

UNIVERZITET U BEOGRADU

MEDICINSKI FAKULTET

Nikola N. Radovanović

ISPITIVANJE OČUVANOSTI KARDIOPULMONALNE  
SPREGE I NJENE PREDIKTIVNE ULOGE U ODGOVORU NA  
RESINHRONIZACIONU TERAPIJU KOD BOLESNIKA SA  
SRČANOM SLABOŠĆU

doktorska disertacija

Beograd, 2021

UNIVERSITY OF BELGRADE

FACULTY OF MEDICINE

Nikola N. Radovanović

EXAMINATION OF CARDIO-RESPIRATORY COUPLING  
PRESERVATION AND ITS PREDICTIVE ROLE IN RESPONSE  
TO RESYNCHRONIZATION THERAPY IN PATIENTS WITH  
HEART FAILURE

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2021

Mentor:

Prof. dr Siniša Pavlović, internista – kardiolog, redovni profesor, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

Komentor:

Prof. dr Mirjana Platiša, vanredni profesor, Institut za biofiziku, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

Članovi komisije:

1. Prof. dr Goran Milašinović, internista – kardiolog, redovni profesor, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu
2. Prof. dr Tatjana Pekmezović, redovni profesor, Institut za epidemiologiju, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu
3. Prof. dr Dragan Đurić, redovni profesor, Institut za medicinsku fiziologiju, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu
4. Prof. dr Branislava Ivanović, internista – kardiolog, redovni profesor, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu
5. Prof. dr Slobodan Obradović, internista – kardiolog, redovni profesor, Medicinski fakultet Vojnomedicinske akademije, Univerzitet odbrane u Beogradu

Zahvaljujem se svojim mentorima, prof. dr Siniši Pavloviću i prof. dr Mirjani Platiši, što su bili uz mene u svakom trenutku tokom ovog dugog, skoro desetogodišnjeg istraživanja. Najpre su me sa mnogo strpljenja uveli u naučno-istraživački rad, a zatim bili tu da pomognu i daju savet svaki put kada bih naišao na prepreku. Bez njihovog usmeravanja, podrške, i pomoći, ne bih stigao do cilja.

Veliku zahvalnost dugujem celokupnom kolektivu Pejsmejker centra Univerzitetskog Kliničkog centra Srbije, kao i pacijentima ovog Centra koji su učestvovali u istraživanju. Podrška koju su mi pružali direktor, prof. dr Goran Milašinović, drage kolege lekari, medicinski tehničari i sestre, te nemedicinsko osoblje, bila je značajna da istrajem i završim doktorsku disertaciju.

Najveću zahvalnost dugujem svojoj porodici, kćerki koja me svakodnevno čini boljim čovekom, koja mi daje snagu i motiv da sve što započnem i završim, supruzi hvala na strpljenju, posvećenosti i velikoj ljubavi, te roditeljima i bratu koji su uvek bili tu za mene, i sa mnogo razumevanja pružali bezuslovnu podršku.

**Naslov doktorske disertacije:** ispitivanje očuvanosti kardiopulmonalne sprege i njene prediktivne uloge u odgovoru na resinhronizacionu terapiju kod bolesnika sa srčanom slabošću

## **Sažetak**

**Cilj:** Ispitati kardio-respiratorne interakcije, pojedinačne osobine srčanog i respiratornog ritma, i njihove promene izazvane resinhronizacionom terapijom kod bolesnika sa srčanom slabošću (SS) i redukovanom ejskcionom frakcijom leve komore (EFLK).

**Metode:** U istraživanje su uključeni bolesnici sa dilatativnom kardiomiopatijom i indikacijom za resinhronizacionu terapiju srčane slabosti (CRT) i/ili ugradnju implantabilnog kardioverter defibrilatora. Ispitanici su tokom istraživanja bili deljeni u podgrupe u odnosu na karakteristike srčanog ritma, a poređenje je vršeno sa grupom zdravih kontrola. Srčani i respiratorni signali su simultano beleženi tokom 20 minuta, i ispitivani različitim linerarnim i nelinearnim metodama analize vremenskih serija. Kod ispitanika kojima je ugrađen CRT, snimanje signala je ponovljeno nakon godinu dana i analiza promene parametara autonomne funkcije je odvojeno rađena u grupi CRT „rispondera“ i „nerispondera“.

**Rezultati:** U istraživanje je uključeno 156 ispitanika. Kod bolesnika sa SS redukovana je respiratorna sinusna aritmija, kao i bidirekciona interakcija srčanog i respiratornog signala. Bolesnici iz HF-VES grupe su imali najregularniji srčani ritam i najveću sinhronizaciju rada srca i disanja. Identifikovali smo odnos kratkodometnog,  $\alpha_1(RR)$ , i dugodometnog,  $\alpha_2(RR)$ , skalirajućeg eksponenta vremenskog niza RR intervala kao parametar na osnovu kojeg je moguće grupisanje bolesnika sa SS nezavisno od do sada korišćenih karakterisitka bolesnika. Parametar koji je preoperativno odvojio buduće CRT „rispondere“ od „nerispondera“ bio je  $\alpha_2(RR)$ . Tokom praćenja, kompleksnost srčanog i respiratornog ritma je rasla kod CRT „rispondera“, kao i  $\alpha_1(RR)$  koji je na kontrolnom snimanju imao značajno više vrednosti u odnosu na „nerispondere“. Na kontroli se beleži porast respiratornih skalirajućih eksponenata kod svih bolesnika, sa izuzetkom  $\alpha_1(Resp)$  kod CRT „nerispondera“. Tokom praćenja, kardiopulmonalna sinhronizacija je bila očuvana kod CRT „rispondera“.

**Zaključak:** kardio-respiratorne interakcije su narušene kod bolesnika sa SS i redukovanom EFLK, i zavise od prisustva komorskih odnosno pretkomorskih aritmija. Uspeh resinhronizacione terapije je značajno povezan sa njihovom stabilnošću.

**Ključne reči:** srčani ritam; respiratorni ritam; kardio-respiratorna interakcija; srčana slabost; autonomni nervni sistem; resinhronizaciona terapija; „risponderi“; „nerisponderi“; entropija; skalirajući eksponenti

**Naučna oblast:** Medicina

**Uža naučna oblast:** Epidemiologija

**UDK broj:** \_\_\_\_\_

**Title of doctoral dissertation:** examination of cardio-respiratory coupling preservation and its predictive role in response to resynchronization therapy in patients with heart failure

## **Abstract**

**Aim:** Examine cardio-respiratory interactions, cardiac and respiratory rhythm, and their changes caused by cardiac resynchronization therapy (CRT) in patients with heart failure (HF) and reduced left ventricular ejection fraction (LVEF).

**Methods:** We included patients with dilated cardiomyopathy and an indication for CRT and/or implantable cardioverter defibrillator implantation. During the study, patients were divided into subgroups according to heart rhythm characteristics, and compared with a group of healthy controls. Cardiac and respiratory signals were simultaneously recorded during 20 minutes, and examined by different linear and nonlinear methods of time series analysis. In subjects with implanted CRT, signal recording was repeated after one year, and the analysis of changes in autonomic function parameters was performed separately in the group of CRT responders and non-responders.

**Results:** We included 156 patients. In HF patients, respiratory sinus arrhythmia and bidirectional causal interactions between the respiratory and cardiac signals were reduced. Patients from the HF-VES group had the most regular heart rhythm and the greatest synchronization of cardiac and respiratory function. We identified the ratio of short-term,  $\alpha_1(\text{RR})$ , and long-term,  $\alpha_2(\text{RR})$ , scaling exponent of RR interval series as a parameter capable to differentiate HF patients regardless of previously used patient characteristics. The parameter that preoperatively separated future CRT "responders" from "non-responders" was  $\alpha_2(\text{RR})$ . During follow-up, the complexity of cardiac and respiratory rhythm increased in CRT responders, as well as  $\alpha_1(\text{RR})$ , which had significantly higher values at the control recording compared to non-responders. Control measurements showed an increase in respiratory scaling exponents in all patients, with the exception of  $\alpha_1(\text{Resp})$  in CRT non-responders. During follow-up, cardiopulmonary synchronization was preserved in CRT responders.

**Conclusion:** Cardio-respiratory coupling is altered in HF patients with reduced LVEF and depends on the presence of atrial and ventricular arrhythmias. CRT success is related to cardio-respiratory coupling stability.

**Keywords:** heart rhythm; respiratory rhythm; cardio-respiratory coupling; heart failure; autonomic nervous system; resynchronization therapy; responders; non-responders; entropy; scaling exponents

**Scientific field:** Medicine

**Narrow scientific field:** Epidemiology

**UDC number:** \_\_\_\_\_

## SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
1.1. Autonomna kontrola srčane funkcije.....	1
1.2. Ispitivanje aktivnosti autonomnog nervnog sistema.....	2
1.3. Srčana slabost i autonomna disfunkcija.....	3
1.4. Savremeni pristupi lečenju srčane slabosti.....	4
1.5. Autonomni nervni sistem i srčana slabost – izazovi za budućnost.....	6
1.6. Kardio-respiratorne interakcije.....	7
1.7. Metode analize srčanog, respiratornog signala i njihovih interakcija.....	8
2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA.....	12
3. MATERIJAL i METODE.....	13
3.1. Ispitivana populacija.....	13
3.1.1. Kriterijumi za uključivanje u studiju.....	13
3.1.2. Kriterijumi za isključivanje iz studije.....	13
3.1.3. Podgrupe ispitivane populacije i kontrolna grupa.....	13
3.2. Prikupljanje podataka o ispitanicima.....	14
3.2.1. Osnovne kategorije prikupljenih podataka.....	14
3.2.2. Definicije.....	14
3.3. Protokol eksperimenta i oprema korišćena tokom ispitivanja.....	14
3.4. Praćenje ispitanika.....	15
3.5. Metode analize srčanog, respiratornog ritma i kardio-respiratornih interakcija.....	15
3.5.1. Linearne metode analize vremenskih serija.....	15
3.5.1.1. Linearne metode vremenskog domena.....	15
3.5.1.2. Linearne metode frekvencijskog domena.....	16
3.5.2. Nelinearne metode analize vremenskih serija.....	16
3.5.2.1. Entropija uzorka.....	16
3.5.2.2. Metoda detrendovanih fluktuacija.....	16
3.5.2.3. Poenkare plot analiza.....	17
3.5.3. Metode analize kardio-respiratornih interakcija.....	17
3.5.3.1. Koherenca.....	17
3.5.3.2. Grendžerova analiza uzročnosti.....	18
3.5.3.3. Unakrsna entropija uzorka.....	18
3.6. Statistika.....	18
4. REZULTATI.....	20
4.1. Karakteristike ispitivane populacije.....	20
4.2. Rezultati analize srčanog, respiratornog signala i njihovih interakcija kod bolesnika sa srčanom slabošću podeljenih u podgrupe u odnosu na karakteristike srčanog ritma, uz poređenje sa kontrolnom grupom.....	20
4.3. Rezultati analize varijabilnosti srčanog ritma kod bolesnika sa srčanom slabošću, bez poremećaja ritma, uz poređenje sa kontrolnom grupom.....	23
4.3.1. Rezultati klaster analize.....	25
4.4. Rezultati analize kontrolnog snimanja srčanog i respiratornog signala.....	30
5. DISKUSIJA.....	36
5.1. Srčana frekvencija.....	36
5.2. Frekvencija respiracija.....	37

5.3. Entropija uzorka.....	38
5.3.1. Entropija srčanog ritma.....	38
5.3.2. Entropija respiratornog ritma.....	39
5.4. Koherenca.....	39
5.5. Grendžerova analiza uzročnosti.....	40
5.6. Unakrsna entropija uzorka .....	40
5.7. Linearne metode analize HRV.....	41
5.8. Ostale nelinearne metode analize HRV.....	42
5.8.1. Poenkare plot analiza.....	42
5.8.2. Metod detrendovanih fluktuacija.....	43
5.9. Klaster analiza.....	43
5.10. Kontrolno snimanje srčanog i respiratornog signala.....	46
5.10.1. Promene srčane frekvencije i kompleksnosti srčanog ritma tokom praćenja.....	46
5.10.2. Promene frekvencije disanja i kompleksnosti respiratornog ritma tokom praćenja...	47
5.10.3. Promene sinhronizacije srčanog i respiratornog ritma tokom praćenja.....	47
5.10.4. Dinamika vrednosti kratkodometnog i dugodometnog skalirajućeg ekponenta vremenskog niza RR intervala tokom praćenja.....	48
5.10.5. Dinamika vrednosti kratkodometnog i dugodometnog skalirajućeg ekponenta vremenskih serija respiratornog signala tokom praćenja.....	49
6. ZAKLJUČCI .....	50
7. LITERATURA.....	51



# 1. UVOD

## 1.1. Autonomna kontrola srčane funkcije

Funkcija srca je predmet istraživanja velikog broja naučnika i istraživača od prvih istorijskih zapisa, pa do današnjih dana. Dok su ranije fokus ispitivanja bili mehanizmi na kojima počiva srčana funkcija, poslednjih decenija su istraživači usredsređeni na mehanizme njene kontrole. Danas znamo da je funkcija srčane pumpe dvojako regulisana. Autoregulacija se odnosi na Frank Starlingov zakon, prema kome je sila kontrakcije srca, odnosno količina krvi koja se iz srca ispumpa, određena stepenom istezanja srčanog mišića tokom punjenja, a on zapreminom venskog priliva. Sa druge strane, u regulaciji srčane funkcije učestvuje autonomni nervni sistem (ANS). Godine 1898., Džon Lengli<sup>1</sup>, fiziolog sa Univerziteta u Kembridžu (*Cambridge, England*), prvi je definisao i uveo termin „autonomni nervni sistem“. On je verovao da funkcija žlezda sa unutrašnjim lučenjem i glatke muskulature nije pod svesnom kontrolom, već da je vođena sistemom čija je funkcija uglavnom nezavisna, uz postojanje uticaja iz viših centara (1). Istih godina, Volter Gaskel<sup>2</sup> istražujući kompleksnost ANS, odvaja dva njegova funkcionalna dela, „visceralni“ i „nevoljni“, koje mi danas poznajemo kao simpatički i parasimpatički (2).

Autonomni nervni sistem svoju kontrolnu funkciju ostvaruje preko transmitera noradrenalina i adrenalina, odnosno acetilholina (3). Tomas Eliot<sup>3</sup> je 1904. godine uveo termin „adrenalin“ kao naziv za supstancu kojom je uspeo da u eksperimentalnim uslovima izazove stimulaciju hipogastričnog nerva. Kasnije će hemičar Džordž Berger<sup>4</sup> ustanoviti hemijsku strukturu adrenalina i srodnih amina, dok će Henri Dejl<sup>5</sup> uvesti termine „holinergički“ i „adrenergički“, te za otkriće hemijske transmisije nervnih impulsa dobiti Nobelovu nagradu 1936. godine (4). Danas znamo da je ANS na nivou srčanog mišića predstavljen srčanim živčanim spletom (*plexus cardiacus*) (5,6). Srce ima dvostruku simpatičku kontrolu, direktnu preko simpatičke inervacije i indirektnu preko dejstva neurotransmitera, dominantno adrenalina, ali i noradrenalina, koje u krvotok luči srž nadbubrežne žlezde. Simpatikus ima pozitivni, a parasimpatikus negativni kontrolni efekat na veći broj funkcionalnih karakteristika rada srčanog mišića, koje označavamo kao:

- hronotropni efekat (uticaj na brzinu srčanog rada),
- inotropni efekat (uticaj na snagu srčane kontrakcije),
- dromotropni efekat (uticaj na provodljivost, tj. brzinu provođenja impulsa u srcu) i
- batmotropni efekat (uticaj na podražljivost srčanog mišića) (6).

Ravnoteža kontrolnih sistema omogućava održavanje homeostaze u organizmu, što je preduslov za postojanje optimalnog odgovora kardiovaskularnog sistema na funkcionalne zahteve organizma, i u redovnim okolnostima, i u stanjima povećanog opterećenja. Zbog toga se u osnovi mnogih oboljenja nalaze upravo poremećaji ravnoteže ANS. Ovi poremećaji mogu biti primarni, tj. pokrenuti intrinzičkim mehanizmima, kao što je slučaj kod šećerne bolesti u kojoj se u oko 20% bolesnika, pored periferne, razvija i autonomna neuropatija, a poremećaji parasimpatičke funkcije su prva manifestacija srčane autonomne neuropatije (7,8). U primarne disfunkcije ANS spada i Parkinsonova bolest, sindrom multisistemske atrofije i idiopatska ortostatska hipotenzija (7). Brojna oboljenja, pogotovo

---

<sup>1</sup> John Newport Langley, 1852-1925

<sup>2</sup> Walter Holbrook Gaskell, 1847-1914

<sup>3</sup> Thomas Renton Elliott, 1877-1961

<sup>4</sup> George Berger, 1878-1939

<sup>5</sup> Henry Hallett Dale, 1875-1968

kardiovaskularna, vode u akutne ili hronične promene na nivou ANS. Ovakve, sekundarne autonomne disfunkcije javljaju se u ishemijskoj bolesti srca, kardiomiopatijama, srčanoj slabosti, arterijskoj hipertenziji, atrijskoj fibrilaciji, i delom predstavljaju kompenzatorne mehanizme koji u hroničnom toku bolesti postaju deo začaranog kruga koji vodi u progresiju bolesti ali i razvoj komplikacija poput malignih komorskih poremećaja ritma (7,9).

## 1.2. Ispitivanje aktivnosti autonomnog nervnog sistema

Ispitivanje aktivnosti ANS, u kliničkim uslovima, je vrlo kompleksno. Pre svega, simpatikus, odnosno parasimpatikus nisu u istom trenutku u čitavom organizmu na jednakom nivou aktivnosti. Naprotiv, simpatički odgovor je često strogo regionalizovan u organizmu, odnosno zahvata jednu osovinu, dok na drugoj može biti bez promena, ili čak doći do njegove redukcije. Postoje brojne neinvazivne metode ispitivanja aktivnosti ANS, počev od laboratorijskih analiza, preko testova baziranih na srčanoj frekvenciji i varijabilnosti srčanog ritma (*heart rate variability* - HRV) i arterijskog pritiska, do metoda vizuelizacije, koje se uobičajeno označavaju kao „imidžing“ metode. Određivanje ukupnih vrednosti noradrenalina u urinu, odnosno plazmi, nije previše informativno jer je to mera globalne, a ne organ specifične simpatičke aktivnosti (10). Podatak koji nam je lako dostupan, a izuzetno je informativan, jeste srčana frekvencija u mirovanju. Ovaj parametar je mera parasimpatičke aktivnosti, jer znamo da je kod zdrave osobe u bazalnim uslovima 75% kontrole srčanog ritma pod vagusnim uticajem (11).

Varijabilnost srčanog ritma je mera oscilacije trajanja intervala između konsektivnih srčanih ciklusa, koje označavamo kao RR interval (12). Pokazano je da je izražena dinamika RR intervala znak očuvane autonomne kontrole, tj. dobro regulisane kardiopulmonalne funkcije, a da je redukovana HRV povezana sa povećanim rizikom od smrtnog ishoda u ishemijskoj bolesti srca i srčanoj slabosti, a da prognostički značaj ima i u opštoj populaciji (7,13). Iako različite metode analize HRV koristimo više decenija u ispitivanju autonomne kontrole srčanog rada, postoji nekoliko ozbiljnih prepreka za široko prihvatanje nekih od njih u proceni ANS kako u kliničkoj, tako i u akademskoj praksi. Analiza HRV nije ni direktna ni specifična mera simpatičke aktivnosti, i nije primenljiva kod značajnog broja ispitanika. Nije je moguće primeniti u analizi nestacionarnih vremenskih serija, na primer kod osoba sa atrijskom fibrilacijom kao osnovnim srčanim ritmom, kod pacijenata sa veštačkom stimulacijom srčanog ritma pejsmejkerom ili kod onih koji imaju česte ektopične impulse (14). Takođe, razvijene su i koriste se različite linearne i nelinearne metode analize HRV, o kojima će u daljem tekstu biti više reči. Ipak, još uvek nema prihvaćenog stava o optimalnoj tehnici ispitivanja HRV.

Turbulencija srčanog ritma (*heart rate turbulence*) je od vagusa zavisna mera barorefleksne senzitivnosti koja doprinosi iregularnosti srčanog ritma kod zdravih osoba i koja se, u slučaju očuvane autonomne kontrole, ogleda u bifaznoj reakciji na prevremeni ektopični komorski stimulus (13). Komorska ekstrasistola (*ventricular extrasystole* – VES) izaziva najpre prolazan pad arterijskog pritiska što aktivira baroreceptore vodeći u inhibiciju vagusne aktivnosti i inicijalno ubrzanje srčanog ritma, a zatim porast pritiska vodi u suprotnu reakciju sa posledičnim kasnim usporavanjem srčanog rada (7). Redukovana turbulencija srčanog ritma je marker povišenog mortaliteta u opštoj populaciji, i prediktor smrtnosti bilo kog uzroka nakon infarkta miokarda (15).

Barorefleksna aktivnost je odlična mera očuvanosti funkcije ANS. Baroreceptori smešteni dominantno u luku aorte i karotidnom sinusu reaguju promptno na istezanje izazvano porastom arterijskog pritiska stimulišući vagusnu aktivnost što vodi u vazodilataciju, usporenje srčanog rada i pad arterijskog pritiska (16). Barorefleksna senzitivnost je značajno umanjena u srčanoj slabosti, a stepen njene očuvanosti je važan prediktor petogodišnjeg preživljavanja nakon infarkta miokarda

(7,17). Ukoliko nam je dostupno kontinuirano beleženje arterijskog pritiska i srčanog rada, određivanje barorefleksne senzitivnosti je jednostavno jer svakim uticajem na arterijski pritisak, bilo davanjem vazopresora, vazodilatatora ili mehaničkom stimulacijom baroreceptora, pokrećemo i refleksnu aktivnost (14).

Razvoj metoda nuklearne medicine, pre svega jednofotonske emisije kompjuterizovane tomografije (*single photon emission computed tomography* - SPECT) i pozitronske emisije tomografije (*positron emission tomography* - PET), omogućio je ispitivanje ANS kroz vizuelizaciju srčanih simpatičkih nervnih završetaka. U ovom slučaju se funkcija simpatikusa procenjuje upotrebom radioaktivno obeleženih analoga kateholamina koji sa noradrenalinom dele zajedničke puteve presinaptičkog preuzimanja (*uptake*). Ovi analozi kateholamina se ne metabolišu na isti način kao kateholamini, tako da im koncentracija duže ostaje povišena, što ih čini pogodnim za vizuelizaciju i semikvantifikaciju srčane simpatičke inervacije i aktivnosti (18-20). Za ispitivanje ANS najčešće se koristi jodom-123 obeležen analog noradrenalina, metajodobenzilgvanidin (123I-MIBG), a ređe 11C-hidroksiefedrin (11C-HED). Iako 11C-HED PET tehnika ima značajne prednosti u odnosu na 123I-MIBG scintigrafiju, poput veće senzitivnosti, bolje rezolucije, preciznije kvantifikacije preuzimanja radioizotopa, ona nije šire korišćena zbog neprihvatljivo visokih troškova procedure i neophodnosti razvoja radioizotopa dužeg poluzivota (14,19).

Organ specifičnu meru simpatičke aktivnosti, odnosno nivo kateholamina koji u plazmu pređe iz pojedinačnog organa, moguće je isključivo dobiti korišćenjem invazivnih tehnika ispitivanja ANS (10,14). Tehnika preliivanja (*spillover*) se koristi za direktno ispitivanje srčane simpatičke aktivnosti, istina za sada isključivo u istraživačke svrhe. Ova tehnika podrazumeva parenteralno davanje radioaktivno obeleženog noradrenalina, a zatim kateterizaciju srca sa uzimanjem uzoraka krvi iz koronarnog sinusa i aorte (14). Takođe, koriste se i tehnike mikroneurografije kojima se vrši direktno određivanje aktivnosti određenih simpatičkih nervnih vlakana preko perkutano umetnutih mikroelektroda (7). Na taj način direktno kvantifikujemo perifernu simpatičku nervnu aktivnost kože i mišića.

### **1.3. Srčana slabost i autonomna disfunkcija**

Srčana slabost, prema definiciji, predstavlja strukturnu ili funkcionalnu srčanu abnormalnost koja dovodi do nemogućnosti srca da dopremi dovoljne količine kiseonika koje bi, u odsustvu hipovolemije, zadovoljile potrebe organizma (21). Klinički gledano, srčana slabost predstavlja sindrom koji obuhvata tipične simptome i znake, a u čijoj osnovi se nalazi izvesna strukturna ili funkcionalna srčana abnormalnost (21). Od srčane slabosti boluje oko 2% opšte populacije, a među starijima od 70 godina svaka deseta osoba ima ovo oboljenje (21). Procena je da će usled starenja svetske populacije i stalnog porasta učestalosti faktora rizika za razvoj kardiovaskularnih oboljenja, prevalenca srčane slabosti porasti do 2030. godine za najmanje 50% (22). U drugoj deceniji ovoga veka srčana slabost je bila najčešći uzrok hospitalizacija kod osoba starijih od 65 godina (23). Visoka prevalencija, morbiditet i mortalitet čine srčanu slabost ogromnim ekonomskim opterećenjem za zdravstveni sistem svake zemlje, ali ujedno i izazovom i poljem brojnih bazičnih i kliničkih istraživanja.

Srčana slabost je oboljenje kod koga postoji disbalans ANS, uz predominaciju simpatikusa nad parasimpatikusom (18,24). Ovo oboljenje spada u sekundarne autonomne disfunkcije, ali disbalans ANS ovde ne treba posmatrati kao posledicu bolesti već kao jedan od njenih pokretača, odnosno kao patofiziološki mehanizam koji u jednom trenutku toka bolesti postaje odlučujuće važan za njenu dalju progresiju. Povišen tonus simpatikusa jedan je od glavnih kompenzatornih mehanizama organizma, uz promene na nivou sistema renin-angiotenzin-aldosteron, pokrenut sa ciljem da oslabljenom srcu očuva

potreban nivo srčanog rada (*output*). Pojačanje simpatičkog odgovora ima za rezultat povećanu komorsku kontraktilnost, višu srčanu frekvenciju i cirkulišući volumen, što uz povišenu perifernu vaskularnu rezistenciju vodi u povećano srčano punjenje (srčani *preload*), odnosno povećani end-dijastolni volumen, što prema Frank Starlingovom zakonu povećava udarni volumen. Time se zatvara ceo krug, a kao finalni rezultat postoji očuvan srčani rad (*output*). Time je, što je najvažnije, izbegnuta hipoperfuzija perifernih organa i sprečen pad nivoa kiseonika u tkivima (18). Ipak, ovaj, u startu kompenzatorni mehanizam, na duge staze, vodi u slabljenje srčanog mišića, izazivajući hipertrofiju kardiomiocita, proliferaciju intersticijuma, i time promenu srčane geometrije koju označavamo terminom remodelovanje, i kao konačnu posledicu uvećanje najčešće leve komore srca (18). Povećana koncentracija noradrenalina u simpatičkim sinaptičkim pukotinama, koja se javlja kod bolesnika sa srčanom slabošću, posledica je sa jedne strane njegovog povećanog oslobađanja na nivou nervnih završetaka, a sa druge smanjenog presinaptičkog preuzimanje zbog „daunregulacije“ srčanih noradrenalskih transportera (25,26). Svedeno na celularni nivo, ovi hronično visoki nivoi kateholamina vode u progresivno uništavanje srčane adrenergičke rezerve desenzibilizacijom miokardnih  $\beta$ -adrenergičkih receptora i time narušavanjem receptorskog i intracelularnog signalnog puta, a pokazano je da postoji direktni toksični efekat na kardiomiocite i simpatičke nervne završetke (18,27).

Precizno određivanje stepena autonomne disfunkcije kod bolesnika sa srčanom slabošću ne bi predstavljalo samo dijagnostički kriterijum, već i važan parametar u definisanju optimalne terapije ovih bolesnika i proceni njihove prognoze. Sve prethodno navedene metode ispitivanja ANS, i neinvazivne i invazivne, koriste se i kod bolesnika sa srčanom slabošću. Od savremenijih „imidžing“ metoda srčanih simpatičkih nervnih završetaka, najviše se koristi 123I-MIBG scintigrafija. Pokazano je da je smanjeno presinaptičko preuzimanje metajodobenzilgvanidina nezavisni prediktor dugoročnog nepovoljnog ishoda kod bolesnika sa srčanom slabošću, da je povezano sa povišenom incidencijom iznenadne srčane smrti i svrsishodnih unutrašnjih DC šokova kod bolesnika sa ugrađenim implantabilnim kardioverter defibrilatorom (ICD). Sa druge strane, povećanje njegovog presinaptičkog preuzimanja je pokazatelj povoljnog odgovora bolesnika sa srčanom slabošću na primenu terapiju, uključujući i srčanu resinhronizacionu terapiju (*cardiac resynchronization therapy* - CRT) pejsmejkerom (25). Ipak, ispitivanja su pokazala da su rezultati 123I-MIBG scintigrafije važni za predikciju prognoze isključivo kod bolesnika sa srčanom slabošću sa redukovanom ejakcionom frakcijom leve komore (EF LK<35%), dok kod simptomatskih bolesnika sa srčanom slabošću i umereno smanjenom (EF LK 41-49%), a pogotovo kod onih sa očuvanom ejakcionom frakcijom (EF LK>50%) kod kojih je neurohormonalna aktivnost niža, scintigrafija je od male koristiti za dobijanje nezavisnih prediktivnih faktora prognoze bolesti. U svetlu tih rezultata, scintigrafiju treba koristiti kao dopunu drugih prognostičkih faktora morbiditeta i mortaliteta ovih bolesnika, poput ejakcione frakcije, HRV ili nivoa moždanog natriuretskog peptida (26,28). Tehnikom mikroneurografije potvrđeno je da je u srčanoj slabosti povišen nivo mišićne simpatičke nervne aktivnosti, a njen stepen korelira sa smrtnošću u ovoj populaciji (29). Takođe, pokazano je da kod bolesnika koji su povoljno odreagovali na primenu resinhronizacionu terapiju srčane slabosti (u literaturi se označavaju kao „risponderi“) postoji statistički značajna redukcija prosečne kožne simpatičke nervne aktivnosti, uz jasnu korelaciju stepena ove redukcije sa povećanjem EF LK. Suprotno tome, kod onih koji nisu adekvatno odreagovali na ovu vrstu terapije („nerisponderi“) ne registruju se promene na nivou periferne simpatičke nervne aktivnosti (30).

