Параметар V_0 представља једну од референтних тачки приликом интерпретације "Ees". У оквиру те вредности волумен је изузетно низак, а притисак је једнак нули. Испод поменутог параметра на апсциси постоји вредност евидентирана као " V_d " која означава вредност нешто мањег волумена у односу на " V_0 " и вредност негативног притиска приликом чега је систола неизводљива (Sagawa, 1981).

Када је у питању десна комора срца, исти поменути параметри се примењују за евалуацију њеног рада. Једна од скоријих студија се управо базира на процени разлике ових параметара између људи који имају дијагностиковану срчану инсуфицијенцију са одржаном ејакционом фракцијом и контролних полазника. Тау период (τ) је пролонгиран у заједници са повећаним крајње дијастолног притиска код пацијената са дијастолном дисфункцијом. Крутост коморе, "Ees" и "Ea" су такође повећани код експерименталне групе. Упоредан је "Ea/Ees" однос десне коморе код обе групе што је показатељ интеракције десне коморе са десним одводним трактом и код експерименталне групе је тај однос мањи што указује на контрактилну пренапрегнутост (Rommel et al., 2018). Приликом дијастолне дисфункције оптерећење срчаног мишића је веће него код систолне дисфункције и толеранција на физичку активност је далеко мања за исто поређење (Sengupta et al., 2022). Оно што представља највећу опасност поред свега наведеног је смањење коронарног перфузионог притиска у току физичке активности. Формула која то објашњава је:

$$CPP = AoDB - LVEDP$$

CPP- Коронарни перфузиони притисак; AoDB- Дијастолни притисак у аорти; LVEDP- Крајње дијастолни притисак леве коморе.

Приликом вршења физичке активности код људи са дијастолном дисфункцијом, крајње дијастолни притисак десне коморе долази до великог повећања (слика 2.2.). С обзиром да је дијастолна дисфункција десне коморе бивентрикуларни феномен, дијастолна дисфункција леве коморе је такође присутна. (Rommel et al., 2018). У синергији са атеросклерозом, поменуто стање поставља идеалну подлогу за настанак смртоносних аритмија током физичке активности.



Слика 2.2. Крајње дијастолна релација притисак-волумен у мировању (пуне линије) и током једноминутног стиска шаке (испрекидане линије) за пацијенте са срчаном инсуфицијенцијом са очуваном ејекционом фракцијом (црвена боја) и контролну групу (плава боја) (Rommel et al., 2018).

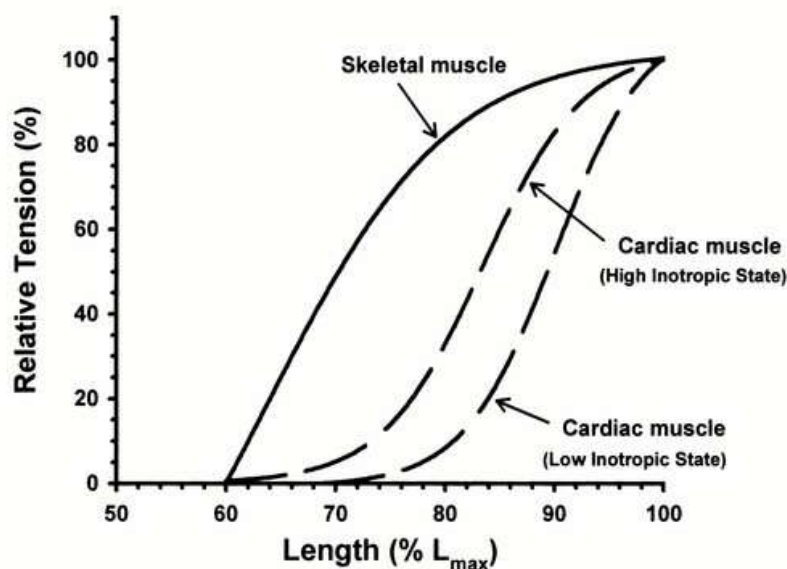
Извор: Rommel et al., 2018. Load-Independent Systolic and Diastolic Right Ventricular Function in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction as Assessed by Resting and Handgrip Exercise Pressure–Volume Loops. Circulation.

3.4. Франк-Старлингов закон и релација сила-дужина срчаног мишића

Франк-Старлингов закон говори да повећано истезање миокарда приликом пуњења комора током дијастоле пропорционално доводи до повећане контрактилне силе миокарда приликом систоле. Другим речима, онолико колико се повећа венски прилив у срчане коморе, толико ће се више повећати ударни волумен. Дефинисање овог закона је кључно за разумевање важности овог механизма за нормалан рад срца. Због овог односа, ејакциона фракција остаје иста током различитих услова срчаног рада док при томе лева и десна комора раде у синхронизацији. Уколико дође до неуравнотеженог рада десне и леве пумпе због нарушености претходно наведеног механизма, количина отпремљене крви из комора није једнака што последично доводи до срчане инсуфицијенције.

Релација сила-дужина представља однос који објашњава горе поменути закон (слика 3.). Срчани мишић функционише по закону све или ништа захваљујући синцицијуму који омогућава функционисање комплетног ткива као једне ћелије. Поред тога срчани мишић није исте морфолошке грађе као скелетни мишић, он најпре садржи унутрашњу шупљину која срцу даје тродимензионалну сферичну грађу. Наведене карактеристике играју важну

улогу у објашњавању релације силе и дужине с обзиром да се она драстично разликује од исте код скелетних мишића. Разлог томе јесте тај што приликом повећавања дужине срчаног мишића у току дијастоле долази до непропорционалног раста волумена унутар коморе у односу на повећање радијуса. За сферичну фигуру као што је срчана комора, повећавање радијуса са 70 на 100% од максималног за собом повећава волумен крви са 34 на 100%. Код скелетних мишића, при дужинама од 80% од максималне, остварена сила износи око 80-90% од максималне, а код срчаног мишића остварена сила при истој релативној дужини износи свега 10-20% од максималне. Раније поменути Лапласов закон својом једначином објашњава и оправдава ову релацију тиме што је трансмурални притисак обрнуто пропорционалан радијусу коморе за дату силу. Пораст силе се на графику види у оном опсегу у којем долази до највећег повећања волумена унутар коморе што за собом носи повећање трансмуралног притиска и на крају реализоване силе у току систоле (Allen & Kentish, 1985).



Слика 3. Шематска илустрација релације сила-дужина код тетанусне контракције скелетних мишића (пуна линија) и контракције срчаног мишића (испрекидане линије).

Извор: Allen & Kentish, 1985. Calcium, Cross-Bridges, and the Frank-Starling Relationship. Physiology.

Механизми који се крију иза саме релације се заправо заснивају на интеракцији мишићних миофиламената. Два фактора су заслужна за смењивање ове релације и то су физички и активациони фактори. Физички фактори подразумевају степен преклапања миофиламената који зависи од максималног броја активних попречних мостића, бочни

размак између актина и миозина и механизми заслужни за повратак саркомере у почетно стање. Активациони фактори подразумевају акциони потенцијал и јонске струје, кретање калцијум јона унутар и ван цитосола и везивање калцијума за тропонин са осталим биохемијским процесима који доводе до формирања попречних мостића. Дуго испитиван механизам односа силе и дужине између осталог наводи појаву велике осетљивости миофиламената на калцијум јоне при супрамаксималним дужинама саркомере¹. Томе највише доприноси њихова бочна удаљеност која је при дужинама од 2.8-3.0 μm изузетно мала и при томе испољава највећу осетљивост за везивање калцијум јона. Битно је напоменути да ова дужина није видљива на слици 3; из разлога што припада супрамаксималној дужини саркомере. Врхунац реализоване силе спада у опсег од 2.1-2.2 μm при чему долази до формирања највећег броја попречних мостића што припада крајње дијастолном периоду (Франк-Старлингов закон), крајње систолна саркомерна дужина износи око 1.7 μm .

Седам актинских субјединица је у конекцији са једним тропонином и једним тропомиозином и формира А7ТmТn комплекс. Поменути комплекс може почивати у отвореном или затвореном режиму. Комплекс ће бити затворен али одблокиран уколико дође до везивања калцијума за тропонин Ц (ТnC) и отклањања тропомиозина (Тm) . У том случају долази до слабог везивања миозина за актин што се дешава у присуству ниских концентracија MgАТP-а. Миозин својим slabим везивањем представља кључни активациони фактор за саму контракцију поред везивања калцијум јона за дати комплекс. Према приложеној ситуацији, након формирања слабе миозинске везе (А стање) и везивања калцијум јона за тропонин Ц, долази до стварања јаке везе (R стање) и формирања отвореног стања актинског комплекса са далеко помереним тропомиозином чиме се омогућава рапидно формирање попречних мостића. За претходно наведени механизам, интерфиламентно растојање је искључиво заслужно за повећану осетљивост на калцијум што омогућава лакше миозинско слабо везивање и одвијање даље каскаде процеса. Овај исти механизам се одвија током свих саркомерних дужина али испољава своју највећу моћ при супрамаксималним дужинама из разлога што је тада велика

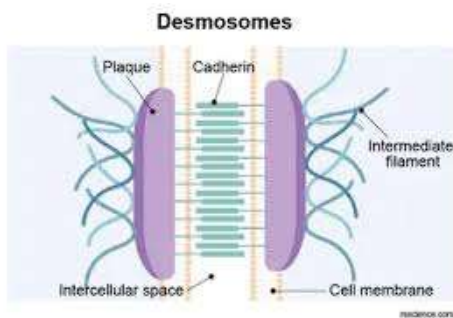
¹ Супрамаксималне дужине срчане саркомере које износе > 2.4-2.6 μm не представљају нормалну и стандардну појаву. Повећавањем саркомерне дужине изван наведеног опсега узрокује експоненцијално опадање могућности реализовања силе услед уздужног удаљавања актина и миозина.

уздушна удаљеност миофиламена обрнуто пропорционална њиховој бочној раздаљини (Fuchs & Smith, 2001; Allen & Kentish, 1985).

3.5. Грађа срчанх ћелија и механизам ексцитације-контракције

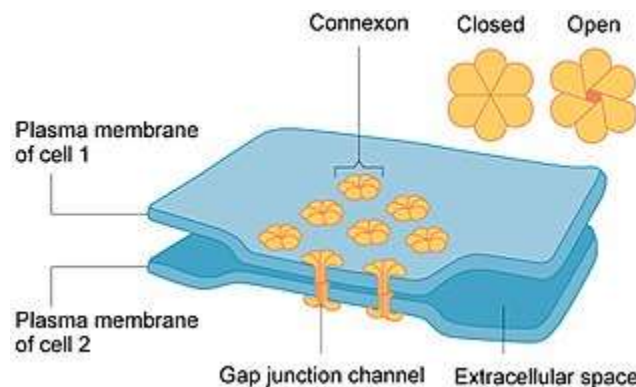
Микроскопска грађа срчаних ћелија постоји у 2 облика. Један подразумева неконтрактилне спроводне пејсмејкер ћелије које чине спроводни апарат срца и о њима ће бити више речи у поглављу 3.6; а други облик подразумева контрактилне кардиомиоците. Акциони потенцијал који настаје унутар пејсмејкер ћелија, спроводи се до свих кардиомиоцита унутар срца који се контрахују готово истовремено као једна ћелија захваљујући карактеристици срчаног ткива као функционалног синцицијума. Ова карактеристика срчаног мишића је главни разлог због којег срце ефективно пумпа крв ка периферији и другачије се назива "закон све или ништа". Кардиомиоцити су доста слични мишићним ћелијама по питању структуре контрактилних миофиламената док је једна од главних разлика управо поменути синцицијум. Са друге стране срчане ћелије поседују много већу густину митохондрија у односу на мишићне ћелије из разлога што рад срца првенствено зависи од аеробног метаболизма.

Функционална и структурална повезаност срчаних ћелија је посредована интеркаларним дисковима. Интеркаларни дискови су врста међућелијске везе код срчаног мишића и структуралним путем повезују срчане ћелије преко дезмосома. Дезмосом подразумева везу међућелијског простора између две суседне срчане ћелије. Састоји се из гликопротеинских структура које се називају кадхерини који омогућавају снажну адхезију између ћелија. На оба краја суседне ћелије са цитосолне стране налази се плак или плоча из које се разгранато пружају интермедијарни филаменти који додатно осигуравају стабилност међућелијске везе (слика 4.1.).



Слика 4.1. Срчани дезмосом. Извор: rsscience.com

Интеркаларни дискови поред дезмосома садрже и пукотинске везе које служе као пут ниског отпора за пролазак акционог потенцијала који се дисперзивно шири ка свим кардиомиоцитима. Дромotropна карактеристика кардиомиоцита оваквог типа доприноси омогућеном функционисању срчаног мишића као функционалног синцијума. Пукотинске везе се састоје од хексогоналних структура изграђених од конексона (слика 4.2.). Захваљујући описаним ћелијским структурама срчаног мишића, њихова примена наступа у оквиру механизма екситација-контракција који је даље бјашњен (Smith & Fernhall, 2011).



Слика 4.2. Срчане пукотинске везе. Извор: Wikipedia.org

Механизам екситација-контракција подразумева низ електричних, хемијских и на крају механичких догађаја који заједно чине срчани рад могућим. Електрични импулс који настаје и путује кроз спроводни апарат срца, великом брзином кроз пукотинске везе евентуално достиже до сарколеме свих срчаних мишићних ћелија. Трансверзални тубули који представљају дубоке ћелијске инвагинације спроводе импулс и на микроскопском растојању од надовезујућег саркоплазматичног ретикулума граде структуру названу дијада. Спроведени акциони потенцијал путем трансверзалних тубула изазива улазак ванћелијског калцијума кроз Л тип калцијум канале. Повећана концентрација унутарћелијског калцијума доводи до његовог везивања за ријанодинске рецепторе на надовезујућем саркоплазматичном ретикулуму који додатно упумпава калцијум који је складиштен унутар истог. Ова појава се назива калцијум индуковано ослобађање калцијума. С обзиром на велику повећану концентрацију калцијума, исти се везује за тропонин што даље доводи до формирања попречних мостића и саме контракције. Остварен број попречних мостића је пропорционалан концентрацији унутарћелијског

калцијума. Када се контракција завршила, мрежасте саркоплазматични ретикулум путем своје калцијум АТФ пумпе (SERCA₂) реапсорбује унутарћелијски калцијум док истовремено Na/Ca пумпа избацује 1 калцијум јон у замену за 3 натријум јона. Смањење унутарћелијског калцијума припрема срце за дијастолу и већински зависи од његове реапсорције која је регулисана од стране фосфоламбан протеина.

Флукуација калцијум јона унутар и ван унутарћелијског простора је један од кључаних фактора за константно понављање срчаног циклуса, уколико се деси да нека од компоненти које одржавају тај механизам откаже, неминовно долази до видљивих последица. Оно што је примећено на основу претходно реченог јесте појава феномена "срчаног заглашавања" током пролонгиране физичке активности. Неки аутори дефинишу ову појаву и као "вежбањем индукован срчани замор". Евидентирано је да током вршења активности може доћи до смањења срчане функције које се карактерише кратком исхемијом и брзом реперфузијом срчаног ткива. Процењено је да се овај феномен јавља чак и код утренираних спортиста током активности које трају дуже од 3 сата, интензитетом испод самог анаеробног прага. Како би се објаснио феномен потребно је евалуирати систолну функцију кроз параметере као што су фракционално скраћење², брзина циркумферентног скраћења и ејакциона фракција. Уз то и дијастолну функцију кроз крајње дијастолни волумен и Е/А однос. Јако је битно имати добар увид у параметре кардиоваскуларног система јер многи од њих могу утицати на срчани рад током физичке активности и погрешно се протумачити као срчано заглашавање. "Кардиоваскуларни дрифт" је један од феномена који доприноси смањењу срчане функције током физичке активности путем смањењеног венског прилива услед дехидратације и преусмеривања крвотока ка кожи ради терморегулације. Алтероване вредности хемоглобина, еритроцита, електролита, хематокрита и удео телесне масе такође могу допринети сличним карактеристикама што свеукупно говори о важности ових параметара за евалуацију поменуте појаве. Евидентирани су случајеви током којих је долазило до срчаног заглашавања без промене венског прилива приликом активности чак и у лежећем положају који промовише венски прилив (Dawson et al., 2003).

² $FS = \left[\frac{LVEDd - LVESd}{LVEDd} \right] \times 100$; FS- Фракционално скраћење ; LVEDd- Крајње дијастолни дијаметар леве коморе ; LVESd- Крајње систолни дијаметар леве коморе

Једна од водећих теорија настанка поменуте појаве јесте калцијум преоптерећење. До тога долази услед десензибилитета миофиламената и немогућности реапсорпције комплетног калцијума назад у саркоплазматични ретикулум. Наведена ситуација доводи до немогућности адекватне релаксације миокарда услед задржавања калцијума унутар ћелије, поред тога то такође оправдава зашто долази до краткорочне исхемије миокарда с обзиром да се коронарне артерије пуне током дијастоле. С обзиром да је до превелике концентрације калцијума дошло услед смањења афинитета тропонина на везивање калцијума, поред отежане дијастоле долази и до слабе систоле. Разлози за слабо реаговање на јоне калцијума није рН вредност или унутарћелијска концентрација неорганског фосфата из разлога што се њихове вредности враћају на нормалне скоро моментално након реперфузије. Оно што се показало као највећи разлог томе јесте нагли пораст магнезијума чак и до 3 пута са повећаним вредностима чак након 20 минута од настанка исхемије. Повећана концентрација магнезијума у односу на нормалне вредности, условљава повећане вредности калцијума за реализацију истих вредности контракционе силе.

Још један механизам који је привукао пажњу објашњавања појаве срчаног заглашвања јесте гликолитичка инхибиција глицералдехид-3-фосфат дехидрогеназе услед појачаног деловања слободних радикала. Глицералдехид-3-фосфат дехидрогеназа делује као супстрат за обнову глутатиона, у случају прекомерног стварања слободних радикала, инхибицијом гликолизе долази до сразмерног повећања и дисбаланса калцијум јона унутар ћелије (Kusuoka & Marban, 1992). Поред свих наведених могућих узрочника настанка срчаног заглашвања ова појава може бити последица одређених поремећаја типа: $\beta 1$ адренергичка дисрегулација, смањена срчана варијабилност (аутономна дисфункција), хипертрофична кардиомиопатија, дијастолна вентрикуларна интеракција³ и повећана количина слободних масних киселина које у великој количини као метаболички

³ Дијастолна вентрикуларна интеракција се односи на међусобни однос леве и десне коморе током дисајних циклуса. Код здравих људи утицај једне коморе на другу је скоро минималан. Тај утицај се огледа кроз смањење систолног притиска не више од 5mmHg из разлога што приликом удисаја долази до смањења интраторакалног притиска, већег пуњења десне коморе и померања интервентрикуларног септума ка левој комори. Због тог померања, лева комора ће компензовати ширењем у другу страну чиме се ударни волумен неће променити или ће се смањити минимално. Исти механизам се дешава током експирације само обрнуто. Оно што може да буде фатално јесте дисбаланс у овом односу који се назива Козмолов знак и карактерише га пад систолног притиска за више од 10mmHg током инспирације. Другим речима, то значи да постоји проблем у дистензибилности перикардијума, што евентуално може да указује на констриктивни перикардитис. Уколико се не лечи, секундарно може доћи до плућне хипертензије и евентуалне емболије.

супстрат срца, могу угрозити рад електронског транспортног ланца уколико физичка активност траје предуго (Scott & Warburton, 2008).

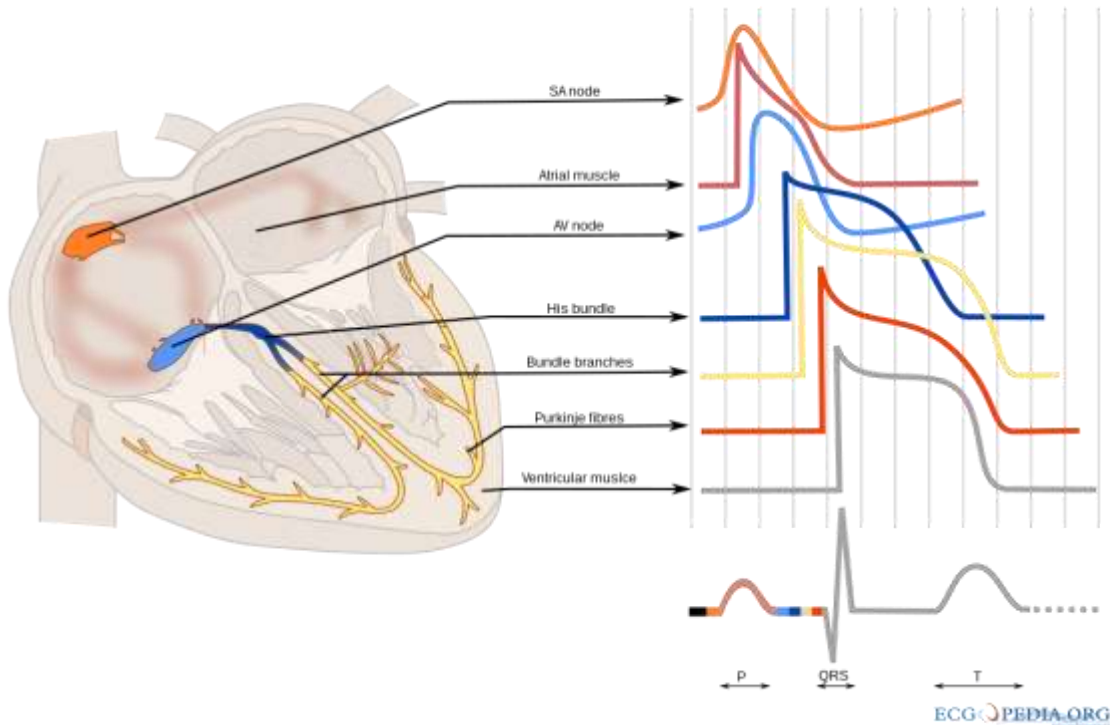
3.6. Спроводни апарат и електрична активност срца

Спроводни апарат срца подразумева срчано ткиво композирано искључиво од неконтрактилних срчаних ћелија (пејсмејкер ћелије) намењеним за генерисање и спровођење акционог потенцијала. Једна од карактеристика срца јесте ауторитмичност што подразумева способност самосталног генерисања електричних импулса који се спроводе ка оближњем ткиву. Уколико дође до денервације срца као што је случај код трансплантације, спроводни апарат самостално генерише око 100 импулса у минути. Код здраве особе је у мировању нормална вредност између 60-100 импулса у минути. Овај механизам се такође назива "интринзичка срчана фреквенција". Спроводни апарат се састоји из синоатријалног чвора (СА чвор) у којем првобитно настаје акциони потенцијал, налази се у зиду десне преткоморе заједно са азитиовентрикуларним чвором (АВ чвор) до којег се генерисани импулс спроводи. АВ чвор "задржава" примљени импулс до 0.1 секунде након чега се даље спроводи кроз хисов сноп који се налази у интервентрикуларном септуму. Хисов сноп даје свој леви и десни огранак који се спуштају ка врху срца интервентрикуларним септумом. Леви огранак се даље дели у предњи леви и задњи леви огранак. На самом врху срца се из поменутих структура разгранато шире Пуркињеова влакна ка бази срца пролазећи кроз бочне зидове обе коморе (Бошковић, 2005).