#### **1.4. Savremeni pristupi lečenju srčane slabosti**

Na svim ovim saznanjima bazirana je savremena medikamentna terapija srčane slabosti, tzv. terapija trojnom neurohormonalnom blokadom (22). Naime, Evropsko udruženje kardiologa u svojim

smernicama od 2012. godine sa nivoom dokaza IA (terapija je indikovana na osnovu podataka dobijenih iz više randomizovanih kliničkih studija ili meta-analiza) sugerise terapiju srčane slabosti lekovima iz sledećih grupa: ACE inhibitora/blokatora angiotenzin II receptora, beta blokatora i antagonista mineralokortikoidnih receptora (21,31). Navedene preporuke se baziraju na rezultatima studija koji pokazuju da korišćenje lekova iz navedenih grupa smanjuje rizik od hospitalizacija i smrtnog ishoda kod bolesnika sa srčanom slabošću. Naravno, ove smernice se odnose isključivo na bolesnike sa srčanom slabošću i redukovanom ejekcionom frakcijom leve komore, jer kod bolesnika sa očuvanom EF LK patofiziološkim ispitivanjima nije jasno dokazana povišena neurohormonalna aktivnost, barem ne kod svih ispitanika. Takođe, ni kliničke studije nisu ni za jednu grupu lekova pokazale da smanjuju morbiditet i mortalitet kod ovih bolesnika (21). Ipak, i pored korišćenja trojne neurohormonalne blokade u terapiji bolesnika sa srčanom slabošću sa redukovanom EF LK, njih skoro trećina ne preživi trogodišnji, a polovina petogodišnji period (32,33). Zbog toga se neprestano traga za novim strategijama u lečenju srčane slabosti, a one često uključuju metode modifikacije ANS, kako neinterventne, tako i invazivne. Jedna od njih je farmakološka neurohormonalna modulacija, tačnije ideja da se pored blokade renin-angiotenzin-aldosteron sistema, odnosno simpatikusa, učini stimulacija sistema koji funkcionišu nasuprot ovim osovina (22). Tako se danas koristi sakubitril, u kombinaciji sa valsartanom, inhibitor neprilizina, enzima koji razgrađuje vazoaktivne peptide, čime se podiže njihov nivo, uključujući i natriuretske peptide koji deluju nasuprot renin-angiotenzin-aldosteron osovini, odnosno izazivaju vazodilataciju, povećavaju natriurezu i posredno snižavaju tonus simpatikusa (34). Poslednjih godina razvijeno je više invazivnih metoda modifikacije ANS u cilju lečenja bolesnika sa srčanom slabošću (14,35,36).

Stimulacija vagusnog nerva je strategija od koje se mnogo očekivalo, jer su pretklinički podaci ukazivali na njenu punu opravdanost u terapiji bolesnika sa srčanom slabošću (37). Ovaj koncept je analiziran kroz nekoliko kliničkih studija, od kojih su neke uključile i više stotina bolesnika, ali u njima nisu postignuti primarni ciljevi poput smanjenja end-sistolnog dijametra/volumena leve komore. Takođe, nije bilo umanjenja smrtnosti i hospitalizacija usled pogoršanja srčane slabosti, mada je zabeležen povoljan klinički odgovor u smislu poboljšanja rezultata šestominutnog testa hoda, poboljšanja skorova upitnika kojima je ispitivana učestalost i izraženost simptoma, i snižavanja NYHA klase (*New York Heart Association functional classification*) (14). Dakle, iako su pokazani znaci oporavka vagusne aktivnosti kroz smanjenje srčane frekvencije, povećanje varijabilnosti i turbulencije srčanog ritma, uticaja na srčano remodelovanje i preživljavanje bolesnika nije bilo (38). I pored rečenog, od ideje vagusne stimulacije se ne odustaje, ali se moraju rešiti mnoga otvorena pitanja vezana za sigurnost intervencije, terapijski protokol i pravu selekciju bolesnika koji bi trebalo da imaju korist od ove procedure.

Simpatikus ima značajnu fiziološku ulogu u regulisanju bubrežne funkcije, pošto stimulacija eferentnih simpatičkih nervnih vlakana izaziva oslobađanje renina u jukstaglomerularnim ćelijama, povećanu reapsorpciju natrijuma i vode na nivou tubula, i vazokonstrikciju aferentne arteriole uz smanjenu glomerulsku filtraciju (39). Dakle, povećana simpatička aktivnost pokreće mehanizme koji vode u razvoj arterijske hipertenzije i srčane slabosti. U tom smislu su analizirani i efekti renalne denervacije. Ova metoda ima za cilj umanjenje tonusa simpatikusa sa smanjenjem aktivnosti renin-angiotenzin-aldosteron osovine, i redukcijom zadržavanja vode i soli. Ipak, kada je u pitanju lečenje srčane slabosti, renalna denervacija je, za sada, isključivo studijska procedura sprovedena kod malog broja pacijenata (40).

Nova strategija lečenja srčane slabosti jeste terapija baroreceptorskom aktivacijom, što se postiže ugradnjom elektrode oko karotidnog sinusa i električnom stimulacijom baroreceptora koji se nalaze (14). Praktična osnova ovakvog pristupa je u činjenici da je u srčanoj slabosti baroreceptorska

funkcija oštećena i da se povećanjem aktivnosti baroreceptorskog refleksa povećava vagusna stimulacija, uz smanjenje tonusa simpatikusa (32). Za sada je sproveden mali broj kliničkih studija, a prvi rezultati jesu ohrabrujući i sa aspekta terapije srčane slabosti i sa aspekta bezbednost same metode (41).

Jednostrano ili obostrano uklanjanje karotidnih telašaca sa račve karotidne arterije, odnosno hemoreceptora koji su tu smešteni, pristup je koji je pokušao kod malog broja bolesnika sa srčanom slabošću. I pored činjenice da postoji patofiziološko opravdanje, jer hemoreceptori reagujući na hipoksiju podižu nivo simpatikusa i vodeći u vazokonstrikciju povećavaju arterijski pritisak i tkivnu perfuziju, ova metoda nije dala očekivane rezultate u lečenju bolesnika sa srčanom slabošću (42).

U početku se smatralo da će resinhronizaciona terapija srčane slabosti isključivo mehanizmom sinhronizacije rada leve i desne komore dovoditi do poboljšanja hemodinamike i sistolne funkcije srca. Danas znamo da primena ove terapije vodi i u „normalizaciju“ simpatikusa, mada je tačan mehanizam i dalje nepoznat, a i ne može se isključiti mogućnost da samo popravljavanje srčane funkcije vodi u vraćanje balansa ANS, odnosno da je „normalizacija“ simpatikusa indirektna posledica poboljšanja srčane funkcije, a ne neposredni rezultat resinhronizacione terapije (19). Poslednjih godina sproveden je veći broj studija, a i trenutno je u toku nekoliko istraživanja koja se bave ispitivanjem modifikacija ANS koje se javljaju kod bolesnika sa ugrađenim CRT-om (19,30). Dosadašnji rezultati pokazuju da se kod svih bolesnika u prvim satima po ugradnji CRT-a registruje poboljšanje neuroadrenergičke srčane funkcije, potvrđeno povećanim nivoom presinaptičkog preuzimanja kateholamina, što je direktni akutni hemodinamski efekat sinhronizacije srčane aktivnosti (19,20). Međutim, u hroničnom praćenju poboljšanje simpatičke kontrole, odnosno povećano preuzimanje kateholamina, beleži se isključivo kod „rispondera“ i tada je ono posledica strukturnog remodelovanja leve komore, dok se kod „nerispondera“ ovakav trend ne beleži (19). Šta više, kod značajnog broja „nerispondera“ se registruje dalje smanjivanje presinaptičkog preuzimanja kateholamina (19,20). Pored toga, zanimljivo je i da se beleže više vrednosti preuzimanja analoga, pre ugradnje CRT-a, u bolesnika koji će kasnije biti „risponderi“ na resinhronizacionu terapiju. To bi značilo da stepen oštećenja ANS pre ugradnje CRT-a određuje da li će bolesnik imati željeni nivo koristi od ugradnje aparata, odnosno da na terapiju adekvatno odgovore bolesnici kod kojih nije došlo do značajnijeg strukturnog oštećenja ANS, već se on nalazi u stanju hibernacije (19). Jasno je da su potrebna dalja ispitivanja radi utvrđivanja prognostičkog značaja nivoa poremećaja balansa ANS pre ugradnje CRT-a, ali definitivno su takvi inovativni pristupi neophodni, jer poštovanjem postojećih kliničkih, ehokardiografskih i elektrokardiografskih kriterijuma za selekciju bolesnika sa srčanom slabošću i indikacijom za ugradnju CRT-a, njih 20-40% ostaje bez pozitivnog odgovora na ovaj vid terapije (43). Danas se sprovode i studije koje ispituju interakciju parasimpatikusa i CRT-a, istina one su još uvek na nivou animalnih modela, ali preliminarni rezultati ukazuju da u srčanoj slabosti zasigurno postoji remodelovanje ne samo  $\beta$ -adrenergičkog, već i holinergičkog signalnog puta, a da CRT, izgleda, ima povoljan uticaj i na aktivnost parasimpatikusa (44).

### **1.5. Autonomni nervni sistem i srčana slabost – izazovi za budućnost**

Dakle, mnogo toga smo saznali o autonomnoj disregulaciji u srčanoj slabosti, ali i dalje ostaju otvorena neka važna pitanja. Najpre, dosta je nepoznanica vezano za uzročno-posledičnu vezu autonomne disfunkcije i srčane slabosti, odnosno koliko zaista autonomni disbalans direktno utiče na razvoj srčane slabosti, a koliko posredno, doprinoseći pojavi komorbiditeta koji su važni i za razvoj i za progresiju bolesti, poput arterijske hipertenzije, šećerne bolesti, gojaznosti, opstruktivne bolesti pluća (45). Zatim, i dalje tragamo za optimalnom tehnikom kvantifikacije aktivnosti ANS, tačnije metodom za ispitivanje i simpatičke i parasimpatičke aktivnosti koja bi bila dovoljno pouzdana, bezbedna, a u

praksi lako primenljiva, i to na većini bolesnika sa srčanom slabošću (7). To bi značajno doprinelo i dijagnostici, i definisanju optimalne terapije srčane slabosti, kao i proceni njenih efekata. Konačno, nedostaju nam visoko specifične, efikasne, široko primenljive i bezbedne terapijske metode čiji bi cilj bilo vraćanje autonomnog balansa. Osim lekova iz grupe beta blokatora čija upotreba u kliničkim studijama korelira sa značajnim smanjenjem i mortaliteta i hospitalizacija bolesnika sa srčanom slabošću, svi drugi terapijski modaliteti koji za cilj imaju supresiju simpatičke ili stimulaciju vagalne aktivnosti, i pored obećavajućih rezultata na animalnim modelima, u kliničkim studijama za sada ne daju dovoljno dobre rezultate (45).

## 1.6. Kardio-respiratorne interakcije

Da postoji povezanost respiratornog i cirkulatornog, tj. kardiovaskularnog sistema poznato je unazad skoro dva veka. Dugo se smatralo da je ova interakcija u potpunosti pod kontrolom ANS, da se fiziološki manifestuje isključivo postojanjem respiratorne sinusne aritmije (RSA), te da je strogo jednosmerna (13). Danas znamo da pored RSA postoje i drugi tipovi kardio-respiratorne interakcije poput kardio-respiratorne sinhronizacije (*cardioventilatory coupling*) i sinhronizacije respiracije i udarnog volumena (*respiratory stroke volume synchronization*), da oni mogu postojati istovremeno, te da je povezanost ovih sistema bidirekciona (13,46). Ipak, još uvek nije u potpunosti shvaćena priroda kardio-respiratornih interakcija, nisu do kraja utvrđeni fiziološki procesi koji se nalaze u njihovoj osnovi, njihov klinički značaj u zdravom organizmu, kao ni stepen i značaj povezanosti ova dva sistema u raznim patološkim stanjima. I respiratorni i kardiovaskularni sistem su dinamični, oscilirajući, nelinearni, regulisani i perifernim i centralnim mehanizmima. Iako se često izrazita promenljivost smatra pokazateljem nestabilnog i loše kontrolisanog sistema, zapravo oscilacije kardio-respiratornih interakcija su znak očuvanog i zdravog kardiorespiratornog sistema. To što su izlazni signali, na osnovu kojih procenjujemo ove sisteme, skloni stalnoj fluktuaciji otežava njihovo ispitivanje, ali i vodi razvijanju novih metoda njihove analize (46).

Respiratorna sinusna aritmija predstavlja pojavu skraćivanja RR intervala u toku inspirijuma, odnosno produžavanja u toku ekspirijuma (47,48). Ovaj fenomen je prvi put opisan još sredinom devetnaestog veka. RSA je glavni indeks vagalne kardijalne funkcije i zaslužna je i za do 60% varijabilnosti srčanog ritma kod zdrave, mlade osobe u stanju mirovanja, dok se sa starenjem njen značaj umanjuje (46). I centralni i periferni fiziološki mehanizmi se nalaze u osnovi RSA. Respiratorni centar ima direktan uticaj na vagalne preganglijske neurone izazivajući njihovu smanjenu ekscitabilnost u inspirijumu (47). Istovremeno, pri inflaciji pluća povećani disajni volumeni izazivaju stimulaciju mehanoreceptora u bronhijalnim glatkim mišićima, za šta je zaslužan i negativni pritisak koji se stvara u grudnom košu. Negativni pritisak, zajedno sa povećanim intraabdominalnim pritiskom izaziva povećani venski priliv u desnu pretkomoru sa posledičnom stimulacijom receptora na istezanje, verovatno i direktnim istezanjem SA čvora, što sve zajedno vodi u inhibiciju srčane vagalne eferentne aktivnosti, posledično ubrzavanje srčanog rada i vazodilataciju (46,47,49). Smatra se da je u inspirijumu vagus inhibiran i preko baroreptorskog refleksa, jer se pad arterijskog pritiska javlja i usled pada udarnog volumena koji je posledica smanjenog punjenja leve pretkomore (46). Dakle, respiracija deluje na vagalnu inervaciju srca, koja, kao što znamo, utiče na aktivnost sinusnog čvora, tako da i respiracija posredno utiče na srčanu frekvenciju. Zbog svega ovoga, kažemo da je RSA osnovni parametar vagalne srčane funkcije, a da, iako su u njenom razvoju važni arterijski i mehanoreceptori i hemoreceptori, kao i receptori istezanja u plućima i srcu, RSA nije čista posledica drugih refleksa, već zaseban fiziološki fenomen (47). Fiziološki značaj RSA je bez sumnje višestruk, s tim što su neka od tumačenja njenih mehanizama ekperimentalno dokazana, dok se neka zasnivaju na teoretskim, matematičkim modelima. RSA poboljšava razmenu gasova na nivou pluća jer u inspirijumu kada je u alveolama maksimalna koncentracija kiseonika, zahvaljujući ubrzanju srčanog rada

uspostavlja se povišen protok u plućnoj cirkulaciji (46). Teoretski modeli pokazuju da RSA, sve i da ne poboljšava značajno razmenu gasova, omogućava srcu da svoj rad svede na minimum koji je dovoljan za održavanje fizioloških nivoa ugljen-dioksida u arterijskoj krvi (50). RSA poboljšava prosečnu snagu srčane kontrakcije, doprinosi postojanju komorske sinhronije i poboljšava koronarni protok time što značajno doprinosi varijabilnosti srčanog ritma, tj. podiže HRV (51). Takođe, zajedno sa drugim tipovima kardio-respiratorne interakcije doprinosi stabilizaciji arterijskog krvnog pritiska i sistemskog protoka krvi.

Kardio-respiratorna sinhronizacija se odnosi na povezanost otpočinjanja srčanog ciklusa, tj. sistole i početka inspirijuma (52). Takođe, ovom kardio-respiratornom interakcijom objašnjavamo i čestu pojavu da je odnos između broja srčanih ciklusa i respiracija u minutu ceo broj, odnosno da je srčana frekvencija najčešće četiri puta veća od frekvencije disanja. Malo znamo o mehanizmima koji stoje u osnovi kardio-respiratorne sinhronizacije, o njenom odnosu sa drugim tipovima kardio-respiratornih interakcija, kao i o njenom fiziološkom značaju (46). Smatra se da izvesni aferentni putevi vode u, srčanom kontrakcijom izazvan početak inspirijuma, a spekuliše se da su za to zaslužni arterijski baroreceptori (53). Oprečni su rezultati ispitivanja odnosa kardio-respiratorne sinhronizacije i RSA, a smatra se da je značaj sinhronizacije pre svega u finom uklapanju ventilacije i perfuzije što obezbeđuje maksimalno korišćenje dopremljenog kiseonika (52).

Sinhronizacija respiracije i udarnog volumena se odnosi na značajne cirkulatorne promene koje svaka respiracija pokreće (46). U inspirijumu, već opisanim mehanizmima, dolazi do povećanog punjenja desne pretkomore, ubrzanja srčanog rada i porasta udarnog volumena desne komore. Istovremeno, punjenje desnog srca menja odnos pritisaka i potiskuje srčani septum, čime ometa punjenje levog srca, što vodi u pad udarnog volumena leve komore. Dakle, ovom kardio-respiratornom interakcijom objašnjavamo pojavu da su udarni volumeni desne i leve komore u suprotnim fazama tokom respiratornog ciklusa (54). Sinhronizacija respiracije i udarnog volumena zajedno sa RSA omogućava stabilizaciju arterijskog krvnog pritiska, verovatno preko baroreceptorskog refleksa, kao i sistemskog protoka krvi. Ova druga fiziološka funkcija se odnosi na činjenicu da su ova dva tipa kardio-respiratornih interakcija zaslužna za pojavu značajnih oscilacija plućnog protoka u funkciji od faze respiracije, dok su oscilacije sistemskog krvnog protoka uslovljene respiracijom značajno manje (54).

### **1.7. Metode analize srčanog, respiratornog signala i njihovih interakcija**

Postoje različite metode ispitivanja kako kardio-respiratornih interakcija, tako i pojedinačnih srčanih, odnosno respiratornih signala. Analizom ovih signala smo došli do brojnih saznanja vezanih za periferne i centralne kontrolne mehanizme koji funkcionišu u zdravom organizmu. Ispitivanje njihove interakcije značajno otežava činjenica da je odnos ovih sistema uslovljen brojnim faktorima poput starosti, frekvencije disanja i rada srca (55). Naravno, u uslovima postojanja bolesti, pogotovo onih u čijoj se patofiziologiji nalazi poremećaj ANS, ispitivanje kardiopulmonalne povezanosti je posebno izazovno jer se pojavljuju i dodatni faktori koji utiču na ovu interakciju, poput stepena autonomnog disbalansa, odnosno stepena redukcije parasimpatičkog tonusa, i uticaja koji razni medikamenti mogu imati na sve nivoe funkcionisanja ovih sistema.

Za analizu varijabilnosti srčanog ritma koriste se brojne metode obrade signala, koje mogu biti klasifikovane prema različitim kriterijumima. Razlikujemo linearne i nelinearne metode, metode vremenskog i frekvencijskog domena, metode koje procenjuju kratkoročnu i dugoročnu dinamiku srčanog ritma (56). Evropsko udruženje kardiologa i Severnoameričko udruženje za pejsing i elektrofiziologiju su 1996. godine, po prvi put, dali zajedničke smernice vezane za analizu HRV, u cilju



uspostavljanja jasnih definicija pojmova, standardizacije nomenklature, određivanja standarda merenja, definisanja fizioloških interpretacija i kliničkog značaja ispitivanja HRV (57). Dvadesetak godina kasnije, godine 2015., Evropsko udruženje kardiologa i Azijsko-Pacifičko udruženje za srčani ritam, objavili su zajednički dokument posvećen pre svega nelinearnim metodama analize HRV, koje su tokom te dve decenije imale dinamičan razvoj (58). Pri tumačenju rezultata analize signala, a pogotovo kada se prave njihova poređenja, treba biti izuzetno oprezan da bi se doneo validan zaključak. Uvek treba precizirati primenom koje metode se do tih rezultata došlo, odnosno da li je primenjena metoda određena trenutnom srčanom frekvencijom, intervalom između dva susedna normalna QRS kompleksa, tj. ona koja odslikavaju depolarizaciju komore vođenu impulsom iz sinoatrijalnog čvora (RR interval), ili možda razlikom među RR intervalima, te da li su ispitivani zapisi istog trajanja (57).

Linearne metode analize HRV se ugrubo dele na metode vremenskog i metode frekvencijskog domena (7). Metode vremenskog domena su brojne, jednostavnije za izvođenje i zato su češće korišćene, i mogu biti statističke i geometrijske. Od statističkih danas najviše koristimo standardnu devijaciju RR intervala (SDNN), kvadratni koren srednje vrednosti kvadrata uzastopnih RR intervala (RMSSD) i udeo sukcesivnih RR intervala koji se razlikuju za više od 50ms u ukupnom broju RR intervala (pNN50) (7). Dok se prvo navedena mera koristi uglavnom za dugotrajne zapise, odnosno izračunava se iz 24h EKG zapisa (24h EKG Holter) i predstavlja procenu ukupnog HRV, druga dva parametra se koriste za analizu kratkotrajnih zapisa, tačnije petominutnih elektrokardiograma i predstavljaju procenu kratkoročne komponente HRV. Linearne geometrijske metode vremenskog domena koriste serije RR intervala radi stvaranja geometrijskih obrazaca i često uključuju formiranje histograma. Na osnovu raspodele gustine histograma u odnosu na trajanje RR intervala, razlika između susednih RR intervala, ili nekog drugog parametra, vrši se analiza HRV. Problem je što nam je za stvaranje jednog geometrijskog obrasca potreban veliki broj RR intervala, odnosno duži EKG zapis, pa ova metoda nije pogodna za procenu kratkoročne komponente HRV. Jedna od takvih metoda jeste HRV triangularni indeks i njome se procenjuje ukupan HRV, odnosno u obzir uzima sve RR intervale. Generalno gledano, ove metode nisu često u upotrebi (57). Metode frekvencijskog domena se odnose na metode spektralne analize HRV koje se danas široko primenjuju u ispitivanju uloge ANS u kontroli kardiovaskularnog sistema. Ove metode se zasnivaju na zastupljenosti promene trajanja RR intervala u toku vremena, a raspodelu spektralnih komponenti snage po frekventnim opsezima (veoma niske, niske i visoke frekvencije) određujemo prema spektralnoj gustini snage, parametru koji se dobija korišćenjem različitih matematičkih algoritama (57). Dakle, uprošćeno, spektralna analiza je tehnika kojom se pomoću matematičkih algoritama jedna vremenska serija transformiše u frekventne opsege, i to tako što se raščlani u zbir sinusnih talasa, od kojih svaki ima specifičnu amplitudu koja odgovara specifičnoj frekvenciji (59). Metode frekvencijskog domena su zahtevnije za izvođenje i koriste se za analizu kraćih zapisa. Smatra se da je spektralna komponenta veoma niskih frekvencija (*very low frequency* - VLF) povezana sa dugoročnim regulacionim mehanizmima poput onih koji funkcionišu u termoregulaciji, hemorefleksnoj aktivnosti ili na nivou renin-angiotenzin-aldosteron osovine (60). Još uvek ne postoji potpuno slaganje u tumačenju spektralne komponente niskih frekvencija (*low frequency* - LF), odnosno smatra se da se ne može govoriti ni o čistom vagalnom, niti simpatičkom poreklu ove spektralne komponente (12). Nasuprot tome, spektralna komponenta visokih frekvencija (*high frequency* - HF) je prihvaćena kao marker parasimpatičke aktivnosti (12). Ipak, sve ove linearne metode zanemaruju jednu važnu odliku biosignala, njihovu sklonost ka stalnim nestacionarnim fluktuacijama. One svoju linearnost zadržavaju eliminacijom svih značajnih varijacija signala, čime njihovu analizu čine nepotpunom. Svi biosignali koje registrujemo i zatim analiziramo su zapravo izlazne informacije velikih organskih sistema u ljudskom organizmu. Svi oni, uključujući i kardiovaskularni i respiratorni, su kompleksni, nestacionarni, nelinearni sistemi regulisani mrežom perifernih i centralnih kontrolnih mehanizama (46). Zbog toga su razvijene nelinearne metode analize

signala kojima je moguće otkriti neke karakteristike njihove varijabilnosti koje su nedostupne linearnim metodama. I kada je srčani signal u pitanju, odnosno srčani ritam, brojni regulatorni mehanizmi utiču na njegove fluktuacije, od lokalnih elektrofizioloških, preko hemodinamskih, humoralnih, autonomnih, pa sve do centralnih.

Među brojnim nelinearnim metodama analize HRV, izdvajaju se Poenkare<sup>6</sup> plot analiza, metod detrendovanih fluktuacija (DFA) i entropija uzorka (*sample entropy* - SampEn). Standardna Poenkare plot analiza je geometrijska, nelinearna tehnika koja se koristi za vizuelizaciju i kvantifikaciju korelacije između dva RR intervala u vremenskoj seriji, pri čemu je svaki predstavljen kao funkcija prethodnog (61). Dakle, dobijeni dijagram omogućava kvalitativnu ocenu, a računanjem kratkoročne odnosno dugoročne mere varijabiliteta srčanog ritma i Pirsonovog<sup>7</sup> koeficijenta korelacije vrši se kvantifikacija ove povezanosti (62). Pored standardne postoji i generalizovana Poenkare plot analiza koja uključuje zbirno trajanje velikog broja uzastopnih RR intervala uz prostorni, trodimenzionalni prikaz distribucije i mogućnost kvantitativne analize njihove povezanosti pomoću Pirsonovog koeficijenta korelacije. Ovakav pristup pruža više podataka, omogućava dublju analizu signala, te bolje sagledavanje asimetrije i nekih novih nivoa i režima regulacije srčanog rada (11). Metod detrendovanih fluktuacija je nelinearni metod kojim se ispituje samosličnost HRV, koja je fiziološki prisutna u zdravom organizmu. Rezultat analize je skalirajući eksponent  $\alpha$ , tačnije kratkodometni skalirajući eksponent  $\alpha_1$  i dugodometni  $\alpha_2$ , koji kvantifikuju kratkoročne odnosno dugoročne korelacijske osobine vremenskog niza RR intervala (60,63). Entropija uzorka je nelinearna metoda kojom se ispituje regularnost vremenskih serija, a na osnovu verovatnoće nalaženja sličnih obrazaca koji se ponavljaju u vremenu. Dakle, što je entropija uzorka veća, veća je i iregularnost signala, odnosno veća je nasumičnost i manja verovatnoća da će sledeći obrazac ličiti na prethodni u vremenu. U biomedicini jedan od pokazatelja da sistem dobro funkcioniše, odnosno da su očuvani fiziološki mehanizmi njegove kontrole, jeste visok stepen njegove neuređenosti. Upravo je visoka entropija znak naglašene kompleksnosti, tj. neuređenosti jednog sistema (13). Ipak, biološki sistemi koje posmatramo jesu integrisani i dinamični i njihova kompleksnost se proteže na više vremenskih skala. To znači da od skale na kojoj se analizira, zavise i odlike posmatranog signala. Zbog toga, u analizi biosignala, u cilju sagledavanja njihove celokupne kompleksnosti, često koristimo višeskalnu entropiju (*multiscale entropy*, MSE). Ova metoda, koju su Kosta (*Costa*) i saradnici razvili početkom prošle decenije, zasniva se na deljenju signala na nepreklapajuće prozore, čija širina odgovara vrednosti skale, zatim na usrednjavanju podataka u svakom prozoru, da bi se na svakoj tako dobijenoj vremenskoj seriji vršila procena entropije uzorka uz grafičko prikazivanje rezultata i dobijanje MSE krivulja (64). Njihovom daljom analizom možemo doći do informacija o kontrolnim mehanizmima različitih fizioloških procesa, ali se MSE analiza biosignala sve češće koristi i u različitim patološkim stanjima (65).

Metode kojima se ispituje interakcija dva sistema, odnosno dva signala, takođe mogu biti linearne i nelinearne. Koherenca je klasična linearna metoda frekvencijskog domena kojom se meri povezanost dva signala prema sličnosti frekventnih sadržaja (13). U zdravom organizmu ona je tradicionalna mera modulacije srčanog ritma respiratornom funkcijom, odnosno mera je RSA. Grendžerova<sup>8</sup> analiza uzročnosti je novija linearna metoda koja omogućuje kvantifikaciju povezanosti dva signala, ali i određivanje smera uticaja, odnosno kvantifikuje bidirekcionu interakciju dva signala (13). Njoj komplementarna nelinearna metoda jeste unakrsna entropija uzorka (*cross sample entropy*, cross-SampEn). Ovom metodom određujemo stepen sinhronizacije dva signala, traženjem sličnih obrazaca među njima. Visoka unakrsna entropija uzorka znači da je broj ovih obrazaca mali, odnosno

<sup>6</sup> nazvana po francuskom naučniku Žilu Poenkareu (Jules Henri Poincaré, 1854–1912)

<sup>7</sup> engleski matematičar i biostatističar Karl Pirson (Carl Pearson, 1857–1936)

<sup>8</sup> velški i britanski ekonomista i statističar Klajv Grendžer (Clive William John Granger, 1934–2009)

da je slaba asocijacija među signalima, te da su oni niskog stepena sinhronizacije, tj. izrazito asinhroni (13).

## 2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

1. Ispitati kardio-respiratornu interakciju, i pojedinačne osobine srčanog i respiratornog signala kod bolesnika sa srčanom slabošću i redukovanom ejakcionom frakcijom leve komore, različitim linearnim i nelinearnim metodama analize vremenskih serija.
2. Analizom biosignala tragati za novim načinima klasifikacije bolesnika sa srčanom slabošću. Cilj je pronaći parametre na osnovu kojih je moguće grupisanje ovih bolesnika nezavisno od do sada korišćenih kliničkih, ehokardiografskih i elektrokardiografskih karakteristika bolesnika.
3. Definisati parametre autonomne funkcije koji su sposobni da preoperativno odvoje buduće „rispondere“ od onih koji neće imati koristi od resinhronizacione terapije srčane slabosti.
4. Ispitati udaljene promene autonomne funkcije nakon ugradnje resinhronizacionog pejsmejkeera ispitivanjem interakcija srčanog i respiratornog signala sa komplementarnim merama analize vremenskih serija, pre i godinu dana nakon implantacije uređaja. Utvrditi da li se dinamika ovih promena razlikuje između CRT „rispondera“ i „nerispondera“.

### **3. MATERIJAL I METODE**

#### **3.1. Ispitivana populacija**

##### **3.1.1. Kriterijumi za uključivanje u studiju**

U ovo istraživanje su uključeni bolesnici koji su kao osnovno oboljenje imali simptomatsku dilatativnu kardiomiopatiju, a u Pejsmejker centar Kliničkog centra Srbije bili su primljeni zbog planirane ugradnje implantabilnog kardioverter defibrilatora ili resinhronizacionog pejsmejкера. Dakle, ovi bolesnici su, prema važećim preporukama (21), ispunjavali kriterijume za ugradnju navedenih aparata, odnosno prema simptomima srčane slabosti pripadali su NYHA II, NYHA III ili ambulatornoj NYHA IV grupi, imali su  $EF\ LK \leq 35\%$  i pored šestomesečne optimalne medikamentne terapije srčane slabosti, očekivano preživljavanje im je bilo duže od godinu dana, a uz to bolesnici sa indikacijom za ugradnju CRT-a imali su i proširen QRS kompleks u EKG-u, i to preko 150ms, odnosno preko 130ms ali uz obavezno prisustvo bloka leve grane Hisovog snopa.

##### **3.1.2. Kriterijumi za isključivanje iz studije**

Iz istraživanja su isključeni bolesnici koji su u Pejsmejker centar Kliničkog centra Srbije primljeni radi ugradnje navedenih aparata, ali kod kojih osnovno oboljenje nije bila dilatativna kardiomiopatija, već je postojala neka druga indikacija za intervenciju, poput hipertrofične ili restriktivne kardiomiopatije, aritmogene displazije desne komore, različitih kanalopatija. Isključeni su i bolesnici kod kojih je ugradnja ICD-a bila indikovana u sklopu sekundarne prevencije naprasne srčane smrti, a pri tome su imali očuvanu sistolnu funkciju leve komore, oni kod kojih je bila indikovana ugradnja CRT-a zbog bradikardne indikacije uz neispunjavanje gore navedenih kriterijuma koji se odnose na širinu QRS kompleksa, odnosno EF LK, kao i pacijenti koji su već imali ugrađen pejsmejker sistem, a primljeni su za nadogradnju istog usled progresije srčane slabosti i/ili razvoja malignih komorskih poremećaja ritma. Takođe, nisu uključeni bolesnici koji nisu bili u mogućnosti da ispune osnovne uslove istraživanja, odnosno koji zbog svojih kardiopulmonalnih, reumatoloških ili psihijatrijskih tegoba nisu mogli da 20 minuta provedu u ležećem položaju mirno, relaksirano, bez razgovora. Bolesnici sa izraženom abdominalnom gojaznošću, kod kojih nije bilo moguće staviti pojas za registrovanje respiratornog signala, koji je ograničene rastegljivosti, nisu uključeni u ispitivanje.

##### **3.1.3. Podgrupe ispitivane populacije i kontrolna grupa**

Nakon što je Etički komitet medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu (broj odluke 29/III-4) konstatovao da je planirano istraživanje u skladu sa etičkim načelima Helsinške deklaracije i načelima Etičkog komiteta samog fakulteta, uključivanje bolesnika u istraživanje je počelo i trajalo je od septembra 2016. godine do oktobra 2019. godine. Svi bolesnici su pre uključivanja u istraživanje potpisali informisani pristanak. Tokom analize prikupljenih podataka, po potrebi, bolesnici uključeni u istraživanje su dalje bili deljeni u podgrupe u odnosu na karakteristike srčanog ritma, te su odvojeno ispitivani:

- Bolesnici sa srčanom slabošću i sinusnim ritmom;
- Bolesnici sa srčanom slabošću, sinusnim ritmom i komorskim ekstrasistolama (potrebno je da je > 20 VES zabeleženo tokom snimanja srčanog signala);
- Bolesnici sa srčanom slabošću i atrijalnom fibrilacijom.

Takođe, korišćena je u analizi i kontrolna grupa koju su činile osobe koje su u ličnoj anamnezi negirale bilo kakva hronična oboljenja, koje nisu koristile lekove u hroničnoj terapiji i koje su bili nepušači. U pitanju su bile osobe koje su bile pregledane u ambulanti Pejsmejker centra Kliničkog centra Srbije, tom prilikom označene kao zdrave, a koje su zatim dobrovoljno pristale da učestvuju u ispitivanju, prihvatajući protokol ekperimenta u celini. Između grupe obolelih i kontrolne grupe vršeno je grupno uparivanje (mečovanje), i to prema polu. Grupno ili individualno uparivanje prema starosti nije učinjeno, jer nije bilo moguće odabrati zdrave kontrole, bez ikakvog kardiovaskularnog oboljenja, a ni faktora rizika za njihov razvoj, a koje bi po godinama u potpunosti odgovarale obolelima sa simptomatskom srčanom slabošću.

## **3.2. Prikupljanje podataka o ispitanicima**

### **3.2.1. Osnovne kategorije prikupljenih podataka**

Podaci o bolesnicima prikupljeni su prilikom direktne komunikacije sa ispitanikom tokom pripreme za snimanje signala i iz istorija bolesti, i uneti su u jedinstvenu bazu podataka. Pored generalija, za svakog bolesnika postoje informacije:

- O trajanju i etiologiji osnovne bolesti;
- O parametrima registrovanim tokom poslednjeg ehokardiografskog pregleda;
- O funkcionalnom statusu bolesnika;
- O istoriji pretkomorskih i komorskih poremećaja ritma;
- O terapiji bolesnika;
- O komorbiditetima (prisustvu faktora rizika za razvoj kardiovaskularnih oboljenja).

### **3.2.2. Definicije**

Da bolesnik ima ishemijsku bolest srca smatrali smo ukoliko je preboleo infarkt miokarda, odnosno hospitalno lečen zbog akutnog koronarnog sindroma, ukoliko je rađena revaskularizacija miokarda, bilo perkutana bilo hirurška, ili ukoliko je na terenu hronične ishemijske bolesti srca rađena selektivna koronarografija koja je pokazala značajnu leziju na jednoj od koronarnih arterija, bez obzira da li je nakon toga učinjena revaskularizaciona procedura. Kao početak bolesti uzeli smo trenutak kada je bolesniku uvedena optimalna terapija za srčanu slabost. Dijagnozu atrijalne fibrilacije/flatera smo postavljali isključivo na osnovu EKG zapisa ili nalaza 24h EKG Holter monitoringa, a tip atrijalne aritmije, odnosno da li je u pitanju paroksizmalna, perzistentna ili permanentna atrijalna fibrilacija definisali smo prema važećim preporukama (66). Prisustvo komorskih poremećaja ritma se pored istorije o malignim aritmijama, odnosno ventrikularnoj fibrilaciji/tahikardiji, odnosilo i na značajan broj komorskih ekstrasistola na urađenom 24h EKG Holter monitoringu. I tu smo se držali stavova eksperata Evropskog udruženja kardiologa, odnosno značajnim brojem smo smatrali više od 1 VES/min (60 VES/h), odnosno više od 1% ukupnog broja srčanih ciklusa registrovanih za 24h (67).

## **3.3. Protokol eksperimenta i oprema korišćena tokom ispitivanja**

Ispitivanje pacijenta je rađeno u ranim prepodnevnim časovima u Pejsmejker centru Kliničkog centra Srbije, po prijemu bolesnika u ovaj centar, a pre provođenja bilo kakve interventne procedure (ugradnje uređaja). Ispitanici iz kontrolne grupe su bili zamoljeni da 2 sata pre snimanja ne konzumiraju kafu, čaj, alkohol, hranu i da ne budu fizički aktivni, dok bolesnici i inače nisu unosili hranu i piće od prethodne večeri u sklopu pripreme za intervenciju koja je sledila po završetku eksperimenta. Kod svih ispitanika, i kod bolesnika sa srčanom slabošću, i kod zdravih kontrola,

eksperiment je vršen pod istim laboratorijskim uslovima. Nakon petnaestominutnog odmora, u ležećem položaju, u uslovima potpune relaksiranosti i tišine, i pri spontanoj frekvenciji disanja, rađeno je kontinuirano, simultano beleženje srčanog i respiratornog signala u trajanju od 20 minuta. Oba signala su snimana sa frekvencijom uzorkovanja od 1000 Hz korišćenjem Biopac MP100 sistema i odgovarajućeg AcqKnowledge 3.9.1 softvera (BIOPAC System, Inc., Santa Barbara, CA, USA). Podaci o EKG-u prikupljeni su korišćenjem ECG 100C elektrokardiogramskog pojačivača. Korišćen je klasični jednokanalni EKG sa beleženjem prvog odvoda pomoću tri elektrode pozicionirane na levom, desnom ramenu, i levoj potkolenici. Za merenje pokreta abdomena prilikom disanja korišćen je rastegljivi pojas sa TSD 201 prenosiocem (*transducer-om*) postavljenim na mesto najmanjeg obima trbuha, i RSP 100C respiratorni pneumografski pojačivač. Iz zabeleženih signala, pojedinačni intervali srčanih ciklusa (RR intervali) odnosno respiracije (BB intervali) izdvajani su pomoću Pick Peaks funkcije iz OriginPro 8.6 (OriginLab Corporation, Northampton, MA, USA). Nadalje, za metode koje zahtevaju ekvidistantne sekvence, vršeno je ponovno ekvidistancijsko uzorkovanje oba signala uz korišćenje individualnog srednjeg RR intervala za svakog ispitanika. Ponovno uzorkovanje je učinjeno prema proceduri opisanoj u radu Kapidžić i saradnika iz 2014. godine (68). Srčana i respiratorna frekvencija su određeni kao recipročne vrednosti srednjih RR odnosno BB intervala.

### 3.4. Praćenje ispitanika

Kod bolesnika kojima je nakon snimanja signala bio ugrađen resinhronizacioni pejsmejker, sa ili bez defibrilatorske funkcije, nakon godinu dana učinjeno je kontrolno beleženje srčanog i respiratornog signala, pri čemu je primenjen isti protokol kao i prilikom prvog snimanja. Kod ovih bolesnika je i pri uključivanju u istraživanje i na godišnjoj kontroli obavezno rađena ehokardiografska i klinička procena srčane slabosti, koja je uključivala i šestominutni test hoda. Na taj način smo na kontroli posle godinu dana procenjivali i klinički i ehokardiografski odgovor na primenjenu resinhronizacionu terapiju srčane slabosti. Definisali smo da je ehokardiografski "risponder" bolesnik koji je povećao EF LK za 5% ili više, a klinički onaj koji je za barem 1 grupu poboljšao NYHA klasu i/ili šestominutni test hoda za 10%. U ovom istraživanju „risponder“ na resinhronizacionu terapiju je morao da ispuni navedene i ehokardiografske i kliničke kriterijume. Kod ovih bolesnika smo nakon završenog dvanaestomesečnog praćenja, ispitivali da li parametri dobijeni različitim metodama analize varijabilnosti srčanog ritma odnosno disanja, ili pak interakcije kardijalnog i respiratornog signala, koji su beleženi pri uključivanju u istraživanje mogu učestvovati u predikciji ishoda resinhronizacione terapije. Takođe, pratili smo i dinamiku ovih parametara odvojeno kod CRT „rispondera“ i „nerispondera“.

### 3.5. Metode analize srčanog, respiratornog signala i kardio-respiratornih interakcija

U analizi varijabilnosti srčanog odnosno respiratornog signala koristili smo različite metode analize vremenskih serija.

#### 3.5.1. Linearne metode analize vremenskih serija

##### 3.5.1.1. Linearne metode vremenskog domena

Od linearnih metoda vremenskog domena korišćene su statističke metode:

- Standardna devijacija RR intervala (SDNN)
- Kvadratni koren srednje vrednosti kvadrata uzastopnih RR intervala (RMSSD)

- Udeo sukcesivnih RR intervala koji se razlikuju za više od 50ms u ukupnom broju RR intervala (pNN50)

### 3.5.1.2. Linearne metode frekvencijskog domena

Linearne metode frekvencijskog domena se odnose na metode spektralne analize varijabilnosti srčanog ritma sa određivanjem spektralnih komponenti snage u različitim frekventnim opsezima (veoma niske, niske i visoke frekvencije). Metode se zasnivaju na zastupljenosti promene trajanja RR intervala u toku vremena, a raspodelu spektralne snage po frekvencijama određujemo prema gustini spektralne snage koju smo dobili korišćenjem brze Furijeove transformacije (neparametarska metoda procene spektra) sa Haningovom prozorskom funkcijom. Apsolutne vrednosti spektralnih komponenti određene su integraljenjem gustine spektralne snage u opsegu ukupne snage (TP: 0,0033-0,4 Hz), kao i opsezima veoma niske (VLF: 0,0033-0,04 Hz), niske (LF: 0,04-0,15 Hz) i visoke frekvencije (HF: 0,15-0,4 Hz). U cilju dobijanja normalne raspodele podataka korišćen je prirodan logaritam apsolutnih vrednosti spektralnih komponenti. Relativne vrednosti spektralnih snaga izračunate su deljenjem svake spektralne komponente sa zbirom sve tri spektralne snage. Za analizu spektra i njegovih komponenti korišćen je program Origin 6.0 (Microcal Origin, Northampton, MA, USA).

### 3.5.2. Nelinearne metode analize vremenskih serija

#### 3.5.2.1. Entropija uzorka

Entropija uzorka je nelinearna metoda kojom regularnost jedne vremenske serije procenjujemo na osnovu prisustva ponavljajućih obrazaca u fluktuacijama vremenskog niza. Richman i Moorman su razvili ovaj metod modifikujući njegovu raniju verziju, tzv. aproksimativne entropije, koju je uveo Pincus, a koja je više zavisila od trajanja vremenske serije (69,70). Entropija uzorka je definisana kao negativna vrednost prirodnog logaritma uslovne verovatnoće da dve sekvence slične za  $m$  tačaka ostaju slične unutar tolerancije  $r$  za narednu tačku, pri čemu se, za razliku od aproksimativne entropije, u obzir ne uzima poređenje tačke sa samom sobom. Određivanje SampEn zahteva ekvidistantne sekvence, te je učinjeno ponovljeno ekvidistancijsko uzorkovanje vremenske serije. Izračunavanje SampEn je učinjeno pomoću programa MATLAB (The MathWorks Inc., USA), preuzetog sa internet stranice Physionet.org, uz fiksne ulazne parametre  $m = 2$  i  $r = 0,2$  SD (ukoliko je razlika između poređenih sekvenci manja od 20% standardne devijacije ukupnog niza, onda smatramo da se one podudaraju).

#### 3.5.2.2. Metod detrendovanih fluktuacija

Svaki signal je sastavljen od fluktuacija u vremenskim serijama. Ipak, nisu sve fluktuacije istog porekla niti značaja, tako da u analizi fizioloških signala često nastojimo da uklonimo nestacionarne tipove fluktuacija, koje nazivamo trendovima i koji su neretko posledica uticaja spoljnih faktora. Metod detrendovanih fluktuacija je analiza fluktuacija kojima je uklonjen trend i predstavlja zapravo jednu analizu modifikovanog modela nasumičnog hoda (71). Kod ove metode smo najpre vremenisku seriju podelili u prozore različitih veličina  $n$ , zatim odredili srednje kvadratne korene detrendovanih vremenskih serija u tim prozorima,  $F(n)$ , uz ucrtavanje na log-log skalu prema veličini prozora. Na tako dobijenom grafičkom prikazu ( $\log(F(n))$  vs.  $\log(n)$ ) linearna zavisnost ukazuje na prisutnost skaliranja, a nagib krivulje zapravo odgovara eksponentu skaliranja  $\alpha$  koji definiše fluktuacije. Dalja analiza jednog log-log grafikona pokazuje da krivulja ima dva dela različitih nagiba, koji odgovaraju eksponentima skaliranja  $\alpha_1$  i  $\alpha_2$ .  $\alpha_1$  je kratkodometni skalirajući eksponent koji kvantifikuje kratkoročne



korelacijske osobine vremenskog niza RR intervala, i u našem istraživanju računat je za prozore veličine  $n$  od 4 do 16, dok smo dugodometni eksponent skaliranja,  $\alpha_2$ , računali za prozore veličine  $n > 16$ , i njime kvantifikovali dugoročne korelacijske osobine ovakvih nizova. Sva izračunavanja su rađena korišćenjem algoritma sa PhysioNet-a (72). U daljem tumačenju, signal sa vrednostima skalirajućeg eksponenta  $\alpha$  jednakim 0,5 smatran je belim šumom, odnosno signalom bez korelacije. Vrednost  $\alpha$  između 0,5 i 1 ukazuje na postojanje dugoročnih korelacija, sa signalom koji odgovara  $1/f$  šumu kada je  $\alpha = 1$ , a Brown-ovom šumu (nasumičnom hodu) kada je  $\alpha = 1,5$ . Vrednosti  $\alpha < 0.5$  ukazuju na signal sa antikorelacijskim svojstvima. U ovom istraživanju je uveden i novi parametar, količnik kratkodometnog i dugodometnog eksponenta skaliranja ( $\alpha_1/\alpha_2$ ), kao potencijalni integrativni pokazatelj regulatornih kardijalnih mehanizama kod bolesnika sa srčanom slabošću i mogući osnov za grupisanje ovih bolesnika nezavisno od parametara koji su do sada u tu svrhu korišćeni.

### 3.5.2.3. Poenkare (Poincaré) plot analiza

Standardna Poenkare plot analiza je geometrijska, nelinearna metoda analize HRV koja pruža grafičku prezentaciju, tj. dijagram u kojem je svaki RR interval predstavljen kao funkcija prethodnog, pri čemu vrednost svakog para uzastopnih RR intervala određuje tačku na crtežu. Pri tome, pravac pod nagibom od  $45^\circ$  se naziva linijom identiteta koja predstavlja vrednosti gde je sukcesivna vrednost jednaka prethodnoj ( $RR_n = RR_{n+1}$ ). Sve vrednosti koje se nalaze iznad ove linije odgovaraju usporavanju srčanog ritma odnosno produžavanju RR intervala ( $RR_{n+1} > RR_n$ ), a ispod akceleraciji, odnosno skraćivanju RR intervala ( $RR_n > RR_{n+1}$ ). Ovakav dijagram omogućava trenutnu kvalitativnu ocenu na osnovu prisutnog vizuelnog obrasca, ali i mnogo značajniju kvantitativnu analizu računanjem mera varijabiliteta (tzv. Poenkare plot deskriptori). Naime, postavljanjem elipse na dijagram, njenu kratku osu označavamo SD1 merom varijabiliteta, koja pokazuje koliko velika može biti razlika u trajanju dva uzastopna RR intervala, a njenu dugu osu SD2 deskriptorom, koji je dakle mera varijabiliteta duž linije identiteta i koji pokazuje koliko disperzovani uzastopni RR intervali jednakog ili sličnog trajanja mogu biti. SD1 se još označava i kratkoročnom merom varijabiliteta, odnosno merom trenutne oscilacije srčanog ritma, a time i funkcije parasimpatikusa, a SD2 dugoročnom merom varijabiliteta srčanog ritma, odnosno odrazom funkcije simpatikusa. Takođe, koristi se i odnos ova dva parametra ( $SD2/SD1$ ) kao mera balansa autonomnog nervnog sistema, tj. odnosa parasimpatikusa i simpatikusa, odnosno kratkoročne i dugoročne varijabilnosti srčanog ritma. Za merenje povezanosti svih parova uzastopnih RR intervala ( $RR_n, RR_{n+1}$ ) jednog ispitanika korišćen je Pirsonovog koeficijent korelacije Poenkare plota ( $r$ ). U ovom istraživanju smo koristili i deskriptore  $SD1_{up}$  i  $SD1_{down}$  koje su uveli Guzik i saradnici u želji da naglase različitost obrasca koji se dobija tokom ubrzavanja i tokom usporavanja srčane frekvencije (73). Naime, doprinos tačaka koje se nalaze iznad linije identiteta je tokom usporavanja veći od onih koje se nalaze ispod ove linije. Oni su zapravo uveli dva nova parametra koji pokazuju koliko  $SD1_{up}$  i  $SD1_{down}$  doprinose SD1:

$$C_{up} = SD1_{up}^2 / SD1^2 \quad (1)$$

$$C_{down} = SD1_{down}^2 / SD1^2 \quad (2)$$

Standardna Poenkare plot analiza je učinjena pomoću programa MATLAB (The MathWorks Inc., USA).

### 3.5.3. Metode analize kardio-respiratornih interakcija

U ovom istraživanju je primenom linearnih i nelinearnih metoda ispitivana interakcija kardijalnog i respiratornog sistema.

### 3.5.3.1. Koherenca

Koherenca je linearna metoda spektralne analize koja kvantifikuje linearnu zavisnost dva signala prema sličnosti njihovih frekventnih sadržaja. Za njeno računanje neophodno je određivanje najpre pojedinačnih gustina spektralne snage za kardijalni i respiratorni signal, a zatim i unakrsne gustine spektralne snage za ova dva signala. Za ove analize korišćen je Welch-ov metod (74). Dakle, signali su podeljeni u preklapajuće segmente dužine od 256 tačaka, nakon ponovljenog ekvidistancijskog uzorkovanja, sa Haningovom prozorskom funkcijom i preklapanjem od 50%. Koherenca je procenjavana prema maksimumu unakrsne spektralne snage pri frekvenciji disanja, koja je računata kao recipročna vrednost srednjih BB intervala dobijenih iz respiratornog signala za svakog pojedinačnog ispitanika. Za sve analize je korišćen OriginPro 8.6 (OriginLab Corporation, Northampton, MA, USA).

### 3.5.3.2. Grendžerova analiza uzročnosti

Grendžerova analiza uzročnosti je linearna metoda koja kvantifikuje bidirekcionu interakciju dva signala. Suštinski, Grendžerova analiza uzročnosti treba da da odgovor na pitanje koliko se trenutna vrednost jednog procesa (signala) može objasniti njegovim prethodnim vrednostima, odnosno da li se ona može bolje razumeti i predvideti ako se u obzir uzmu i prethodne vrednosti nekog drugog procesa. To matematički znači da možemo reći da varijabla  $x$  uzrokuje varijablu  $y$  ako sa većom preciznošću predviđamo buduće vrednosti varijable  $y$  kada koristimo prethodne informacije i o varijabli  $x$  i o varijabli  $y$ , nego isključivo prethodne informacije o varijabli  $y$ . Da bi se analizirala bidirekciona interakcija kardijalnog i respiratornog signala učinjeno je ponovljeno ekvidistancijsko uzorkovanje ovih vremesnkih serija, koje su predstavljene kao bivarijantni linearni regresioni model. Za analizu je korišćen MATLAB (The MathWorks Inc., USA), sa besplatno preuzetim funkcijama koje je omogućio Seth (75).

### 3.5.3.3. Unakrsna entropija uzorka

Unakrsna entropija uzorka je nelinearna mera povezanosti vremesnkih nizova dva signala kojom procenjujemo stepen njihove sinhronizacije. Metod se zasniva na analizi verovatnoće nalaženja sličnih uzoraka unutar dva signala. I ovde je učinjeno ponovljeno ekvidistancijsko uzorkovanje ovih vremesnkih serija, odnosno najpre resemplovanje prema srednjem RR za odgovarajući RR niz, a zatim i resemplovanje respiratornog signala prema RR. Unakrsna entropija uzorka se definiše kao negativni prirodni logaritam uslovne verovatnoće da dve sekvence slične za  $m$  tačaka niza  $RR(t)$  ostaju slične unutar tolerancije  $r$  za  $m + 1$  tačaka niza  $Resp_f^f(t)$ . Izračunavanje cross-SampEn je učinjeno pomoću programa MATLAB (The MathWorks Inc., USA), preuzetog sa internet stranice Physionet.org, uz fiksne ulazne parametre  $m = 2$  i  $r = 0,2$  SD.

## 3.6. Statistika

Statistička analiza podataka urađena je u programskom paketu SPSS 17.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA). Podaci su prikazani kao srednja vrednost  $\pm$  standardna greška. Kao statistički značajna vrednost prihvaćeno je  $p < 0,05$ . Normalna distribucija podataka ispitivana je Shapiro-Wilk testom. Kod parametarskih homogenih obeležja, za ispitivanje postojanja razlika među posmatranim grupama, korišćen je Studentov t-test (za 2 grupe) i jednofaktorska numerička analiza varijanse (ANOVA) sa LSD post hoc testom ( $> 2$  grupe). Kod parametarskih obeležja koja nisu pokazala normalnu raspodelu za ispitivanje razlika među grupama korišćen je Mann-Whitney U test (za 2 grupe), odnosno Kruskal-Wallis test ( $> 2$  grupe). Za poređenje bidirekcionne interakcije korišćen je Wilcox-onov test. U spektralnoj analizi, u cilju dobijanja normalne raspodele podataka korišćen je prirodan logaritam

spektralnih komponenti. Povezanost između varijabli (RR intervala) kvantifikovana je pomoću Pirsonovog koeficijenta korelacije ( $r$ ). Za klaster analizu korišćen je nehijerarhijski metod k-srednjih vrednosti (K means cluster analysis), sa korišćenjem Euklidske mere rastojanja. Multipla regresiona analiza je rađena u cilju identifikacije prediktora. Za ispitivanje značajnosti promena vrednosti parametara dobijenih analizom ponavljano snimanih signala tokom praćenja bolesnika, korišćena je ANOVA ponavljanih merenja.

## 4. REZULTATI

### 4.1. Karakteristike ispitivane populacije

U ovo istraživanje je uključeno 156 bolesnika sa srčanom slabošću i niskom ejakcionom frakcijom leve komore. Prosečna starost bolesnika je bila  $63,2 \pm 9,7$  godina, a prosečna EF LK  $25,2 \pm 6,8\%$ . Nakon snimanja signala, kod njih 102 (65,4%) ugrađen je implantabilni kardioverter defibrilator, a kod 54 (34,6%) resinhronizacioni pejsmejker sa ili bez defibrilatorske funkcije. Ostale demografske i kliničke karakteristike svih uključenih bolesnika prikazane su u Tabeli 1.