Акциони потенцијал који се генерише у СА чвору описује карактеристичан морфолошки облик на графикону који показује однос унутарћелијског наелектрисања кроз време. Тај акциони потенцијал мења свој изглед у зависности од његове локације и ткивне структуре (слика 5.1.). Оно што представља основу генерисања акционог потенцијала јесте флукуација јона. Константно смењивање концентрацијског градијента доводи до наглог уласка наталожених натријум ванћелијских катјона кроз ћелијску мембрану и до изласка калијум катјона из ћелије у ванћелијски простор. Натријум као најприсутнији ванћелијски катјон представља иницијатора деполаризације акционог потенцијала док калијум служи за његову реполаризацију. Како би се израчунао мембрански потенцијал или такозвани електрохемијски еквилибријум, користи се Нернстова једначина:

$$E_m = -61.5 \times \log \frac{\text{intracellular}[\text{ion}]}{\text{extracellular}[\text{ion}]}$$

E_m - електрохемијски еквилибријум ; intracellular- унутарћелијски ; extracellular- ванћелијски ; ion- јон



слика 5.1. Различити облици акционог потенцијала у односу на његову позицију унутар срца.
Извор: wikipedia.org

Мировни мембрански потенцијал кардиомиоцита износи -90mV . Исти тај потенцијал спроводних ћелија срца износи -60 mV . Другим речима, то значи да је унутарћелијски простор негативно наелектрисан и садржи мање позитивних јона у односу на ванћелијски простор. С обзиром да ћелија унутар себе већ има позитивне калијум јоне, њено негативно наелектрисање се приписује високим садржајем редукованих протеина. Све већим смањењем унутарћелијског наелектрисања испод мировног потенцијала се назива хиперполаризација која смањује способност деполаризације без обзира што је концентрацијски градијент ван ћелије већи, јони морају проћи кроз мембрану која садржи канале намењене за пропуштање тих јона. Ти канали се отварају у зависности од количине наелектрисања, а углавном се отварају при вредностима већим од мировног мембранског

потенцијала што доказује важност редоследа отварања одређених јонских канала како би деполаризација и акциони потенцијал свеукупно испољили нормалне карактеристике. Стање повећаног унутарћелијског наелектрисања се назива хипополаризација и фаворизује деполаризацију.

Трајање акционог потенцијала варира од 200 ms у спроводним ћелијама до 400ms у кардиомиоцитима. Акциони потенцијал кардиомиоцита (слика 5.2.) садржи фазу 0,1,2,3 и 4 које се одвијају истим редоследом. Фазу 0 карактерише унутарћелијска натријум струја (I_{Na}) која испољава нагли пораст унутрашњег наелектрисања до чак +20mV, одмах након тога наступа фаза 1 током које долази до иницијалне реполаризације и смањивања мембранског потенцијала на око 0 mV захваљујући пролазној ванћелиској калијум струји (I_{to}). Након завршетка фазе 1, наступа фаза 2 током које долази до појаве велике Л тип (дуготрајне) калцијум унутарћелијске струје (I_{CaL}) која пролонгира трајање акционог потенцијала у опсегу високих вредности наелектрисања. Паралелно са овом струјом се активирају спора ванћелијска калијум струја (I_{Ks}) и рапидна ванћелијска калијум струја (I_{Kr}) које настоје да реполаризују ћелију. Наступа фаза 3 током које претходно поменута калцијум струја губи на снази због реапсорбције калцијума и спремања за дијастолу, рапидна и спора калијум струја и даље делују како би се ћелија крајње реполаризовала до вредности пре акционог потенцијала. У фази 4, након што се постигао мировни потенцијал, одржавајућа калијум струја (I_{K1}) се активира и остаје активна све док не дође до следеће деполаризације. Улога поменуте струје је да у зависности од мировног потенцијала, пропушта калијум унутар или ван ћелије како би се мировни мембрански потенцијал одржао. Током фазе 4 је такође присутна калијум ванћелијска струја која зависи од АТП-а ($I_{K, ATR}$). $I_{K, ATR}$ струја је увек присутна током срчаног циклуса из разлога што сам АТП додатно отвара од њега зависне калијум канале који омогућавају дијастолу, инхибицијом деловања ове струје услед мутације Kir 6.2 гена долази до коронарног вазоспазма и срчане смрти (Finlay, 2014).

Када је у питању пејсмејкер акцион потенцијал (слика 5.3.), његова морфологија прави велике разлике у односу на акциони потенцијал кардиомиоцита. Састоји се из 3 фазе нумерисане редоследом 4, 0 и 3. Током фазе 4 долази до отварања ХЦН (хиперполаризацијом активирани циклично-нуклеотидни канали) канала кроз које пролази

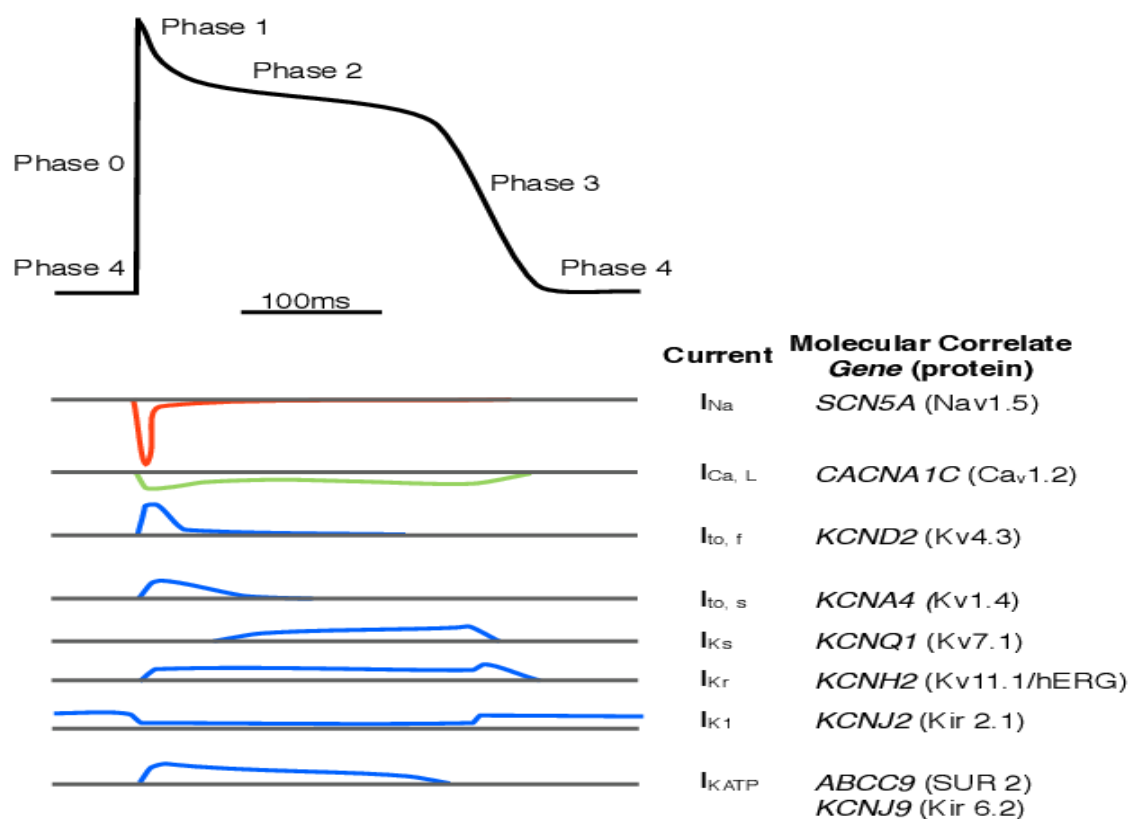
унутарћелијска I_f струја. Наведена струја се састоји од комбинације натријума и калијума и доприноси ексцитацији ћелије која се током ове фазе помера ка вредностима већег наелектрисања (од -60mV до -40mV). Томе такође доприноси и I_{NCx} струја која подразумева натријум-калцијум пумпу путем које убацује 3 јона натријума зарад избацивања 1 јона калцијума. Када наступи фаза 0, долази до отварања T тип (пролазни) калцијум канала као одговор на претходну хипополаризацију и проласка I_{CaT} струје коју прати I_{CaL} струја. У току ове фазе долази до крајње деполаризације до вредности наелектрисања изнад 0mV након чега долази до фазе 3. Кроз фазу 3 се калцијум канали деактивирају и долази до реполаризације путем калијум струје (I_K). Ацетилхолин представља битан фактор у модулацији акционог потенцијала пејсмејкер ћелија као хиперполаризујући агенс дејством на кретање калијума. Присуство АТП-а и Mg јона су битан фактор за функционисање IK, ACh струје која се заснива на везивању ацетилхолина за мускаринске рецепторе у срцу ($M2$ рецептори). Овим везивањем се покреће процес активације G инхибиторног протеинског трансмембранског домена који инхибира стварање ГТП-а и инхибира рад аденилат циклазе фаворизовањем фосфодиестеразе чиме долази до смањеног инотропног и хронотропног дејства срца. Аденозин који настаје повећаном стимулацијом аденилат циклазе такође утиче хиперполаризирајуће путем калијум канала што заправо представља одређен вид адаптације на стимулацију симпатикуса. Аденозин такође има вазодилаторни ефекат и антиаритмијско дејство са могућношћу скраћивања трајања акционог потенцијала (Irisawa, Brown & Giles, 1993). Комплетно описани акциони потенцијали са својим јонским струјама у електрофизиологији могу детаљније да се објасне кроз Омов закон који својом једначином и путем приказа кроз координатни систем (слика 5.4.) описује струју као реципрочну вредност волтаже (силе која помера јоне) и отпора против којег исти пролазе:

$$I = \frac{V}{R}$$

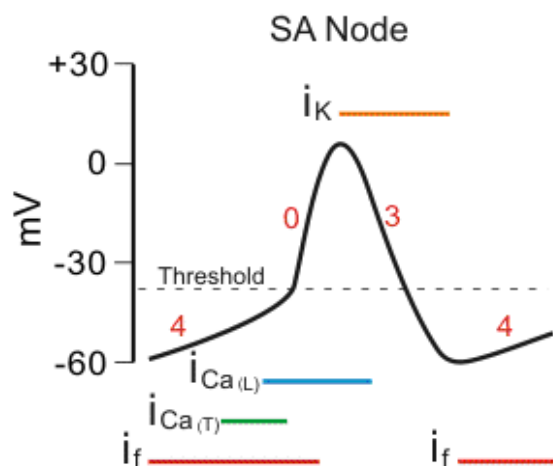
I - Струја; V - Волтажа; R - Отпор.

Битно је нагласити да сваки генерисани акциони потенцијал поседује рефракторни период који може бити апсолутан и релативан. Код пејсмејкер ћелија апсолутни рефракторни период траје јако кратко (током фазе деполаризације) након чега прелази у релативни рефракторни период који траје током дијастолне деполаризације. Пуркињеова влакна и

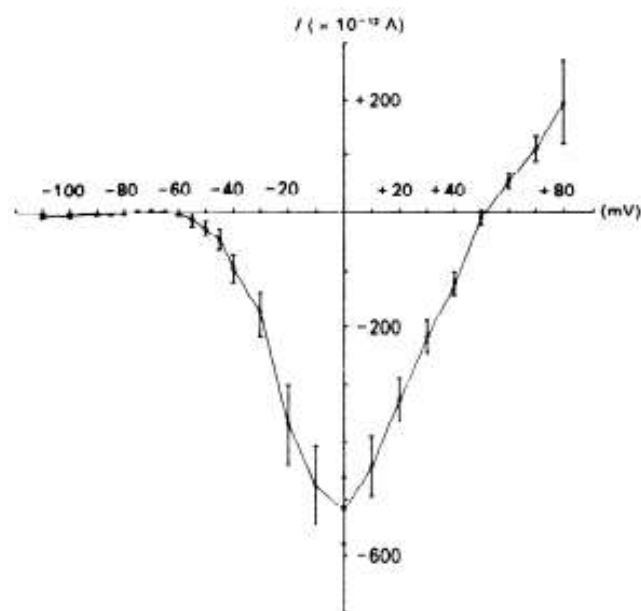
кардиомиоцити имају сличан морфолошки облик акционог потенцијала па и сличне карактеристике рефракторног периода који је апсолутан током трајања деполаризације, а релативан у оквиру реполаризационог нагиба. Приликом иницираног импулса од стране СА чвора, уколико дође до ектопичког или превременог импулса послатог ка коморама, онај први импулс је у међувремену већ спроведен до истих и инициран је акциони потенцијал који се налази у апсолутном рефракторном периоду приликом доласка превременог или ектопичког импулса (видети слику 5.1.). Овај механизам игра веома значајну улогу у заштити срца од смрттоносних вентрикуларних аритмија.



Слика 5.2. Струје и фазе током нормалног миокардијалног акционог потенцијала. Извор: Finlay, 2014. Interactions between Activation and Repolarisation in Predisposition Towards Cardiac Arrhythmia. PhD



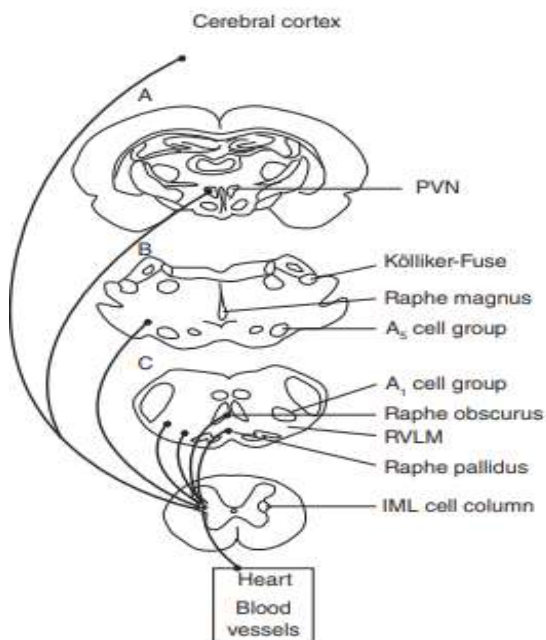
Слика 5.3. Струје и фазе током пејсмејкер акционог потенцијала.
Извор: WordPress.com



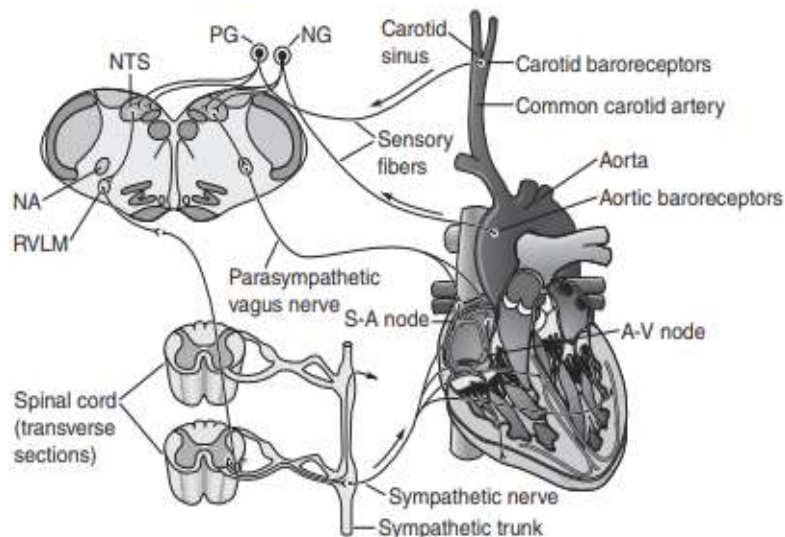
Слика 5.4. Релација протока струје и њене волутазе кроз калцијум канале "sinus venosus" ћелија код жабе. Извор: Irisawa, Brown & Giles (1993). Cardiac pacemaking in sinoatrial node. Physiological Reviews.

3.7. Аутономна контрола срчаног рада

Срчани рад је под тоничким утицајем симпатикуса и парасимпатикуса. Кардиоакцелераторни и кардионихибиторни центри су заслужни за спровођење симпатичких и парасимпатичких команди путем еферентних нервних влакна. Симпатикус инервише срчани мишић преко ростралне вентролатералне медуле (РВЛМ) у којој се налазе норадренергичка А5, А1 и Ц1 језгра (слика 6.1.). Ритмичка активност срца и генерисање симпатичког тонуса је приписана њима. Управљачки центар ових радњи се одвија у оквиру дорзалних и вентралних сегмената паравентрикуларног нуклеуса смештеног у хипоталамусу. Симпатичка нервна влакна излазе из интермедиолатералних сегмената сиве материје кичмене мождине у пределу Т1-Т4. Заједно формирају паравертебрални симпатички ганглијски ланац. Из кичмене мождине произилазе кратка преганглијска нервна влакна која синапсирају преко холинергичких никотинских рецептора типа Н са дугачким постганглијским влакнима која даље синапсирају са $\beta 1$ адренергичким рецепторима на пејсмекер ћелијама и кардиомиоцитима. Постганглијска влакна садрже везикуле испуњене искључиво норадреналином који активира поменуте

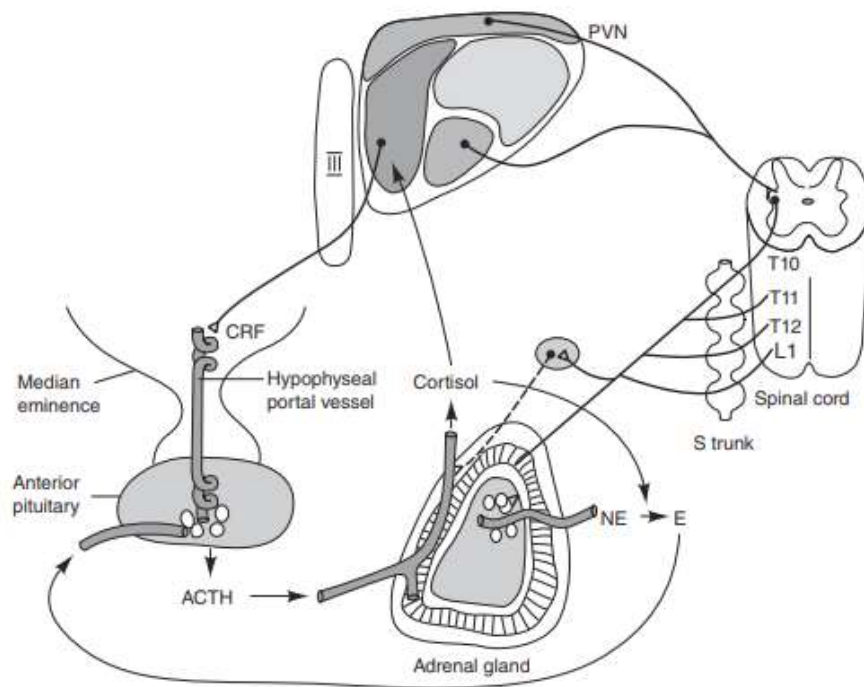


Слика 6.1. Језгра хипоталамуса и
 мозданог стабла задужена за
 регулацију симпатикуса. Извор: Borer,
 2013. Advanced Exercise Endocrinology.



Слика 6.2. Аутономна инервација срца.
 Извор: Borer, 2013. Advanced Exercise
 Endocrinology

рецепторе док преганглијска влакна садрже везикуле испуњене ацетилхолином. РВЛМ такође инхибира кардиодепресорне механизме нуклеус амбигууса и дорзалног вагалног моторног нуклеуса током симпатичке активације. Аферетни импулси генерисани од стране кардијачних Ц влакана, артеријских барорецептора, хеморецептора и плућних рецептора на истезање завршавају у нуклеус трактус солитариусу чиме се контролишу рефлексни одговори усаглашени са усинхронизованим дисањем и срчаним радом. Парасимпатикус са друге стране испољава своје ефекте на срчани рад преко вагусног нерва који полази из мозданог стабла и пружа своје дугачка преганглијска влакна која синапсирају са холинергичким никотинским Н рецепторима. Излучени ацетилхолин наставља пут кратким постганглијским влакном ка срчаном спроводом систему (СА и АВ чвор) и кардиомиоцитима, правећи са њима синапсу преко холинергичких мускаринских рецептора (M2 и M4). Нуклеус трактус солитариус служи за обраду аферентних импулса док нуклеус амбигус спроводи еферентне импулсе ка срцу (слика 6.2.); (Borer, 2013). Приликом физичке активности, услед великог присуства ацетилхолинестеразе на постсинаптичком неурону, долази до њене фасцилације и брзог уклањања дејства парасимпатикуса у року од око 2 секунде. Потпуна активација симпатикуса захтева време и до 20 секунди што указује на улогу ацетилхолинестеразе да тренутно убрза срчани рад.



Слика 6.3. Контрола симпатикуса од стране паравентрикуларног нуклеуса и позитивна повратна спрега између адреналина и аденокортикотропног хормона чији је посредник кортизол.

Извор: Borer, 2013. Advanced Exercise Endocrinology.

Механизам регулације симпатикуса делује по принципу узајамне позитивне повратне спреге (слика 6.3.). Она се базира на лучењу адреналина из сржи надбубрежне жезде чија је синтеза подстакнута од стране Аденокортикотропног хормона. Паравентрикуларни нуклеус лучи кортикотропни ослобађајући фактор који стиже до кортикотропа хипофизе путем њеног порталног система и стимулише лучење α меланоцит стимулирајућег хормона и аденокортикотропног хормона. Алфа меланоцит стимулирајући хормон поседује антиаритмијско својство и игра позитивну улогу у опоравку пулса након физичке активности (Petrovic et al., 2020). Аденокортикотропин стимулише лучење кортизола из сноповног појаса коре надбубрежне жлезде. Кортизол који је даље излучен стиже до центрипеталног адреналног крвног суда и ензимском активацијом стимулише додатну синтезу адреналина. Адреналин се преноси крвотоком до хипофизе и стимулише даље лучење аденокортикотропног хормона па самим тим и кортизола, повратна спрега се гаси када физички стрес опадне и кортизол престане са лучењем (Borer, 2013).