**Tabela 1.** Demografske i kliničke karakteristike bolesnika sa srčanom slabošću

Parametar	Broj bolesnika (%)
Muški pol	126 (80,8)
NYHA klasa	II III
Ishemijska bolest srca	102 (65,4) 54 (34,6)
Trajanje srčane slabosti > 2 godine	81 (51,9)
Atrijalna fibrilacija	88 (56,4)
	Paroksizmalna Permanentna
Komorski poremećaji ritma	51 (32,7) 18 (11,5) 33 (11,2)
Hipertenzija	73 (46,8)
Diabetes melitus	119 (76,3)
Dislipidemija	44 (28,2)
Opstruktivna bolest pluća	80 (51,3)
Pušenje	23 (14,7)
	Aktivni pušač Bivši pušač
	88 (56,4) 20 (12,8) 68 (43,6)

### 4.2. Rezultati analize srčanog, respiratornog signala i njihovih interakcija kod bolesnika sa srčanom slabošću podeljenih u podgrupe u odnosu na karakteristike srčanog ritma, uz poređenje sa kontrolnom grupom

Za ispitivanje kardio-respiratornih interakcija, kao i pojedinačnih srčanih odnosno respiratornih signala, bolesnike sa srčanom slabošću smo u odnosu na karakteristike srčanog ritma podelili u tri grupe. Dakle, razdvajanjem bolesnika sa srčanom slabošću u odnosu na to da li je osnovni ritam sinusni (HF-Sin), sinusni sa komorskim ekstrasistolama (HF-VES), ili atrijalna fibrilacija (HF-AF), dobili smo tri, po starosti i polu mešovane grupe bolesnika. U svaku grupu smo uključili 20 bolesnika, od kojih je 5 bilo ženskog pola. I kontrolna grupa je bila sastavljena od istog broja ispitanika sa istovetnim odnosom polova. Parametri srčanih odnosno respiratornih signala su prikazani u Tabeli 2.

**Tabela 2.** Kliničke karakteristike i parametri srčanih i respiratornih signala kod zdravih kontrola i bolesnika sa srčanom slabošću.

	Kontrolna	Bolesnici sa HF		
	grupa	HF-Sin	HF-VES	HF-AF
	<i>N</i> = 20	<i>N</i> = 20	<i>N</i> = 20	<i>N</i> = 20
NYHA		2,20 ± 0,10	2,35 ± 0,11	2,50 ± 0,12
Starost	44,0 ± 1,4 <sup>a</sup>	64,5 ± 1,3	64,8 ± 1,9	66,2 ± 1,6
HR (RR/min)	71,7 ± 2,3	63,5 ± 2,2 <sup>b,c</sup>	75,2 ± 2,3	76,0 ± 3,4
BF (Hz)	0,225 ± 0,012 <sup>d</sup>	0,255 ± 0,013	0,301 ± 0,019	0,282 ± 0,015
Koherenca	0,773 ± 0,042 <sup>d</sup>	0,598 ± 0,052 <sup>b,c</sup>	0,353 ± 0,027	0,314 ± 0,031
SampEnRR	1,536 ± 0,072 <sup>a</sup>	1,291 ± 0,094 <sup>b</sup>	0,805 ± 0,082 <sup>e</sup>	1,935 ± 0,042
SampEnResp	1,796 ± 0,054 <sup>g</sup>	1,328 ± 0,086 <sup>h</sup>	1,39 ± 0,10 <sup>f</sup>	1,665 ± 0,074

<sup>a</sup>*p* < 0.01 Kontrole vs. sve HF grupe.

<sup>b</sup>*p* < 0.01 HF-Sin vs. HF-VES i HF-AF.

<sup>c</sup>*p* < 0.05 HF-Sin vs. Kontrole.

<sup>d</sup>*p* < 0.01 Kontrole vs. HF-VES i HF-AF.

<sup>e</sup>*p* < 0.01 HF-VES vs. HF-AF.

<sup>f</sup>*p* < 0.05. HF-VES vs. HF-AF

<sup>g</sup>*p* < 0.01 Kontrole vs. HF-Sin i HF-VES

<sup>h</sup>*p* < 0.01 HF-Sin vs. HF-AF.

HF – srčana slabost; HR – srčana frekvencija; BF – frekvencija disanja; SampEnRR – entropija srčanog ritma; SampEnResp – entropija respiratornog ritma.

Dakle, između tri grupe bolesnika sa srčanom slabošću nije bilo statistički značajne razlike u NYHA klasi. Kada su posmatrani svi bolesnici sa srčanom slabošću postojala je statistički značajna razlika u e젝cionoj frakciji leve komore u odnosu na NYHA klasu, dok se bolesnici NYHA II odnosno NYHA III klase nisu značajno razlikovali u odnosu na srčanu frekvenciju i frekvenciju disanja (Tabela 3).

**Tabela 3** Srčani i respiratorni parametri bolesnika sa srčanom slabošću u odnosu na NYHA klasu

NYHA klasa	EFLK (%)	BF (Hz)	HR (RR/min)
II (N=39)	27,3 ± 1,2 <sup>a</sup>	0,268 ± 0,011	71,2 ± 2,2
III (N=21)	22,0 ± 1,5	0,301 ± 0,017	72,4 ± 2,8

<sup>a</sup>*p* < 0,01 NYHA II vs. NYHA III.

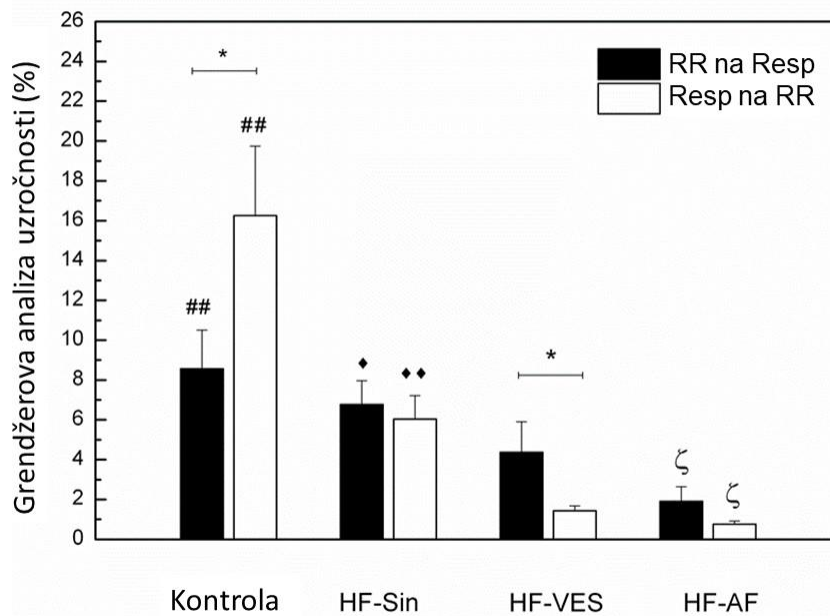
EFLK – e젝ciona frakcija leve komore; BF – frekvencija disanja; HR – srčana frekvencija

Bolesnici iz HF-Sin grupe su imali značajno nižu prosečnu srčanu frekvenciju u odnosu na bolesnike iz grupa HF-VES i HF-AF (*p* < 0,01) kao i u odnosu na zdrave kontrole (*p* < 0,05). Frekvencija disanja je bila statistički značajno viša kod bolesnika sa srčanom slabošću i aritmijama (grupe HF-VES i HF-AF) u odnosu na kontrolnu grupu (*p* < 0,01).

Postoji statistički značajna razlika u entropiji uzorka srčanog signala između svih grupa ispitanika ( $p < 0,01$ ). Najviša vrednost SampEnRR je zabeležena u HF-AF grupi, dok je najveća regularnost srčanog ritma, odnosno najniža vrednost SampEnRR, dobijena kod bolesnika iz HF-VES grupe. Entropija uzorka respiratornog signala je bila najviša kod zdravih kontrola i kod bolesnika sa srčanom slabošću i atrijalnom fibrilacijom ( $p > 0,05$  između ove dve grupe), dok je respiratorni ritam pokazao najveću regularnost među bolesnicima iz HF-Sin i HF-VES grupa ( $p > 0,05$  između ove dve grupe).

Koherenca je bila najviša u kontrolnoj grupi, a značajno smanjena kod svih bolesnika sa srčanom slabošću ( $p < 0,05$ ). Beležimo i statistički značajnu razliku u koherenci između grupe bolesnika sa srčanom slabošću i sinusnim ritmom i grupama sa srčanom slabošću i aritmijama ( $p < 0,01$ ).

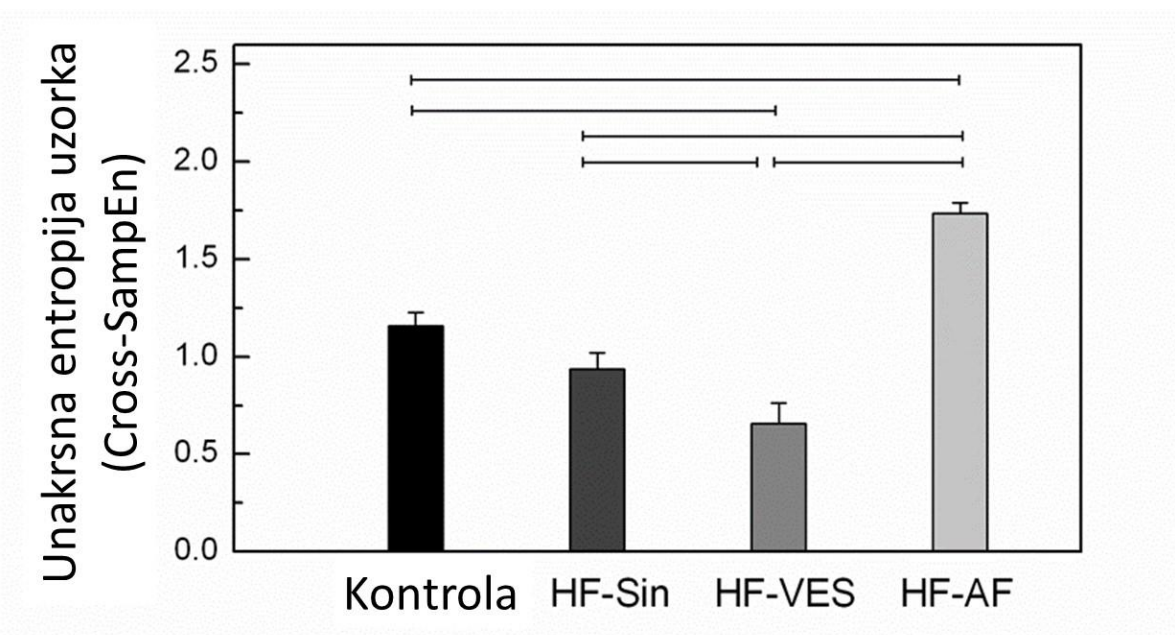
Grendžerova analiza uzročnosti je pokazala da kod zdravih osoba disanje značajnije utiče na srčani rad, nego što srčani ritam određuje disanje ( $p < 0,05$ ). Kod svih bolesnika sa srčanom slabošću ova bidirekciona interakcija kardijalnog i respiratornog signala je redukovana, a u HF-VES grupi je uočeno da je statistički značajniji uticaj srčanog rada na disanje nego obrnuto ( $p < 0,05$ ). Ako se poredi sa kontrolnom grupom, bidirekciona interakcija je statistički značajno smanjena u HF-VES i HF-AF grupi ( $p < 0,01$ ), a među bolesnicima sa srčanom slabošću redukcija je najizraženija u HF-AF grupi, a najviši stepen interakcije se beleži u HF-Sin grupi (Slika 1).



**Slika 1.** Analiza bidirekcionne uzročnosti – srčanog ritma na disanje (RR na Resp) i respiracije na srčani ritam (Resp na RR). \* $p < 0,05$  poređenje unutar grupe, ### $p < 0,01$ , Kontrole vs. HF-VES i HF-AF, ♦♦ $p < 0,01$ , ♦ $p < 0,05$  HF-Sin vs. HF-VES, ζ $p < 0,05$  HF-AF vs. HF-Sin i HF-VES.

Analizom unakrsne entropije uzorka pokazano je da je stepen sinhronizacije srčanog i respiratornog signala najveći kod bolesnika iz HF-VES grupe, dok je najveća vrednost cross-SampEn, odnosno najizraženija asinhronija signala, zabeležena u HF-AF grupi. Sinhronija signala je bila statistički značajno različita između kontrolne grupe i grupa bolesnika sa srčanom slabošću i

aritmijama, s tim što je kod zdravih kontrola ona bila značajno niža u odnosu na HF-VES grupu, a značajno viša u odnosu na HF-AF grupu ( $p < 0,01$ ). Nije bilo statistički značajne razlike u vrednostima cross-SampEn između zdravih kontrola i grupe bolesnika sa srčanom slabošću i sinusnim ritmom (Slika 2).



**Slika 2.** Unakrsna entropija uzorka (Cross-SampEn). Linije označavaju značajnu razliku,  $p < 0,05$ .

#### 4.3. Rezultati analize varijabilnosti srčanog ritma kod bolesnika sa srčanom slabošću, bez poremećaja ritma, uz poređenje sa kontrolnom grupom

U daljoj analizi varijabilnost srčanog ritma smo ispitivali u grupi bolesnika sa srčanom slabošću koji su bili u sinusnom ritmu bez pretkomorskih i komorskih poremećaja ritma tokom dvadesetominutnog snimanja signala, koristeći linearne i nelinearne metode analize vremenskih serija, uz poređenje sa grupom zdravih kontrola. Grupu bolesnika je činilo 46 bolesnika sa srčanom slabošću, snižene ejekcione frakcije leve komore, sa prosečnom EF LK ispod 30%, koji su dominantno funkcionalno pripadali NYHA II klasi. Kontrolnu grupu su, kao i u prethodnoj analizi, činile osobe bez kardiovaskularnih oboljenja i bez faktora rizika za njihov razvoj, njih ukupno 35. Detaljne demografske, kliničke karakteristike, ali i parametre dobijene primenom linearnih i nelinearnih metoda analize varijabilnosti srčanog ritma kod ove dve grupe ispitanika prikazali smo u Tabeli 4.

**Tabela 4.** Kliničke karakteristike i vrednosti parametara linearne i nelinearne analize varijabilnosti srčanog ritma kod zdravih kontrola i bolesnika sa srčanom slabošću

	<b>Kontrolna grupa</b> <b>N = 35 (17 Žena)</b>	<b>Bolesnici</b> <b>N = 46 (9 Žena)</b>	<b>p</b>
Starost (godine)	44 ± 2	59 ± 2	< 0,01
NYHA klasa		2,22 ± 0,10	
EFLK (%)		27,52 ± 0,93	
SDNN (ms)	46,3 ± 2,6	34,1 ± 2,4	< 0,01
RMSSD (ms)	31,6 ± 2,8	18,4 ± 1,5	< 0,01
pNN50 (%)	11,2 ± 2,1	3,02 ± 0,67	< 0,01
SD1 (ms)	16,4 ± 1,4	11,8 ± 1,1	0,013
SD2 (ms)	43,0 ± 2,4	32,0 ± 2,3	<0,01
r, Pearson PP	0,735 ± 0,028	0,727 ± 0,035	0,86
SD2/SD1	2,94 ± 0,16	3,42 ± 0,27	0,16
$C_{up}$	55,3 ± 1,0**	54,27 ± 0,96**	0,47
$C_{down}$	44,7 ± 1,0	45,72 ± 0,96	0,46
RR (s)	0,873 ± 0,018	0,938 ± 0,023	<0,01
ln[VLF (ms <sup>2</sup> )]	5,68 ± 0,15	5,08 ± 0,19	0,04
ln[LF (ms <sup>2</sup> )]	5,59 ± 0,15	3,97 ± 0,18	<0,01
ln[HF (ms <sup>2</sup> )]	5,27 ± 0,17	3,86 ± 0,19	<0,01
ln[TP (ms <sup>2</sup> )]	6,72 ± 0,14	5,70 ± 0,17	<0,01
BF (Hz)	0,239 ± 0,10	0,258 ± 0,089	0,49
$\alpha_1$	0,895 ± 0,029	1,000 ± 0,035	0,22
$\alpha_2$	0,830 ± 0,022	0,932 ± 0,020	<0,01
$\alpha_1/\alpha_2$	1,111 ± 0,052	1,099 ± 0,047	0,44

\*\* $p < 0.01$  ( $C_{up}$  vs.  $C_{down}$ ). Podaci su prikazani kao srednja vrednost ± standardna greška. EFLK – ejecciona frakcija leve komore; SDNN - standardna devijacija RR intervala; RMSSD - kvadratni koren srednje vrednosti kvadrata uzastopnih RR intervala; pNN50 - udeo sukcesivnih RR intervala koji se razlikuju za više od 50ms u ukupnom broju RR intervala; SD1, SD2, r (Pirsonov koeficijent korelacije Poenkare plot),  $C_{up}$  i  $C_{down}$  su parametri Poenkare plot analize; VLF – spektralna komponenta veoma niske frekvencije; LF – spektralna komponenta niske frekvencije; HF – spektralna komponenta visoke frekvencije; TP – ukupna snaga gustine spektralne snage; BF – frekvencija disanja;  $\alpha_1$  - kratkodometni skalirajući eksponent;  $\alpha_2$  – dugodometni skalirajući eksponent.

Vrednosti parametara dobijenih primenom linearnih metoda analize varijabilnosti srčanog ritma, i vremenskog i frekvencijskog domena, su statistički značajno redukovane u grupi bolesnika sa srčanom slabošću i sinusnim ritmom u odnosu na zdrave kontrole. Takođe, ispitanici iz kontrolne grupe su imali značajno višu srčanu frekvenciju u odnosu na bolesnike sa srčanom slabošću, dok se frekvencija disanja između ove dve grupe nije značajno razlikovala. Primenom nelinearnih metoda, tačnije metodom detrendovanih fluktuacija i Poenkare plot analizom, dobili smo parametre HRV koji su se uglavnom statistički razlikovali između grupe bolesnika i zdravih kontrola, ali i neke čije vrednosti se nisu među ovim grupama značajno razlikovale, poput  $C_{up}$ ,  $C_{down}$  i kratkodometnog skalirajućeg eksponenta  $\alpha_1$  (Tabela 4). Asimetrija srčanog ritma je kod bolesnika sa srčanom slabošću bila očuvana ( $C_{up} > C_{down}$ ,  $p < 0,01$ ).



### 4.3.1. Rezultati klaster analize

Primenom klaster analize dobili smo da je parametar  $\alpha_1/\alpha_2$ , tj. odnos kratkodometnog i dugodometnog skalirajućeg eksponenta, sposoban da u grupi bolesnika sa srčanom slabošću izdvoji četiri klastera, do kojih nije moguće doći primenom nekog kliničkog parametra, poput EF LK ili NYHA klase, ili neke druge linearne ili nelinearne mere autonomne kontrole srčanog rada. Rezultati klaster analize sa srednjom vrednošću i standardnom greškom za sve linearne i nelinearne pokazatelje HRV za svaki klaster prikazani su u Tabeli 5.

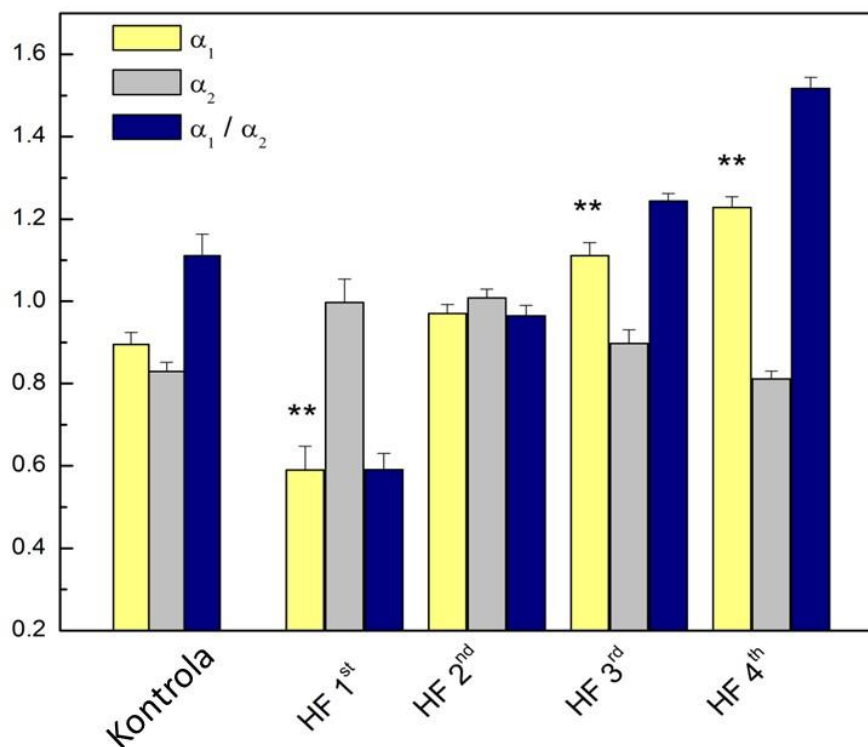
**Tabela 5.** Poređenje kliničkih karakteristika, kao i vrednosti linearnih i nelinearnih pokazatelja HRV među četiri klastera bolesnika sa srčanom slabošću

	<b>Klaster I</b> ( <i>N</i> = 8)	<b>Klaster II</b> ( <i>N</i> = 14)	<b>Klaster III</b> ( <i>N</i> = 15)	<b>Klaster IV</b> ( <i>N</i> = 9)	<i>p</i>
Starost (godine)	62,1 ± 2,7	55,4 ± 2,5	61,1 ± 2,3	59,2 ± 3,2	0,85
NYHA klasa	2,25 ± 0,16	2,21 ± 0,11	2,27 ± 0,12	2,11 ± 0,11	0,28
LVEF (%)	28,1 ± 2,7	25,8 ± 1,7	28,9 ± 1,7	27,3 ± 1,7	0,61
SDNN (ms)	26,6 ± 4,4	41,8 ± 4,8	31,0 ± 3,5	34,0 ± 6,5	0,15
RMSSD (ms)	20,4 ± 3,0	21,9 ± 3,1	16,4 ± 2,1	14,8 ± 3,5	0,29
pNN50 (%)	2,3 ± 1,2	4,9 ± 1,7	2,19 ± 0,82	2,1 ± 1,1	0,34
<i>SDI</i> (ms)	14,8 ± 2,6	10,7 ± 1,6	13,0 ± 2,5	8,83 ± 6,4	0,37
<i>SD2</i> (ms)	25,6 ± 4,2	36,2 ± 4,8	30,9 ± 3,5	33,1 ± 6,4	0,50
<i>r</i> , Pearson PP	0,44 ± 0,10	0,818 ± 0,029	0,707 ± 0,061	0,872 ± 0,018	<0,01
SD2/SD1	2,06 ± 0,48	3,95 ± 0,62	3,25 ± 0,43	4,10 ± 0,33	0,07
RR (s)	1,027 ± 0,043	0,932 ± 0,041	0,910 ± 0,047	0,916 ± 0,044	0,24
ln[VLF (ms <sup>2</sup> )]	4,10 ± 0,43	5,40 ± 0,37	5,16 ± 0,31	5,31 ± 0,30	0,36
ln[LF (ms <sup>2</sup> )]	2,88 ± 0,43	4,04 ± 0,34	3,93 ± 0,26	4,88 ± 0,28	0,06
ln[HF (ms <sup>2</sup> )]	4,12 ± 0,35	4,10 ± 0,34	3,47 ± 0,35	3,89 ± 0,47	0,46
ln[TP (ms <sup>2</sup> )]	5,06 ± 0,35	5,88 ± 0,36	5,66 ± 0,28	6,07 ± 0,31	0,79
rVLF (%)	43,4 ± 7,3	63,5 ± 3,6	63,1 ± 4,7	53,8 ± 6,5	0,045
rLF (%)	12,6 ± 2,4	17,8 ± 2,0	21,9 ± 3,4	32,1 ± 3,2	0,002
rHF (%)	44,0 ± 7,5	18,6 ± 2,2	15,0 ± 3,0	14,1 ± 4,1	0,001
BF (Hz)	0,247 ± 0,022	0,252 ± 0,017	0,265 ± 0,016	0,266 ± 0,020	0,74

Podaci su prikazani kao srednja vrednost ± standardna greška. EFLK – e젝ciona frakcija leve komore; SDNN - standardna devijacija RR intervala; RMSSD - kvadratni koren srednje vrednosti kvadrata uzastopnih RR intervala; pNN50 - udeo sukcesivnih RR intervala koji se razlikuju za više od 50ms u ukupnom broju RR intervala; *SDI*, *SD2*, *r* (Pirsonov koeficijent korelacije Poenkare plot) su parametri Poenkare plot analize. Apsolutne i relativne vrednosti VLF - spektralne komponente veoma niske frekvencije; LF – spektralne komponente niske frekvencije; HF – spektralne komponente visoke frekvencije; TP – ukupne snage gustine spektralne snage; BF – frekvencija disanja.

Srednje vrednosti kratkodometnog, dugodometnog eksponenta skaliranja i njihovog odnosa za svaki klaster bolesnika sa srčanom slabošću, i za kontrolnu grupu, prikazane su na Slici 3. Dalja statistička analiza je pokazala da u poređenju sa kontrolnom grupom postoji statistički značajna razlika u vrednostima  $\alpha_1$  u svim klasterima bolesnika sa srčanom slabošću ( $p < 0,01$ ), osim u klasteru II, da se

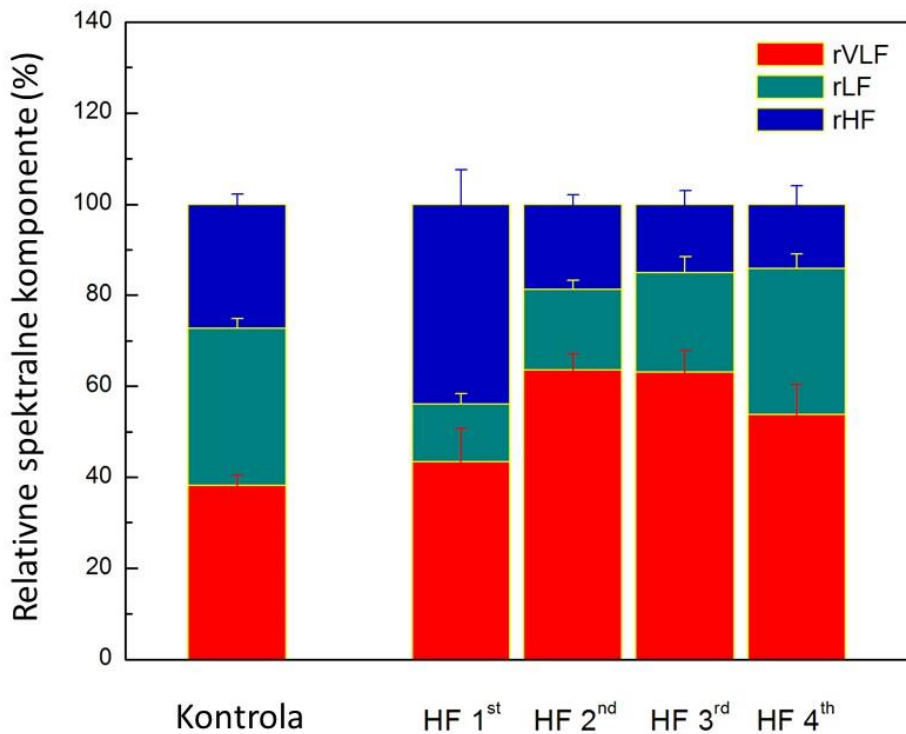
u odnosu na zdrave kontrole  $\alpha_2$  statistički značajno razlikuje u klasterima I i II ( $p < 0,01$ ), dok je odnos  $\alpha_1/\alpha_2$  značajno različit između kontrolne grupe i klastera I i IV, uz tendenciju ka dostizanju statističke značajnosti za klaster III ( $p = 0,07$ ). Analiza kojom su poređeni isključivo klasteri bolesnika sa srčanom slabošću pokazala je da se statistički značajna razlika za  $\alpha_1$  dobija kada se poredi klaster I sa svim ostalim pojedinačnim klasterima ( $p < 0,01$ ), kao i klaster II sa klasterom III, odnosno IV ( $p \leq 0,01$ ). Za  $\alpha_2$  značajna razlika se dobija pri poređenju klastera I i klastera IV, kao i klastera II i klastera IV ( $p < 0,01$ ). Za odnos  $\alpha_1/\alpha_2$  sva poređenja među pojedinačnim klasterima su pokazala statističku značajnost ( $p < 0,01$ ).



**Slika 3.** Srednja vrednost sa standardnom greškom kratkodometnog ( $\alpha_1$ ), dugodometnog eksponenta skaliranja ( $\alpha_2$ ) i njihovog odnosa  $\alpha_1/\alpha_2$  za kontrolnu grupu i svaki klaster bolesnika sa srčanom slabošću. \*\* $p < 0,01$  ( $\alpha_1$  vs.  $\alpha_2$ ).

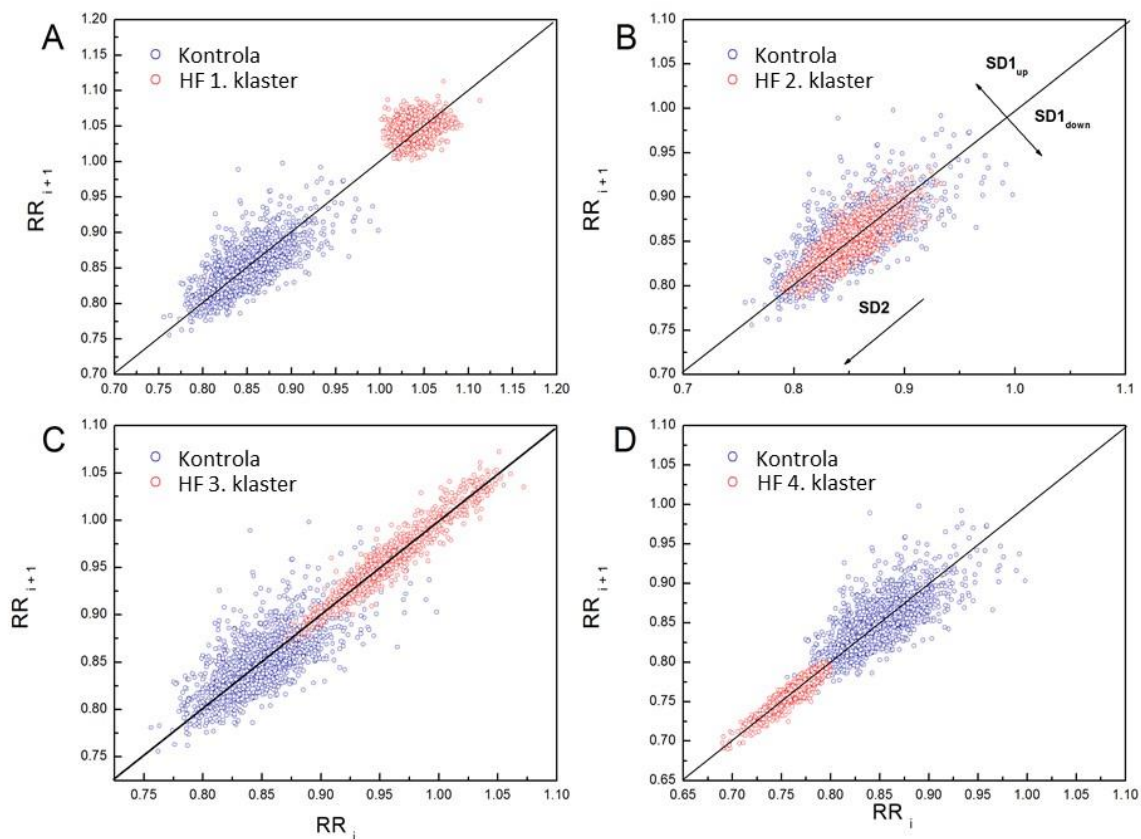
Kao što je u Tabeli 5 pokazano, među izdvojenim klasterima bolesnika sa srčanom slabošću nije bilo značajne razlike u vrednostima parametara HRV dobijenih linearnim metodama vremenskog domena kao ni u apsolutnim vrednostima spektralnih komponenti. Ipak, među klasterima, kao i u poređenju sa kontrolnom grupom, postojala je statistički značajna razlika u relativnim vrednostima spektralnih snaga (Slika 4). Tačnije, u poređenju sa kontrolnom grupom postoji statistički značajna razlika u vrednostima relativne spektralne komponente veoma niske frekvencije (rVLF) u klasterima II i III ( $p < 0,01$ ), relativne spektralne komponente niske frekvencije (rLF) u klasterima I, II i III ( $p < 0,01$ ), a relativne spektralne komponente visoke frekvencije (rHF) u klasterima I i III bolesnika sa srčanom slabošću ( $p < 0,05$ ). Kada su poređeni isključivo klasteri bolesnika sa srčanom slabošću

statistički značajna razlika je dobijena za rLF između klastera I i IV i klastera II i IV ( $p \leq 0,01$ ), i za rHF između klastera I i II, klastera I i III i klastera I i IV ( $p < 0,01$ ). Blizu granice statističke značajnosti su bili rezultati poređenja klastera I i II ( $p = 0,07$ ) odnosno I i III ( $p = 0,08$ ) za rVLF.

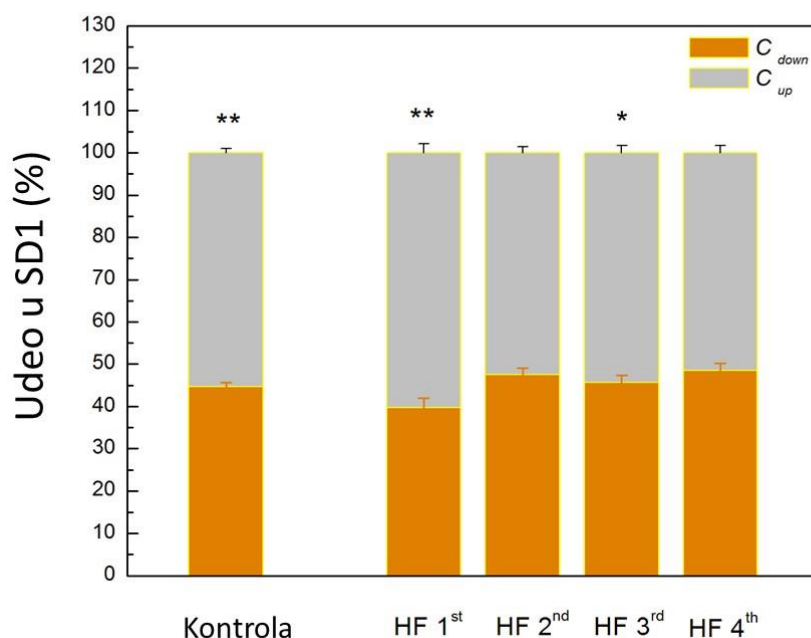


**Slika 4.** Raspodela relativnih vrednosti spektralnih komponenti u kontrolnoj grupi i klasterima bolesnika sa srčanom slabošću. Podaci su prikazani kao srednja vrednost  $\pm$  standardna greška.

Često korišćen odnos Poenkare plot deskriptora, odnosno pokazatelja kratkoročne i dugoročne varijabilnosti srčanog ritma (SD2/SD1), je parametar koji je bio blizu postizanja statističke značajnosti za razlikovanje navedenih klastera ( $p = 0,07$ , Slika 5). Takođe, korišćenjem Guzikovih parametara asimetrije,  $C_{up}$  i  $C_{down}$ , mogli smo bolesnike sa srčanom slabošću da podelimo samo u dve podgrupe, jednu u kojoj su bolesnici kod kojih dominira deceleracioni mehanizam i drugu u kojoj kod bolesnika ne postoji statistički značajna razlika u učešću deceleracionih i akcelerationih obrazaca regulatornih mehanizama (Slika 6).



**Slika 5.** Reprezentativni prikaz Poenkare plot analize kod bolesnika sa srčanom slabošću iz prvog (A), drugog (B), trećeg (C), i četvrtog (D) klastera i jedne zdrave kontrole. Poenkare plot deskriptori kod bolesnika iz prvog klastera su bili:  $SD1=10,10$  ms,  $SD2 = 12,80$  ms,  $C_{up} = 62,72$  % i  $C_{down} = 37,28$  %; drugog:  $SD1=7,50$  ms,  $SD2 = 22,30$  ms,  $C_{up} = 47,42$  % i  $C_{down} = 52,58$  %; trećeg:  $SD1 = 4,90$  ms,  $SD2 = 35,30$  ms,  $C_{up} = 53,8$  % i  $C_{down} = 46,2$  %; četvrtog:  $SD1 = 3,1$  ms,  $SD2 = 17,7$  ms,  $C_{up} = 42,63$  % i  $C_{down} = 57,37$  %; kod zdrave kontrole:  $SD1 = 13$  ms,  $SD2 = 32$  ms,  $C_{up} = 57,42$  % i  $C_{down} = 42,76$  %. HF – srčana slabost.



**Slika 6.** Guzikovi parametri asimetrije u kontrolnoj grupi i klasterima bolesnika sa srčanom slabošću. Podaci su prikazani kao srednja vrednost  $\pm$  standardna greška.  $**p < 0,01$ ,  $*p < 0,05$  ( $C_{up}$  vs.  $C_{down}$ ). Ne postoji statistički značajna razlika između kontrolne grupe i pojedinačnih klastera bolesnika sa srčanom slabošću.

Da bismo odredili prediktore odnosa  $\alpha_1/\alpha_2$  uradili smo multiplu regresionu analizu. Kao statistički značajni prediktori odnosa  $\alpha_1/\alpha_2$  kod bolesnika sa srčanom slabošću izdvojeni su relativna spektralna komponenta visoke frekvencije, relativna spektralna komponenta veoma niske frekvencije, e젝ciona frakcija leve komore, prirodni logaritam ukupne spektralne snage (normalizovana ukupna spektralna snaga) i frekvencija disanja (Tabela 6).

**Tabela 6.** Prediktori odnosa kratkodometnog i dugodometnog eksponenta skaliranja dobijeni multiplom regresionom analizom

	$b$	S.E. $b$	$\beta$	$t$	$p$
Konstanta	1,493	0,259		5,772	0,000
rHF (%)	-2,518	0,272	-1,318	-9,245	0,000
rVLF (%)	-1,468	0,245	-0,863	-6,004	0,000
LVEF (%)	0,014	0,005	0,273	3,023	0,004
$\ln[TP (ms^2)]$	0,064	0,024	0,230	2,632	0,012
BF (Hz)	0,932	0,459	0,177	2,031	0,049

rHF - relativna spektralna komponenta visoke frekvencije, rVLF - relativna spektralna komponenta veoma niske frekvencije, LVEF – e젝ciona frakcija leve komore,  $\ln TP$  – prirodni logaritam ukupne spektralne snage, i BF – frekvencija disanja.  $b$  – nestandardizovani regresioni koeficijent, S.E. $b$  – standardna greška od  $b$ ,  $\beta$  – standardizovani regresioni koeficijent.

#### 4.4. Rezultati analize kontrolnog snimanja srčanog i respiratornog signala

Od 156 bolesnika koji su uključeni u ovo istraživanje, kod njih pedeset četvero ugrađen je resinhronizacioni pejsmejker sa ili bez defibrilatorske funkcije. Troje bolesnika je umrlo u prvih godinu dana nakon ugradnje aparata, dvojica pacijenata usled terminalne srčane slabosti, a jedan u sklopu masivnog ishemijskog moždanog udara. Kod četiri bolesnika kontrolno snimanje signala nije učinjeno jer su redovne kontrole uređaja nakon ugradnje nastavljene u regionalnim pejsmejker centrima. Prema tome, kod 47 bolesnika je učinjeno kontrolno beleženje srčanog i respiratornog signala, kao i ehokardiografska i klinička procena efekta resinhronizacione terapije. Za 27 bolesnika je, na osnovu ispunjenosti i ehokardiografskih i kliničkih kriterijuma, utvrđeno da su povoljno odgovorili na resinhronizacionu terapiju srčane slabosti, i oni su svrstani u grupu CRT „rispondera“, a preostalih 20 bolesnika u grupu „nerispondera“. Kliničke karakteristike se nisu značajno razlikovale među grupama budućih CRT „rispondera“ i „nerispondera“ na početku istraživanja, osim što je među bolesnicima koji neće imati koristi od resinhronizacione terapije bilo značajno više onih sa ishemijskom bolešću srca (Tabela 7).

**Tabela 7.** Izdvojene demografske i kliničke karakteristike bolesnika kod kojih je učinjeno kontrolno snimanje signala.

Parametar	CRT „risponderi“ (%)	CRT „nerisponderi“ (%)	<i>p</i>
Godine starosti	62,8 ± 8,8	66,5 ± 8,3	0,199
Muški pol	17 (62,9)	16 (80,0)	0,207
Atrijalna fibrilacija	6 (22,2)	8 (40,0)	0,188
Ishemijska bolest srca	5 (18,5)	10 (50,0)	0,022
Hipertenzija	21 (77,8)	17 (85,0)	0,534
Šećerna bolest	7 (25,9)	4 (20,0)	0,635
Dislipidemija	14 (51,9)	12 (60,0)	0,579
Pušenje	12 (44,4)	13 (65,0)	0,163
Opstruktivna bolest pluća	4 (14,8)	5 (25,0)	0,380

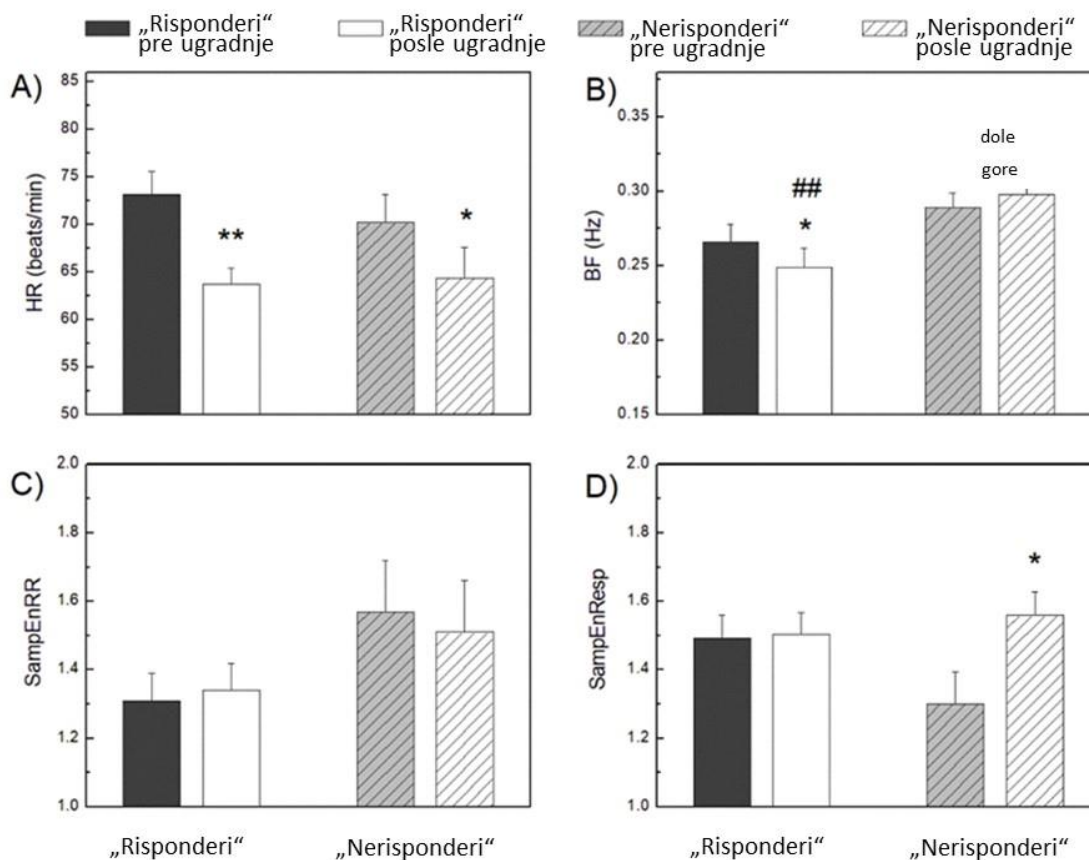
Kliničko i ehokardiografsko ispitivanje koje je prethodilo kontrolnom snimanju signala pokazalo je statistički značajnu razliku u ejekcionoj frakciji leve komore, NYHA klasi i pređenoj distanci na šestominutnom testu hodu između grupa CRT „rispondera“ i „nerispondera“ (Tabela 8). Parametri analize srčanog, respiratornog signala i kardio-respiratorne interakcije, registrovanih pre, odnosno godinu dana nakon ugradnje aparata, uz poređenje grupa CRT „rispondera“ i „nerispondera“, prikazani su na Tabeli 8.

**Tabela 8.** Klinički parametri i parametri analize srčanog, respiratornog signala i njihove interakcije, dobijeni na preoperativnom i kontrolnom snimanju, sa poređenjem grupa CRT „rispondera“ i „nerispondera“.

	Preoperativno snimanje			Kontrolno snimanje		
	Risponderi (N=27)	Nerisponderi (N=20)	<i>p</i>	Risponderi (N=27)	Nerisponderi (N=20)	<i>p</i>
EF LK	25,20 ± 8,02	25,5 ± 7,4	0,38	43,4 ± 11,7	23,8 ± 6,1	0,04
NYHA	2,41 ± 0,51	2,62 ± 0,51	0,19	1,56 ± 0,64	2,63 ± 0,63	0,01
6MTH	278,91 ± 51,23	234,21 ± 56,93	0,34	357,02 ± 73,64	225,81 ± 60,92	0,01
HR (RR/min)	73 ± 2	70 ± 3	0,44	64 ± 2	64 ± 3	0,84
BF (Hz)	0,27 ± 0,01	0,29 ± 0,01	0,17	0,25 ± 0,02	0,30 ± 0,01	0,01
SampEnRR	1,31 ± 0,08	1,57 ± 0,15	0,10	1,34 ± 0,08	1,51 ± 0,15	0,30
SampEnResp	1,49 ± 0,07	1,30 ± 0,09	0,09	1,50 ± 0,06	1,56 ± 0,07	0,55
CrossSampEn	2,43 ± 0,15	2,24 ± 0,14	0,35	2,34 ± 0,11	3,26 ± 0,38	0,01
$\alpha_1$ (RR)	0,80 ± 0,07	0,72 ± 0,07	0,43	0,83 ± 0,07	0,60 ± 0,07	0,01
$\alpha_2$ (RR)	0,84 ± 0,03	0,75 ± 0,04	0,04	0,79 ± 0,04	0,74 ± 0,06	0,43
$\alpha_1$ (Resp)	0,35 ± 0,04	0,35 ± 0,06	0,97	0,43 ± 0,04	0,27 ± 0,04	0,01
$\alpha_2$ (Resp)	0,35 ± 0,05	0,44 ± 0,06	0,26	0,59 ± 0,03	0,59 ± 0,06	0,96

EF LK – ejectionna frakcija leve komore; 6MTH – šestominutni test hoda; HR – srčana frekvencija; BF – frekvencija disanja;  $\alpha_1$ (RR) - kratkodometni skalirajući eksponent vremenskog niza RR intervala;  $\alpha_2$ (RR) – dugodometni skalirajući eksponent vremenskog niza RR intervala;  $\alpha_1$ (Resp) – kratkodometni skalirajući eksponent vremenskih serija respiratornog signala;  $\alpha_2$ (Resp) – dugodometni skalirajući eksponent vremenskih serija respiratornog signala.

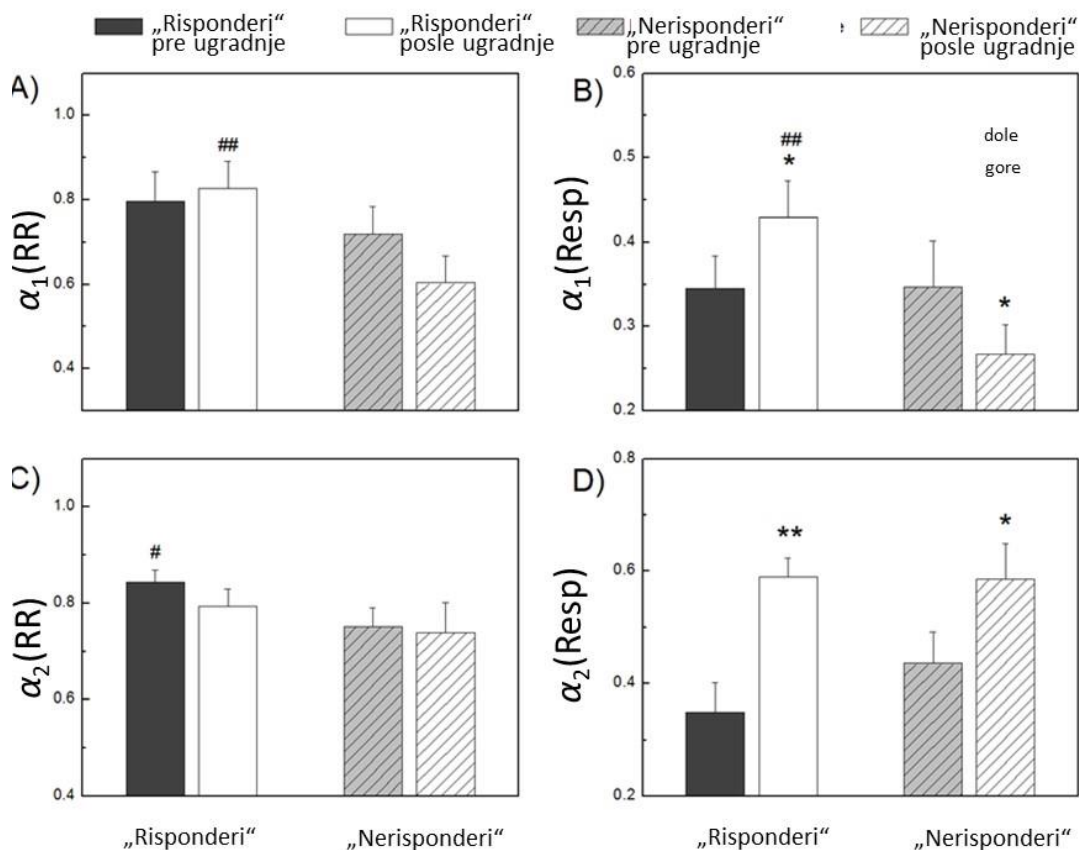
Na kontrolnom snimanju je kod svih ispitanika registrovana statistički značajno niža srčana frekvencija, ali kompleksnost RR intervala, merena entropijom uzorka srčanog signala se nije značajno menjala ni kod CRT „rispondera“ ni kod CRT „nerispondera“. Ipak, vrednosti SampEnRR su i na preoperativnom i na kontrolnom snimanju bile više u grupi CRT „nerispondera“, bez dostizanja statističke značajnosti, uz kretanja vrednosti ovog parametra u suprotnim smerovima na kontrolnom snimanju u ove dve grupe bolesnika (Tabela 8, Slika 7).



**Slika 7.** Parametri analize srčanog i respiratornog signala u grupi CRT „rispondera“ i „nerispondera“, pre i nakon ugradnje uređaja. Podaci su prikazani kao srednja vrednost + standardna greška. HR – srčana frekvencija; BF – frekvencija disanja; SampEnRR – entropija uzorka srčanog signala; SampEnResp – entropija uzorka respiratornog signala; \*\* $p < 0,01$  \* $p < 0,05$  kontrola vs. preoperativno; ### $p < 0,01$  „risponderi“ kontrola vs. „nerisponderi“ kontrola.

Korišćenjem komplementarnih metoda, za vrednosti nekih parametara, poput kratkodometnog i dugodometnog skalirajućeg eksponenta vremenskog niza RR intervala,  $\alpha_1(\text{RR})$  i  $\alpha_2(\text{RR})$ , pokazali smo i statistički značajnu razliku između ove dve grupe bolesnika. Tako se statistički značajna razlika u vrednostima  $\alpha_1(\text{RR})$  između CRT „rispondera“ i „nerispondera“ beleži na kontrolnom, a  $\alpha_2(\text{RR})$  na preoperativnom snimanju (Slika 8). Dugodometni skalirajući eksponent vremenskog niza RR intervala je i jedini parametar čije su se vrednosti, registrovane na preoperativnom snimanju signala, značajno razlikovale među grupama budućih CRT „rispondera“ i „nerispondera“ (Tabela 8). Oba skalirajuća eksponenta su sve vreme održavala više vrednosti u grupi CRT „rispondera“, što ukazuje na bolju koreliranost RR intervala, odnosno regularniji vremenski niz u ovoj grupi u odnosu na „nerispondere“ (Slika 8).

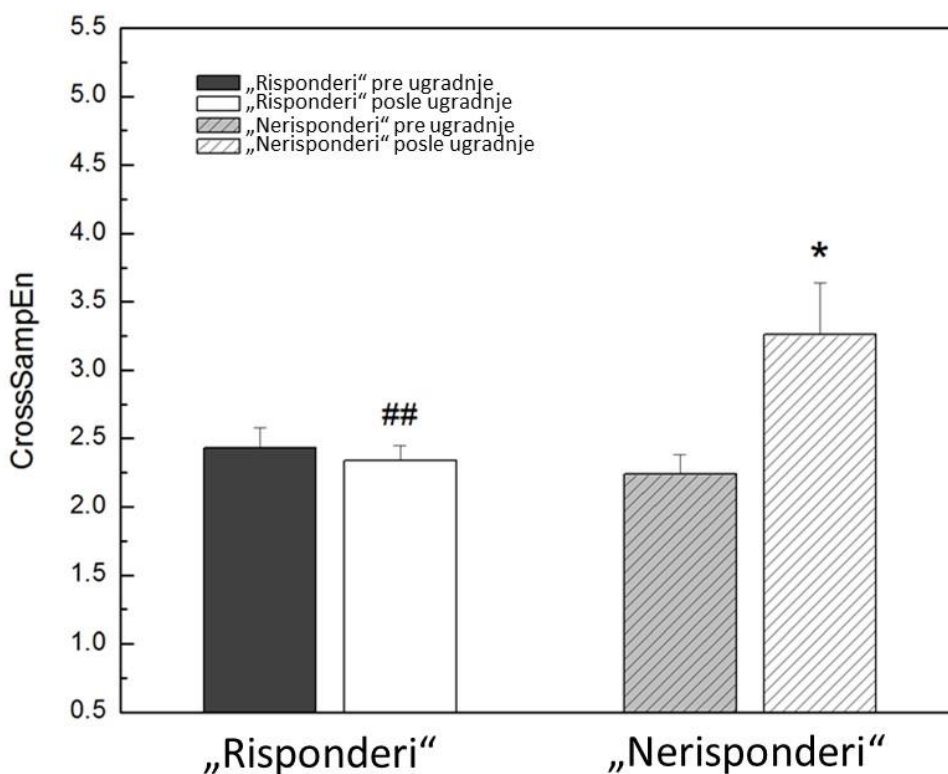




**Slika 8.** Parametri analize srčanog i respiratornog signala primenom metode detrendovanih fluktuacija u grupi CRT „rispondera“ i „nerispondera“, pre i nakon ugradnje uređaja. Podaci su prikazani kao srednja vrednost + standardna greška. (A)  $\alpha_1(RR)$  - kratkodometni skalirajući eksponent vremenskog niza RR intervala; (B)  $\alpha_1(Resp)$  – kratkodometni skalirajući eksponent vremenskih serija respiratornog signala; (C)  $\alpha_2(RR)$  – dugodometni skalirajući eksponent vremenskog niza RR intervala; (D)  $\alpha_2(Resp)$  – dugodometni skalirajući eksponent vremenskih serija respiratornog signala;  $**p < 0,01$   $*p < 0,05$  kontrola vs. preoperativno;  $##p < 0,01$  „risponderi“ kontrola vs. „nerisponderi“ kontrola;  $\#p < 0,05$  „risponderi“ preoperativno vs. „nerisponderi“ preoperativno.

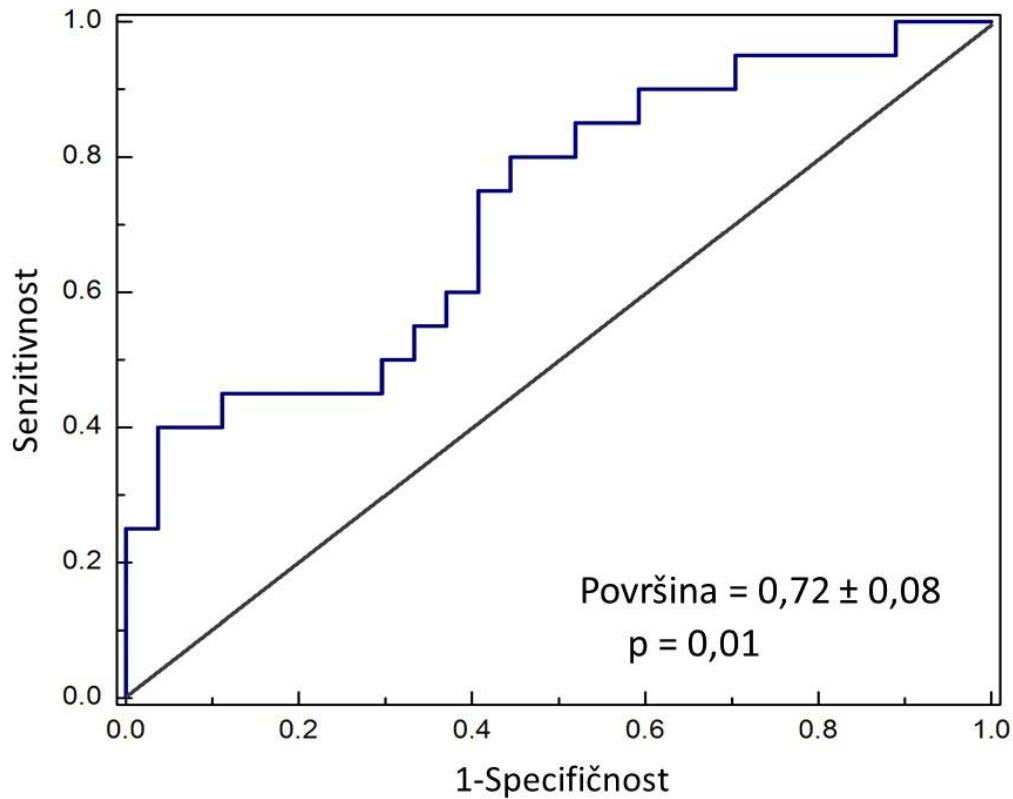
Frekvencija disanja se preoperativno nije značajno razlikovala između grupa budućih CRT „rispondera“ i „nerispondera“ (Slika 7). Na kontrolnom snimanju se u grupi „rispondera“ beleži značajan pad, a u grupi „nerispondera“ blagi porast vrednosti ovog parametra, tako da se godinu dana nakon ugradnje aparata dostiže statistički značajna razlika u frekvenciji disanja između ove dve grupe bolesnika (Slika 8). Kompleksnost respiratornog ritma, merena entropijom respiratornog signala, je preoperativno bila viša u grupi bolesnika koji će povoljno odreagovati na resinhronizacionu terapiju, da bi kod svih ispitanika nakon godinu dana ona rasla, ali intenzivnije u grupi CRT „nerispondera“, uz dostizanje statistički značajno viših vrednosti SampEnResp u ovoj grupi na kontrolnom u odnosu na preoperativno snimanje (Slika 7). Za kratkodometni i dugodometni skalirajući eksponent vremenskih serija respiratornog signala,  $\alpha_1(Resp)$  i  $\alpha_2(Resp)$ , na kontrolnom snimanju se beleže statistički značajne promene kod svih ispitanika, pri čemu se, osim za  $\alpha_1(Resp)$  u grupi CRT „nerispondera“, prati trend porasta vrednosti ovih parametara u odnosu na preoperativno merenje (Slika 8).