Минутни волумен срца у току мировања и у току физичке активност може подлећи непредвиђеним флукуацијама што последично доводи до варијације крвног притиска. За краткорочну контролу крвног притиска заслужени су барорецептори који се налазе у каротидном синусу и луку аорте. Аферентни нерви који полазе из лука аорте су вагус аферентна влакна док каротидно телашце путем Херинговог нерва синапсира са

глософарингеалним нервом. Механизам њиховог деловања се заснива на константном слању аферентних импулса ка нуклеус трактус солитариусу у складу са пулсирањем крви кроз каротидну артерију и лук аорте. Уколико дође до хипотензије, барорецептори смањују фреквенцију аферентних импулса што иницира повлачење тоничког утицаја парасимпатикуса еферентним путем и подизања срчане фреквенције и периферне вазоконстрикције. Исти механизам важи за хипертензивно стање само обрнуто. Пример свакодневне активације барорецептора јесте устајање из кревета након дугог лежања (ортостаза), услед индуковане вазодилатације и смањеног венског прилива, може доћи до несвестице (вазовагална синкопа). Претходно описани механизам одговора на хипотензивно стање може бити вештачки индуковано за процену вазовагалне синкопе методом вратне пресије или вртним ширењем. Вазовагална синкопа представља немогућност адекватног повлачења парасимпатикуса током хипотензивне стимулације барорецептора. Повећање срчане фреквенције и периферног васкуларног отпора представља кључан механизам одговора на ортостазу (Convertino, 2014; Fadel et al., 2003). Применом вратног ширења и вратне пресије одређена истраживања исказују карактеристике хемодинамичких параметара за евалуацију одговора организма на стимулацију барорецептора. Вратна пресија представља методу којом се приликом спољашњег притиска каротида одаљава од каротидног телашца које региструје хипотензивно стање. Приликом вратног ширења услед негативног спољашњег притиска, каротида врши притисак на каротидно телашце које овај пут региструје хипертензивно стање. Овом методом дошло се до закључка да што је већа стимулација барорецептора приликом вратне пресије, већа је магнитуда васкуларне симпатичке активности, самим тиме веће је повећање крвног притиска и повећава се фреквенција срца. Установљено је да ударни волумен не трпи значајне модификације током примене поменуте методе. Током вратног ширења је регистрована већа васкуларна проводљивост уз повећану артеријску комплијансу што и иде у прилог барорефлекном одговору. Битно је узети у обзир који положај се користи приликом примене вратне методе из разлога што приликом лежања долази до опсежне вазодилатације и појаве барорефлексног одговора што значи да уколико би се применио негативан притисак од -50 Torr, кардиоваскуларни одговор не би био исти као током седења или стајања (Ichinose & Nishiyasu, 2012; Ogoh et al., 2002).

Још један вид утицаја науралних механизма на свакодневан живот и срчану регулацију јесте респираторна синусна аритмија. Карактерише се убрзаним радом срца током удаха услед смањења интраторакалног притиска и самог повећаног венског прилива. Приликом издаха дешава се успоравање срчане фреквенције услед повећања интраторакалног притиска приликом чега вагусни нерв појачава своје негативно инотропно деловање (Casadei, 2001). Механизам који објашњава одговор срчаног рада у складу са инспирацијом и експирацијом јесте Бејнбрицов рефлекс. Наиме током повећања венског прилива у преткоморе услед инспирације долази до дистензије преткомора и стимулације присутних механорецептора који фасцилитирају убрзање срчане фреквенције путем повлачења парасимпатикуса. Присутност респираторне синусне аритмије је показатељ доброг здравља и годинама се губи. Ранијих деценија је такође доказано да пацијенти са присутном синусном аритмијом имају мањи проценат смртности (4,1%) у односу на оне који је немају (15,5%) (Wolf et al., 1978).

Најустаљенија метода за процену вазовагалне синкопе путем ортостазе јесте синкопа тест који се изводи ротацијом кревета из хоризонталног (180°) у вертикалан положај (60°). Испитаник је везан каишевима за кревет и приликом теста, уколико дође до појаве несвестице или пада систолног притиска испод 80mmHg може се дијагностиковати аутономна дисфункција. Разлози због којих долази до овог стања нису разјашњени у потпуности. Један од механизма којима се ова појава приписује јесте Безолд-Јарихов рефлекс. Током индуковане ортостазе долази до задржавања крви у доњим екстремитетима, смањује се венски прилив и срчани рад се убрзава. Безолд-Јарихов рефлекс наступа уколико дође до превелике активације симпатикуса и срчаног напрезања услед хиповолемије (хиперкинетичко срце). С обзиром да велика срчана фреквенција изискује и вћи коронарни крвоток, Ц немијелинизирана влакна вентрикуларних механорецептора шаљу аферентне сигнале за успоравање срчаног рада што доводи до несвестице.

Евидентирано је да приликом систематске провокације васовагалне синкопе евентуално долази до повећане осетљивости за активацију Безолд-Јариховог рефлекса који је наступио приликом администрације исопротеренола у лежећем положају што је евентуално довело до губитка свести (Shihara et al., 1995).

Вредно је напоменути истраживање (Englund, Fredrikson & Rosenqvist, 1997) које доводи у питање применљивост синкопа теста током евалуације одређених пацијената као што је то пример са пацијентима бифацикуларног блока. Утврђено је да није било разлике у учесталости појаве васовагалне синкопе током синкопа теста код пацијената са и без историје несвестице без обзира на присутно стање бифацикуларног блока (Englund, Fredrikson & Rosenqvist, 1997).

Током физичке активности долази до повећања крвног притиска. Како не би дошло до активације барорефлекса и пригушивања симпатикуса када је најпотребнији, барорецептори померају свој оперативни домен на веће вредности крвног притиска у односу на интензитет физичке активности. Претходно поменута метода вратне пресије и вратног ширења није поуздано користити при фреквенцији срца већој од 120 из разлога што долази до непропорционалног смањења интероткуцајних интервала (Fadel et al., 2003). Треба узети у обзир да у одговору срчаног рада у односу на физичку активност значајну улогу имају и мишићна тип III мијелинизирана и тип IV немијелинизирана аферентна влакна која се такође називају ергорецептори. Њихова улога повратне спреге са солитарним нуклеусом утиче на стимулацију кардиоваскуларног система за повећавање минутног волумена у складу са мишићним напрезањем, као и његове инхибиције приликом превелико интензивне физичке активности што представља и оличење њихове кардиопротективне улоге (Amann, 2012).

Поред синкопа теста постоје разни и лако изводљиви тестови за процену аутономне функције испитаника. Поред варијабилности срчаног ритма која се евалуира на тежи начин, примењују се тестови као што су: 1. 30:15 однос R-R интервала након устајања са дефинисаном неуропатијом уколико је однос мањи од 1.03; 2. Валсалва маневар који се мери односом R-R интервала након завршетка и R-R интервала у току експирације насупрот притиска од 40 mmHg у трајању од 15 секунди, нормалан однос је вредност већа од 1.10; 3. Процена респираторне синусне аритмије која се сматра абнормалном уколико је вредност промене срчане фреквенције мања од 10 откуцаја приликом 6 удисаја у минути. 4. Пад систолног притиска већим од 30mmHg након једноминутног лежања и самосталног устајања се сматра абнормалним; 5. Процена пораста дијастолног притиска приликом једноминутне максималне изометријске контакције шаке се сматра нормалним до

вредности од 15mmHg (Aggarwal et al., 2011). Позитивна дијагностика вагалне неуропатије путем ових тестова уз смањену стандарну девијацију интероткуцајних интервала фаворизује срчану електричну нестабилност која је подложна изненадној срчаној смрти. Поред наведеног, људи који пате од дијабетеса уз појаву вагалне неуропатије имају већу шансу за настанак изненадне смрти за 50% у року од 3 године (Malpas & Maling, 1990).

3.8.Хемодинамика и грађа крвних судова

Хемодинамика се односи на законе физике присутним у току кретања крви кроз затворени васкуларни систем. Оно од чега кретање крви зависи јесте разлика у притисцима унутар васкуларних простора односно, разлика између средњег артеријског притиска⁴ аорте (~100mmHg) и десне преткоморе (0-4mmHg). Уколико је разлика већа, проток крви је узајамно већи, ово објашњава и следећа формула:

$$Q = \frac{\Delta P}{R}$$

Q- Крвни проток ; ΔP - Разлика у притисцима; R- Васкуларни отпор

У складу са протоком крви кроз крвне судове, уколико је константан, брзина протицања ће зависити од периферног васкуларног отпора, односно попречног пресека крвног суда:

$$v = \frac{Q}{A}$$

v- Брзина кретања крви ; Q- Количина протока ; A- Попречни пресек крвног система

Претходно поменута формула која свеобухватно описује механизам кретања крви, може детаљно да се расчлани на параметре који мање или више доприносе количини перфузије одређеног ткива. То се изводи помоћу Поисеуилеове једначине:

$$Q = \frac{\pi(P_1 - P_2)r^4}{8nl}$$

Q-Проток крви;P1-Улазни притисак;P2-Излазни притисак; r-Пречник крвног суда; n- Вискозитет; l- Дужина крвног суда.

⁴ Средњи артеријски притисак је једнак следећој формули: $MAP = 1/3 (SBP - DBP) + DBP$. При чему је : MAP- Средњи артеријски притисак; SBP- Систолни притисак; DBP- Дијастолни притисак. Формула током напора мења реципроцитет са 1/3 на 1/2 из разлога што систола траје много краће од дијастоле током мировања, а тај однос опада приликом напора.

Према приложеној једначини уочљиво је да лумен крвног суда највише доприноси његовом отпору и протоку крви кроз посматрано ткиво. То се може и увидети кроз однос лумена крвног суда према васкуларном отпору:

$$R = \frac{8nl}{\pi r^4}$$

Уколико дође до повећања радијуса крвног суда, васкуларни отпор се драстично смањује. Битно је напоменути и узети у обзир вискозитет као зависну варијаблу хемодинамике док је дужина крвног суда са друге стране независан параметар. Вискозитет зависи од хематокрита који представља процентуални однос крвних елемената у односу на крвну плазму. Нормалне вредности су од 45-55/50-50% у корист крвне плазме. Свако повећање хематокрита изнад 50% доводи до непропорционалног повећања вискозности. Вискозност заправо представља коефицијент трења између флуида, односно крви. Уколико је вискозитет повећан, крв је инертнија што изискује веће оптерећење срца. Значајно је навести утицај Фареус-Линдквестовог ефекта који описује мање испољавање вискозности у мањим крвним судовима у односу на велике крвне судове. Разлог томе јесте ламинарно кретање крви кроз судовни систем, наиме крв је у центру крвног суда изложена најмањим отпором, стога ће се крвни елементи померити ка неконтактном простору крвног суда и оставити већи део плазме у контакту са зидом крвног суда. Насупрот ламинарном кретању крви разликује се турбулентан проток крви који је пропорционалан брзини кретања крви. Рејнолдова једначина описује турбулентно кретање крви:

$$Rn = \frac{vd\rho}{n}$$

Rn - Рејнолдов број; v - Брзина кретања крви; d - Дијаметар крвног суда; ρ - Густина ; n - Вискозност.

Турбулентно кретање није појава која олакшава рад срца. Због трансляторног кретања течности кроз крвни систем, проток крви постаје пропорционалан корену разлике притиска док је током ламинарног кретања крви проток директно пропорционалан разлици притиска. Према томе, турбулентан проток изискује веће напрезање срчаног мишића у односу на ламинарни (Smith & Fernhall, 2011).

Брзина протока крви није иста у оквиру свих сегмената васкуларног домена. Брзина је највећа у аорти, а најмања у капиларима. Капилари имају мали попречни пресек али с

бозиром да се разгранато шире из само једног смера дотока крви њихов сумативни попречни пресек износи велике размере што условљава малу брзину протока крви и могућност адекватне размене гасова и хранљивих материја. Овом механизму доприноси и миогенична ауторегулација која представља интринзичко својство артериола да се рашире или сузе у складу са проточним волуменом крви. Дистенсибилност крвних судова такође игра важну улогу у протоку крви кроз организам. Термин артеријална комплијанса који представља реципрочни однос ударног волумена и пулног притиска (разлика између систолног и дијастолног) детерминише степен дистенсибилности крвног суда. Аорта која има већу количину еластина показује својства веће дистенсибилности и та карактеристика омогућава појаву дијастолног притиска. Артериоле поседују највећу количину мишићног глатког ткива у својој средишњој зони и најмању количину еластина што омогућава највећи пад притиска при проласку крви кроз њих. Карактеристика артериола да константно егзистују стање мањег или већег степена контракције се назива лач стање. Старењем долази до смањења дистенсибилности крвних судова и до појаве артеријске крутости која поседује карактеристике повећаног крвног притиска услед рефлектованих пулсних таласа који се сумирају због веће брзине протока крви. Код нормалних крвних судова свакако долази до рефлектовања пулсних таласа на местима гранања артерија, са тим да се то рефлектовање не сумира већ са надлазећим пулсом гради минимално одстојање услед мање брзине кретања крви за разлику од "крутих артерија". Битно је прецизно бирати средства тренинга уколико полазник има повећани притисак и присутну артеријску крутост, из разлога што аеробни тренинг и тренинг са спољашњим оптерећењем дугорочно смањују крвни притисак али ипак тренинг са оптерећењем акутно повећава артеријску крутост у зависности од интензитета и ангажоване мишићне масе. Додатно повећање артеријске крутости током већ присутног стања доводи до опасности од настанка исхемије миокарда (Collier et al., 2008).

На унутрашњој страни крвних судова у оквиру интимног слоја, налази се ендотел. Ендотел је једнослојни епител који покрива унутрашњост крвних судова и служи као апарат за регулацију васкуларног тонуса, ослобађање анти и про коагулационих фактора, размене гасова и нутријената, ангиогенезе и функције имуног система. Понаша се као сензорни орган који региструје сигнале путем коефицијента трења између крви и унутрашњег зида артерије односно ендотела. Формула за дефинисање зидног трења је:

$$\tau = \frac{4nQ}{\pi r^3}$$

τ - Зидно трење ; n -Вискозност ; Q -Крвни проток; r -пречник крвног суда.

Васкуларни тонус је путем ендотела регулисан ослобађањем супстанци као што су вазодилаторни агенси: азот моноксид и простагландин, такође ослобађа и ендотелин (један од најпотентнијих вазоконстриктора). Присуство хепарин сулфата на површини ендотела омогућава да крв задржи своју флуидну карактеристику односно да се не таложи на зидовима артерија. Уколико дође до ендотелне дисфункције управо долази до губитка поменуте флуидности и настанка атеросклерозе. Ендотел је задужен за активацију прокоагулационих фактора током повреде крвног суда. Стимулацијом Веибел-Паладових телашца долази до активације вон Вилбрандовог фактора који промовише адхезију тромбоцита и коагулациону каскаду.

Током физичке активности услед повећаног зидног трења због стимулисаног протока крви, долази до синтезе азот монооксида као најпотентнијег вазодилатора ендотела. Овај механизам се назива протоком индукована вазодилатација. Азот моноксид настаје путем ензима азот моноксид синтетазе који одваја азот моноксид од L аргинин аминокиселине. Лиганд активирајући фактори ендотелног ензима за настанак азот монооксида подразумевају: ацетилхолин, брадикинин, тромбин,... Механизам њиховог дејства се одвија на нивоу протеинске киназе Ц и калцијум-калмодулин комплекса. Оксидативни стрес и слободни радикали као што је супероксид реактивни кисеоник смањују капацитет деловања азот монооксида из разлога што азот моноксид реагује са супероксид слободним радикалом и гради преоксинитрит (Smith & Fernhall, 2011). Тестови за процену протоком индуковане вазодилатације подразумевају заустављање крвотока брахијалне артерије и њеног отпуштања чиме се евидентира повећање крвотока кроз исту. За то је заслужен механизам ензима азот моноксид синтетазе и представља меру кардиоваскуларног здравља. Немогућност активације овог механизма указује на предиспозиције за настанак кардиоваскуларних болести. Утврђено је да изометријским тренингом стиска шаке од само недељу дана доводи до повећања капацитета за хиперемични одговор и повећану отпорност крвних судова на окулзију (Alomari & Welsch, 2007).

Прокоагулациони и антикоагулациони фактори играју једнако важне улоге у одржавању хемостатичке равнотеже која представља однос поменутих фактора за разлику од хемостазе која представља заустављање крварења. Током базалних услова и моровања, нормално је да у крвотоку преовладавају антикоагулациони фактори, док током оштећења ендотела долази до преовладавања прокоагулационих фактора. Коагулација представља процес зависан од низа фактора како би дошло до формирања крвног угрушка. Крвни угрушак се састоји од тромбоцита које међусобно обухвата фибрин. Хиперкоагулационо стање представља предиспозицију за зачепљење коронарних артерија и миокардијалног инфаркта док са друге стране редовном физичком активношћу долази до активације фибринолитичких фактора и смањеног ризика од артеријског зачепљења. Тромбоцити формирају угрушак кроз 3 фазе: 1. Адхезија; 2. Активација и 3. Агрегација. Фактори који доприносе овом формирању се могу поделити на екстринзичке и и интринзичке факторе који се сједињују и стварају тромбин који конвертује фибриноген у фибрин као основно средство за формирање крвног угрушка. Фибринолитички фактори који се боре против формирања крвног угрушка су ткивни плазминоген активатор и урокиназа плазминоген активатор. Поред наведених постоји и екстринзички инхибиторни фактор услед чије мањкавости долази до повећане шансе од настанка дубоке венске тромбозе. Потребно је назначити да фибринолитички фактори немају утицај на вазодилатацију и да њихова функција исказује смањене вредности код гојазних особа док код неутренираних особа са нормалним ВМІ вредностима, фибринолитички фактори нису показивали разлику у односу на утрениране (Baynard et al., 2007).

Контрола крвног притиска је од великог значаја за дугорочно здравље кардиоваскуларног система. Повишен крвни притисак у оквиру првог и прехипертензивног стадијума, често не указује на било какве симптоме док са друге стране дугорочно оптерећује рад срца што може довести до структуралних модификација срчаног мишића и његове инсуфицијенције. Крвни притисак је регулисан по формули:

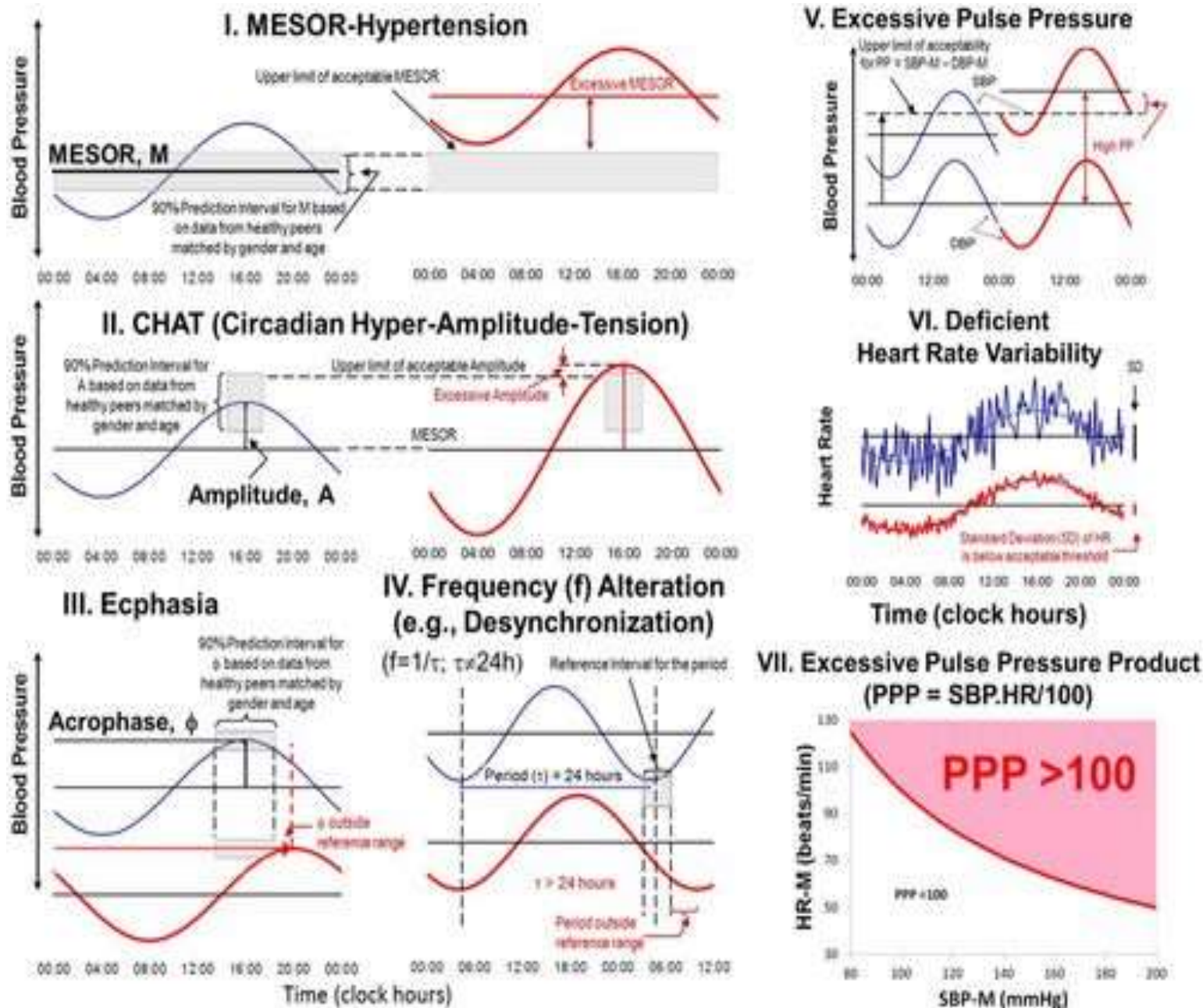
$$BP = HR \times SV \times PR$$

BP- Крвни притисак ;HR- Фреквенција срца ;SV- Ударни волумен ; PR- Периферни васкуларни отпор.

Повећање минутног волумена се приписује повећању систолног притиска, док се повећање периферног васкуларног отпора приписује већем дијастолном притиску. Један

од фактора који дугорочно утиче на компромитовано здравље кардиоваскуларног система јесте хиперхолестеролемија и инсулинска резистенција. Наиме дијастолни притисак у току мировања не корелира значајно са овим факторима, док приликом физичке активности на бицикл ергометру, повећање дијастолног притиска код особа са повишеним холестеролом и инсулинском резистенцијом износи 5 пута веће вредности у односу на здраве особе. Важност и значајност овог податка се додатно објашњава тиме да током физичке активности ударни волумен и срчана фреквенција долазе до повећања док се периферни васкуларни отпор смањује услед чега долази до минималног повећања дијастолног крвног притиска. Са великим вредностима његовог повећања током динамичких активности, може се закључити да дислипидемија и инсулинска резистенција доводе до дисрегулације ендотела. (Brett, Ritter & Chowienczyk, 2000).

Један од битних индикатора добро кардиоваскуларног здравља који је релативно занемарен јесте циркадијална осцилација у срчаној фреквенцији и крвном притиску. Одлике здравог кардиоваскуларног система између осталог исказују адекватан пад срчане фреквенције (~ 10 откуцаја) и крвног притиска (10-15%) у току касних вечерњих сати. Уколико је из било ког разлога не долази до ових механизма, срце се хронично умара и компензује патолошком хипертрофијом. Предикција срчане смртности више корелира са количином ноћног пада претходно пменутих параметара него са њиовим релативним вредностима (Carney et al., 2014). Када је реч о крвном притиску, евалуацијом његове комплетне циркадијалне осцилације односно "циркадијалне хиперамплитударне тензије", може се поуздано ослонити на добијене резултате као предикторе смртности (слика 7.). Хронична осцилација акрофазе или надир фазе циркадијалног крвног притиска изван 95% вредности од нормалних, за предвиђен узраст и пол представља повећану шансу од појаве срчаног инфаркта за 6 до 8 пута. Такође је шанса за настанак срчаног инфаркта већа за 4 пута уколико не дође до адекватног смањења крвног притиска у току ноћи током спавања. Ултрадијалне осцилације крвног притиска индуковане физичким вежбањем утичу на циркадијалну хиперамплитударну тензију тиме што доводе до физиолошке адаптације миокарда и економичног рада срчаног мишића са тиме што је показано да особе које имају проблем са претходно наведеним осцилацијама остварују боље резултате у регулисању крвног притиска вежбајући током јутарњих и поподневних часова у односу на особе које вежбају непосредно пред спавање у вечерњим сатима (Borer, 2013).



Слика 7. Приказ варијабилности васкуларних аномалија. Горњи леви угао представља MECOR који означава средњу вредност притиска током циркадијалног мерења. Средње лева слика означава циркадијалну хиперамплитударну тензију која представља осцилације крвног притиска у току 24 сата унутар или ван границе нормале. Доња лева слика представља екфазу односно акрофазу као врхунац измерених осцилаторних вредности. Десно од екфазе је слика која означава модификовано трајње промене осцилације притиска. Горњи десни угао приказује разлику између систолног и дијастолног притиска приликом чега се критичне вредности сматрају већим од 60mmHg. Средње десна слика означава разлику у варијабилности срчане фреквенције током 24 сата. Доња десна слика показује степен срчане енергетске потрошње која се рачуна као количник производа фреквенције срца и систолног притиска са бројем 100, приликом чега добијене вредности веће од 100 указују на абнормалност.

Извор: Halberg et al., 2013. Diagnosing vascular variability anomalies, not only MESOR-hypertension. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology.

4. ОДГОВОР КВС-А НА АКУТНО И СИСТЕМАТСКО ИЗЛАГАЊЕ СПОЉАШЊЕМ ОПТЕРЕЋЕЊУ

Свака физичка активност у зависности од свог карактера и технике извођења мање или више захтјева већу енергетску потрошњу. Крадиореспираторни систем је искључиво заслужан за омогућену допремљеност и одпремљеност одговарајућих метаболичких супстрата. С обзиром да је централни ограничавајући фактор физичке радне способности кардиоваскуларни систем, респираторни апарат неометано врши своју функцију и током максималних напора, осим уколико не постоји патолошка дисфункција. Једначина којом се рачуна потрошња кисеоника је следећа:

$$VO_2 = Q \times (a - v)O_2diff$$

VO₂- Потрошња кисеоника; Q- Минутни волумен срца; (a-v)O₂diff- Артериовенска кисеонична разлика.

Повећање минутног волумена се у нормалним условима дешава линеарно у складу са повећањем потрошње кисеоника, са друге стране, ударни волумен се повећава све до 50% од максималне потрошње кисеоника. Разлог томе је управо скраћени срчани циклус који поставља захтев срчаном мишићу да за краће време одпреми већу количину крви. Уколико је томе суплементиран "кардиоваскуларни дрифт" индукован продуженим трајањем активности, долази до ограниченог излаза кардиоваскуларних параметара, праћени ограниченим физичким радним капацитетом (Plowman & Smith, 2011). Компензаторно наведеој ситуацији, неурални механизми региструју биохемијске и механичке промене унутар организма и фасцилитирају адренергички покретачки систем кроз инотропно дејство норадреналина што подстиче веће истискивање крви за краће време и на рачун тога већи могући период прилива у дијастоли. Када је у питању артериовенска разлика у крви, томе је засужан капацитет организма да екстрахује кисеоник из крвних судова. Томе доприноси хематокрит који је већи услед веће присутности еритроцита и констрикторног дејства слезине. Физиолошко повећање хематокрита доприноси већем капацитету за пренос кисеоника (Stone & Liang, 1984). Поред тога утренирани појединци показују карактеристике веће митохондријалне густине (и до 40%) и веће густине капилара. Већа густина капилара значи већи капиларни попречни пресек и

самим тим спорије кретање крви што омогућава веће пролазно време за размену гасова и већи капацитет екстракције кисеоника. Минутни волумен срца у току физичке активност повећава своје вредности до 6 пута док код утренираних износи вредности и до 8 пута веће у односу на мировање. Поред наведених параметра, хомогеност перфузије активног ткива је већа код утренираних, што свеукупно доприноси ефикаснијем и већем радном капацитету код људи тренираним по типу издржљивости (Laughlin, 1999; Kalliokoski et al., 2001).

Приликом ангажовања кардиоваскуларног система током динамичке физичке активности, фреквенција срца и ударни волумен се повећавају у складу са интензитетом што условава повећавање крвног притиска. Компензаторно се крвни судови шире дејством ендотела који региструје повећан проток крви што доводи до смањења крвног притиска који на крају износи нешто веће вредности систолног и једнаке или ниже вредности дијастолног притиска у односу на мировање. Динамички режим рада мишићне контракције фасцилитује венски прилив што додатно потпомаже дејство Франк-Старлинговог закона. Пулмонални васкуларни простор такође подлеже вазодилатацији како би се одржао еквивалентан радни однос срчаних комора⁵. Статички режим мишићне контракције са друге стране доводи до компресије крвних судова и експоненцијалног повећања крвног притиска. Реализована сила која превазилази вредности веће од 40-60% од максималне вољне контракције доводи до заустављеног протока крви у истом мишићу. Последице које носе статичка напрезања могу бити фаталне уколико их изводи особа са коронарним обољењем, услед смањеног венског прилива и повећане контрактилности миокарда (Laughlin, 1999; Camm et al., 2019).

Параметар максималне потрошње кисеоника представља оличење радног капацитета и изузетно поузданог показатеља кардиореспираторне функције. Са друге стране постоје ограничења у евалуацији овог параметра поготово код пацијената са срчаном инсуфицијенцијом из разлога што је јако тешко достићи максималну потрошњу кисеоника. Уместо тога вентилаторни еквивалент угљен диоксида може бити релевантна замена за процену кардиореспираторне функције. Вредности које превазилазе број од 32.9 поуздано указују на дисфункцију дисајног или срчаног апарата (Shen et al., 2015; Camm et al., 2019).

⁵ Вазодилатација пулмоналног васкуларног простора изазива краткотрајни бронхоспазам индукован физичком активношћу како не би дошло до продора крви у алвеоле.

Опште је познато да редовна физичка активност одржава опште здравље човека и да са собом носи антиатерогеничне, антитробичке, анти-исхемичне и антиаритмичке ефекте као и да побољшава аутономну и ендотелну функцију организма (Fletcher et al., 2001). Дугорочним упражњавањем исте долази до структуралних измена срчаног мишића у виду ексцентричне или концентричне хипертрофије као адаптација на систематско излагање динамичком или статичком оптерећењу. Функционална разлика између утренираних по типу издржљивости и неутренираних је управо већа способност испољавања Франк-Старлинговог механизма кроз већи крајње дијастолни волумен и већи ударни волумен; Економичнија енергетска потрошња срчаног мишића која је једнака производу систолног притиска и срчане фреквенције и ефикаснији срчани рад при мањем адренергичком стимулусу (Ahmad & Dubiel 1990). Тренинг снаге са друге стране изазива сличне функционалне адаптације и разлике у односу на нетрениране, док је међусона разлика између утренираних (по типу снаге и издржљивости) нешто другачија у функционалном и морфолошком смислу. Морфолошка срчана адаптација у физиолошким границама на било који тип спољашњег оптерећења захтева дугорочно и систематско излагање спортском напору (Camargo et al., 2007).

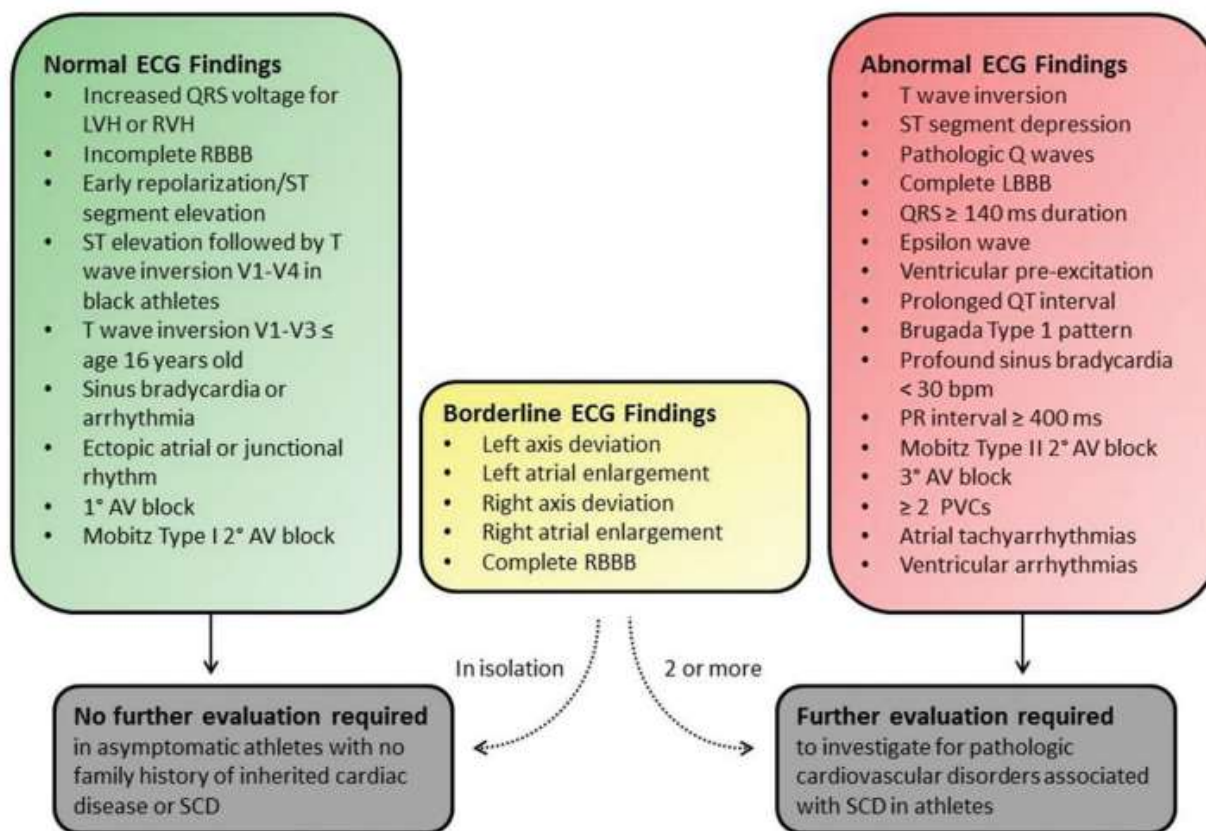
Поред наведеног профилактичког ефекта редовне физичке активности, прекомерна физичка активност може индуковати хипертрофичну кардиомиопатију која доводи до срчане инфуфинцијенције, стресом изазвано повећано лучење срчаних ензима и већу шансу за настанак смртоносних и несмртоносних аритмија (Lavie et al., 2015). Процењује се да обим трчања већи од ~50 километара недељно може на дугорочном плану донети више штете него користи када је у питању појава кардиоваскуларних обољења. Апсолутне индикације за престанак физичке активности су: 1.Пекторална ангина другог или већег нивоа на скали од 4 нивоа; 2.Елевација ST сегмента 1mm након 80 ms од J тачке у одводима без Q таласа, осим одвода V1 или aVR (уколико је J тачка издигнута током мировања и прогресивно долази до спуштања током активности онда се померај ST сегмента посматра у односу на P-Q сегмент, уколико су присутни депресија и елевација ST сегмента, онда се ради о вишесудовном коронарном обољењу); 3.Пад систолног притиска без обзира на повећање оптерећења уз индикацију исхемије; 4. Осећај вртоглавице, несвестица и атаксија; 5. Показатељи слабе перфузије (цијаноза или бледило).

Релативне индикације за престанак активности су: 1. Депресија ST сегмента по хоризонтали или надоле до 2mm или померање аксиса; 2. Пад систолног притиска без обзира на повећање оптерећења без индикација на исхемију; 3. Бол у грудима; 4. Губитак даха, грчеви у ногама и клаудикација; 5. Превелико повећање систолног крвног притиска изнад 200mmHg; 6. Појава несмртоносних аритмија (брадиаритмије, мултифокалне ектопичке аритмије, вентрикуларни триплети, суправентрикуларна тахикардија,...) (Fletcher et al., 2001).

Изненадна срчана смрт се углавном појављује без симптома у 55-80% случајева у опсегу од оквирно једног случаја на 200.000 спортиста⁶ (Siraiy & Trobes, 2019). Са друге стране постоје извори који наводе њену фреквентнију појаву у опсегу од једног случаја на чак 40.000-80.000 (Meagan et al., 2016). Интензивна физичка активност може бити узрочник настанка ИСС услед испољавања латентних срчаних мана. Код особа млађих од 35 година, узрочник је најчешће хипертрофична кардиомиопатија или конгенитална коронарна аномалија, док је код старијих особа у најчешће у питању обољење коронарних судова (Мазих и сар., 2011). Неке од нестандартних срчаних манифестација могу указивати на евентуално обољење или предиспонираност на исто. То су појава превремених вентрикуларних деполаризација чија учесталост током активности указује на дугорочно повећан ризик од ИСС. Старење поготово од краја четврте и почетком пете деценије живота па надаље изазива повећане шансе од коронарних болести које су дефинисане као стеноза од 50% у једном од коронарних судова. Повећан степен конверзије спорих скелетних мишићних влакана (тип I) у брза мишићна влакна (тип IIb) може бити указатељ на срчану инсуфицијенцију што је упоредно пропраћено смањењем аеробне моћи (Lavie et al., 2015; Fletcher et al., 2001).

Редовни систематски кардиолошки преглед представља кључно средство у борби против ИСС и првенствено зависи од стандарда постављеним од стране интернационалног концензуса за интерпретацију ЕКГ-а (слика 8.) (Drezner et al., 2017).

⁶ Спортистом се дефинише сваки појединац који учествује у тимским или индивидуалним такмичарским активностима за које се редовно физички припрема. Када је у питању квантификација учесталости изненадне срчане смрти током физичке активности код младих, проблем се јавља када се постави питање, да ли појединац испуњава критеријум за класификацију спортисте рекреативца.



Слика 8. Интернационални стандард интерпретације ЕКГ-а код спортиста. AV- атриовентрикуларно; LBBB- блокада левог Хисовог огранка; LVH- хипертрофија леве коморе; PVC- превремена вентрикуларна контракција; RBBB- блокада десног Хисовог огранка; RVH- хипертрофија десне коморе; SCD- изненадна срчана смрт. Извор: Drezner et al., 2017. International criteria for electrocardiographic interpretation in athletes: Consensus statement. British Journal of Sports Medicine

Када је реч о конгениталним обољењима срчаног мишића која се најчешће испољава код особа до 35 година, поред хипертрофичне кардиомиопатије, проналазе се коронарне аномалије типа: 1. Излазак леве или десне коронарне артерије из супротног Валсалвиног синуса; 2. Излазак коронарних артерија под превише оштрим углом; 3. Остијална стеноза; 4. Интрамиокардијални коронарни курс. Листа се наставља са примерима аортне стенозе, аортне руптуре као последице Марфановог синдрома, митрални пролапс, аритмогена кардиомиопатија, миокардитис и аритмије настале услед каналопатија као што је продужени Q-T синдром (Torsades de pointes), или услед појаве реуласка спроведеног

срчаног импулса као што је то код WPW синдрома. Скоро свака структурална аномалија срчано-судовног система евентуално ескалира до електричне нестабилности срчаног мишића која изазива изненадну срчану смрт кроз појаву вентрикуларних аритмија. Велики иницијатор њиховог настанка је упарво интензивна физичка активност која може довести до исхемије, фиброзе и атрофије миокарда путем волуминозног преоптерећења увећаних срчаних шупљина. Са друге стране обољење коронарних артерија код старијих људи углавном испољава своје карактеристике кроз ерозију већ претходно оформљеног плака која изазива поновно нагомилавање тромбоцита са појачаном окулзијом крвног суда. Повећана концентрација катехоламина током физичке активности услед претходно наведене ситуације повећава агрегацију тромбоцита кроз деловање на њихове α_2 рецепторе. Поред наведеног, механички фактори као што је већа енергетска потрошња миокарда, краће трајање дијаболе, рад у хладним условима статичког карактера (чишћење снега) или нагло заустављање физичке активности могу допринети исхемији миокарда и настанку инфаркта и малигних аритмија срца (Мазих и сар., 2011; Thompson et al., 2007). Као што је претходно наведено, максимална потрошња кисеоника је показатељ кардиореспираторне функције. Немогућност достизања релативне потрошње од 18 ml/kg/min указује на компромитовану функцију кардиореспираторног апарата. Редовно упражњавање физичке активности у опсегу који подразумева интензитет од 40-60% од максималне потрошње кисеоника се показало као домен њевог безбедног упражњавања за особе којима је физичка активност одобрена у складу са срчаном дијагнозом. Такође се показало да високо интензивни интервални тренинг није нужно супериорнији у односу на континуирани тип тренинга са циљем развоја кардиореспираторног фитнеса. Оно што је битно нагласити јесте да се ИСС јавља у знатно мањој мери уколико се код особа спроводи континуирани ЕКГ мониторинг (Fletcher et al., 2001; Lavie et al., 2015). Уз потребу дотане превенције ИСС кроз унапређену технологију телеметријског ЕКГ мониторинга, потребно је прецизирати и дефинисати конкретне смернице и упутства за бављење спортом код особа са кардиоваскуларним обољењем, а да притом од физичке активности могу имати користи. Суштина је назначити компоненте оптерећења у складу са полом, узрастом и утврђеним стањем, а да притом што је и најбитније, спроведена активности има позитивно дејство на унапређење кардиореспираторне функције (Harwood et al., 2021).

5. ЕЛЕКТРОФИЗИОЛОШКЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ ИЗНЕНАДНЕ СРЧАНЕ СМРТИ

Настанак изненадне срчане смрти, као феномен престанка срчаног рада у периоду до сат времена након настанка одређених симптома, јесте последица поремећене електричне активности срчаног мишића. Ретки су примери где она наступа услед механичких последица приликом којих је електрична активност нормално функционисала (нпр. Марфанов синдром). Најчешћи узрочник алтероване електричне активности јесте структурална измењеност срца (исхемија миокарда, хипертрофична кардиомиопатија; коронарне аномалије, срчана дисплазија, миокардитис, аортна стеноза и регургитација, митрални пролапс, аритмогена кардиомиопатија,...), док поред наведених постоје узрочници генетских мутација, каналопатија и других идиопатских поремећаја (Бругада синдром; дугачки и кратки Q-T синдром, WPW синдром, катехоламинергичка полиморфна вентрикуларна тахикардија, срчани блокови, бифацикуларни блок, Адамс-Стоук синдром, рана реполаризација,...). Електрична нестабилност миокарда се манифестује кроз брадиаритмије (< 60 откуцаја у минути) или тахиаритмије (> 100 откуцаја у минути). Тахиаритмије су најчешћи узрочници изненадне срчане смрти и могу се поделити на: 1. Абнормалну аутомативност која представља стање повећане пермеабилности на екстрацелуларне јоне срчаних ћелија које последично проузрокују ектопичке деполаризације ван СА чвора; 2. Тригерована активност која испољава својства раних и одложених афтердеполаризација које настају услед пропуштања позитивних јона током релативног рефракторног периода у оквиру самог акционог потенцијала; 3. Реулазак који представља спровођење нервних импулса у круг кроз спроводни систем и ткиво миокарда као што је то код WPW синдрома и атриовентрикуларне нодалне реулазне тахикардије (АВНРТ). Вентрикуларна тахикардија и вентрикуларна фибрилација као облици тахиаритмија су до скоро сматрани као најчесталији механизми настанка ИСС. Насупрот овом податку, установљено је да су на првом месту асистола, након тога безпулсна електрична активност и затим претходно поменуте аритмије. Патофизиолошки механизам настанка тахиаритмија се своди на приушност иницијативе и подложног ткива (хипертрофија миокарда или срчани ожиљак). Оно што до данас представља најчешћу и

најподложнију иницијативу јесте акутна исхемија миокарда која је иницијатор смртоносних тахиаритмија чак у 80% случајева.

Код преживелих појединаца ИСС која није коронарног порекла, прогнозирају се велике шансе за дуг живот уколико је опоравак адекватан. Када је у питању безпулсна електрична активност, њена примарна форма јесте очуваана електрична активност миокарда уз одсуство његовог механичког рада. Секундарна форма је индукована обструкцијом срца и венског прилива услед срчане тампонаде или прекомерног напрезања (Hutchinson et al., 2018).