Na Slici 9 su prikazane promene unakrsne entropije uzorka vremenskih nizova RR intervala i respiratornog signala u grupi CRT „rispondera“ i „nerispondera“. Dok kod „rispondera“ postoji blago povećanje stepena sinhronizacije ova dva signala, kod „nerispondera“ se na kontrolnom snimanju beleži statistički značajan porast vrednosti ovog parametra, uz dostizanje statistički značajno viših vrednosti CrossSampEn u ovoj grupi u odnosu na „rispondere“ (Slika 9).



**Slika 9.** Unakrsna entropija uzorka vremenskih nizova RR intervala i respiratornog signala u grupi CRT „rispondera“ i „nerispondera“, pre i nakon ugradnje uređaja. Podaci su prikazani kao srednja vrednost + standardna greška. \* $p < 0,05$  kontrola vs. preoperativno, ## $p < 0,01$  „risponderi“ kontrola vs. „nerisponderi“ kontrola.

Zatim smo izračunali vrednosti ROC krive za odnos ( $r$ CrossSampEn) definisan kao količnik unakrsne entropije uzorka dobijene analizom signala registrovanih na godišnjoj kontroli ( $CrossSampEn_{F-up}$ ) i one dobijene na osnovu preoperativnih merenja ( $CrossSampEn_{Baseline}$ ) (Slika 10).



**Slika 10.** ROC kriva za odnos unakrsne entropije uzorka dobijene nakon i pre ugradnje CRT-a.  $r_{\text{CrossSampEn}} = \text{CrossSampEn}_{\text{F-up}} / \text{CrossSampEn}_{\text{Baseline}}$ .

Važno je naglasiti da ni kod jednog ispitanika tokom praćenja, dakle na kontrolnom u odnosu na preoperativno snimanje, nije registrovana promena osnovnog srčanog ritma.

## 5. DISKUSIJA

Uzimajući u obzir dostupnu literaturu, ovo je prvo istraživanje koje je dizajnirano i sprovedeno sa ciljem da se ispituju kardio-respiratorne interakcije i pojedinačne osobine srčanog i respiratornog signala kod bolesnika sa srčanom slabošću i redukovanom e젝cionom frakcijom leve komore, kao i da se utvrde efekti resinhronizacione terapije na kompleksnost ovih signala i povezanost kardiovaskularnog i respiratornog sistema kod ovih bolesnika. Korišćene su različite linearne i nelinearne metode analize vremenskih serija, a za utvrđivanje efekta resinhronizacione terapije signali su ovim metodama analizirani i pre i nakon ugradnje aparata, uz odvojenu analizu u grupama bolesnika koji su povoljno odreagovali na ovu terapiju i onih kod kojih CRT nije zaustavio progresiju bolesti.

### 5.1. Srčana frekvencija

Značaj srčane frekvencije u miru, kao pokazatelja očuvanosti funkcije autonomnog nervnog sistema u organizmu, ispitan je u brojnim istraživanjima. Pokazano je da su povišene vrednosti ovog, lako dostupnog, parametra povezane sa povišenim kardiovaskularnim mortalitetom u opštoj populaciji, a pogotovo kod bolesnika sa ishemijskom bolešću srca (76,77). Kod zdravih osoba srčana frekvencija u miru je dominantno vagalno regulisana (78). To potvrđuje činjenica da davanje beta blokatora zdravoj osobi minimalno snižava srčanu frekvenciju, dok davanje atropina dovodi do njenog značajnog porasta. Naravno, frekvencija u miru se razlikuje među zdravim osobama, te starije osobe bez poznatih hroničnih bolesti imaju nižu frekvenciju u mirovanju u odnosu na mlađe, a osobe ženskog pola nešto više u odnosu na muškarce istih godina (79). S obzirom da se u osnovi srčane slabosti nalazi disbalans ANS, sa vagalnom inhibicijom i povišenim nivoom simpatikusa, oboleli od ove bolesti imaju više frekvenciju u miru u odnosu na zdrave osobe (78). Ipak, naša studija potvrđuje da je nezahvalno porediti srčanu frekvenciju zdravih osoba i bolesnika sa srčanom slabošću i redukovanom EF LK, jer je kod njih ostvareno farmakološko usporavanje srčane frekvencije, gotovo uvek lekovima iz grupe beta blokatora, a često i dodatnim antiaritmikom (80). Takođe, srčana frekvencija u miru kod bolesnika sa srčanom slabošću zavisi i od stadijuma bolesti, pa su njene više vrednosti povezane sa nižim funkcionalnim kapacitetom, odnosno višom NYHA klasom bolesnika (78). U našoj studiji nije bilo statistički značajne razlike u srčanoj frekvenciji među bolesnicima koji su funkcionalno pripadali NYHA II odnosno NYHA III grupi. Naši rezultati pokazuju da su među bolesnicima sa srčanom slabošću, bolesnici iz HF-AF grupe imali najvišu frekvenciju u miru, dok je ona kod bolesnika iz HF-Sin grupe bila statistički značajno niža u odnosu na bolesnike iz grupa sa aritmijama. Pacijenti sa atrijskom fibrilacijom, nevezano za postojanje srčane slabosti, zahtevaju više srčanu frekvenciju za održavanje fizioloških funkcija, a zbog hemodinamskih posledica koje ova aritmija izaziva. Naime, u atrijskoj fibrilaciji postoji smanjeni udarni volumen zato što izostaje pretkomorski doprinos punjenju komora, a i iregularni i često neadekvatno brz komorski ritam smanjuje komorsko punjenje (81,82). Zbog toga se frekvencija u miru kod bolesnika sa atrijskom fibrilacijom smatra prihvatljivom sve do 110/min, ukoliko osoba nema simptome odnosno ako je funkcija leve komore očuvana (66). Ipak kada su u pitanju bolesnici sa srčanom slabošću i atrijskom fibrilacijom ciljna komorska frekvencija nije jasno definisana. Prema preporukama Evropskog udruženja kardiologa iz 2016. godine, kod ovih bolesnika je preporučena frekvencija u miru 60-100/min, odnosno do 110/min tokom lagane aktivnosti (21). Nasuprot tome, studije su pokazale da je kod bolesnika sa srčanom slabošću koji su u sinusnom ritmu potrebna značajno stroža kontrola srčane frekvencije, tačnije da je kod njih svako povećanje srčane frekvencije u miru preko 70/min direktno povezano sa statistički značajnim porastom kardiovaskularnog mortaliteta odnosno stope hospitalizacija zbog pogoršanja srčane slabosti (83). Ovo je nedvosmisleno pokazano za bolesnike sa koronarnom bolešću. Naime, analizom kontrolne grupe u BEAUTIFUL studiji koja je pratila ulogu ivabradina u lečenju bolesnika sa ishemijskom srčanom slabošću niske EF LK, pokazano je da bolesnici sa srčanom frekvencijom u miru iznad 70/min imaju za

34% veći kardiovaskularni mortalitet, i za 53% višu stopu hospitalizacija, a da je svako povećanje srčane frekvencije u miru za 5 otkucaja/min povezano sa podizanjem kardiovaskularnog mortaliteta za 8%, a hospitalizacija zbog srčanog popuštanja za 16% (84). Kod ovih bolesnika niža frekvencija u miru u smanjenje mortaliteta i morbiditeta vodi redukcijom miokardne potrošnje kiseonika, povećanjem miokardne efikasnosti i smanjivanjem ukupnog naknadnog opterećenja (*afterload*) (85). Povezanost povišene srčane frekvencije i mortaliteta kod bolesnika sa srčanom slabošću, nevezano za njenu ishemijsku etiologiju, često je osporavana. Ipak, studije koje su pratile ulogu beta blokatora u terapiji srčane slabosti, i koje su uključile bolesnike i sa i bez koronarne bolesti, pokazale su da svaka redukcija srčane frekvencije od 5% vodi u smanjenje mortaliteta od 14% kod bolesnika sa srčanom slabošću i redukovanom EF LK (86).

## 5.2. Frekvencija respiracija

Regulacija disanja je izuzetno složena i respiratorni centar koji je lokalizovan u moždanom stablu prima brojne signale, pre svega od hemoreceptora, ali i od mehanoreceptora u plućima, proprioceptora u mišićima i zglobovima, kao i iz viših nervnih centara poput motornog korteksa, limbičkog sistema i hipotalamusa (3). Centralni hemoreceptori lokalizovani u produženoj moždini reaguju na promene parcijalnog pritiska ugljen-dioksida, dok periferni, smešteni u karotidnim i aortnim telašćima, reaguju na promene parcijalnog pritiska kiseonika. Naši rezultati pokazuju da je frekvencija disanja viša kod bolesnika sa srčanom slabošću u odnosu na zdrave kontrole i to statistički značajno kada su u pitanju grupe bolesnika sa srčanom slabošću i aritmijama. Poznato je da je frekvencija disanja povišena kod bolesnika sa srčanom slabošću bilo da su oni u stabilnoj fazi ili u fazi akutizacije svoje bolesti (87). Ovo je kompenzatorni mehanizam na patofiziološku kaskadu koja se razvija kod ovih bolesnika. Naime, u srčanoj insuficijenciji, usled slabosti srca kao pumpe, dopremanje kiseonika na periferiju je nedovoljno, odnosno postoji neadekvatna prokrvljenost vitalnih organa. Bubrezi su posebno osetljivi na ishemiju, te renalna hipoperfuzija vodi u hroničnu hiperaktivaciju neurohormonalnih mehanizama što za posledicu ima razvoj poremećaja acido-bazne, elektrolitne ravnoteže i kardiorrenalnog sindroma (88,89). U stabilnoj srčanoj slabosti, kao odgovor na hroničnu hipoksemiju i metaboličku acidozu postoji povećana stimulacija i perifernih i centralnih hemoreceptora, uz razvoj tahipneje (90). Takođe, pokazano je da je ova hemorefleksna aktivacija izazvana hipoksemijom sa posledičnim povećanjem frekvence i iregularnosti disanja, još izraženija kod bolesnika sa srčanom slabošću jer u ovoj bolesti postoji povećana osetljivost perifernih hemoreceptora na pad parcijalnog pritiska kiseonika (91). U lečenju i praćenju bolesnika sa srčanom slabošću respiratorna frekvencija je dragocen parametar i njegova vrednost je jedan od kriterijuma za postavljanje dijagnoze akutnog srčanog popuštanja, za indikovanje hitne hospitalizacije, ali i za prevođenje bolesnika u jedinicu intenzivne nege, odnosno za sprovođenje neinvazivne ventilacije (21). U akutnom srčanom popuštanju povećana frekvencija disanja je izazvana ne samo teškom hipoksemijom, već i hiperkapnijom koja se razvija zbog izrazito otežane alveolarne razmene gasova usled teške plućne kongestije. Hiperkapnija uvodi ove bolesnike u začarani krug jer vremenom dolazi do zamora respiratorne muskulature, i njen razvoj je prepoznat kao snažan prediktor intubacije kod ovih bolesnika (90). I frekvencija disanja se koristi kao prognostički faktor, odnosno pokazano je da vrednost ovog parametra na prijemu u bolnicu zbog akutnog srčanog popuštanja korelira sa stopom mortaliteta odnosno rehospitalizacija ovih bolesnika (92). U hroničnoj srčanoj slabosti više vrednosti respiratorne frekvencije su povezane sa lošijim funkcionalnim kapacitetom, odnosno NYHA klasom, i sa nižom ejectionom frakcijom leve komore (93). U našoj studiji, bolesnici funkcionalno NYHA III klase jesu imali statistički nižu EF LK, a frekvencija disanja je bila viša, ali ne statistički značajno u odnosu na bolesnike NYHA II klase. Naravno, kada se analizira frekvencija disanja u srčanoj slabosti u obzir se moraju uzeti i brojni drugi faktori i stanja koja direktno ili indirektno utiču na respiratorni

centar, pre svega prisustvo pridruženih plućnih bolesti, gojaznost, apneja tokom sna, povišena telesna temperatura, konzumiranje alkohola ili različitih medikamenata (93). U našoj studiji, u analiziranim grupama, bolesnici sa srčanom slabošću nisu imali udružene hronične plućne bolesti. Posebno je važno istaći da među ispitanicima nije bilo astmatičara, jer bi u tom slučaju tumačenje frekvencije disanja bilo posebno otežano, pogotovo ako bi koristili standardnu terapiju za srčanu slabost, uključujući i beta blokatore. Rezultat da je među bolesnicima sa srčanom slabošću frekvencija disanja viša kod onih koji imaju aritmije, bilo pretkomorske bilo komorske, u skladu je sa našim prethodnim istraživanjima. Pokazano je da osobe sa atrijalnom fibrilacijom imaju statistički značajno višu frekvenciju disanja u odnosu na zdrave osobe, a da je kod osoba sa autonomnom disfunkcijom regularniji srčani ritam povezan sa višom frekvencijom disanja (94). Zaista, u ovoj studiji najregularniji srčani ritam (najniže vrednosti SampEnRR) i najviša frekvencija disanja zabeleženi su kod bolesnika iz iste, HF-VES grupe.

### **5.3. Entropija uzorka**

#### **5.3.1. Entropija srčanog ritma**

Analizom entropije uzorka srčanog signala došli smo do rezultata da postoji statistički značajna razlika vrednosti ovog parametra između sve četiri posmatrane grupe ispitanika, tačnije tri grupe bolesnika sa srčanom slabošću i grupe zdravih kontrola. Najveće vrednosti entropije smo beležili kod bolesnika sa srčanom slabošću i atrijalnom fibrilacijom. Dakle, ova grupa bolesnika je imala više vrednosti entropije srčanog ritma i od zdravih kontrola, što ukazuje na izrazitu patofiziološku kompleksnost ovog poremećaja ritma, a na šta je ukazivano i u ranijim istraživanjima (95). Naime, frekvenca i regularnost komorske aktivnosti u atrijalnoj fibrilaciji određena je složenom interakcijom između atrijalne električne aktivnosti i karakteristika atrioventrikularnog čvora. U patogenezi atrijalne fibrilacije glavnu ulogu igraju pokretači, odnosno tzv. trigeri aritmije, koje čine brzo okidajući ektopični fokusi najčešće lokalizovani oko plućnih vena, i abnormalno, električki i/ili strukturno remodelovano pretkomorsko tkivo koje predstavlja supstrat sposoban da održi pokrenutu aritmiju (96,97). Sa pretkomora impulsi se prenose do atrioventrikularnog čvora, gde je dalje provođenje uslovljeno ne samo frekvencijom i stepenom organizacije pretkomorskih ulaznih signala, već i elektrofiziološkim karakteristikama atrioventrikularnog čvora, njegovom autonomnom regulacijom, kao i potencijalnim uticajem lekova (98). Srčani ritam je kod bolesnika sa srčanom slabošću i sinusnim ritmom, sa ili bez komorskih ekstrasistola, bio značajno regularniji u odnosu na zdrave kontrole. Drugim rečima, kod ovih bolesnika postoji redukovana HRV, što je pokazatelj narušenosti autonomne kontrole u ovoj bolesti. Pokazano je da lekovi koji se koriste u terapiji srčane slabosti poput beta blokatora, nekih ACE inhibitora (kaptopril i lizinopril) i spironolaktona kao antagonist aldosterona, podizanjem tonusa parasimpatikusa poboljšavaju parametre HRV, ali naši rezultati su dokaz da u srčanoj slabosti, uprkos optimalnoj medikamentnoj terapiji, izostaje kontrola simpatičke aktivnosti (99-101). Ipak, zanimljivo je da ispitanici iz HF-VES grupe imaju najniže vrednosti SampEnRR, odnosno da je kod njih srčani ritam najregularniji. Ovaj rezultat je odraz poremećaja ravnoteže ANS kod bolesnika sa srčanom slabošću, sa simpatičkom dominacijom, što vodi u redukciju turbulencije srčanog ritma, kao jedne vagalno zavisne mere barorefleksne aktivnosti, koja kod zdravih osoba u slučaju javljanja komorske ekstrasistole značajno doprinosi iregularnosti srčanog ritma (102). Naime, dok kod zdravih osoba komorska prevremena kontrakcija izaziva preko baroreceptorskog refleksa najpre pad arterijskog pritiska uz inicijalno ubrzanje srčanog ritma, a zatim i porast pritiska i smanjenje srčane frekvencije, kod bolesnika sa srčanom slabošću ovakva bifazična reakcija na ektopični komorski stimulus izostaje, a time i doprinos iregularnosti srčanog ritma (7,13).

### 5.3.2. Entropija respiratornog ritma

Analiza entropije uzorka respiratornog signala dala je iznenađujući rezultat. Pokazano je da je respiratorni ritam statistički značajno regularniji kod bolesnika sa srčanom slabošću koji nisu u atrijskoj fibrilaciji u odnosu na zdrave kontrole. Među zdravim osobama, u budnom stanju i u mirovanju, postoje izražene razlike u obrascu disanja, u smislu frekvencije disanja, trajanja inspirijuma odnosno ekspirijuma, kao i u ostvarenim disajnim volumenima (103). Šta više, kod jedne zdrave osobe postoje razlike u disajnim parametrima između sukcesivnih respiratornih ciklusa. Ipak, pokazano je da ova varijabilnost nije slučajna i da svaka osoba ima svoj individualni obrazac disanja, koji može biti regularan ili iregularan, ali koji je stabilan tokom dugog perioda posmatranja (103). Sa druge strane, poznato je da su poremećaji disanja češće prisutni kod bolesnika sa srčanom slabošću. Dok se prevalencija ovih poremećaja u opštoj populaciji kreće do 15%, kod bolesnika sa srčanom slabošću njihova učestalost je do 40% i određena je brojnim faktorima poput starosti, pola, gojaznosti, NYHA klase i ejsione frakcije leve komore (104-106). U srčanoj slabosti se pre svega javljaju poremećaji disanja u toku sna, poput opstruktivne apneje tokom sna (*obstructive sleep apnea*), centralne apneje tokom sna (*central sleep apnea*) i kombinovane apneje tokom sna (*mixed sleep apnea*) koja ima komponente oba prethodno navedena klinička entiteta (104). I Čejn-Stoksovo (*Cheyne-Stokes*) disanje se češće javlja u srčanoj slabosti, a i ovaj poremećaj disanja je značajno ređi tokom budnosti u odnosu na period sna (105,106). Dakle, kada se u obzir uzme da su u našem istraživanju signali snimani u stanju budnosti kada su poremećaji disanja kod bolesnika sa srčanom slabošću značajno ređi, i to tokom kratkog vremenskog perioda od dvadeset minuta, te da i zdrave osobe mogu imati individualni obrazac disanja koji nije regularan, ovaj rezultat i nije toliko neočekivan.

### 5.4. Koherenca

U našem istraživanju koherenca je bila statistički značajno niža u sve tri grupe bolesnika sa srčanom slabošću u odnosu na grupu zdravih kontrola. Koherenca je mera uticaja respiratornog na srčani ritam, odnosno mera respiratorne sinusne aritmije, tako da ovaj rezultat zapravo ukazuje na značajnu redukciju RSA kod bolesnika sa srčanom slabošću. Objašnjenje treba tražiti pre svega u patofiziologiji srčane slabosti. Naime, već je naglašen značaj izostanka balansa ANS, uz dominaciju simpatikusa nad parasimpatičkim tonusom, u razvoju ove bolesti. U takvim uslovima je očekivano da je RSA kao glavni indeks vagalne kardijalne funkcije redukovana (18). Takođe, snižena koherenca, odnosno redukovana RSA kod bolesnika sa srčanom slabošću predstavlja i kompenzatorni mehanizam kojim se kod ovih bolesnika povećava srčani rad. Naime, kao što je ranije navedeno, pokazano je da je jedna od glavnih fizioloških funkcija RSA da omogući srcu da svoj rad smanji na najniži nivo koji je dovoljan za održavanje nivoa ugljen-dioksida u arterijskoj krvi u fiziološkim granicama (47). Redukcijom RSA povećava se srčani *output*. Analiza podataka dobijenih u našoj studiji pokazuje i da je koherenca bila značajno niža u HF-VES grupi u odnosu na HF-Sin. Ovo je značajan rezultat, koji upozorava da je u srčanoj slabosti stepen redukcije RSA povezan sa rizikom od razvoja komorskih poremećaja ritma. Prethodna istraživanja su pokazala da je RSA snažan prediktor javljanja naprasne srčane smrti kod bolesnika nakon infarkta miokarda, i da je pri tome nezavisan od drugih kliničkih markera rizika, uključujući i ejsionu frakciju leve komore (107). Ovo saznanje je nametnulo ideju da bi očuvanost RSA mogla da bude pouzdaniji prediktor razvoja malignih komorskih poremećaja ritma kod bolesnika sa srčanom slabošću ishemijske etiologije od do sada korišćene EF LK, što bi posebno moglo da utiče na selekciju bolesnika sa ishemijskom kardiomiopatijom kod kojih je indikovana ugradnja implantabilnog kardioverter defibrilatora u primarnoj prevenciji naprasne srčane smrti. Rezultati ovakvih istraživanja još uvek nisu publikovani. Pored toga što je stepen redukcije RSA prediktor javljanja naprasne srčane smrti, on je i prognostički faktor u srčanoj slabosti (16). Zbog svega toga, postavljena je hipoteza da bi obnavljanje RSA, ili zaustavljanje redukcije RSA, moglo da dovede

do poboljšanja ishoda kod bolesnika sa srčanom slabošću (108). U toku su istraživanja na animalnim modelima, u kojima se koriste posebno dizajnirani uređaju koji omogućuju cikličnu modulaciju srčanog rada usklađenu sa svakim pojedinačnim respiratornim ciklusom (109). Dakle, ovde se veštački ponovno uspostavlja RSA stimulacijom srca preko elektroda implantiranih u desne srčane šupljine, koja se vrši u skladu sa informacijama koje stižu sa elektroda ušivenih u dijafragmu pacova, a koje beleže elektromiografsku aktivnost dijafragme. Prvi rezultati navedenih studija su obećavajući jer pokazuju poboljšanje i udarnog volumena i srčanog output-a kod pacova kojima je prethodno izazvano srčano popuštanje, a koji su zatim tretirani ovakvim protokolima (109).

Ipak, ovde treba naglasiti da je procena RSA linearnim metodama kod ispitanika sa aritmijama, otežana i ne do kraja pouzdana. Komorske ekstrasistole, pogotovo ako su učestale, doprinose povećanju nestacionarnosti vremenskih serija RR intervala (13). U takvim uslovima, primena nelinearnih metoda analize varijabilnosti vremenskih serija daje preciznije rezultate.

### **5.5. Grendžerova analiza uzročnosti**

Grendžerova analiza uzročnosti je omogućila kvantifikaciju bidirekcionu interakcije srčanog i respiratornog signala i dala je nekoliko značajnih rezultata. Prvo, pokazano je da je bidirekciona interakcija ova dva signala najizraženija u grupi zdravih kontrola, sa statistički značajnijim uticajem disanja na srčani rad nego obrnuto. Bidirekciona interakcija kardijalnog i respiratornog signala kod zdravih osoba je uočena i u prethodnim istraživanjima, ali dominacija jednog smera uticaja nije uvek utvđena (94,110). U ovakvim analizama uvek treba posebnu pažnju obratiti na strukturu ispitivane populacije. Pokazano je da uticaj respiratornog signala na srčani značajno slabi sa starenjem osobe, dok starost ne određuje uticaj u suprotnom smeru. Dakle, sa starenjem dolazi do redukcije amplitude RSA, odnosno do smanjenja snage direktne respiratorne modulacije srčanog ritma, ali i do slabljenja indirektnih uticaja disanja na srčani rad usled smanjenja barorefleksne senzitivnosti (111). Drugo, bidirekciona interakcija kardijalnog i respiratornog signala je kod svih bolesnika sa srčanom slabošću redukovana, s tim što je u odnosu na kontrolnu grupu, ova redukcija statistički značajna među bolesnicima iz HF-VES i HF-AF grupe. Ovo je očekivan rezultat koji je posledica smanjenog vagalnog tonusa, odnosno redukovane amplitude RSA kod ovih bolesnika. Treće, kod svih bolesnika sa srčanom slabošću, za razliku od zdravih kontrola, beleži se značajniji uticaj srčanog rada na disanje, s tim što je ovaj smer uticaja i statistički značajniji u HF-VES grupi. Objašnjenje za ovakav nalaz bi moglo da bude da u uslovima narušene ravnoteže ANS i poremećene regulacije srčanog rada disanjem, dolazi do aktivacije još uvek nedovoljno istraženih i shvaćenih kompenzatornih mehanizama koji vraćaju pravilnost srčanog ritma i povećavaju njegov uticaj na disanje. U korist ove pretpostavke idu i prethodno navedeni rezultati našeg istraživanja, da bolesnici iz HF-VES grupe imaju najregularniji srčani ritam, odnosno da kod njih pojava komorskih ekstrasistola nije značajno smanjila pravilnost respiratornog ritma.

### **5.6. Unakrsna entropija uzorka**

Analiza unakrsne entropije uzorka je pokazala da u HF-VES grupi postoji najviši stepen sinhronizacije srčanog i respiratornog signala. Kod zdravih kontrola sinhronizacija ova dva signala je bila niža i u odnosu na HF-VES grupu, i to statistički značajno, i u odnosu na HF-Sin grupu, ali bez statističke značajnosti. Ispitanici iz kontrolne grupe su samo u odnosu na bolesnike iz HF-AF grupe imali viši stepen sinhronizacije kardijalnog i respiratornog signala. Dakle, ova analiza je otkrila da ispitanici za koje smo pokazali da imaju značajno redukovanu RSA imaju istovremeno izraženu kardio-respiratornu sinhronizaciju. Ovo je potvrda da RSA i kardio-respiratorna sinhronizacija predstavljaju različite vrste kardio-respiratornih interakcija o čijem odnosu još uvek ne znamo dovoljno, pogotovo



kada ispitanici nisu zdrave osobe (46,112). Sigurno je da su modulacija i sinhronizacija različiti fenomeni koji se kod zdravih osoba mogu pojaviti zajedno, tj. kao kombinacija RSA i kratkoročne sinhronizacije, ili pak u slučaju dugoročne sinhronizacije kao dve odvojene kardio-respiratorne interakcije (113). Rezultat da je stepen sinhronizacije kardijalnog i respiratornog ritma najviši među bolesnicima iz HF-VES grupe još jednom potvrđuje postojanje moćnog dejstva kompenzatornih mehanizama koji se kod ovih bolesnika pokreću. Slični rezultati za HF-VES i HF-Sin grupe, dobijeni korišćenjem ove nelinearne, kao i prethodno opisanih linearnih metoda analize varijabilnosti vremenskih serija pokazuju da kod bolesnika ispitivanih u našoj studiji komorske ekstrasistole nisu doprinele značajnom povećanju nestacionarnosti vremenskih serija, odnosno da su i rezultati dobijeni korišćenjem linearnih metoda takođe pouzdani.