Одређени појединци могу носити предиспозиције за настанак леталних аритмија током читаве адолесценције без симптома који се изненада појављују са карактеристикама ране реполаризације и евентуалне вентрикуларне фибрилације. Људи који су подложни вентрикуларним аритмијама могу да их задобију кроз чак само једну или две екстрасистоле које служе као покретач целог процеса. Механизам који лежи иза свега тога јесте интеракција брзине спровођења акционог потенцијала са његовим трајањем. Проблем настаје оног тренутка када дође до функционалне блокаде његовог спровођења услед спајања чела (шиљак, фаза 0) акционог потенцијала са репом претходног што се назива "ломљење таласа". Последица је настанак хаотичног реуласка који доводи до вентрикуларне фибрилације. Појава реулазних аритмија се може појавити у облику спиралних ротора, фигура од 8 реулазака, или водећих као и функционалних кружних реулазака (Finlay, 2014). Пример настанка водећих кружних реулазака јесте WPW синдром и АВНРТ. Њихова карактеристика јесте појава у оквиру функционалног анатомског ткива док код осталих реулазних аритмија, акциони потенцијал наилази на хетерогено ткиво ниске проводљивости типа миокардијални ожиљак, што узрокује његово задржавње на том месту услед чега надолазећи талас ексцитације са претходним дословно улази у коло. Уколико дође до сударања неког од наредних импулса са челом реулазног таласа, долази до анулирања импулса и немогућности настанка аритмије. Уколико се то не деси и реулазак персистира са надолазећим импулсима који се континуирано убацују у коло, долази до појаве леталних аритмија и потребе за дефибрилацијом.

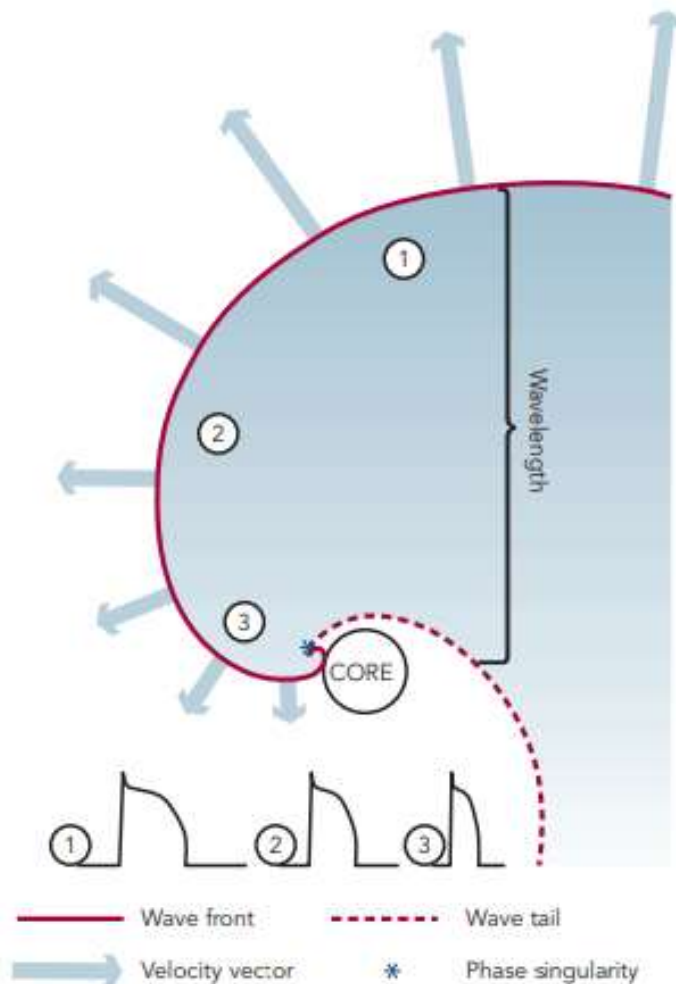
Нека од појава и модификација наведеног стања подразумева настанак ротора (слика 9.1.) који је окарактерисан закривљењем деполяризационог таласа у оквиру којег се чело и реп

таласа састају око фокалне тачке која се назива фазна сингуларност. Највеће закривљење и најспорија дисперзија деполаризације се управо налази најближе овој тачки због тога што она представља скоро па неексцитабилно ткиво. Разлика између ротора и кружног реуласка јесте у томе што водећи кружни реулазак мора остати фиксиран у месту због тога што зависи од узастопне ексцитације унутрашњег ткива које је константно рефракторно. Са друге стране, ротор мења своју морфологију и одрживост у зависности од раздаљине ексцитационог таласа од фазне сингуларности. Својство ротора описује и градијент проводљивости од центра ка периферији. Услед тог својства, може се десити да ротор наиђе на структуралну препреку или функционалну хетерогеност. Последица тога је савијање самог спиралног таласа или чак његово пуцање и стварање два мања таласа процесом који се назива преламање вортекса. Комплетан наведени процес може бити индукован простом екстрасистолом која успе да задеси ткиво у самом процесу треће фазе акционог потенцијала, након чега настаје спирални талас деполаризације који обгрљује сада већ рефракторно ткиво. Када су у питању водећи и функционални кружни реуласци (слика 9.2.) потребно је дефинисати њихову путању кретања у складу са њиховом дужином таласа који је једнак производу брзине провођења импулса и ткивног рефракторног периода. Уколико је обим кружног реуласка једнак дужини таласа који кроз њега пролази, у питању је водећи кружни реулазак који не поседује ексцитабилни простор. То представља најмањи одржавајући реулазак с обзиром да мањи обим кружнице у односу на дужину таласа не може бити одржив (Waks & Josephson, 2014).

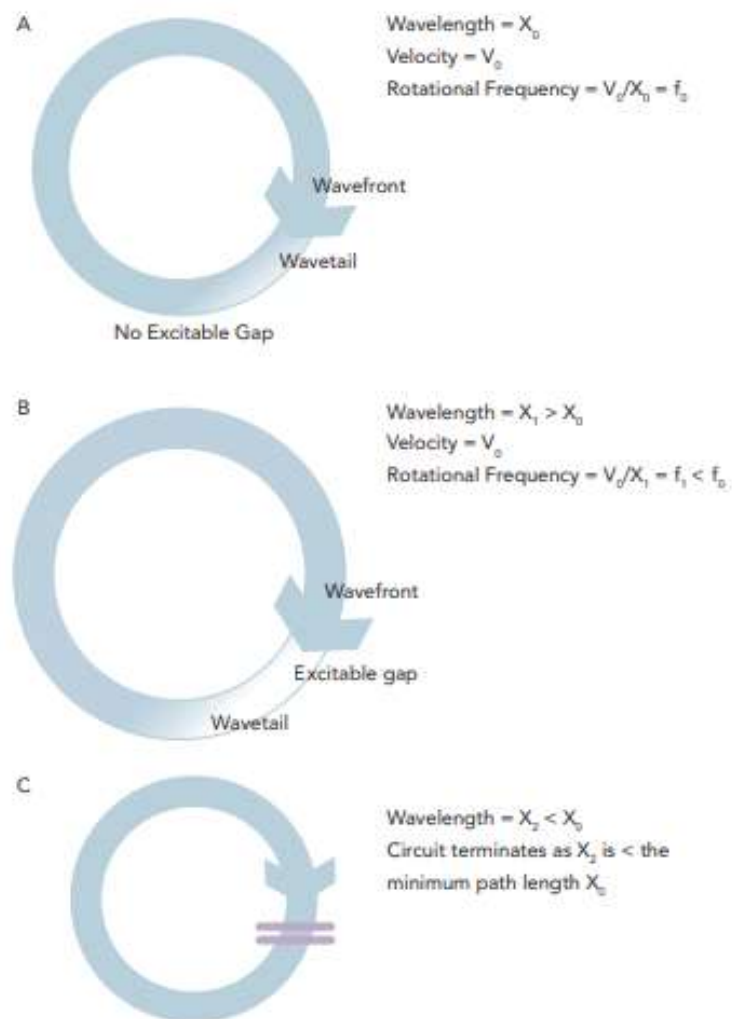
До данас није прецизно дефинисан механизам одржавања аритмија. Хипотезе које их објашњавају наводе механизам матичног ротора који представља покретачку иницијативу за настанак свих осталих таласних ломљења, док друга хипотеза описује теорију вишеструких таласа која описује хаотично смењивање таласног ломљења на више различитих места.

Кључна ставка коју треба напоменути као фундамент претходно наведених механизма за настанак леталних аритмија јесте однос акционог потенцијала са срчаном фреквенцијом. Наиме морфологија акционог потенцијала зависи од јонског околног милеа, аутономне регулације и срчане фреквенције. Механизам путем којег се срчане ћелије адаптирају на срчану фреквенцију се назива реституција (слика 9.3.). Реституција се испољава у складу са

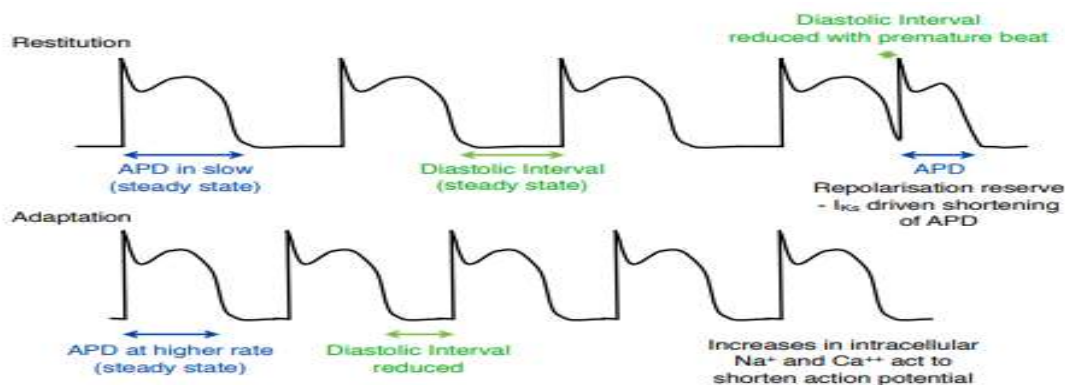
трајањем дијастоле тако што приликом мировања и самим тим, дужег дијастолног интервала, IKs струја скоро па уопште не доприноси реполаризацији. Приликом кратког дијастолног интервала ова струја је максимално фасцилирана и тиме доводи до скраћивања акционог потенцијала. Поменути механизам је изузетно битан из разлога што његово испољавање високо корелира са прогнозом од настанка леталних аритмија. Реституциони нагиб акционог потенцијала >1 указује на нестабилан стимулациони одговор срца док са друге стране смањење нагиба сузбија могућност настанка аритмија. Поред наведене реституције, брзина проводљивости предстаља битан показатељ предиспозиције за њихов настанак. Смањење проводљивости електричних импулса услед пролапса натријум канала и смањења концентрације Sx43(конексин43) протеина доводи до смањене брзине провођења, дужег трајања електричне активности и последичног настанка смртоносних аритмија уколико дође до убрзаног срчаног рада. Груписани евалутивни фактори за процену ризика од настанка ИСС су смањена ејакциона фракција (као последица срчане фиброзе, ожиљака и спроводних блокова, смањена могућност утилизације калцијум јона и деградација синцијума и срчаног мишића) и ометана брзина спровођења електричних импулса кроз спровони апарат срца (Finlay, 2014). Аутономна регулација срчаног рада латентно представља меру срчане заштите од смртоносних аритмија кроз симпатички/парасимпатички однос који уколико фаворизује симпатичку предоминантност указује и на повећану шансу од изненадне срчане смрти. Установљено је да у току ноћи за време спавња када парасимпатикус доминира, шанса за настанак вентрикуларне фибрилације драстично опада. Приликом стимулације симпатикуса у оквиру примене R/T пулсативне методе која подразумева 3 узастопно спроведена импулса тик након рефракторног периода акционог потенцијача значајно повећава шансу за настанак вентрикуларне фибрилације у односу на примену исте методе без стимулације симпатикуса (Bleich et al., 1976). Наведени текст говори у прилог појаве ИСС код спортиста који су предиспонирани за настанак срчаних аритмија током физичке активности у оквиру које симпатикус долази до изражаја и самим тим представља директног посредника за њихов настанак.



Слика 9.1. Спирални ротор; бројеви од 1 до 3 представљају градијент трајања акционог потенцијала. Извор: Waks & Josphehson.2014. Mechanisms of Atrial Fibrillation – Reentry, Rotors and Reality.



Слика 9.2. А) Водећи кружни реулазак без ексцитабилног простора са фреквенцијом ротације назначеном као f_0 ; В) Функционални кружни реулазак који поседује ексцитабилни простор и ротациону фреквенцију назначену као f_1 ; С) Кружни реулазак који је функционално неодржив. Извор: Waks & Josphehson.2014. Mechanisms of Atrial Fibrillation – Reentry, Rotors and Reality.



Слика 9.3. Приказ реституције (горе) и адаптације (доле) акционог потенцијала у складу са дијастолним интервалом и јонским концентрацијама. Извор: Finlay, 2014. Interactions between Activation and Repolarisation in Predisposition Towards Cardiac Arrhythmia. PhD

Тахикардије су као што је наведено један од најчешћих изазивача ИСС, њиховим посредством долази и до евентуалне асистоле која је крајње водећи узрок ИСС. Евентуалне електрофизиолошке малфункције доводе директно или посредством вентрикуларне тахикардије до вентрикуларне фибрилације. Кључна ствар у сусрету са овим аритмијама које наизглед делују слично јесте утврђивање узрока и порекла њиховог настанка. Синдром продуженог Q-T интервала је један од узрочника леталних аритмија који је дијагностикован уколико траје дуже од 500ms услед слабе реполаризационе функције срца што доводи до таложења калцијум јона и стварања раних афтердеполаризација које активирају вентрикуларну тахикардију која се назива "Torsade de Pointes". На ЕКГ налазу показује синусоидну морфологију узастопно издеформисаних QRS комплекса и настаје у зависности од тахикардије (симптоми абнормалних Т таласа због адаптације на убрзан рад срца) или паузе услед декцелерације срца (симптоми показују кратак-дуг-кратак откуцајни интервал као одговор на екстрасистолу након чега настаје пауза од 400-600ms која претходи аритмији). Уколико је последњи откуцајни интервал мањи од 400ms пре настанка аритмије, ради се о вентрикуларној тахикардији, без обзира на продужени Q-T интервал и назива се псеудо-Torsade de Pointes (Viskin et al., 2021). Уколико се ради о вентрикуларној тахикардији која не показује карактеристике продуженог Q-T интервала, њени узрочници могу бити: 1. Бругада синдром који се јавља у току мировања или спавања, а испољава се кроз блок десног хисовог огранка и упорну ST елевацију са евентуалном ескалацијом до ИСС кроз појаву аритмије; 2. Скраћени QT интервал који насупрот продуженог поседује пренаглашену реполаризациону функцију која последично скраћује трајање акционог потенцијала и његовог рефракторног периода што доводи до повећане шансе за настанак леталних аритмија; 3. Идиопатска вентрикуларна фибрилација и рана реполаризација која наступа након ултракратког интероткуцајног интервала (~300 ms). Уколико је присутна рана реполаризација (J таласни синдром), шанса за настанак вентрикуларне фибрилације и срчане смрти се знатно повећава. Установљено је да је настанак идиопатске вентрикуларне фибрилације узроковано на нивоу Пуркињеових влакана и околног срчаног ткива услед веће проводљивости Ito струје која доводи до скраћења акционог потенцијала у Пуркињеовим влаканима у односу на околно ткиво и настанак ултракратког интероткуцајног интервала након којег наступа фибрилација. Уколико се повећана пропустљивост Ito струје упари са

дисфункцијом проводљивости калијум струја, настаје пролонгација акционог потенцијала и QT сегмента што узрокује настанак аритмија (Choi et al., 2018). Ишемија миокарда услед коронарног вазоспазма у највећем броју случајева доводи до насталих тахиаритмија и заснива се на поремећају калијум и калцијум хомеостазе, хипоксије и ацидозе срчаног ткива које такође доводи до смањене проводљивости срчаних импулса. Елевација ST сегмента је главна карактеристика ишемије миокарда. Током физичке активности, наследно обољење као што је катехоламинергична полиморфна вентрикуларна тахикардија може индуковати смртоносне тахиаритмије због неправилног функционисања ријанодинских рецептора и саркоплазматичног ретикулума који услед адренеричког стимулуса не може адекватно повећати концентрацију калцијум јона, што доводи до одложених деполаризација и евентуалних аритмија (Viskin et al., 2021). Срчани блокови као што су Мобитз 2 (изненадни изостанак QRS комплекса) и атриовентрикуларни блок трећег степена (независан рад комора и преткомора услед комплетног блока електричног импулса ка коморама) могу изазвати леталне исходе кроз поменуте тахиаритмије. Поред наведених постоје: бифасцикуларни блок који подразумева блокаду електричних импулса десног Хисовог огранка и једног од левих, затим комплетан блок левог Хисовог огранка и предњи и задњи хемиблокови⁷ могу допринети настанку ИСС кроз поменуте аритмије.

⁷ Хемиблокови бредстављају блок спровођења сигнала ка предњој или задњој грани левог Хисовог снопа услед редукованог протока крви кроз коронарне артерије. Самим тим постоје предњи и задњи хемиблок. Атриовентрикуларни чвор и почетни део хисовог снопа је крвно снабдевен од стране десне коронарне артерије, а десна грана Хисовог снопца и предњи огранак леве бивају снабедвани од предње силазне коронарне артерије. Задња лева грана Хисовог снопа је уједно васкуларизована од циркумферентне леве и десне коронарне артерије.

6. ЕТИОЛОГИЈА УЗРОЧНИКА ИЗНЕНАДНЕ СРЧАНЕ СМРТИ

6.1. Узрочници заступљени код популације млађе од 35 година

Хипертрофична кардиомиопатија је водећи узрочник изненадне срчане смрти код младих особа. Карактерише се увећањем срчаног мишића изван физиолошких граница што подразумева дебљину зидова леве срчане коморе већу од 13mm и увећану масу леве коморе од преко 350 грама. Уколико не дође до пропорционалне дилатације срчаних шупљина у складу са задебљањем зидова, може доћи до обструкције протока крви кроз одводне трактове и настанка срчане инсуфицијенције (Мазих и сар., 2011). ЕКГ налаз може показати назнаке хипертрофичне кардиомиопатије кроз евалуацију Соколов-Лионовог индекса ($V_1S + V_5-R \geq 35mm$). Ипак ехокардиографија представља златан стандард за евалуацију и процену срчаних димензија у односу на срчану функцију. Постоје случајеви у којима спортисти поседују физиолошко задебљање леве коморе и до 16mm уз адекватно повећање унутрашње шупљине са очуваном дијастолном функцијом и ејакционом фракцијом. Ехокардиографском методом се могу утврдити евентуалне ране назнаке за настанак срчане инсуфицијенције индуковане хипертрофијом миокарда кроз процену глобалног лонгитудиналног стрјена леве коморе што је представљено променом дужине леве коморе у односу на референтну дужину (крајњу дијастолу). Нормалне вредности су око -20% што говори у прилог дужинског скраћења коморе. Лонгитудинални стрејн преткомора измерен на крају резвоарне фазе износи најмање вредности код срчане инсуфицијенције са смањеном ејакционом фракцијом услед дилататирание хипертрофије, што се објашњава кроз најмању могућност промене димензија преткомора. У односу на претходни пример, срчана инсуфицијенција са одржаном ејакционом фракцијом настала услед патолошке концентричне хипертрофије показује веће вредности преткоморног лонгитудиналног стрејна, али свакако мање у односу на нормалне вредности. Ипак, толеранција на физичко оптерећење је управно најмања код људи са срчаном инсуфинцијенцијом уз одржану ејакциону фракцију услед превеликог напрезања срчаног мишића (Fagard, 2003; Sengupta et al., 2022).

Урођене коронарне аномалије по учесталости заузимају друго место на листи узрочника ИСС. Урођене аномалије могу бити бенигне уколико десна или лева коронарна артерија излазе из супротног Валсалва синуса заузимајући ретро-аортични, препулмонални или септални курс приликом чега не долази до њихове компресије. Малигдне ситуације се наводе као интраартеријални курс приликом чега једна од артерија пролази између аорте и плућне артерије под оштрим углом, уколико дође до дилатације крвних судова, долази до компресије и исхемије миокарда (Мазих и сар., 2011). Интрамурални сегмент коронарних артерија подразумева инвагинацију коронарне артерије кроз зид аорте приликом чега долази у близак контакт са медијалном туником. Овај вид коронарне аномалије највише доприноси изненадној срчаној смрти узрокованој њиховим присуством (Agarwal et al., 2017). Сличан механизам подразумева интрамиокардијални курс у оквиру којег епикардијалне коронарне артерије праве инвагинације кроз миокард срца. Овакво стање може бити опасно али далеко мање у односу на претходно наведена. Показано је да код наведених аномалија, 50% спортиста поседује симптоме синкопе током физичког рада у недељама пред настанак ИСС (Tsang & Link, 2021).

Аритмогена кардиомиопатија је обољење десног или левог срца услед фибромасне измене миокардијалног ткива. Настаје генетским поремећајем услед чега долази до губитка мишићног ткива и настанка фибромасних ожиљака. Уколико се не лечи, доводи до срчане смрти услед смртоносних аритмија (Мазих и сар., 2011). Углавном се јавља код десне коморе и клинички је дијагностикована деполаризационим и реполаризационим аномалијама и абнормалним зидним покретима коморе. Присутност овог обољења може бити неуочена на ехокардиографу током спортског лекарског прегледа уколико не дође до инфилтрације субендокардијалног простора. ЕКГ такође може показати карактеристике које не захтевају даљу евалуацију. Према евидентираним смртним случајевима младих спортиста услед овог обољења, на лекарском прегледу није било релевантних показатеља за било какву предиспозицију од ИСС осим присутности од неколико превремених вентрикуларних контракција. Њихово искључење је оправдано нормалном ехокардиографијом (Zorzi et al., 2022). Поменута ситуација налаже да је потребно укључити детаљну евалуацију сваког појединца који испољава једну или више превремених вентрикуларних контракција, укључујући и породичну историју. У овако

латентним случајевима, магнетна резонанца је једино средство које је могло прецизно оцити обоне (Volpato et al., 2021).

Поред наведених најчешћих узрочника ИСС код младих спортиста, наводе се и примери као што су: **Марфанов синдром** који настаје пуцањем аорте услед генетске предиспозиције на смањену количину њеног везивног ткива; **Миокардитис** који представља запаљење срчаног мишића услед вирусне инфекције или аутоимуне болести; **Пролапс митралних валвула** који води ка митралној регургитацији; **Митрална стеноза**; **Аортна регургитација и стеноза**; **Обоне коронарних судова** и **Саркоидоза** која се карактерише формацијом фокалних гранулома насталих од стране имуног система на одређеним подручјима срца (Мазих и сар., 2011).

6.2. Узрочници заступљени код популације старије од 35 година

Код старијих спортиста, рекреативаца и седентерних појединаца, обоне коронарних артерија представља најчешћи узрок настанка срчане смрти (Илић & Мазих, 2008). Облици у којима се ово болоње појављује се наводе као: 1. Стабилна ангина која се дефинише као бол у грудима током стреса, хладноће или физичке активности и не траје дуже од 20 минута. На ЕКГ-у се може видети кроз депресију S-T сегмента; 2. Вазоспастична ангина представља изненадни коронарни вазоспазам који чешће наступа током мировања у односу на физичку активности и траје између 15 и 30 минута. Разлози за настанак могу бити аутономна дисфункција, ендотелна дисфункција, мањак магнезијума, оксидативни стрес,... На ЕКГ-у се испољава кроз елевацију S-T сегмента; 3. Акутни коронарни синдром који је окарактерисан кроз изненадни бол у грудима услед парцијалне или комплетне окулзије коронарне артерије настале због ерозије наталоженог плака или крвног угрушка. Јавља се у облику нестабилне ангине и срчаног инфаркта са или без S-T елевације. Уколико дође до смањеног протока кроз неки део срчаног ткива испод 25%, долази до некрозе и дисфункције истог. Нестабилна ангина представља преинфарктно стање и јавља се са болом у грудима током мировања који траје дуже од 20 минута. Изврнути Т таласи и депресија S-T сегмента се може видети на ЕКГ-у током нестабилне ангине. Уколико су срчани ензими као што су Т и I тропонин, као и ензим кретин киназа повећани, ради се о срчаном инфаркту без S-T елевације који се појављује у 70% случајева акутног коронарног синдрома. Уз знатно повећање поменутих ензима и

присутности S-T елевације или евентуалног настанка блокаде левог Хисовог огранка, ради се о инфаркту са S-T елевацијом (Lecturio, 2021).

6.3. Потрес срца (Commotio cordis)

Потрес срца је дефинисан као настанак смртоносних аритмија које су изазване механичком интеракцијом тупог предмета са грудним кошем. Механизам се заснива на основу интеракције векторских физичких величина тупог предмета са грудним кошем у пределу срчаног мишића. Уколико се сила пренесе на комору довољним интензитетом, може изазвати фокалну деполаризацију током периода самог почетка реполаризације у временском домену од свега 10-20 милисекунди. Вођење рачуна о адекватној заштитној опреми и свеопштој доступности екстерних дефибрилатора представља најбољи вид превенције и спашавања од потреса срца (Илић & Мазих, 2008; Tsang & Link, 2021).

7. СПЕЦИФИКАЦИЈЕ И КАРАКТЕРИСТИКЕ ТЕЛЕМЕТРИЈСКИХ УРЕЂАЈА ЗА ПРАЋЕЊЕ СРЧАНЕ ФУНКЦИЈЕ

Појава телеметријских уређаја представља једно од значајних средстава у борби против незаразних болести. Применом својствено дизајнираних гаджета, у складу са презентованом темом, могуће је: детаљније пратити здравствено стање пацијената који су непосредно пуштени из болнице; пратити стање пацијената код којих је тешко поставити дијагнозу краткорочним клиничким прегледом; уочити параметре који могу потврдити или оборити сумњу постављену током иницијалног прегледа. Начин на који телеметријски уређаји испољавају своју функцију јесте кроз њихову примену ван лабораторије. Само име се односи на направу која бежичним путем бележи (мери) одређену врсту физиолошких параметара. Суштина њихове примене поред унапређења дијагностике и лечења заправо јесте у растерећењу здравствених установа и уштеди новца која се процењује на чак 3 милијарде евра годишње, само у Шведском здравственом систему (Kristoffersson & Lindén., 2020). Први телеметријски уређај који је примењен у кардиологији и који се данас најчешће користи јесте холтер ЕКГ који је представљен од стране Нормана Холтера, 1961.године. Развојем технологије, успешно су дизајнирани уређаји од стране различитих произвођача који за разлику од првобитног холтера имају могућност да регистровану електричну активност срца аутоматски трансферују на мобилни кориснички уређај и центар за базу података у болници. Предност наведеног јесте у томе да медицинска струка може брже и ефикасније предузети мере превенције и лечења код појединаца који представљају ризик од настанка срчане смрти.

У спроведеном истраживању (Huang et al., 2014a), представљен је телеметријски седмоканални ЕКГ уређај под називом "WE-CARE". Предност овог уређаја јесте у томе што са присуством већег броја одвода може пружити релевантије податке у односу на друге телеметријске уређаје који најчешће подразумевају од 1 до 3 одвода. Механизам деловања се заснива на селектованом оперативном статусу који подразумева: 1. Конвенционални мод чувања енергије и подразумева локално прикупљање података који се затим мануелно скидају са уређаја. Овај начин рада је идентичан као код конвенционалног холтер уређаја; 2. Правновременски мод подразумева усинхронизовано

бележење срчане активности која се шаље у базу података и којој се истовремено може одмах приступити. Овакав оперативни статус највише црпи батерију и неекономичан је по питању дугорочног мерења; 3. Мод ефикасног мониторинга који подразумева трансмитовање ЕКГ фајлова у дужини од 60 секунди на сваких сат времена. Уређај на локалном нивоу регуларно региструје активност срца и уколико детектује аномалије, аутоматски повећава узорковање са 250 на 500 Hz и трансмитује забележено дејство у трајању од 60 секунди директно у базу података. Како би аналогна интерпретација послатих података била могућа, потребно је имплементирати алгоритме који ће применити уклањање шума и артефакта, као и детектовање QRS комплекса и Т таласа. У наредном истраживању (Huang et al., 2014b), евалуиране су мане описаног уређаја и његова имплементација у пракси. Наиме оно што представља проблем јесте корисничка мобилност услед ношења комплетне седмоканалне апаратуре. Проблем је решен редуковањем на пет одвода који по стандарду подразумевају граничну прихватљиву вредност у контексту седентерне корисничке мобилности. Са друге стране систем показује проблем честог ометања сигнала и преоптерећења од стране прикупљених података. Применом дизајнираног алгоритма, проблем је решен сузбијањем регистрованих података уз поузданост детекције аномалија од чак 94%, детекција R таласа је поуздана у 99.4% и Т таласа у 97.7% случајева. Презентован уређај недвсмислено иде у прилог решавања дате проблематике, али само код седентерних пацијената. Оно што је непознато јесте искористивост уређаја приликом физичке активности са тиме да се почетна претпоставка поставља у томе да исти омета корисника током екзерције напора због своје величине, тежине и саме поставке на тело.

О истраживањима базираним на телеметријским мерењем крвног притиска преко ЕКГ података, говори (Simjanoska et al., 2018). Прикупљени ЕКГ подаци су преузети коришћењем 3 различита телеметријска уређаја (троканални "Cooking hacks", троканални "180 eMotion FAROS" и једноканални "Zephyr Bioharness"). Извршена су мерења стандардним клиничким путем како би се имао увид у референтне ЕКГ вредности. Методологија се заснива на примени алгоритама класификационих и регресионих модула уз претходно филтрирање добијених ЕКГ података. Поред наведеног могуће је извршити калибрацију података са циљем њиховог приближавања референтним вредностима. Добијени резултати, након калибрације исказују одступања од 7.72 mmHg за систолни

притисак, 9.45 mmHg за дијастолни и 8.13 mmHg за средњи артеријски притисак. У наредном истраживању (Simjanoska et al., 2020), тематика се надовезује убацивањем "Savvy ECG" уређаја као додатно средство за прикупљање ЕКГ података. Коришћењем "PROMETHEE" софтверске методе која се користи у доношењу одлука када постоји неколико сличних алтернатива, у овом случају класификационих и регресионих, добијени резултати су нешто бољи у односу на претходно истраживање. Сама прецизност и утилитарност мерења крвног притиска путем ЕКГ-а захтева додатна истраживања ради ефикаснијег мерења и релевантности добијених вредности.

"Cooking hacks" се базира на мултисензорном приступу телеметријских мерења. Састоји се од преко 10 сензора који могу прикупити и забележити различите физиолошке карактеристике човека. ЕКГ евидентирани подаци се путем сензора (електрода) евидентирају на микроконтролору који даље путем блутута шаље податке на телефон који даље прослеђује исте на дата сервер (Morales et al., 2015). Непознати су подаци о степену ЕКГ узорковања, као ни о томе да ли је компатибилан за примену током физичке активности.

Уређај "eMotion FAROS 180" (слика 10.1.) поседује изузетне спецификације, досупан је у оквиру "90°" и "360°" пакет верзији. Могуће га је напунити и поново употребити, садржи алгоритам за детектовање аритмија, могуће га је користити током физичке активности уз могућност онлајн и офлајн оперативног режима. Поред наведеног, поседује могућност упоредног мерења акцелерометрије што иде у прилог могућем мерењу варијабилности срчаног ритма, док узорковање ЕКГ података може ићи и до 1000 Hz, а акцелерометријских до 100 Hz. Минијатурне је величине и тежак само 13 грама, није водоотпоран, а најдуже време рада је 7 дана уколико се узорковање подеси на 125 Hz.



Слика 10.1. "eMotion FAROS 180" сензор. Извор: eMotion Faros Series Manual 2.3.0

"Zephyr Bioharness" представља телеметријски уређај који попут претходно наведеног упоредно евидентира ЕКГ податке, акцелерометрију, позицију тела и респираторну фреквенцију. Композиран је од сензорних плочица које су за разлику од електрода инкорпориране унутар појаса који се носи око грудног коша. Могуће га је поново напунити и искористити уз омогућену примену током интензивне физичке активности. Узорковање је сведено на 250 Hz и не поседује алгоритам за детектовање аритмија али поседује систем за алармирање корисника у зависности од фреквенције дисања и срчаног рада на тренутни статус телесне активности (активно или мировно стање). Уколико фреквенција срца или дисајних циклуса падне испод критичних вредности у зависности од амплитуде одступања, систем одговора алармирајућим сигнаlima. Трајање батерије је до 35 сати уколико се користи више упоредних мерења истовремено, док је трајање батерије свега 24 сата уколико је присутно онлајн трансмитовање података.

Слично претходном, постоји уређај под називом "EQ02+" (слика 10.2.) који се заснива на мултисензорном моделу мерења двоканалног ЕКГ-а (степен узорковања од 256 Hz), температуре тела, брзине дисања као и акцелерометрије и позиције тела. Водотпоран је и садржи могућност пуњења батерије која траје до 48 сати приликом рада свих сензора. Медицински је сертифициван као уређај класе 2б. Сматра се релевантним за употребу током физичке активности што је приказано и у истраживању (Benum et al., 2021).



слика 10.2. "EQ02+ Life Monitor". Извор: equivital.com

У представљеном истраживању (Depolli et al., 2016), приказан је телеметријски уређај мале величине базиран на једноканалном мерењу ЕКГ сигнала под називом "PCARD". Уређај је компатибилан за усинхронизовано коришћење са додатним телеметријским

уређајима, уз могућност премештања самог сензора на телу и модификовања ЕКГ слике. Даљим унапређењем уређаја, евентуално је добио признање као направа класе 2а, према Директиви Медицинских Уређаја и на тржишту добија име "SavvyECG" (слика 10.3)⁸. Поседује могућност детектовања аномалија и употребљен је у клиничке сврхе ради регистровања атријалне фибрилације након хируршке срчане интервенције. Од свих пацијената који су посматрани, 13 је добило атријалну фибрилацију која је била детектована код свих од стране наведеног уређаја, док је стандардним клиничким протоколом евидентирана код свега 9. Компатибилан је за употребу током физичке активности приликом чега не врши ометање корисника, водоотпоран је и релевантан за прикупљање података о варијабилности срчаног ритма, узорковање података је сведено на 125 Hz уз могуће повећање. Регистровни ЕКГ подаци су директно усинхронизовани са мобилним уређајем преко "MobECG" апликације и клауд платформом након чега се резултати спроводе кроз дизајнирани компјутерски програм под називом "VisECG" ради даље интерпретације. Показало се да је могуће вршити непрестано мерење до 10 дана или чак до 20 дана уколико је на "стенд бај" моду.



Слика 10.3. "Savvy" сензор. Извор: Trobec et al., 2018. Body Sensors and Electrocardiography

У поређењу са претходно наведеним уређајима, једини уређај сличних спецификација јесте "eMotion FAROS 180", али оно што их разликује јесте то што "eMotion FAROS 180" захтева постављање електрода у виду каблова и то што није водоотпоран. Управо наведена разлика може представљати битан параметар током бирања технолошког

⁸ Због ограниченог дозвољеног обима завршног рада, ова област приказује слике само оних уређаја за које аутор сматра да поседују најбоље спецификације.

средства за телеметријско праћење срчаног рада у контексту ометања направе на саму физичку активност. "SavvyECG" је подложен поновном пуњењу батерије и поновном коришћењу. Упореден је са сличним уређајима као што су "ZIO® XT" и "SEEQ™". Сваки од наведених сензора је употребљив само једном, није могуће померати их или додатно пунити батерију, такође у односу на "SavvyECG" не постоји опција аутоматског приказа регистрованих података (Rashkovska et al., 2020; Trobec et al., 2018).

Презентовани уређај "SavvyECG" је у монографији (Trobec et al., 2018) упоређен и са уређајем кога што је "ePatch®" који је медицински признат уређај, али не поседује опцију онлајн преноса података. Са друге стране, постоје уређаји као што су "Spyder sensor" и "Cortrium C3" који поседују ту могућност и не функционишу по принципу кабловски повезаних електрода. "Spyder sensor" не поседује могућност самодетектовања аномалија и не постоје релевантни подаци по питању њихове употребе током физичке активности. Употребљивост "Cortrium C3" уређаја је евалуирана у оквиру студије (Kunkels et al., 2019) приликом чега је установљено да сензор показује поуздане ЕКГ податке само током седентерног и кућног мерења. Поред наведених уређаја, у монографији се помиње и "CardioSecur system" који користи 4 електроде повезане кабловима, медицински је сертификован и према референтном ЕКГ мерењу упозорава корисника уколико је дошло до аномалија. Није намењен за употребу током физичке активности.

У оквиру спроведене пилот студије (Siraiy, Ilic & Trobec, 2018), "SavvyECG" сензорни уређај је примењен у сврху праћења срчане активности током физичког напора на траци за трчање и бицикл ергометру. У складу са предметом истраживања, евалуирана је разлика између коришћења самолепљивих електрода и њиховог додатног појединачног фиксирања лепљивом траком. Уз то је утврђено да је најбоља позиција за фиксацију овог сензора ради квалитета добијених података, управо испод ксифоидног наставка у позицији "LI" због најмањег мешања електричних сигнала околних мишића. Квалитет добијеног сигнала за процену резултата без додатног фиксирања електрода је 60% док је уз додатно фиксирање електрода побољшан на 75%, при томе важећи за брзине трчања до 14 km/h. У наредној надовезујућој студији (Siraiy, Trobec & Ilic, 2019), методологија је унапређена побољшаним начином фиксације сензора уз тело путем коришћења једног сегмента лепљиве траке за разлику од појединачног лепљења. Уз осигурану стабилизацију сензора,

прихватљивост сигнала током трчања је овог пута била до 15 km/h и више, уз ниво прихватљивости од 97.64% током трчања на траци и 100% на бицикл ергометру. У крајњем делу ових студија (Siraiy, Ilic & Toskic, 2021), поменути уређај је спроведен у рад на отвореном простору током спринт теста, Куперовог теста и "shuttle run" теста. Регистровани ЕКГ подаци су трансмитовани и меморисани на телефон, преко блутута путем апликације "MobECG", након чега су анализирани кроз "QuickReader®AFT-1000" софтвер. Приликом фиксације сензора за тело, овог пута је примењен "Polar" појасна трака која се показала као супериорнија у односу на методу фиксације лепљивом траком. Добијени подаци у оквиру тестова су били прихватљиви на просечном нивоу од 99%. У контексту примене и евалуације телеметријских уређаја у спортској кардиологији ван лабораторије, нису евидентара истраживања слична претходно наведеној студији.

Завршна реч у овој области је усмерена на уводну интерпретацију варијабилности срчаног ритма као значајног физиолошког параметра за имплементацију у телеметрији и спортској кардиологији. Срчани рад није уједначен по питању трајања интервала између откуцаја, сваки наредни откуцај наступа у непредвидивом временском интервалу зависно од утицаја аутономног нервног система и дејства интринзичких физиолошких фактора (респираторни, ендокринолошки, имунолошки,...). Широк обим литературе са бави истраживањем варијабилности срчаног ритма из разлога што се она узастопно показује као моћан показатељ општег здравља човека и његовог кардиоваскуларног стања. Њеним континуираним праћењем уз добијене абнормалне вредности, могуће је евентуално установити претренираност, хроничан замор и стрес, срчана обољења као што су валвуларна обољења, аритмије, коронарне болести, срчану исхемију и инфаркт као и многа друга стања (Bustos et al., 2021). Повећана варијабилност срчаног ритма током мировања подразумева добро здравље што је последица ваготоније. Мала варијабилност током мировања указује на преминацију симпатикуса што заправо имплицира на ризик или већ присутно обољење. Константно судејство симпатикуса и парасимпатикуса узрокује варијације у трајању интероткуцајних интервала са тим да током мировања парасиматикус врши јачи утицај у односу на симпатикус. Варијабилност срчаног ритма се може посматрати у различитим доменским фреквенцијама у зависности да ли се посматра у интервалу од 5 минута или 24 сата (Kimetal., 2018). Хронично повећан пулс у току мировања утиче и на смањење варијабилности срчаног ритма услед краћег срчаног

циклуса и евентуалне хомогености интероткуцајних интервала. Уколико таква ситуација персистира, може довести до патолошког структуралног ремоделовања срчаног мишића и последично срчане инсуфицијенције. Евидентирано је да свако додатно повећање мировног пулса за 10 откуцаја у минути указује на повећан ризик од настанка срчане смрти за 20%. Такође је утврђено да особе са већим мировним пулсом од 80 откуцаја у минути имају за 54% већу смртност у односу на појединце са мировним пулсом од 65 или мање откуцаја у минути (Grassi, Cuspidi&Tadic, 2018). У истраживању спроведеном од стране (Ernst, 2017), систематски су обрађени узрочници алтероване варијабилности који се оглађају кроз поремећену хомеостазу разних физиолошких механизма. Један од наведено интересантних механизма, када је у питању кардиореспираторна физиологија јесте Чејн-Стоукс респирација⁹.

Утврђено је да уз комбиновано посматрање варијабилности срчаног ритма и додатних телеметријских параметара, добија се најпоузданији увид у евентуално постојеће ризике или пак обољења. Употребом телеметријских уређаја компатибилним за мерење варијабилности срчаног ритма и усинхронизованим акцелерометријским сензором, могуће је добити најрелевантније податке по питању срчане варијабилности услед поседовања података о статичкој и динамичкој промени кретања током мерења од 24 сата. Уколико се измерени подаци поделе на епохе (5 минута), варијабилност постаје лакша за интерпретацију, анализу и поређење између периода физичких активности или периода између одмора и физичке активности (Meina et al., 2020). Битно је напоменути да током мерења варијабилности срчаног ритма није поуздано користити пулсне оксимтере услед утицаја разних фактора на брзину пулсирања крви кроз артерије што би евентуално продуковало нерелевантне резултате (Thielmann, Pohl & Böckelmann, 2021).

⁹ Чејн-Стоукс респирација подразумева интеракцију респираторног система са срчаном инсуфицијенцијом током редукованог ударног волумена који се компензује кроз брже куцање срца, што утиче и на смањену варијабилност. Услед смањеног протока крви кроз плућа и допремљеног кисеоника до мозга, долази до хипервентилације која узрокује смањени парцијални притисак угљен диоксида. Смањени угљен диоксид затим, уз присутност смањеног крвотока, долази до могућег стабла са закашњењем и узрокује престанак дисања након чега ће опет доћи до поновне хипервентилације.

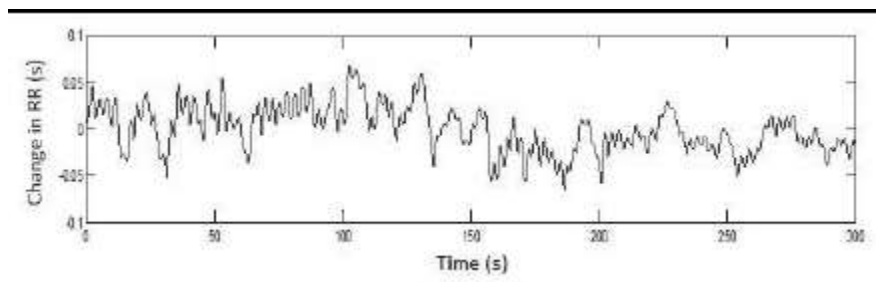
8. КАРАКТЕРИСТИКЕ И ЗНАЧАЈ ВАРИЈАБИЛНОСТИ СРЧАНОГ РИТМА У СПОРТСКОЈ КАРДИОЛОГИЈИ

Анализа варијабилности срчаног ритма се заснива на измереном трајању временских интервала између крајњих врхова суседних R-R интервала током одређеног временског периода. Најзаступљеније средство за евалуацију варијабилности срчаног ритма јесте ЕКГ уређај. Његова релевантност је оправдана уколико је могуће диференцирати QRS комплексе након отклањања шума, затим применити алгоритме за детектовање врхова QRS комплекса и могућност да се одстрани сваки несинусни или ектопички регистровани ритам, узимајући у обзир само нормалне R-R интервале. У складу са постављеним стандардима за прикупљање ЕКГ потока ради анализе варијабилности срчаног ритма, најмањи степен узорковања мора бити 200 Hz. Уколико постоји могућност примене алгоритма за интерполацију врхова R таласа, степен узорковања је најмање прихватљив са 125 Hz (Laborde, Mosley & Thayer, 2017). Методе коришћене за добијање варијабилности срчаног ритма су: 1. Метода временског домена; 2. Метода фреквентног домена и 3. Нелинеарна метода.