## 5.7. Linearne metode analize HRV

U ovom istraživanju su od linearnih metoda analize HRV korišćene statističke metode vremenskog domena i metode frekvencijskog domena. Vrednosti parametara koje smo dobili primenom navedenih metoda bile su statistički značajno redukovane u grupi bolesnika sa srčanom slabošću i sinusnim ritmom u odnosu na zdrave kontrole. Linearne metode analize HRV se već decenijama koriste u ispitivanju bolesnika sa srčanom slabošću i poznato je da su parametri HRV dobijeni njihovom primenom redukovani kod ovih bolesnika (114-116). Redukcija linearnih parametara HRV je prisutna i u sistolnoj i u dijasistolnoj srčanoj slabosti, ali je izraženija kod bolesnika sa EF LK < 40% (117). Stepem redukcije nekih od ovih parametara korelira sa pojedinačnim kliničkim pokazateljima. Tako je pokazana snažna povezanost linearnih parametara HRV i nivoa noradrenalina (118) odnosno faktora nekroze tumora (119) u plazmi kod bolesnika sa srčanom slabošću, kao i sniženih vrednosti spektralne komponente niskih frekvencija i EF LK odnosno stepena disfunkcije desne komore kod ovih bolesnika (120). Sa druge strane, u većini istraživanja linearni parametri HRV ne koreliraju sa NYHA klasom kao kliničkim pokazateljem uznapredovalosti bolesti (120,121). Zanimljivo je da su kod bolesnika sa EF LK < 40% jedini nezavisni prediktori pojave simptoma srčane slabosti bili značajno redukovani parametri dobijeni primenom statističkih metoda vremenskog domena analize HRV, iako su u istom istraživanju ispitivani i brojni drugi potencijalni prediktori, poput različitih ehokardiografskih pokazatelja, plazma vrednosti C-reaktivnog proteina odnosno N-terminalnog fragmenta natriuretskog peptida tip B (NT-proBNP) (122). Ipak, uloga linearnih metoda analize HRV u ranoj dijagnostici odnosno prognozi bolesti kod osoba sa srčanom slabošću nije do kraja jasna. Naime, nedavno su objavljeni rezultati istraživanja koji pokazuju da je od svih linearnih HRV parametara jedino pNN20 prepoznat u multivarijantnoj logističkoj regresionoj analizi kao nezavisni prediktor postojanja srčane slabosti, ali da je i ovaj pokazatelj nakon uzimanja u obzir pridruženih kliničkih varijabli izgubio statističku značajnost (116). Prognostička vrednost linearnih parametara HRV, koja se uglavnom odnosi na predikciju preživljavanja, zavisi od etiologije srčane slabosti, stadijuma bolesti u kojoj su se bolesnici nalazili prilikom analize, od dužine praćenja bolesnika, kao i od toga da li je posmatran opšti mortalitet, kardijalni mortalitet svih uzroka, kardijalni mortalitet usled progresije srčane slabosti ili naprasne srčane smrti. Tako su studije u kojima su kraće, prosečno godinu do dve, praćeni bolesnici sa blagom do umerenom kliničkom slikom srčane slabosti (bolesnici dominantno NYHA II klase) kao nezavisne prediktore smrtnosti bilo kog uzroka izdvojili normalizovanu vrednost spektralne snage u opsegu niske frekvencije (123) i SDNN (124). Takođe, u ovim studijama je redukovana SDNN, pogotovo kada je devijacija RR intervala manja od 50ms, izdvojena, pored različitih kliničkih, ehokardiografskih i laboratorijskih parametara, kao najjači nezavisni prediktor smrtnosti usled progresije srčane slabosti (124). U istraživanju u kojem su bolesnici sa umerenom srčanom slabošću praćeni duže od 10 godina, ukupna spektralna snaga je, uz nisku EF LK i prisustvo komorskih poremećaja ritma, izdvojena kao nezavisni prediktor kardijalnog mortaliteta

bilo kog uzroka (125). Ispitivanje koje je obuhvatilo bolesnike sa dekompenzovanom i uznapredovalom srčanom slabošću pokazalo je da su SDNN, ukupna spektralna snaga i spektralna snaga u opsegu veoma niske frekvencije, nezavisni prediktori mortaliteta (126).

## 5.8. Ostale nelinearne metode analize HRV

Zdrav ljudski organizam je sposoban da se brzo prilagođava dinamičnim promenama koje se kontinuirano dešavaju u okviru svih organskih sistema, uključujući i kardiovaskularni. U uslovima postojanja bolesti, kao što je srčana slabost, koja narušava funkciju više organskih sistema i pratećih regulatornih mehanizama, sposobnost adaptacije organizma se smanjuje, odnosno on postaje manje kompleksan. Zahvaljujući nelinearnim metodama imamo mogućnost da na sveobuhvatan način analiziramo biosignale različite kompleksnosti i nivoa stacionarnosti. Shodno tome, nelinearne metode analize HRV nam, za razliku od linearnih, omogućavaju da sagledamo složenost srčanog ritma u celini, a ne samo njegovu varijabilnost u vremenu.

Primenom nelinearnih metoda, tačnije Poenkare plot analizom i metodom detrendovanih fluktuacija, dobili smo parametre HRV koji su se uglavnom statistički razlikovali između grupe bolesnika sa srčanom slabošću i sinusnim ritmom i zdravih kontrola, ali i neke čije vrednosti se nisu među ovim grupama značajno razlikovale, poput  $C_{up}$ ,  $C_{down}$  i kratkodometnog skalirajućeg eksponenta  $\alpha_1$ .

### 5.8.1. Poenkare plot analiza

Kvalitativna i kvantitativna Poenkare plot analiza HRV je dala značajan doprinos u razumevanju različitih kako fizioloških, tako i patoloških procesa. Između ostalog, ispitivan je odnos parametara dobijenih ovom metodom sa polom odnosno starošću zdravih osoba, vršena je stratifikacija rizika bolesnika sa dilatativnom kardiomiopatijom u odnosu na rezultate ove analize, utvrđena je mogućnost automatskog razlikovanja pojedinih vrsta aritmija na osnovu geometrijskih obrazaca dobijenih Poenkare plot analizom HRV (127-129). Ipak, retka su ispitivanja u kojima je Poenkare plot analiza HRV rađena kod bolesnika sa srčanom slabošću. Očekivali smo da će vrednost Poenkare plot deskriptora biti snižene kod bolesnika sa srčanom slabošću, pogotovo SD1 koji predstavlja meru trenutne oscilacije srčanog ritma i time odslikava funkciju parasimpatikusa za čiji tonus znamo da je redukovan u ovoj bolesti. U našoj studiji su ove mere varijabiliteta zaista i bile statistički značajno niže u grupi bolesnika sa srčanom slabošću i sinusnim ritmom, ali Karmakar i saradnici su u svom istraživanju našli više vrednosti SD1 a niže SD2 kod bolesnika sa srčanom slabošću u odnosu na zdrave kontrole (130). U korist rezultata dobijenih u našoj studiji idu nalazi Poenkare plot analize HRV koja je sprovedena kod bolesnika kod kojih je vršena vagusna stimulacija u sklopu lečenja srčane slabosti. Pokazano je da je desnostrana stimulacija vagusa vodila u značajan porast SD1 kod ovih bolesnika sa postojanjem snažne korelacije između intenziteta stimulacije i porasta ove kratkoročne mere varijabiliteta RR intervala (131). Vrednosti SD2 deskriptora rasli su tek pri vagusnoj stimulaciji visokog intenziteta, ali je zato odnos SD1/SD2 bio u statistički značajnom porastu što ukazuje na vraćanje balansa ANS kod ovih bolesnika (131).

U prethodnim istraživanjima je najpre vizuelno, a zatim i statistički pokazano, da je Poenkare plot fiziološki asimetričan, odnosno da je deo iznad linije identiteta koji odgovara usporavanju srčanog rada dominantniji u odnosu na donji koji odgovara njegovom ubrzanju (132). Ovaj fenomen koji se javlja kod zdravih ljudi u mirovanju označen je kao asimetrija srčanog rada (*heart rate asymmetry - HRA*). Smatra se da srčana autonomna modulacija dovodi do toga da varijacije srčane frekvencije tokom ubrzanja nisu identične onima tokom usporavanja, odnosno da postoje različiti obrasci

ubrzavanja i usporavanja srčane frekvencije, ali tačan mehanizam kojim ovaj fenomen nastaje, odnosno njegov klinički značaj nisu još uvek utvrđeni (132,133). Poslednjih godina je razvijen veći broj mera asimetrije srčanog ritma do kojih se dolazi analizom Poenkare plot, poput Portinog indeksa, Guzikovog indeksa, nagibnog indeksa, indeksa asimetričnog širenja (73,133-135). Mali broj istraživanja koji je ispitivao asimetriju srčanog ritma kod bolesnika sa srčanom slabošću pokazao je održavanje asimetrije kod ovih bolesnika, čak i povišeni nivo asimetrije u odnosu na zdrave kontrole (133). U našoj studiji korišćeni su Guzikovi deskriptori za procenu asimetrije srčanog ritma i pokazano je da se oni značajno ne razlikuju među grupama obolelih i zdravih kontrola, a da je asimetrija očuvana kod bolesnika sa srčanom slabošću i sinusnim ritmom ( $C_{up} > C_{down}$ ,  $p < 0,01$ ).

### 5.8.2. Metod detrendovanih fluktuacija

Rezultat primene metode detrendovanih fluktuacija su kratkodometni i dugodometni skalirajući eksponent, koji kvantifikuju kratkoročne odnosno dugoročne korelacijske osobine vremenskog niza RR intervala. U kratkoročnoj regulaciji srčanog rada i arterijskog pritiska centralnu ulogu ima ANS, odnosno barorefleksna aktivnost (136). Zbog toga je očekivano da su vrednosti  $\alpha_1$  redukovane u srčanoj slabosti. U nekoliko sprovedenih istraživanja vrednosti  $\alpha_1$  jesu bile statistički značajno niže kod bolesnika sa srčanom slabošću u odnosu na zdrave kontrole i to nevezano za starost ispitanika, i u njima je  $\alpha_1$  prepoznat kao nezavisni pokazatelj postojanja srčane slabosti, zatim kao prediktor kliničkog ispoljavanja srčane slabosti kod asimptomatskih bolesnika, čak i kao nezavisan prediktor mortaliteta kod bolesnika sa klinički umereno ispoljenom srčanom slabošću (116,136-139). Ta prediktivna moć ovog parametra je posledica njegove snažne korelacije sa nivoom simpatičke aktivnosti, odnosno plazma vrednostima kateholamina (140). Ovu vezu su Tulppo i saradnici i dokazali u svom istraživanju, kada su davanjem noadrenalina izazivali značajnu redukciju  $\alpha_1$ , odnosno ordiniranjem atropina porast vrednosti ovog parametra (141). Naši rezultati su pokazali više vrednosti  $\alpha_1$ , statistički neznačajno, u grupi bolesnika sa srčanom slabošću i sinusnim ritmom u odnosu na kontrolnu grupu. Ipak, naše rezultate treba dalje sagledavati i kroz sprovedenu klaster analizu, o čemu će u daljem toku diskusije biti više reči. Ovakvu dinamiku  $\alpha_1$  u srčanoj slabosti pokazao je i profesor Kamath u svom istraživanju (142).

Dugodometni skalirajući eksponent je manje ispitivan u srčanoj slabosti. Zna se da kod zdravih osoba njegove vrednosti značajno rastu sa starenjem, a da se ovakva dinamika u srčanoj slabosti gubi (137). Pokazano je da je ovaj parametar nezavisni prediktor smrtnosti kod osoba starijih od 75 godina (143). Takođe, poznato je da kod zdravih osoba blokada  $\beta$ -adrenergičkih receptora vodi u smanjenje vrednosti  $\alpha_2$ , odnosno da redukcija simpatičkog tonusa vodi u redukciju vrednosti ovog parametra (144). Postoje dokazi i da bi snižene vrednosti  $\alpha_2$  mogle da budu pokazatelj postojanja disfunkcije sinusnog čvora (145). U našem istraživanju, kao i u većini drugih studija, vrednosti  $\alpha_2$  su statistički značajno više kod bolesnika sa srčanom slabošću u odnosu na zdrave kontrole (13,116,142). Ipak, rezultati do kojih su stigli Mizobuchi i saradnici pokazuju da je u odnosu na kontrolnu grupu  $\alpha_2$  značajno niži u grupi bolesnika sa srčanom slabošću i redukovanom EF LK, dok se vrednosti ovog parametra kod bolesnika sa srčanom slabošću i očuvanom EF LK ne razlikuju u odnosu na zdrave kontrole (136).

### 5.9. Klaster analiza

U ovom istraživanju uveden je novi parametar, odnos kratkodometnog i dugodometnog skalirajućeg eksponenta ( $\alpha_1/\alpha_2$ ), za koji je klaster analizom pokazano da je sposoban da u grupi bolesnika sa srčanom slabošću i sinusnim ritmom izdvoji četiri klastera bolesnika, do kojih nije moguće doći korišćenjem standardnih kliničkih parametara, poput EF LK ili NYHA klase, niti

linearnih ili nelinearnih mera autonomne kardijalne kontrole. Tačnije, u odnosu na ovaj parametar izdiferencirali smo klasterne bolesnika sa srčanom slabošću koji se međusobno nisu razlikovali prema starosti bolesnika, kliničkim i ehokardiografskim pokazateljima, prema vrednostima parametara HRV dobijenih linearnim metodama vremenskog domena, niti nelinearnim metodama analize HRV. Takođe, među dobijenim klasterima nije bilo značajne razlike apsolutnih vrednosti spektralnih komponenti, dok su se relativne vrednosti nekih spektralnih komponenti razlikovale značajno među pojedinim klasterima. Treba napomenuti da su neki parametri nelinearne analize HRV bili na granici postizanja statističke značajnosti za razlikovanje navedenih klastera, poput odnosa Poenkare plot deskriptora ( $SD2/SD1$ ), a neki su bili sposobni da izdvoje samo dve podgrupe bolesnika, poput Guzikovih parametara asimetrije (Cup i Cdown).

Mogući klinički značaj ovakvog novog pristupa bolesnicima sa srčanom slabošću tek treba ispitati, odnosno utvrditi da li grupisanje ovih bolesnika prema odnosu skalirajućih eksponenata može da doprinese njihovoj boljoj selekciji prilikom sprovođenja pojedinih terapijskih procedura. Tako bi se moglo ispitati da li neki od ovako formiranih klastera bolesnika ima veći rizik od razvoja malignih komorskih poremećaja ritma, a time i snažniju indikaciju za ugradnju implantabilnog kardioverter defibrilatora, ili da li bolesnici iz nekog od ovih klastera imaju veću šansu da povoljno odgovore na resinhronizacionu terapiju srčane slabosti. Ove odgovore će pružiti buduća ispitivanja, ali i sama analiza HRV i poređenje rezultata, kako međuklastersko, tako i u odnosu na kontrolnu grupu, otvara mnoga zanimljiva pitanja. Takođe, samo isticanje heterogenosti bolesnika sa srčanom slabošću je samo po sebi značajno jer se time potvrđuje neophodnost pronalaženja novih pristupa u ispitivanju i razumevanju srčane funkcije i dinamike odgovarajućih regulatornih mehanizama koji bi neizostavno uključivali i interakcije kardiovaskularnog sistema sa drugim, fiziološki udruženim sistemima. Povezanost srca i mozga, odnosno kardiovaskularnog i centralnog nervnog sistema je posebno nedovoljno ispitana, pogotovo u uslovima postojanja bolesti poput srčane slabosti.

U prvom klasteru se beleže najniže vrednosti  $\alpha_1$ , kao i odnosa skalirajućih eksponenata, niže i u odnosu na zdrave kontrole, uz visoke vrednosti  $\alpha_2$ , statistički značajno veće u odnosu i na kontrolnu grupu i četvrti klaster bolesnika sa srčanom slabošću. Ovakav trend skalirajućih eksponenata kod bolesnika sa srčanom slabošću u odnosu na zdrave kontrole je najčešće opisivan u literaturi, i njega smo očekivali i u zajedničkoj analizi svih bolesnika sa srčanom slabošću. Dakle, kako kratkoročnu regulaciju srčanog rada kontroliše ANS, te znamo da su vrednosti  $\alpha_1$  obrnuto srazmerne simpatičkoj aktivnosti, očekivano je da je  $\alpha_1$  u srčanoj slabosti redukovan. Kod bolesnika iz ovog klastera, razlozi za gubitak kratkoročnih korelacija među pojedinačnim srčanim ciklusima bi mogli biti i povišen vagalni tonus, na koji ukazuju visoke vrednosti spektralne komponente visoke frekvencije koja je marker parasimpatičke aktivnosti, zatim smanjeni kapacitet kardiovaskularne adaptacije ili promene u obrascu odnosno frekvenciji disanja. O obrascima disanja, pogotovo u srčanoj slabosti, se ne zna dovoljno i o tome je već bilo govora prilikom analize entropije uzorka respiratornog signala. Za frekvenciju disanja je pokazano da kod zdravih osoba utiče na vrednosti  $\alpha_1$ , tačnije da njeno povećanje vodi u redukciju  $\alpha_1$ , ali s obzirom da je frekvencija disanja u srčanoj slabosti uslovljena brojnim faktorima, poput EF LK, NYHA klase bolesnika, prisustva plućnih bolesti, upotrebe izvesnih lekova, teško je razlučiti koliko bi veza frekvencije disanja i kratkodometnog skalirajućeg eksponenta kod ovih bolesnika bila direktna, a koliko posledica uticaja pridruženih faktora (146). Ako izađemo iz okvira isključivo srčane slabosti, rezultati dobijeni analizom HRV bolesnika iz prvog klastera odslikavaju generalno odnos kratkoročnih i dugoročnih kardiovaskularnih kontrolnih mehanizama koji se razvija u patološkim okolnostima. Naime, u zdravom organizmu, ovi mehanizmi su uravnoteženi i imaju izraženu moć prilagođavanja. U patološkim stanjima ovaj balans se gubi i razvija se obrnuta povezanost kratkoročnih i dugoročnih kontrolnih procesa. Dakle, sa kolapsom kratkoročnih kontrolnih

povratnih sprega, odnosno sa pojavom povećanog stepena slučajnosti na nivou njihovog funkcionisanja, javlja se potpuno potiskivanje slučajnosti u sklopu dugoročnih kontrolnih mehanizama (147). Važno je naglasiti da je u ovom klasteru bolesnika sa srčanom slabošću i sinusnim ritmom, kao i u kontrolnoj grupi, očuvana asimetrija srčanog rada, odnosno da je obrazac usporavanja srčane frekvencije različit i dominantan u odnosu na obrazac njenog ubrzavanja. Spektralna analiza je pokazala da u ovom klasteru relativne spektralne komponente veoma niske i visoke frekvencije imaju slične vrednosti, što nameće pretpostavku da u uslovima redukovane autonomne kardijalne kontrole dolazi i do prilagođavanja unutar kontrolnih sistema sa podjednakom uključenošću regulatornih mehanizama u ovim frekventnim opsezima.

Poređenjem drugog klastera sa kontrolnom grupom nailazimo na mnoge sličnosti. Naime, između ove dve grupe nema statistički značajne razlike u vrednostima kratkodometnog skalirajućeg eksponenta, niti odnosa  $\alpha_1/\alpha_2$ , kao ni u vrednostima relativne spektralne komponente visoke frekvencije. Istina, u odnosu na zdrave kontrole, beleži se značajna reorganizacija rLF i rVLF sa dominacijom sporijih regulatornih mehanizama iz opsega veoma niske frekvencije. Pretpostavka je da bolesnici iz ovog klastera imaju odlično razvijene kompenzatorne mehanizme uključene u kardijalnu kontrolu. Ipak, zanimljivo je da se u ovom klasteru bolesnika gubi asimetrija srčanog ritma, sa obrascima kratkoročnih akcelerationih i deceleracionih mehanizama koji se gotovo ne razlikuju.

Treći i četvrti klaster bolesnika sa srčanom slabošću i sinusnim ritmom imaju značajne sličnosti. Pre svega, u oba su vrednosti kratkodometnog skalirajućeg eksponenta statistički značajno više u odnosu na dugodometni, sa izraženijom razlikom u četvrtom klasteru. Pri tome, u poređenju sa kontrolnom grupom vrednosti  $\alpha_1$  su u oba klastera statistički značajno više, a  $\alpha_2$  neznajno različite. Dakle, ovde, kao i u prvom klasteru, usled prilagođavanja sistema patološkim okolnostima, gubi se uravnotežen odnos kratkoročnih i dugoročnih kontrolnih mehanizama, ali sada u suprotnom smeru, pa sa jačanjem kratkoročnih povratnih sprega, povećava se stepen slučajnosti u funkcionisanju dugoročnih kontrolnih mehanizama. Visoke vrednosti  $\alpha_1$  su praćene sniženim vrednostima rHF, što je najvidljivije u četvrtom klasteru, i što je potvrda pretpostavke iznete u prethodnim radovima da je rast kratkodometnog skalirajućeg eksponenta pokazatelj redukovane parasimpatičke aktivnosti (144). Značajno redukovane vrednosti  $\alpha_2$ , posebno u četvrtom klasteru, mogle bi biti tumačene postojanjem disfunkcije sinusnog čvora ili medikamentnom blokadom  $\beta$ -adrenergičkih receptora, a moguće je i postojanje fiziološke pozadine, odnosno sporih regulatornih mehanizama čije naznake jesmo uočili kod šestog i osmog pacijenta ali koje nismo mogli da identifikujemo kod ostalih pacijenata iz četvrtog klastera usled ograničenog, dvadesetominutnog trajanja vremenskih serija u ovom istraživanju. Rezultati nekoliko studija pokazuju da fluktuacije srčanog ritma, odnosno RR intervala, nisu isključivo određene aktivnošću ANS-a, već da je kompleksnost regulacije srčanog ritma određena i karakteristikama ćelija u sinoatrijalnom čvoru (148,149). Prema tome, i linearni odnosno nelinearni parametri HRV su uslovljeni intrinzičkim odlikama sinoatrijalnog čvora, a ne samo simpatikusom odnosno parasimpatikusom, a za  $\alpha_2$  je pokazano da redukovane vrednosti ovog parametra mogu biti dodatni dijagnostički kriterijum za identifikovanje disfunkcije sinusnog čvora (145). Sa druge strane, teško je upotrebom beta blokatora objasniti značajnu redukciju vrednosti  $\alpha_2$  u četvrtom klasteru, jer svi ispitivani bolesnici sa srčanom slabošću jesu bili na terapiji beta blokatorima, i to visoko selektivnim, u maksimalnim tolerabilnim dozama. Ono što treći i četvrti klaster jasno razlikuje jeste očuvanost asimetrije srčanog rada u trećem klasteru, dok se razlika obrazaca usporavanja i ubrzavanja srčane frekvence gubi u četvrtom klasteru.

Multipla regresiona analiza je izdvojila nekoliko parametara kao nezavisne prediktore odnosa  $\alpha_1/\alpha_2$  kod bolesnika sa srčanom slabošću i sinusnim ritmom. Među njima, relativne spektralne komponente rHF i rVLF imaju snažnu negativnu povezanost sa odnosom  $\alpha_1/\alpha_2$ , dok je veza ukupne

spektralne snage i ejskione frakcije leve komore sa ovim odnosom značajno slabija, a frekvencije disanja najslabija. Značaj ovog rezultata je velik jer ukazuje da je odnos skalirajućih eksponenata integrativna mera srčane funkcije, sa složenom fiziološkom pozadinom, koja pored autonomne kontrole, kako kardijalne tako i centralne, uključuje i varijabilnost i modulacioni efekat procesa disanja, kao i parametre mehaničke efikasnosti leve komore.

## **5.10. Kontrolno snimanje srčanog i respiratornog signala**

### **5.10.1. Promene srčane frekvencije i kompleksnosti srčanog ritma tokom praćenja**

Na kontrolnom ispitivanju srčanog signala, CRT „risponderi” su imali statistički značajno nižu srčanu frekvenciju u miru u odnosu na rezultate dobijene na snimanju koje je prethodilo ugradnji aparata. Ovaj rezultat je pokazatelj ponovnog uspostavljanja autonomnog balansa kod pacijenata koji su povoljno odreagovali na resinhronizacionu terapiju, i to pre svega oporavka vagalne aktivnosti koja je dominantno odgovorna za kontrolu srčane frekvencije u miru (78). Takođe, niža frekvencija u ovoj grupi pacijenata je posledica slobodnijeg korišćenja antiaritmjskih lekova jer nakon ugradnje aparata više nema bojazni od razvoja jatrogene bradikardije. Šta vise, kod bolesnika sa aatrijalnom fibrilacijom, visoke doze antiaritmika su neophodne za postizanje ciljnog nivoa biventrikularnog pejsinga. Smatra se da je jedan od vodećih uzroka neuspeha resinhronizacione terapije srčane slabosti kod bolesnika sa aatrijalnom fibrilacijom kao osnovnim srčanim ritmom, neadekvatan procenat biventrikularnog pejsinga (150). Iako su prva iskustva ukazivala da bi zadovoljavajući procenat mogao biti preko 90%, poslednje velike studije pokazuju da se značajna redukcija mortaliteta kod ovih bolesnika postiže tek kada se osoba nalazi 98% vremena na biventrikularnom pejsingu (151-153). Upravo je intenzivnija antiaritmjska terapija osnovni razlog za značajno nižu srčanu frekvenciju koja se na kontrolnom snimanju registruje i u grupi CRT „nerispondera”, pogotovo što su u njoj zastupljeniji ispitanici sa aatrijalnom fibrilacijom. Naš rezultat u grupi „rispondera” je i potvrda zaključaka prethodnih studija da je kod bolesnika sa srčanom slabošću kliničko poboljšanje, odnosno smanjenje NYHA klase, udruženo sa usporavanjem frekvencije srčanog rada u miru (78). Takođe, smanjivanje srčane frekvencije tokom praćenja i kod bolesnika koji su imali korist od resinhronizacione terapije i kod onih koji nisu povoljno odgovorili na CRT može se pravdati činjenicom da su svi ispitanici na kontrolnom snimanju bili godinu dana stariji, a da je poznato da sa svakom godinom života dolazi do smanjenja srčane frekvencije (79).

Pokazatelj poboljšanja autonomne kontrole i barorefleksne aktivnosti kod CRT „rispondera“ je i povećanje kompleksnosti srčanog ritma, odnosno beleženje iregularnijeg srčanog ritma kod ovih bolesnika na kontrolnom ispitivanju. Istina, vrednosti SampEnRR registrovane preoperativno i na kontrolnom snimanju se statistički ne razlikuju značajno, ali jasna je tendencija kretanja vrednosti ovog parametra u suprotnim smerovima kod CRT „rispondera“ i „nerispondera“. Takođe, ranije smo pokazali da bolesnici sa srčanom slabošću i aatrijalnom fibrilacijom imaju najviše vrednosti entropije srčanog ritma, čak više i u odnosu na zdrave osobe, pa njihovom većom zastupljenošću među CRT „nerisponderima“, možemo pravdati izostanak statistički značajnog smanjenja vrednosti ovog parametra u ovoj grupi bolesnika. I optimizacija medikamentne terapije nakon ugradnje resinhronizacionog pejsmejkera zasigurno utiče na entropiju srčanog ritma jer sve grupe lekova koje su indikovane u srčanoj slabosti, i koje se po ugradnji aparata slobodno titiraju do preporučenih doza, vode u povećanje parasimpatičkog tonusa (99-101). Dakle, resinhronizacijom srčanog rada i optimizacijom medikamentne terapije dolazi do poboljšanja srčane neuroadrenergičke i parasimpatičke

funkcije, kao i barorefleksne aktivnosti, što vodi u povećanje HRV i turbulencije srčanog ritma, što za posledicu ima smanjenje regularnosti i frekvencije srčanog rada.

### **5.10.2. Promene frekvencije disanja i kompleksnosti respiratornog ritma tokom praćenja**

Kao i u slučaju srčane frekvencije, i frekvencija disanja se u grupi CRT „rispondera“ statistički značajno smanjila godinu dana nakon ugradnje resinhronizacionog pejsmejкера. Takođe, na kontrolnom snimanju, vrednosti ovog parametra su bile značajno više kod „nerispondera“ u odnosu na „rispondere“. Kao što je već naglašeno, frekvencija disanja direktno zavisi od senzitivnosti i stepena stimulacije perifernih i centralnih hemoreceptora. Kod CRT „rispondera“ postoji smanjenje osetljivosti hemoreceptora na pad parcijalnog pritiska kiseonika u krvi, uz redukciju stimulacije ovih receptora usled oporavka sistolne funkcije srca, te uspostavljanja bolje prokrvljenosti perifernih organa što smanjuje hipoksiju i vodi u vraćanje acidobaznog balansa (88,91). Ovo zajedno doprinosi smanjenju frekvencije disanja. Rezultat dobijen u grupi „rispondera“ je i potvrda prethodno opisane povezanosti poboljšanja ejskacione frakcije leve komore, odnosno smanjenja NYHA klase sa redukcijom respiratorne frekvencije, a u grupi „nerispondera“ udruženosti smanjenja kompleksnosti srčanog ritma sa povećanom frekvencijom disanja, u uslovima naglašene narušenosti autonomne kontrole (93,94).

Što se regularnosti disanja tiče, svi ispitanici su na kontrolnom snimanju imali iregularniji respiratorni ritam u odnosu na preoperativno snimanje, uz dostizanje statističke značajnosti u grupi „nerispondera“. Takođe, preoperativnim ispitivanjem respiratornog signala utvrdili smo da bolesnici koji će tokom praćenja pozitivno odreagovati na resinhronizacionu terapiju imaju više vrednosti SampEnResp, i to na granici statističke značajnosti, u poređenju sa budućim „nerisponderima“. Već smo naglasili da je kod bolesnika sa srčanom slabošću nezahvalno analizirati regularnost respiratornog ritma, pogotovo na osnovu kratkotrajnog zapisa signala u stanju budnosti, jer je ona uslovljena brojnim faktorima. Ipak, objašnjenje za značajan porast kompleksnosti respiratornog ritma kod bolesnika kod kojih nije zaustavljeno propadanje srčane funkcije nakon ugradnje resinhronizacionog pejsmejкера, treba tražiti u kliničkim karakteristikama ovih bolesnika. Naime, u grupi CRT „nerispondera“ su zastupljenije osobe sa teško redukovanom srčanom funkcijom, kao i muškarci, dakle subpopulacije kod kojih je dokazana veća učestalost poremećaja disanja i tokom budnosti, kao i bolesnici sa atrijalnom fibrilacijom, za koje smo u ovom istraživanju već pokazali da među svim bolesnicima sa srčanom slabošću, imaju najveće vrednosti SampEnResp (104,105). S druge strane, značajnu preoperativnu razliku u vrednostima ovog parametra između „rispondera“ i „nerispondera“ treba shvatiti kao znak postojanja blaže strukturne narušenosti ANS kod budućih „rispondera“, te bolje očuvanosti kompenzatornih mehanizama kod ovih bolesnika.