Када је у питању конверзија забележених ЕКГ података до самих резултата, путем неких од наведених метода, потребно је корисити одређену врсту алата који софтверским путем интерпетира забележене сигнале. Најчешће коришћен алат јесте "Kubios", поред њега се користи и "PhysioNet HRV Toolkit" који је последњи пут ажуриран 2009. године. У истраживању (Vest et al., 2018) усмереном управо на ту тему, аутори су дизајнирали нови алат под називом "PhysioNet Cardiovascular Signal Toolbox", који представља надоградњу претходног истоименог алата. Дизајнирани алат, поред неколико нових својстава, поседује оптимизовану могућност аутоматске детекције и елиминације лоше квалитетних сигнала и аритмија што представља потенцијалну предност у односу на остале алате на тржишту.

Метода временског домена подразумева регистровање трајања узастопних R-R интервала у одређеном временском периоду мерења. Метода временског домена подразумева статистичку или геометријску методу даље интерпретације варијабилности срчаног ритма. Статистичка метода се заснива на конструкцији ритмограма у оквиру којег се добијени R-

R интервали бројчано представљају у односу на време (слика 11.1). Најпопуларнији статистички параметар јесте стандардна девијација нормалних интервала¹⁰. Рачуна се као квадратни корен варијације нормалних интервала. Уколико се мери током дужег периода, добијена вредност варијације ће бити већа, као и супротно. У складу са тим, није поуздано поредити овај параметар између различитих периода мерења. Поред наведеног параметра, користе се и: 1. Квадратни корен средње вредности квадрата узастопних нормалних интервала (рачуна се након добијене разлике суседних нормалних интервала); 2. Стандардна девијација средње вредности нормалних интервала из свих петоминутних сегмената током читавог мерења; 3. Средња вредност стандардне девијације свих нормалних интервала за све петоминутне сегменте током читавог мерења; 4. Број суседних нормалних интервала који се разликују за више од 50ms; 5. Проценат свих суседних нормалних интервала који се разликују за више од 50ms у односу на број свих нормалних интервала; 6. Стандардна девијација добијених разлика између суседних нормалних интервала (Task Force, 1996).

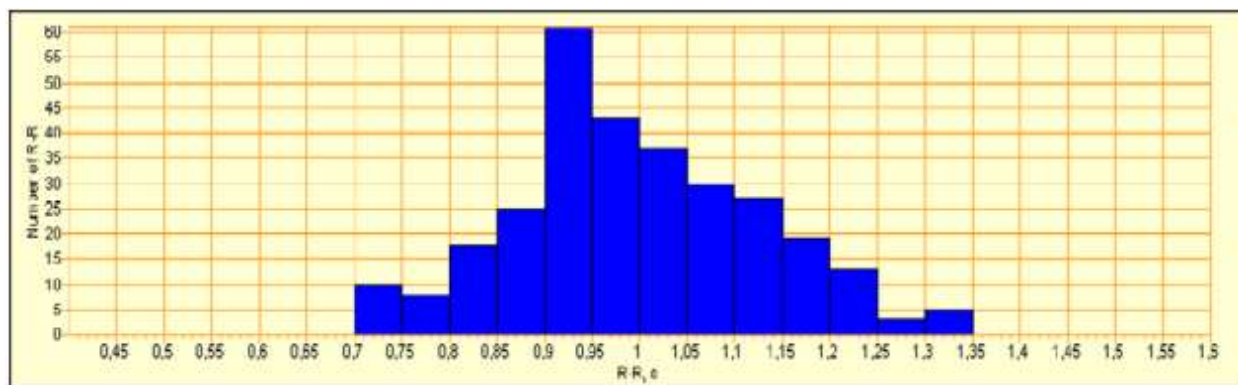


слика 11.1. Ритмограм. Извор: Niño et al., 2013. Development of a Software Tool for the Estimation of the Autonomic Nervous System Performance by Heart Rate Variability, QT Segment Variability and QT Dispersion. UIS Ingenierías, Volumen 12, No.1, pages. 71-79.

Геометријске методе подразумевају конструкцију хистограма који представља геометријску фигуру (троугао) композирану од броја регистрованих нормалних интервала распоређених у складу са њиховим трајњем. Примена геометријске методе захтева мерења у трајању од најмање 20 минута како би количина добијених података била адекватна за њену конструкцију. Тријангуларни индекс варијабилности срчаног ритма је најчешће употребљен параметар у овој методи (слика 11.2.). Рачуна се као количник свих

¹⁰ Нормални интервали или N-N интервали представљају исто што и R-R интервали. Како би они увек остали исти, регистровано трајање R-R интервала заиста мора бити нормално, што подразумева регуларни срчани ритам предвођен синоатријалним нодусом.

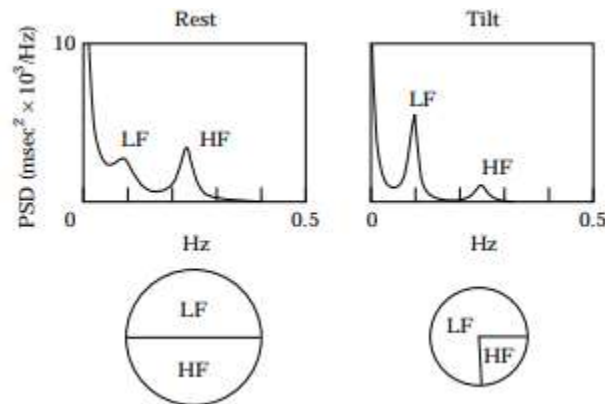
нормалних интервала и висине хистограма (Task Force, 1996). Тријангуларни индекс се показао чак и као бољи предиктор настанка аритмијских компликација у односу на ејакциону фракцију. Упоредно се показао и као добар предиктор опште смртности (Hämmerle et al., 2020). Индикатор доброг здравља код овог параметра је вредност ≥ 20 .



Слика 11.2. Триангуларни индекс варијабилности срчаног ритма. Извор: Блајваз, 2010.
Физичко-математичке методе за анализу варијабилности срчане фреквенције.

Метода фреквентног домена се заснива на конструисању спектралне анализе у оквиру које снага спектралне густине представља степен варијације пројектован на посматрани сегмент фреквенције. Применом ове методе, у зависности од дужине мерења, добија се увид у степен аутономне регулације физиолошких механизма који су директно повезани са променом варијабилности срчаног ритма у посматраном сегменту. За конструкцију ове методе, потребно је применити алгоритам брзе Фуријерове трансформације или ауторегресивне анализе на постојећи ритмограм (слика 11.3.). Фреквентни домен се дели на 4 опсега од којих се сваки разликује по временском трајању њиховог испољавања. Ултратракти опсег се добија само током мерења од 24 сата и налази се на фреквенцији од ≤ 0.0033 Hz. Овај опсег рефлектује циркадијалне осцилације, промене у телесној температури, метаболизам и механизам дугорочне регулације крвног притиска. Веома кратки опсег се налази на фреквенцији између 0.0033 и 0.04 Hz и рефлектује испољавање терморегулационих и хормоналних механизма. Опсег ниске фреквенције се налази између 0.04 и 0.15 Hz и представља однос симпатикуса и парасимпатикуса кроз механизам као што је краткорочна контрола крвног притиска. Опсег високе фреквенције спада између 0.15 и 0.40 Hz и показатељ је парасимпатичког утицаја у оквиру респираторне синусне аритмије. Приликом анализе овог домена потребно је имати на уму да је нормалан број дисајних циклуса између 9 и 24 у минути. Уколико је број дисајних циклуса

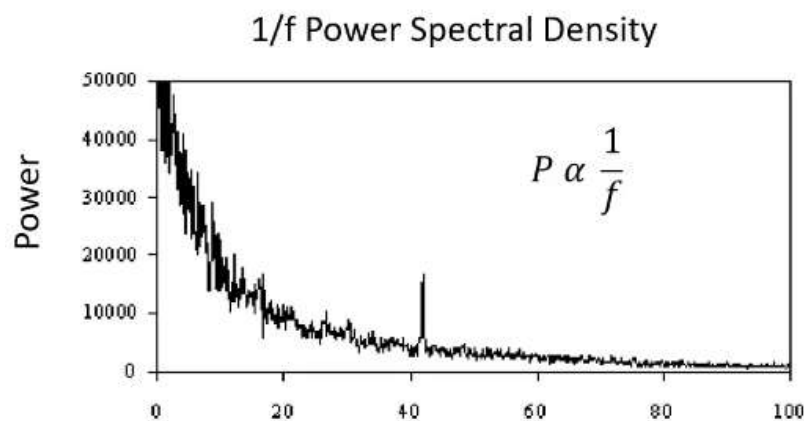
мањи од 7, респираторна синусна аритмија се помера ка домену ниске фреквенције. Краткотрајним мерењем варијабилности срчаног ритма путем спектралне анализе (до 5 минута), сви наведени опсези су доступни за анализу осим ултракратке компоненте. Метода фреквентног домена се показала као боље средство за анализу варијабилности срчаног ритма у периоду краткотрајног мерења у односу на временске методе (Laborde, Mosley & Thayer, 2017; Task Force, 1996).



Слика 11.3. Спектрална анализа путем ауторегресивног модела код појединаца током мировања (лево) и током ортостатичког теста са променом нагиба тела од 90° (десно). Извор: Task Force, 1996. Heart rate variability Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. European Heart Journal (1996) 17, 354–381.

Нелинеарне методе се заснивају на мерењу варијабилности срчаног ритма у оквиру испољеног степена ентропије односно, хаотичне дисперзије. Установљено је да непредвидивост и нелинеарност представља саставни део нормланог функционисања човековог организма. У складу са изнешеном ставком то се такође односи и на варијабилност срчаног ритма. Уколико се посматра ритмограм срчаних откуцаја у одређеном временском периоду, објективно добијена слика показује исте облике ентропије приликом мерења од 3 и 300 минута. Поменути карактеристика се назива фрактална геометрија и могуће је применити у посматрању ентропије било којих појава, па чак и у физиологији (Goldberg, Rigney & West, 1990). Наука је устновила да у оквиру фракталне геометрије и ентропије, чиниоци и компоненте посматране појаве претендују да формирају кластере односно, непредвидиву мултифокалну дисперзију својих чиниоца на фракталнм нивоу (време или простор). Уколико референтни систем испољава једноличну концентрисану позиционираност својих чиниоца, ентропија је мала и количина дисперзије је мала. Када је у питању варијабилност срчаног ритма, нелинеарна

метода се базира на фракталном скалирању саме варијабилности кроз приказ регресије спектралне снаге која је у инверзном односу са фреквенцијом ($1/f$), (слика 11.4.). Другим речима, мањи степен инверзије значи већа варијабилност срчаног ритма односно, већа дисперзија варијабилности ка већим опсезима фреквенције. Ради темељније интерпретације поменутог односа, спектрална снага и фреквенција се могу логаритмовати, чиме се добија нагиб ($-\beta$) праве линије који износи -1 код здравих особа. Посматрањем нагиба и количине концентрисане спектралне снаге у опсегу ултракратких фреквенција током мерења од 24 сата, установљено је да повећани нагиб и снага у овим опсезима, високо корелирају са ризиком од настанка изненадне срчане смрти (Bigger et al., 1996).

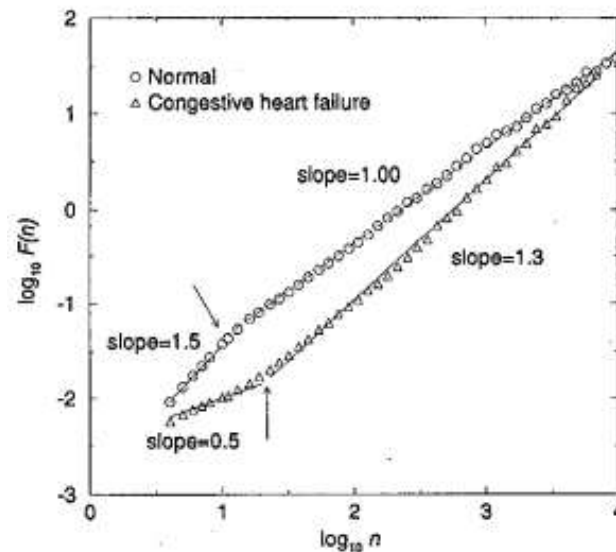


Слика 11.4. Регресија спектралне снаге. Извор: www.scholarpedia.org

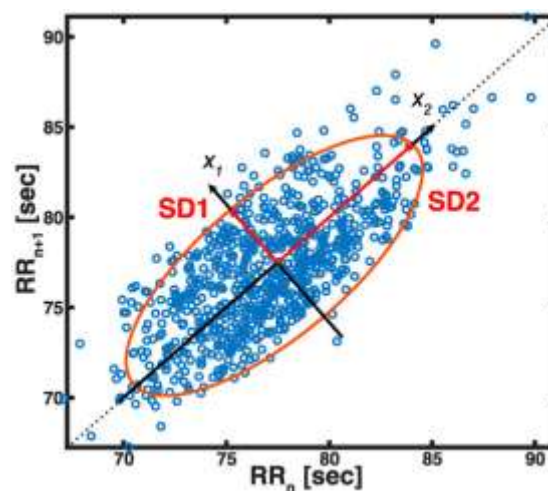
Оно што показује јеш већу корелацију са настанком изненадне срчане смрти јесте детрендована флукуациона анализа која се заснива на анализи временског домена добијених података, док се регресија спектралне снаге базира на анализи фреквентног домена. Дерендована флукуациона анализа (α) са износом од 1.0 служи као показатељ доброг здравља. Уколико се поменути параметар посматра у односу на дужину мерења, краткорочни показатељ (α_1) износи 1,5 док дугорочни показатељ (α_2) износи 1.0 код здравих особа (слика 11.5.).

Нелинеарна метода попут конструкције Poinsag -овог дијаграма представља један од значајних суплементарних метода за евалуацију варијабилности срчаног ритма (слика 11.6). Заснива се на анализи R-R интервала у односу на њихов предстојећи интервал. У инклузију спадају сви интероткуцајни интервали што подразумева евиденцију и ирегуларних срчаних откуцаја. Добијени облик дијаграма показује краткорочну и

дугорочну варијабилност ("SD"1 и "SD"2). Употребом ове методе могуће је лако евидентирати настанак превремених контракција које се испољавају као тачке далеко ван формираног облика. Атријална фибрилација се на дијаграму испољава као издеформисан и некомпактан облик (Mirescu et al., 2017).



Слика 11.5. Детрендована флукутациона анализа током мерења од 24 сата. Извор: Peng et al., 1995. *Quantification of scaling exponents and crossover phenomena in nonstationary heartbeat time series. Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science*, 5(1), 82–87.



Слика 11.6. Показатељ Poincaré-овог дијаграма. Извор: Chou et al., 2021. *Effects of ECG Data Length on Heart Rate Variability among Young Healthy Adults. Sensors*, 21(18).

Добијена вредност варијабилности срчаног ритма приликом мерења стандардне девијације нормалних интервала подразумева добро здравље у опсегу ≥ 100 ms. Опсег између 50 и 100 ms подразумева компромитовано здравље док вредности испод 50 ms указују на лоше здравље (Task Force, 1996). Са годинама варијабилност опада прогресивније код мушкараца у односу на жене и не представља меру кардиореспираторног фитнеса. (Alyahya et al., 2021).

Ризик смртности показује 5.3 пута веће вредности код особа чија је варијабилност мања од 50 ms у односу на особе које имају ≥ 100 ms. Код појединаца који имају више од 10 превремених вентрикуларних контракција по сату и варијабилност од преко 100 ms, смртност је за 4 пута мања у односу на исте појединце чије је варијабилност испод 50 ms (Kleiger et al., 1987). Мали утицај парасимпатикуса уз садејство великог утицаја симпатикуса утиче на мању варијабилност срчаног ритма што драстично смањује границу окидања вентрикуларне фибрилације код особа подложним за настанак исте или код особа које испољавају карактеристике срчане исхемије и инфаркта (Bigger et al., 1988).

Према истраживању (Bigger et al., 1992) које се односи на процену корелације спектралне снаге (у домену фреквенције ултракратког и веома кратког опсега) са предикцијом смртности, установљено је да ова два опсега независни један од другог боље указују на предикцију смртности него мала ејакциона фракција и честа појава превремених вентрикуларних контракција заједно. У истраживању спроведеном од стране (Erdogan et al., 2008), утврђено је да стандардна девијација нормалних интервала има бољу предикцију срчане смртности у односу на квадратни корен средње вредности квадрата узастопних нормалних интервала. У истраживању сличног типа (Tsuji et al., 1996), аутори су дошли до закључка да двочасовно измрана стандардна девијација нормалних интервала представља суприорнији предиктор настанка срчане смрти у односу на остале измерене варијабле. Са друге стране, показало се да однос високог и ниског фреквентног опсега не показује значајну корелацију са настанком срчане смрти. Када се у прогностику настанка ИСС преко варијабилности срчаног ритма, поред временског и фреквентног метода укључи и нелинеарни метод, резултати указују да детрендована флукуациона анализа краткотрајног мерења ($\alpha 1$) представља најрелевантнији показатељ предикције

ИСС. Са друге стране, нагиб ($-\beta$) спектралне регресије се показао као најбољи показатељ предикције свеукупне смртности (Mäkikallio et al., 2001).

Анализа варијабилности срчаног ритма је нашла примену и у самом спорту. Поред њене употребе ради прогнозе општег и кардиоваскуларног здравља, установљено је да током физичке активности, достигнути минимум варијабилности интероткуцајних интервала (нпр. "SD"1) корелира са преласком аеробног прага (Michael, Graham & Davis, 2017). Даља интерпетација овог појма је спроведана у студији у оквиру које је варијабилност срчаног ритма измерена методом детрендоване флукуационе анализе ($\alpha 1$). Добијени резултати говоре о скоро апсолутној корелацији овог параметра са аеробним прагом, приликом чега смањена $\alpha 1$ вредност са 1.0 на 0.75 означава његов прелазак (Rogers et al., 2021). Редовним упражњавањем физичке активности, може се повећати варијабилност срчаног ритма. Процењено је да код особа у двадесетим годинама, на сваких 30 корака долази до повећања спектралне снаге у опсегу високе фреквенције за 1 ms^2 . Код особа у педесетим годинама за исто повећање је потребно чак 200 до 300 корака што указује на отежану могућност обнове дејства парасимпатикуса путем физичке активности у складу са порастом година (Natarajan et al., 2020).

9. ЗАКЉУЧАК

На тржишту постоји велики број доступних телеметријских уређаја. У овом раду је наведен и описан само одређен број тих уређаја који су добили помен услед њихове примене у оквиру цитиране литературе, а да при томе улазе у оквир теме овог рада. Према анализираној научној литератури, резултат овог рада према спецификацијама наведених уређаја износи следеће закључке. "Savvy ECG sensor" представља једини телеметријски уређај који је у научној литератури евалуиран по питању квалитета ЕКГ сигнала током физичке активности ван лабораторије. У складу са изузетно квалитетно добијеним сигнаlima и могућности њихове интерпретације, поставља се хипотеза да би његовом употребом код спортиста код којих ЕКГ резултати представљају граничну интерпретациону вредност могло доћи до уочавања абнормалности и превенције потенцијалног настанка ИСС. Поред тога што сензор аутоматски приказује измерене податке, његова присутност на телу не омета корисника током физичке активности. Мана овог сензора јесте у томе што функционише по принципу само једног одвода. Последица тога јесте да може доћи до пропуста одређених абнормалности али не и аритмија. Даље се наводи, "eMotion FAROS 180" који представља телеметријски мултисензорни уређај који показује изузетне спецификације и које га чине више него релевантним за употребу у домену спортске кардиологије. Потребно је евалуирати квалитет његових ЕКГ сигнала током физичке активности ван лабораторије. Његова мана је у томе што може изазвати нелагодности и ометање физичке активности услед електрода које су на телу повезане путем каблова. "EQ02+ Life Monitor" је такође мултисензорни уређај који се показао као употребљиво средство за мониторинг срчаних излазних параметара током физичке активности. Мана овог уређаја јесте то што услед инкорпорираних електрода унутар прслука долази до веће појаве шума. Препорука за даља истраживања упућује на употребу "Savvy ECG sensor" уређаја уколико је циљ евалуација срчаног рада услед сумње на одређен вид абнормалности код спортиста. Разлог томе јесте његова доказана релевантност током физичке активности у аутдор условима. Препорука за даља истраживања се такође односи на употребу варијабилности срчаног ритма код младих спортиста као суплементарни евалуативни параметар услед граничних или абнормалних ЕКГ интерпретација. Варијабилност срчаног ритма се показала као најрелевантнији индиректни предиктор изненадне срчане смрти. У складу са тим "eMotion FAROS 180" и

"EQ02+ Life Monitor" имају супериорну улогу уколико се варијабилност мери током 24 сата у оквиру којих долази до кретања корисника што захтева инклузију акцелерометријских параметара. У складу са наведеним закључком, јавља се потреба за већим бројем истраживања у оквиру евалуације примене различитих телеметријских уређаја током физичке активности. Такође се указује на то да би се стратегија против бробе са ИСС могла унапредити имплементацијом телеметријских уређаја, као што је "Savvy ECG sensor" и имплементацијом варијабилности срчаног ритма код спортиста и поједианаца који показују граничне интерпретационе вредности ЕКГ-а.

10. ЛИТЕРАТУРА

1. Agarwal, P. P., Dennie, C., Pena, E., Nguyen, E., LaBounty, T., Yang, B., & Patel, S. (2017). *Anomalous Coronary Arteries That Need Intervention: Review of Pre- and Postoperative Imaging Appearances. RadioGraphics, 37(3), 740–757.*
2. Aggarwal S., Arora Meena, Kaur N., Bachhal R., Sidhu R.S.(2011). Autonomic Nervous System Changes in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients. *Journal of Clinical and Diagnostic Research.* 5/8, 1533 - 1536.
3. AHMAD, M., & DUBIEL, J. P. (1990). Left Ventricular Response to Exercise in Regular Runners and Controls. *Clinical Nuclear Medicine, 15(9), 630–635.*
4. Alessandro Zorzi, Carlo Moreschi, Cristina Basso, Ghaetano Tienne.(2022). Sudden death of an athlete due to concealed arrhythmogenic cardiomyopathy: Why preparticipation screening did fail. *International Journal of Cardiology*
5. Allen, D.G., and J.C. Kentish. 1985. The cellular basis of the length-tension relation in cardiac muscle. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology 17:821-840.*
6. Alomari, M.A., and M.A. Welsch. 2007. Regional changes in reactive hyperemic blood flow during exercise training: Time-course adaptations. *Dynamic Medicine 6(1):1-6.*
7. Alyahya, A. Fuller, A. Okwose, N. Charman, S. Macgowman, G. Jakovljevic, G.D. (2021). The effect of age and gender on heart rate variability in healthy individuals. *European Journal of Preventive Cardiology 28, Suppl 1.*
8. Amann, M. (2012). Significance of Group III and IV muscle afferents for the endurance exercising human. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology, 39(9), 831–835.*
9. Anders Englund, Mia Fredrikson and Maarten Rosenqvist (1997); Head-up Tilt Test A Nonspecific Method of Evaluating Patients With Bifascicular Block. *Circulation, 95:951-954*
10. Baynard, T., Jacobs, H. M., Kessler, C. M., Kanaley, J. A., & Fernhall, B. (2007). Fibrinolytic markers and vasodilatory capacity following acute exercise among men of differing training status. *European Journal of Applied Physiology, 101(5), 595–602.*
11. Benum, S. D., van der Weel, F. R. (Ruud), & van der Meer, A. L. H. (2021). *In a Heartbeat: Prospective Control of Cardiac Responses for Upcoming Action Demands during Biathlon. Ecological Psychology, 33(2), 90–105.*
12. Bigger, J. T., Fleiss, J. L., Steinman, R. C., Rolnitzky, L. M., Kleiger, R. E., & Rottman, J. N. (1992). Frequency domain measures of heart period variability and mortality after myocardial infarction. *Circulation, 85(1), 164–171.*
13. Bigger, J. T., Kleiger, R. E., Fleiss, J. L., Rolnitzky, L. M., Steinman, R. C., & Miller, J. P. (1988). Components of heart rate variability measured during healing of acute myocardial infarction. *The American Journal of Cardiology, 61(4), 208–215.*
14. Bleich, H. L., Boro, E. S., Lown, B., & Verrier, R. L. (1976). Neural Activity and Ventricular Fibrillation. *New England Journal of Medicine, 294(21), 1165–1170.*
15. Borer, T.K.(2013). *Advanced Endocrinology.* United States: Human Kinetics.
16. Brett, S.E., J.M. Ritter, and P.J. Chowienzyk. 2000. Diastolic blood pressure changes during exercise positively correlate with serum cholesterol and insulin resistance. *Circulation 101(6):611-615.*
17. Bruce Rogers, David Giles, Nick Draper, Olaf Hoos and Thomas Gronwald. (2021). A New Detection Method Defining the Aerobic Threshold for Endurance Exercise and Training Prescription Based on Fractal Correlation Properties of Heart Rate Variability. *Frontiers in physiology.*
18. Bustos, D., Guedes C.J., Baptista, S.J., Vaz, P.M., Costa T.J., Fernandes J.R. (2021). Applicability of Physiological Monitoring Systems within Occupational Groups: A Systematic Review. *Sensors, 21(21)*
19. Camargo, M. D., Stein, R., Ribeiro, J. P., Schwartzman, P. R., Rizzatti, M. O., & Schaan, B. D. (2007). Circuit weight training and cardiac morphology: a trial with magnetic resonance imaging. *British Journal of Sports Medicine, 42(2), 141–145.*
20. Camm_et_al_2019_The textbook of Cardiovascular Medicine_Chapter_4.6

21. Carney, R.M.; Steinmeyer, B.; Freedland, K.E.; Stein, P.K.; Hayano, J.; Blumenthal, J.A.; Jaffe, A.S. Nocturnal patterns of heart rate and the risk of mortality after acute myocardial infarction. *Am. Heart J.* **2014**, *168*, 117–125.
22. Casadei, B. 2001. Vagal control of myocardial contractility in humans. *Experimental Physiology* 86:817-823.
23. Chemla, D., C. Coirault, J.L. Hebert, and Y. Lecarpentier. 2000. Mechanics of relaxation of the human heart. *News in Physiological Science* 15:78-89.
24. Choi, B.-R., Li, W., Terentyev, D., Kabakov, A. Y., Zhong, M., Rees, C. M., ... Koren, G. (2018). Transient Outward K⁺ Current (I_{to}) Underlies the Right Ventricular Initiation of Polymorphic Ventricular Tachycardia in a Transgenic Rabbit Model of Long-QT Syndrome Type 1. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*, 11(6), e005414.
25. Collier, S. R., Kanaley, J. A., Carhart, R., Frechette, V., Tobin, M. M., Hall, A. K., ... Fernhall, B. (2008). Effect of 4 weeks of aerobic or resistance exercise training on arterial stiffness, blood flow and blood pressure in pre- and stage-1 hypertensives. *Journal of Human Hypertension*, 22(10), 678–686.
26. Darren C. Tsang, Mark S. Link. (2021). Sudden cardiac Death In Athletes. *Tex Heart Inst J*;48(4): e207513.
27. Dawson, E., George, K., Shave, R., Whyte, G., & Ball, D. (2003). Does the Human Heart Fatigue Subsequent to Prolonged Exercise? *Sports Medicine*, 33(5), 365–380.
28. Depolli, M.; Avbelj, V.; Trobec, R.; Kališnik, J.M.; Tadej, K.; Susič, A.P.; Stanič, U.; Semeja, A. PCARD platform for mhealth monitoring. *Informatica* **2016**, *40*, 117–123.
29. Drezner, J. A., Sharma, S., Baggish, A., Papadakis, M., Wilson, M. G., Prutkin, J. M., ... Corrado, D. (2017). International criteria for electrocardiographic interpretation in athletes: Consensus statement. *British Journal of Sports Medicine*, 51(9), 704–731.
30. Erdogan, A., Coch, M., Bilgin, M., Parahuleva, M., Tillmanns, H., Waldecker, B., & Soydan, N. (2008). Prognostic value of heart rate variability after acute myocardial infarction in the era of immediate reperfusion. *Herzschrittmachertherapie + Elektrophysiologie*, 19(4), 161–168.
31. Ernst, G. Heart-Rate Variability—More than Heart Beats? *Front. Public Health* **2017**, *5*.
32. Fadel, P. J., Ogoh, S., Keller, D. M., & Raven, P. B. (2003). Recent Insights into Carotid Baroreflex Function in Humans Using the Variable Pressure Neck Chamber. *Experimental Physiology*, 88(6), 671–680.
33. Fagard, R. 2003. Athlete's heart. *Heart (British Cardiac Society)* 89(12):1455-1461.
34. Fletcher, G. F., Balady, G. J., Amsterdam, E. A., Chaitman, B., Eckel, R., Fleg, J., ... Bazzarre, T. (2001). Exercise Standards for Testing and Training: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association. *Circulation*, 104(14), 1694–1740.
35. Fuchs, F., and S.S. Smith. 2001. Calcium, crossbridges, and the Frank-Starling relationship. *News in Physiological Science* 16:5-10.
36. Giovanni Volpato ,Umberto Falanga, Laura Cipolletta, Manuel Antonio Conti, Gino Grifoni, Giuseppe Ciliberti, Alessia Urbinati, Alessandro Barbarossa, Giulia Stronati, Marco Fogante, Marco Bergonti, Valentina Catto, Federico Guerra, Andrea Giovagnoni, Antonio Dello Russo, Michela Casella, Paolo Compagnucci.(2021). Sports Activity and Arrhythmic Risk in Cardiomyopathies and Channelopathies: A Critical Review of European Guidelines on Sports Cardiology in Patients with Cardiovascular Diseases. *Medicina*, 57(4).
37. Goldberger, A. L., Rigney, D. R., & West, B. J. (1990). Science in Pictures: Chaos and Fractals in Human Physiology. *Scientific American*, 262(2), 42–49.
38. Hämmerle, P., Eick, C., Blum, S., Schlageter, V., Bauer, A., ... Rizas, K. D. (2020). Heart Rate Variability Triangular Index as a Predictor of Cardiovascular Mortality in Patients With Atrial Fibrillation. *Journal of the American Heart Association*, 9(15).
39. Harkness, A.; Ring, L.; Augustine, D.X.; Oxborough, D.; Robinson, S.; Sharma, V. and Education Committee of the British Society of Echocardiography, (2020) Normal reference intervals for cardiac dimensions and function for use in echocardiographic practice: a guideline from the British Society of Echocardiography. *Echo Research & Practice*, 7, 1-18.
40. Harwood, A. E., Russell, S., Okwose, N. C., McGuire, S., Jakovljevic, D. G., & McGregor, G. (2021). A systematic review of rehabilitation in chronic heart failure: evaluating the reporting of exercise interventions. *ESC Heart Failure*.
41. Hisako Tsuji, Martin G. Larson, Ferdinand J. Venditti, Emily S. Manders, Jane C. Evans, Charles L. Feldman and Daniel Levy .(1996). Impact of Reduced Heart Rate Variability on Risk for Cardiac Events. *Circulation*,94:2850-2855.

42. Huang, A.; Chen, C.; Bian, K.; Duan, X.; Chen, M.; Gao, H.; Meng, C.; Zheng, Q.; Zhang, Y.; Jiao, B.; et al. WE-CARE: An intelligent mobile telecardiology system to enable mHealth applications. *IEEE J. Biomed. Health Inform.* **2014**, *18*, 693–702.
43. Huang, A.; Xu, W.; Li, Z.; Xie, L.; Sarrafzadeh, M.; Li, X.; Cong, J. System Light-Loading Technology for mHealth: Manifold-Learning-Based Medical Data Cleansing and Clinical Trials in WE-CARE Project. *IEEE J. Biomed. Health Inform.* **2014**, *18*, 1581–1589.
44. Ichinose, M., & Nishiyasu, T. (2012). Arterial baroreflex control of muscle sympathetic nerve activity under orthostatic stress in humans. *Frontiers in Physiology*, 3.
45. Irisawa, H., Brown, H. F., & Giles, W. (1993). Cardiac pacemaking in the sinoatrial node. *Physiological Reviews*, 73(1), 197–227.
46. J. Thomas Bigger Jr, Richard C. Steinman, Linda M. Rolnitzky, Joseph L. Fleiss, Paul Albrecht and Richard J. Cohen. (1996). Power Law Behavior of RR-Interval Variability in Healthy Middle-Aged Persons, Patients With Recent Acute Myocardial Infarction, and Patients With Heart Transplants. 93:2142-2151.
47. Kalliokoski, K. K., Oikonen, V., Takala, T. O., Sipilä, H., Knuuti, J., & Nuutila, P. (2001). Enhanced oxygen extraction and reduced flow heterogeneity in exercising muscle in endurance-trained men. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 280(6), E1015–E1021.
48. Katz, A.M. 1995. Regulation of cardiac contraction and relaxation.
49. Kim, H.-G.; Cheon, E.-J.; Bai, D.-S.; Lee, Y.H.; Koo, B.-H. Stress and Heart Rate Variability: A Meta-Analysis and Review of the Literature. *Psychiatry Investig.* **2018**, *15*, 235–245.
50. Kleiger, R. E., Miller, J. P., Bigger, J. T., & Moss, A. J. (1987). Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *The American Journal of Cardiology*, 59(4), 256–262.
51. Kristoffersson, A., & Lindén, M. (2020). Wearable Sensors for Monitoring and Preventing Noncommunicable Diseases: A Systematic Review. *Information*, 11(11), 521.
52. Kunkels, K. Y., van Roon, M. A., Wichers, M., Riese, H. (2021). Cross-instrument feasibility, validity, and reproducibility of wireless heart rate monitors: Novel opportunities for extended daily life monitoring. *Psychophysiology*, 58/10.
53. Kusuoka, H., & Marban, E. (1992). Cellular Mechanisms of Myocardial Stunning. *Annual Review of Physiology*, 54(1), 243–256.
54. Laborde, S.; Mosley, E.; Thayer, J.F. Heart Rate Variability and Cardiac Vagal Tone in Psychophysiological Research—Recommendations for Experiment Planning, Data Analysis, and Data Reporting. *Front. Psychol.* **2017**, *8*.
55. Laughlin 1999 Cardiovascular response to Exercise
56. Lavie, C. J., Arena, R., Swift, D. L., Johannsen, N. M., Sui, X., Lee, D., ... Blair, S. N. (2015). Exercise and the Cardiovascular System. *Circulation Research*, 117(2), 207–219.
57. Lecturio. 2021. *Cardiovascular pathology*.
58. Mäkikallio, T. H., Huikuri, H. V., Mäkikallio, A., Sourander, L. B., Mitrani, R. D., Castellanos, A., & Myerburg, R. J. (2001). Prediction of sudden cardiac death by fractal analysis of heart rate variability in elderly subjects. *Journal of the American College of Cardiology*, 37(5), 1395–1402.
59. Malcolm Charles Finlay. (2014). Interactions between Activation and Repolarisation in Predisposition Towards Cardiac Arrhythmia. PhD Thesis. London. University College London.
60. Malpas, S. C., & Maling, T. J. B. (1990). Heart-Rate Variability and Cardiac Autonomic Function in Diabetes. *Diabetes*, 39(10), 1177–1181.
61. Meina, M.; Ratajczak, E.; Sadowska, M.; Rykaczewski, K.; Dreszer, J.; Bałaj, B.; Biedugnis, S.; Węgrzyński, W.; Krasuski, A. Heart Rate Variability and Accelerometry as Classification Tools for Monitoring Perceived Stress Levels—A Pilot Study on Firefighters. *Sensors* **2020**, *20*, 2834.
62. Michael, S., Graham, K. S., & Davis, G. M. (2017). Cardiac Autonomic Responses during Exercise and Post-exercise Recovery Using Heart Rate Variability and Systolic Time Intervals—A Review. *Frontiers in Physiology*, 8.
63. Morales, J. M., Díaz-Piedra, C., Di Stasi, L. L., Martínez-Cañada, P., & Romero, S. (2015). *Low-cost Remote Monitoring of Biomedical Signals. Lecture Notes in Computer Science*, 288–295.
64. Natarajan, A., Pantelopoulos, A., Emir-Farinas, H., & Natarajan, P. (2020). Heart rate variability with photoplethysmography in 8 million individuals: a cross-sectional study. *The Lancet Digital Health*, 2(12), e650–e657.

65. Ogoh, S., Fadel, P. J., Monteiro, F., Wasmund, W. L., & Raven, P. B. (2002). Haemodynamic changes during neck pressure and suction in seated and supine positions. *The Journal of Physiology*, 540(2), 707-716.
66. Park, J.-H., & Marwick, T. H. (2011). Use and Limitations of E/e' to Assess Left Ventricular Filling Pressure by Echocardiography. *Journal of Cardiovascular Ultrasound*, 19(4), 169.
67. Plowman_and_Smith_(2011)_Exercise_Physiology_Chapter_13_Cardiovascular_Response
68. Popovic, D., Popovic, B., Seman, S., Labudovic, D., Lasica, R., Jakovljevic, D. G., ... Damjanovic, S. S. (2020). The alpha-melanocyte stimulating hormone is related to heart rate during exercise recovery. *Heliyon*, 6(11), e05380.
69. Rashkovska, A.; Depolli, M.; Tomašić, I.; Avbelj, V.; Trobec, R. Medical-Grade ECG Sensor for Long-Term Monitoring. *Sensors* **2020**, 20, 1695.
70. Roman Trobec, Ivan Tomašić, Aleksandra Rashkovska, Matjaž Depolli, Viktor Avbelj.(2018). Body Sensors and Electrocardiography. Ljubljana.
71. Rommel, K.-P., von Roeder, M., Oberueck, C., Latuscynski, K., Besler, C., Blazek, S., ... Lurz, P. (2018). Load-Independent Systolic and Diastolic Right Ventricular Function in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction as Assessed by Resting and Handgrip Exercise Pressure–Volume Loops. *Circulation: Heart Failure*, 11(2), e004121.
72. Sagawa, K. 1981. The end-systolic pressure-volume relationship of the ventricles: Definition, modification and clinical use. *Circulation* 63:1223-1227.
73. Sami Viskin, Ehud Chorin, Dana Viskin, , Aviram Hochstadt, Arie Lorin Schwartz and Raphael Rosso.(2021) . Polymorphic Ventricular Tachycardia: Terminology, Mechanism, Diagnosis, and Emergency Therapy.*Circulation*,144:823-839.
74. SCOTT, J. M., & WARBURTON, D. E. R. (2008). Mechanisms Underpinning Exercise-Induced Changes in Left Ventricular Function. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 40(8), 1400–1407.
75. Shantanu P. Sengupta, Nduka C. Okwose, Guy A. MacGowan, Djordje G. Jakovljevic. (2022). Peak atrio-ventricular mechanics predicts exercise tolerance in heart failure patients. *International Journal of Cardiology*, 359:84-90.
76. Shihara, M., Harasawa, Y., Ando, S., Mohri, M., & Takeshita, A. (1995). Isoproterenol infusion provokes vasovagal response without upright tilt in a patient exhibiting syncopal episodes. *Heart and Vessels*, 10(5), 279–282.
77. Simjanoska, M.; Gjoreski, M.; Gams, M.; Bogdanova, A.M. Non-invasive blood pressure estimation from ECG using machine learning techniques. *Sensors* **2018**, 18, 1160.
78. Simjanoska, M.; Kochev, S.; Tanevski, J.; Bogdanova, A.M.; Papa, G.; Eftimov, T. Multi-level information fusion for learning a blood pressure predictive model using sensor data. *Inf. Fusion* **2020**, 58, 24–39.
79. Siraiy & Trobec. (2019).Telemetric ECG Monitoring During Physical Activity in Field Tests. *Electronic devices* 8/1.
80. Siraiy B.; Ilic V.; Toskic L.Usability of Wireless ECG Body Sensor for Cardiac Function Monitoring During Field Testing. (2021). *Sciendo*, 21/2.
81. Siraiy, B., Ilic, V., & Trobec, R. (2018). Evaluating telemetric ECG body sensor signal in exercise stress test: Pilot study. 2018 41st International Convention on Information and Communication Technology, Electronics and Microelectronics (MIPRO).
82. Siraiy, B., Ilic, V., & Trobec, R. Quality of One-channel Telemetric ECG Sensor Signal in Maximum Exercise Stress Tests.(2019).*Sciendo*, 19/3, 79-85
83. Smith, L.D., Fernhall, B. (2011). Advanced cardiovascular exercise cardiology. *Human Kinetics*.
84. Ștefan-Claudiu Mirescu, Andreea Loredana Ciocoiu,Leontin David and Corneliu Tarba.(2017). Heart rate variability: a practical review for the beginner. *STUDIA UNIVERSITATIS BABEȘ-BOLYAI BIOLOGIA*, 62(1):87-100.
85. Stone, H. L., & Liang, I. Y. S. (1984). Cardiovascular Response and Control during Exercise. *American Review of Respiratory Disease*, 129(2P2), S13–S16.
86. Suryanarayana, P., Garza, H. K., Klewer, J., & Hutchinson, M. D. (2018). Electrophysiologic Considerations After Sudden Cardiac Arrest. *Current cardiology reviews*, 14(2), 102–108.
87. Tadic, M.; Cuspidi, C.; Grassi, G. Heart rate as a predictor of cardiovascular risk. *Eur. J. Clin. Investig.* **2018**, 48, e12892.
88. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. 1996. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *European Heart Journal* 17(3):354-381.

89. Thielmann, B.; Pohl, R.; Böckelmann, I. Heart rate variability as a strain indicator for psychological stress for emergency physicians during work and alert intervention: A systematic review. *J. Occup. Med. Toxicol.* **2021**, *16*.
90. Thompson, P. D., Franklin, B. A., Balady, G. J., Blair, S. N., Corrado, D., Estes, N. A. M., Fulton, J. E., Gordon, N. F., Haskell, W. L., Link, M. S., Maron, B. J., Mittleman, M. A., Pelliccia, A., Wenger, N. K., Willich, S. N., & Costa, F. (2007). Exercise and Acute Cardiovascular Events. *Circulation*, 115(17), 2358–2368.
91. Vest, A.; Da Poian, G.; Li, Q.; Liu, C.; Nemati, S.; Shah, A.; Clifford, G. An open source benchmarked toolbox for cardiovascular waveform and interval analysis. *Physiol. Meas.* **2018**, *39*, 105004.
92. Waks & Josephson. (2014). Mechanisms of Atrial Fibrillation – Reentry, Rotors and Reality. *Arrhythmia & Electrophysiology Review*.
93. Wasfy, M. M., Hutter, A. M., & Weiner, R. B. (2016). Sudden Cardiac Death in Athletes. *Methodist DeBakey cardiovascular journal*, 12(2), 76–80.
94. Wolf, M. M., Varigos, G. A., Hunt, D., & Sloman, J. G. (1978). Sinus Arrhythmia in Acute Myocardial Infarction. *Medical Journal of Australia*, 2(2), 52–53.
95. Yuqin Shen, Xiaoyu Zhang, Wenlin Ma, Haoming Song, Zhu Gong, Qiang Wang, Lin Che, Wenjun Xu, Jinfang Jiang, Jiahong Xu, Wenwen Yan, Lin Zhou, Yi Ni, Guanghe Li, Qiping Zhang, Lemin Wang. (2015). VE/VCO₂ slope and its prognostic value in patients with chronic heart failure. *Experimental and Therapeutic Medicine*; 9(4): 1407–1412.
96. Бошковић М.С. 2005. Анатомија човека
97. Илић, В., Мазих, С. Кардиоваскуларни поремећаји као узрок изненадне срчане смрти код спортиста. (2008). *Fizicka kultura*, 62(1-2).
98. Мазих, С., Илић, В., Ђелић, М., Аранђеловић, А. (2011). Изненадна срчана смрт младих спортиста. *Srpski arhiv za celokupno lekarstvo*, Volume 139, Issue 5-6, Pages: 394-401.

Интернет извори:

1. <https://www.zephyranywhere.com/media/download/bioharness3-user-manual.pdf>
2. <https://ecgcloud.co.uk/software/800778-2.3.0%20eMotion%20Faros%20Series%20Manual.pdf>
3. <https://www.cooking-hacks.com/mysignals-sw-ehealth-medical-biometric-iot-platform-tutorial/index.html>
4. <https://equivital.com/wp-content/uploads/2021/07/EQ-000708-BR-3-eq02-LifeMonitor-Datasheet.pdf>
5. https://www.cardiosecur.com/fileadmin/content/Downloads/Download_Center/Manual_CS_ACTIVE_V6.0_EN.pdf
6. https://www.cortrium.com/wp-content/uploads/2019/11/80077_Cortrium_C3-Brugsanvisning_UK.pdf