### **5.10.3. Promene sinhronizacije srčanog i respiratornog ritma tokom praćenja**

Ranije smo pokazali da je kardio-respiratorna sinhronizacija očuvana, čak u odnosu na zdrave osobe i povišena, kod bolesnika sa srčanom slabošću i sinusnim ritmom. Ipak, rezultati dobijeni analizom srčanog i respiratornog signala godinu dana nakon ugradnje CRT-a ukazuju da sa progresijom srčane slabosti i daljim povećanjem simpatičkog tonusa, dolazi do redukcije sinhronizacije srčanog i respiratornog ritma. Tako je na kontrolnom snimanju zabeležena statistički značajno niža kardio-respiratorna sinhronizacija kod CRT „nerispondera“ u odnosu na „rispondere“. To upućuje na zaključak da postoji granica simpatičke aktivnosti, odnosno autonomnog disbalansa, sa čijim prelaskom kompenzatorni mehanizmi postaju nemoćni, odnosno respiratorni sistem gubi sposobnost prilagođavanja promenama srčanog ritma, što vodi u gubitak sinhronizacije ova dva, fiziološki funkcionalno usklađena sistema. Kod CRT „rispondera“ dolazi do blagog smanjenja unakrsne entropije uzorka, što je u skladu sa rezultatima studija koje su rađene na zdravim ispitanicima i koje su pokazale

da je viši stepen kardio-respiratorne sinhronizacije pokazatelj bolje funkcije fizioloških procesa, odnosno znak zdravijeg organizma (154). Ipak, o punom značaju ovog tipa kardio-respiratornih interakcija, i kod zdravih osoba, i u raznim patološkim okolnostima, još uvek treba mnogo toga da saznamo.

#### **5.10.4. Dinamika vrednosti kratkodometnog i dugodometnog skalirajućeg ekponenta vremenskog niza RR intervala tokom praćenja**

S obzirom na jasno pokazanu snažnu negativnu korelaciju kratkodometnog skalirajućeg ekponenta vremenskog niza RR intervala i nivoa simpatičke aktivnosti, odnosno plazma vrednosti kateholamina (140), očekivali smo značajan porast vrednosti  $\alpha_1(\text{RR})$  kod CRT „rispondera“ tokom praćenja. Ipak, rezultati kontrolne analize signala u ovoj grupi bolesnika pokazuju blag porast  $\alpha_1(\text{RR})$  u odnosu na preoperativna merenja, ali uz dostizanje statistički značajno viših vrednosti ovog parametra u ovoj grupi u odnosu na „nerispondera“. Drugim rečima, razlika u vrednostima kratkodometnog skalirajućeg ekponenta između ove dve grupe bolesnika godinu dana nakon ugradnje CRT-a je pre svega posledica dalje redukcije ovog parametra kod bolesnika kod kojih nije zaustavljeno propadanje srčane funkcije, nego njegovog povećanja kod onih koji su imali benefit od ugradnje resinhronizacionog pejsmejкера. Ovo je važan rezultat jer ukazuje da resinhronizaciona terapija srčane slabosti do oporavka autonomnog balansa ne dovodi samo redukcijom simpatičkog tonusa, što je praćeno povećanjem  $\alpha_1(\text{RR})$ , već i dizanjem vagalnog tonusa, što vodi u redukciju vrednosti ovog parametra (144). Značajniji pad vrednosti kratkodometnog skalirajućeg ekponenta kod CRT „nerispondera“ je definitivno posledica produbljivanja poremećaja autonomne kontrole kod ovih bolesnika, sa nekontrolisanim porastom simpatičke aktivnosti i značajnim rastom frekvencije disanja, što dokazano vodi u dodatnu redukciju  $\alpha_1(\text{RR})$  (146,155). Upravo oslanjajući se na snažnu povezanost  $\alpha_1(\text{RR})$  i obrasca disanja, možemo tumačiti da su promene srčanog ritma koje smo kod CRT „nerispondera“ registrovali tokom praćenja, uslovljene disanjem.

Dugodometni skalirajući eksponent vremenskog niza RR intervala je jedini parametar čije su se vrednosti, registrovane na preoperativnom snimanju signala, značajno razlikovale među grupama budućih CRT „rispondera“ i „nerispondera“. Očekivali smo da će tokom praćenja u obe grupe bolesnika doći do statistički značajnih promena vrednosti ovog parametra, pre svega da će se kod „rispondera“ javiti njegova značajna redukcija. Ovo predviđanje je bilo bazirano na već naglašenoj činjenici da smanjenje simpatičke aktivnosti vodi u redukciju vrednosti  $\alpha_2(\text{RR})$ , kao i na saznanju da se ovaj parametar značajno ne razlikuje među zdravim osobama i bolesnicima sa srčanom slabošću sa očuvanom EF LK, dakle grupom u koju prelazi značajan broj CRT „rispondera“ (136,144). Ipak, u našem istraživanju zabeležena je blaga redukcija  $\alpha_2(\text{RR})$  kod CRT „rispondera“, uz izostanak promena vrednosti ovog parametra kod „nerispondera“, što je rezultovalo gubitkom statistički značajne razlike  $\alpha_2(\text{RR})$  na kontrolnom snimanju između ove dve grupe bolesnika. Ovaj rezultat ukazuje da  $\alpha_2(\text{RR})$  ne treba posmatrati samo kao marker stepena očuvanosti balansa ANS, već i kao pokazatelj očuvanosti funkcije ćelija lokalizovanih u sinoatrijalnom čvoru (145). Drugim rečima, niske vrednosti ovog parametra kod bolesnika sa srčanom slabošću su indikator i smanjenja simpatičkog tonusa, ali i disfunkcije sinusnog čvora. Ovo bi moglo da ima dublje implikacije, i da ukazuje na limitiranu uspešnost resinhronizacione terapije kod bolesnika sa disfunkcijom sinusnog čvora, a na koju bi ukazivale snižene preoperativne vrednosti dugodometnog skalirajućeg ekponenta vremenskog niza RR intervala. Naravno, za ovakve zaključke su potrebna dodatna istraživanja, kao i potpuno razumevanje sporih fizioloških neuroanatomskih regulatornih mehanizama koji zasigurno utiču na vrednosti i dinamiku  $\alpha_2(\text{RR})$ , a koji još uvek nisu dovoljno ispitani (60).



### 5.10.5. Dinamika vrednosti kratkodometnog i dugodometnog skalirajućeg eksponenta vremenskih serija respiratornog signala tokom praćenja

Analiza preoperativnih respiratornih signala je pokazala da su vrednosti kratkodometnog i dugodometnog skalirajućeg eksponenta vremenskih serija ovih signala gotovo jednake u grupi bolesnika koji će imati povoljan odgovor na resinhronizacionu terapiju srčane slabosti, dok se kod budućih „nerispondera“ beleže statistički neznačajno više vrednosti  $\alpha_2(\text{Resp})$ . Rezultati kontrolnog snimanja signala ukazuju na statistički značajan rast  $\alpha_2(\text{Resp})$  kod svih ispitanika, uz značajno povećanje  $\alpha_1(\text{Resp})$  kod CRT „rispondera“ odnosno smanjenje vrednosti ovog parametra kod „nerispondera“. Tumačenje ovih rezultata je nezahvalno jer je kompleksnost disanja, odnosno varijabilnost i fraktalna organizacija respiracija značano manje ispitivana u odnosu na srčani rad. Saznanja koja trenutno posedujemo se dominantno odnose na zdrave osobe, dok su ispitivanja u patološkim stanjima ograničena uglavnom na respiratorna oboljenja (156,157). Dakle, kod zdravih osoba postoji značajna razlika u vrednostima kratkodometnog i dugodometnog skalirajućeg eksponenta vremenskih serija respiratornog signala, uz dominaciju  $\alpha_1(\text{Resp})$  i vrednosti  $\alpha_2(\text{Resp})$  u zoni antikorelacije (158). Ovakav odnos skalirajućih eksponenata se smatra pokazateljem postojanja koordinirane aktivnosti multiplih regulatornih mehanizama respiratornog ritma. Kod astmatičara, u odnosu na zdrave kontrole, postoji značajna redukcija dugodometnih korelacija, a pokazano je i da parametri nelinearne analize varijabilnosti respiratornog ritma kod ovih bolesnika imaju dijagnostičku vrednost, te da se mogu koristiti za razlikovanje kontrolisane do nekontrolisane odnosno atopijske od neatopijske astme (157). Što se tiče kardiovaskularne patologije, analiza detrendovanih fluktuacija respiratornog ritma kod bolesnika sa aatrijalnom fibrilacijom je pokazala blagu redukciju  $\alpha_1(\text{Resp})$  uz značajno više vrednosti  $\alpha_2(\text{Resp})$  kod ovih bolesnika u odnosu na zdrave kontrole (158). Dakle, smer promena vrednosti skalirajućih eksponenata vremenskih serija respiratornih signala kod bolesnika sa aatrijalnom fibrilacijom odgovara onom koji se registruje kod CRT „nerispondera“. Porast simpatičke aktivnosti, redukcija vagalnog tonusa i povećana frekvencija disanja su verovatni uzroci ovakve dinamike  $\alpha_1(\text{Resp})$  i  $\alpha_2(\text{Resp})$  u ove dve grupe bolesnika. Uzimajući u obzir rezultate zabeležene kod zdravih osoba, značajan porast  $\alpha_1(\text{Resp})$  kod CRT „rispondera“ je očekivan, međutim, iznenađujuće je da vrednosti ovog parametra kod „rispondera“ na kontrolnom simanju ostaju niže u odnosu na  $\alpha_2(\text{Resp})$ . Ovo je dokaz da mi i dalje ne znamo dovoljno o interakcijama različitih kontrolnih mehanizama koje se odigravaju na više vremenskih skala, ali i potvrda tvrdnje da pacijent koji je povoljno odreoagovao na resinhronizacionu terapiju srčane slabosti i dalje ima srčanu slabost, odnosno da je određeni stepen disbalansa ANS kod njega i dalje prisutan (156).

## 6. ZAKLJUČCI

1. Kod svih bolesnika sa srčanom slabošću i redukovanom ejakcionom frakcijom leve komore beleži se značajna redukcija modulacije srčanog ritma respiratornom funkcijom, što doprinosi pojavi značajnijeg uticaja srčanog rada na disanje kod ovih bolesnika. Pri tome, bidirekciona interakcija srčanog i respiratornog ritma je kod svih bolesnika sa srčanom slabošću značajno smanjena u poređenju sa kontrolnom grupom.
2. Među bolesnicima sa srčanom slabošću i redukovanom ejakcionom frakcijom leve komore, oni sa aritmijama, bilo pretkomorskim, bilo komorskim, imaju višu frekvenciju disanja i statistički značajno višu srčanu frekvenciju u miru u odnosu na bolesnike u sinusnom ritmu. Kod bolesnika iz HF-VES grupe beleže se najregularniji srčani, visoko regularan respiratorni ritam, uz najizraženiju sinhronizaciju ova dva ritma, kao i dostizanje statistički značajnijeg uticaja srčanog rada na disanje, nego obrnuto.
3. U ovom istraživanju identifikovan je novi parametar, odnos kratkodometnog i dugodometnog skalirajućeg eksponenta vremenskog niza RR intervala ( $\alpha_1/\alpha_2$ ), koji je sposoban da u grupi bolesnika sa srčanom slabošću i sinusnim ritmom izdvoji četiri klastera bolesnika, do kojih nije moguće doći korišćenjem standardnih kliničkih parametara, poput ejakcione frakcije leve komore ili NYHA klase, niti linearnih ili nelinearnih mera autonomne kontrole srčanog rada.
4. Dugodometni skalirajući eksponent vremenskog niza RR intervala,  $\alpha_2(\text{RR})$ , je parametar čije su se vrednosti, registrovane na preoperativnom snimanju signala, značajno razlikovale među grupama budućih CRT „rispondera“ i „nerispondera“, odnosno to je jedini parametar na osnovu kojeg smo preoperativno mogli da odvojimo buduće „rispondere“ od onih koji neće imati koristi od resinhronizacione terapije srčane slabosti.
5. Analizom signala registrovanih na kontrolnom snimanju, godinu dana nakon ugradnje resinhronizacionog pejsmejкера, pokazali smo da postoji značajna povezanost između uspešnosti resinhronizacione terapije srčane slabosti i stabilnosti kardiopulmonalne sprege. Kod CRT „rispondera“ se tokom praćenja registruje značajno smanjenje srčane frekvencije i frekvencije disanja, uz statistički neznačajno povećanje kompleksnosti i srčanog i respiratornog ritma. Kod CRT „nerispondera“ frekvencija disanja na kontroli raste, dostižući značajno više vrednosti u odnosu na „rispondere“, a kod ovih bolesnika se beleži i statistički značajan porast kompleksnosti respiratornog ritma. Oba skalirajuća eksponenta vremenskog niza RR intervala su preoperativno bila viša u grupi budućih CRT „rispondera“, a njihove vrednosti su se tokom praćenja neznačajno menjale u različitim smerovima, uz dostizanje statistički značajno viših vrednosti  $\alpha_1(\text{RR})$  na kontrolnom snimanju kod ovih bolesnika u odnosu na grupu „nerispondera“, u kojoj je došlo do dalje redukcije vrednosti ovog parametra. Na kontrolnom snimanju se beleži porast respiratornih skalirajućih eksponenata kod svih bolesnika, sa izuzetkom  $\alpha_1(\text{Resp})$  čije su vrednosti bile značajno redukovane u grupi CRT „nerispondera“. Godinu dana nakon ugradnje resinhronizacionog pejsmejкера, sinhronizacija srčanog i respiratornog ritma je bila očuvana isključivo kod CRT „rispondera“.

## 7. LITERATURA

1. Langley JN. On the Union of Cranial Autonomic (Visceral) Fibres with the Nerve Cells of the Superior Cervical Ganglion. *J Physiol.* 1898;23(3):240-270.
2. Gaskell WH. The involuntary nervous system. London: Longmans Green and Co.; 1916.
3. Guyton AC, Hall JE. Medicinska fiziologija. X izdanje. Beograd: Savremena administracija; 2003.
4. Feldberg WS. Henry Hallett Dale, 1875-1968. *Biogr Mem Fellows R Soc.* 1970; 16:77-174.
5. Boskovic MS. Anatomija čoveka. XVII izdanje. Beograd-Zagreb: Medicinska knjiga; 1988.
6. Mitrovic DM, Mazic Radovanovic SD, Petrovic MM. Osnovi fiziologije čoveka. IV izdanje. Beograd: Cicero; 2003.
7. Goldberger JJ, Arora R, Buckley U, Shivkumar K. Autonomic nervous system dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(10):1189-1206.
8. Pop-Busui R. Cardiac autonomic neuropathy in diabetes: a clinical perspective. *Diabetes Care.* 2010;33(2):434-441.
9. Fukuda K, Kanazawa H, Aizawa Y, Ardell JL, Shivkumar K. Cardiac innervation and sudden cardiac death. *Circ Res.* 2015;116(12):2005-2019.
10. Parati G, Esler M. The human sympathetic nervous system: its relevance in hypertension and heart failure. *Eur Heart J.* 2012;33(9):1058-1066.
11. Platiša MM, Bojić T, Pavlović SU, Radovanović NN, Kalauzi A. Generalized Poincaré plots – a new method for evaluation of regimes in cardiac neural control in atrial fibrillation and healthy subjects. *Front Neurosci.* 2016;10:38-47.
12. Billman GE. Heart rate variability – a historical perspective. *Front Physiol.* 2011;2:86.
13. Radovanović NN, Pavlović SU, Milašinović G, Kirčanski B, Platiša MM. Bidirectional cardio-respiratory interactions in heart failure. *Front Physiol.* 2018;9:165.
14. van Bilsen M, Patel HC, Bauersachs J, Böhm M, Borggrefe M, Brutsaert D, et al. The autonomic nervous system as a therapeutic target in heart failure: a scientific position statement from the Translational Research Committee of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(11):1361-1378.
15. Bauer A, Malik M, Schmidt G, Barthel P, Bonnemeier H, Cygankiewicz I, et al. Heart rate turbulence: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use: International Society for Holter and Noninvasive Electrophysiology Consensus. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(17):1353-1365.
16. La Rovere MT, Bigger JT Jr, Marcus FI, Mortara A, Schwartz PJ. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators. *Lancet.* 1998;351(9101):478-484.
17. Pinna GD, Maestri R, La Rovere MT. Assessment of baroreflex sensitivity from spontaneous oscillations of blood pressure and heart rate: proven clinical value? *Physiol Meas.* 2015;36(4):741-753.
18. Florea VG, Cohn JN. The autonomic nervous system and heart failure. *Circ Res.* 2014;114(11):1815-1826.
19. Martignani C, Diemberger I, Nanni C, Biffi M, Ziacchi M, Boschi S, et al. Cardiac resynchronization therapy and cardiac sympathetic function. *Eur J Clin Invest.* 2015;45(8):792-799.

20. Scholtens AM, Braat AJ, Tuinenburg A, Meine M, Verberne HJ. Cardiac sympathetic innervation and cardiac resynchronization therapy. *Heart Fail Rev.* 2014;19(5):567-573.
21. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(8):891-975.
22. Silva-Cardoso J, Brás D, Canário-Almeida F, Andrade A, Oliveira L, Pádua F, et al. Neurohormonal modulation: The new paradigm of pharmacological treatment of heart failure. *Rev Port Cardiol.* 2019;38(3):175-185.
23. Gebhard C. Imaging of cardiac sympathetic activity in heart failure: Not out of the woods yet. *J Nucl Cardiol.* 2018;25(4):1172-1177.
24. Floras JS, Ponikowski P. The sympathetic/parasympathetic imbalance in heart failure with reduced ejection fraction. *Eur Heart J.* 2015;36(30):1974-1982.
25. Jacobson AF, Senior R, Cergueira MD, Wong ND, Thomas GS, Lopez VA, et al. Myocardial iodine-123 meta-iodobenzylguanidine imaging and cardiac events in heart failure. Results of the prospective ADMIRE-HF (AdreView Myocardial Imaging for Risk Evaluation in Heart Failure) study. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(20):2212-2221.
26. Shah AM, Bourgoun M, Narula J, Jacobson AF, Solomon SD. Influence of ejection fraction on the prognostic value of sympathetic innervation imaging with iodine-123 MIBG in heart failure. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2012;5(11):1139-1146.
27. Triposkiadis F, Karayannis G, Giamouzis G, Skoularigis J, Louridas G, Butler J. The sympathetic nervous system in heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(19):1747-1762.
28. AlJaroudi W. Heart rate and 123I-MIBG in heart failure with preserved ejection fraction: More variability and slower washout - A secret recipe for better survival. *J Nucl Cardiol.* 2020;27(3):843-848.
29. Barretto AC, Santos AC, Munhoz R, Rondon MU, Franco FG, Trombetta IC, et al. Increased muscle sympathetic nerve activity predicts mortality in heart failure patients. *Int J Cardiol.* 2009;135(3):302-307.
30. Xiao PL, Cai C, Zhang P, DeSimone CV, Ernst DK, Yin YH, et al. Cardiac resynchronization therapy modulates peripheral sympathetic activity. *Heart Rhythm.* 2020;17(7):1139-1146.
31. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2012;33(14):1787-1847.
32. Chatterjee NA, Singh JP. Novel interventional therapies to modulate the autonomic tone in heart failure. *JACC Heart Fail.* 2015;3(10):786-802.
33. Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC). The survival of patients with heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction: an individual patient data meta-analysis. *Eur Heart J.* 2012;33(14):1750-1757.
34. Hubers SA, Brown NJ. Combined angiotensin receptor antagonism and neprilysin inhibition. *Circulation.* 2016;133(11):1115-1124.
35. Buckley U, Shivkumar K, Ardell JL. Autonomic regulation therapy in heart failure. *Curr Heart Fail Rep.* 2015;12(4):284-293.
36. Dunlap ME, Bhardwaj A, Hauptman PJ. Autonomic modulation in heart failure: ready for prime time? *Curr Cardiol Rep.* 2015;17(11):103.

37. Sabbah HN, Ilsar I, Zaretsky A, Rastogi S, Wang M, Gupta RC. Vagus nerve stimulation in experimental heart failure. *Heart Fail Rev.* 2011;16(2):171–178.
38. Gold MR, Van Veldhuisen DJ, Hauptman PJ, Borggrefe M, Kubo SH, Lieberman RA, et al. Vagus nerve stimulation for the treatment of heart failure: the INOVATE-HF Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68(2):149–158.
39. Böhm M, Ewen S, Kindermann I, Linz D, Ukena C, Mahfoud F. Renal denervation and heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2014;16(6):608–613.
40. Delgado Silva J. Renal denervation in heart failure: Modulating the sympathetic nervous system. *Rev Port Cardiol.* 2017;36(1):53-54.
41. Malangu B, Lanier GM, Frishman WH. Nonpharmacologic treatment for heart failure: a review of implantable carotid baroreceptor stimulators as a therapeutic option. *Cardiol Rev.* 2021;29(1):48-53.
42. Niewinski P, Janczak D, Rucinski A, Tubek S, Engelman ZJ, Piesiak P, et al. Carotid body resection for sympathetic modulation in systolic heart failure: results from first-in-man study. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(3):391–400.
43. Dhesi S, Lockwood E, Sandhu RK. Troubleshooting cardiac resynchronization therapy in nonresponders. *Can J Cardiol.* 2017;33(8):1060-1065.
44. DeMazumder D, Kass DA, O'Rourke B, Tomaselli GF. Cardiac resynchronization therapy restores sympathovagal balance in the failing heart by differential remodeling of cholinergic signaling. *Circ Res.* 2015;116(10):1691-1699.
45. Murad K, E Dunlap M. Eyeing autonomic dysregulation in heart failure. *J Card Fail.* 2019;25(3):164-165.
46. Elstad M, O'Callaghan EL, Smith AJ, Ben-Tal A, Ramchandra R. Cardiorespiratory interactions in humans and animals: rhythms for life. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2018;315(1):H6-H17.
47. Yasuma F, Hayano J. Respiratory sinus arrhythmia: why does the heartbeat synchronize with respiratory rhythm? *Chest.* 2004;125(2):683-690.
48. Sin PY, Galletly DC, Tzeng YC. Influence of breathing frequency on the pattern of respiratory sinus arrhythmia and blood pressure: old questions revisited. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2010;298(5):H1588-1599.
49. Schelegle ES, Green JF. An overview of the anatomy and physiology of slowly adapting pulmonary stretch receptors. *Respir Physiol.* 2001;125(1-2):17–31.
50. Ben-Tal A, Shamailov SS, Paton JF. Evaluating the physiological significance of respiratory sinus arrhythmia: looking beyond ventilation-perfusion efficiency. *J Physiol.* 2012;590(8):1989–2008.
51. Torres CA, Varian KD, Janssen PM. Variability in interbeat duration influences myocardial contractility in rat cardiac trabeculae. *Open Cardiovasc Med J.* 2008;2:100-104.
52. Friedman L, Dick TE, Jacono FJ, Loparo KA, Yeganeh A, Fishman M, et al. Cardio-ventilatory coupling in young healthy resting subjects. *J Appl Physiol.* 2012;112(8):1248–1257.
53. Mortola JP, Marghescu D, Siegrist-Johnstone R. Thinking about breathing: effects on respiratory sinus arrhythmia. *Respir Physiol Neurobiol.* 2016;223:28-36.
54. Elstad M. Respiratory variations in pulmonary and systemic blood flow in healthy humans. *Acta Physiol (Oxf).* 2012;205(3):341–348.
55. Rosenblum MG, Cimponeriu L, Bezerianos A, Patzak A, Mrowka R. Identification of coupling direction: application to cardiorespiratory interaction. *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys.* 2002;65(4 Pt 1):041909.
56. Mladenovic M. Polne razlike u mehanizmima vegetativne regulacije srčane frekvencije [doktorska disertacija]. Univerzitet u Novom Sadu; 2016.

57. Camm A, Malik M, Bigger J, Breithardt G, Cerutti S, Cohen R, et al. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Eur Heart J*. 1996;17(3):354–381.
58. Sassi R, Cerutti S, Lombardi F, Malik M, Huikuri HV, Peng CK, et al. Advances in heart rate variability signal analysis: joint position statement by the e-Cardiology ESC Working Group and the European Heart Rhythm Association co-endorsed by the Asia Pacific Heart Rhythm Society. *Europace*. 2015;17(9):1341-1353.
59. Tokić A. Parametri varijabiliteta srčane aktivnosti kao pokazatelji funkcioniranja autonomnog živčanog sustava. *Med Jad*. 2016;46(3-4):73-84.
60. Platiša MM, Radovanović NN, Kalauzi A, Milašinović G, Pavlović SU. Differentiation of heart failure patients by the ratio of the scaling exponents of cardiac interbeat intervals. *Front Physiol*. 2019;10:570.
61. Satti R, Abid NU, Bottaro M, De Rui M, Garrido M, Raoufy MR, et al. The application of the extended Poincaré plot in the analysis of physiological variabilities. *Front Physiol*. 2019;10:116.
62. Hsu CH, Tsai MY, Huang GS, Lin TC, Chen KP, Ho ST, et al. Poincaré plot indexes of heart rate variability detect dynamic autonomic modulation during general anesthesia induction. *Acta Anaesthesiol Taiwan*. 2012;50(1):12-18.
63. Vuksanovic V, Gal V. Analiza varijabilnosti srčanog ritma metodama linearne i nelinearne dinamike. *Vojnosanit Pregl*. 2005;62(9):621-627.
64. Costa M, Goldberger AL, Peng CK. Multiscale entropy analysis of complex physiologic time series. *Phys Rev Lett*. 2002;89(6):068102.
65. Platiša MM, Radovanović NN, Kalauzi A, Milašinović G, Pavlović SU. Multiscale entropy analysis: application to cardio-respiratory coupling. *Entropy*. 2020;22(9):1042.
66. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021;42(5):373-498.
67. Perez-Silva A, Luis Merino J. Frequent ventricular extrasystoles: significance, prognosis and treatment. An article from the E-Journal of the ESC Council for Cardiology Practice. 2011;9(17).
68. Kapidžić A, Platiša MM, Bojić T, Kalauzi A. Nonlinear properties of cardiac rhythm and respiratory signal under paced breathing in young and middle-aged healthy subjects. *Med Eng Phys*. 2014;36(12):1577-1584.
69. Richman JS, Moorman JR. Physiological time-series analysis using approximate entropy and sample entropy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2000;278(6):H2039-2049.
70. Pincus SM. Approximate entropy as a measure of system complexity. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1991;88(6):2297-2301.
71. Bryce RM, Sprague KB. Revisiting detrended fluctuation analysis. *Sci Rep*. 2012;2:315.
72. Goldberger AL, Amaral LA, Glass L, Hausdorff JM, Ivanov PC, Mark RG, et al. PhysioBank, PhysioToolkit, and PhysioNet: components of a new research resource for complex physiologic signals. *Circulation*. 2000;101(23):E215-220.
73. Guzik P, Piskorski J, Krauze T, Wykretowicz A, Wysocki H. Heart rate asymmetry by Poincaré plots of RR intervals. *Biomed Tech*. 2006;51(4):272-275.

74. Welch P. The use of fast Fourier transform for the estimation of power spectra: A method based on time averaging over short, modified periodograms. *IEEE Transactions on Audio and Electroacoustics*. 1967;15:70-73.
75. Seth AK. A MATLAB toolbox for Granger causal connectivity analysis. *J Neurosci Methods*. 2010;186(2):262-273.
76. Palatini P, Julius S. Elevated heart rate: a major risk factor for cardiovascular disease. *Clin Exp Hypertens*. 2004;26(7-8):637-644.
77. Diaz A, Bourassa MG, Guertin MC, Tardif JC. Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2005;26(10):967-974.
78. Hori M, Okamoto H. Heart rate as a target of treatment of chronic heart failure. *J Cardiol*. 2012;60(2):86-90.
79. Bonnemeier H, Richardt G, Potratz J, Wiegand UKH, Brandes A, Kluge N, et al. Circadian profile of cardiac autonomic nervous modulation in healthy subjects: differing effects of aging and gender on heart rate variability. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2003;14(8):791-799.
80. Li SJ, Sartipy U, Lund LH, Dahlström U, Adiels M, Petzold M, et al. Prognostic significance of resting heart rate and use of  $\beta$ -blockers in atrial fibrillation and sinus rhythm in patients with heart failure and reduced ejection fraction: findings from the Swedish heart failure registry. *Circ Heart Fail*. 2015;8(5):871-879.
81. Gelder ICV, Rienstra M, Crijns HJGM, Olshansky B. Rate control in atrial fibrillation. *Lancet*. 2016;388(10046):818-828.
82. Daoud EG, Weiss R, Bahu M, Knight BP, Bogun F, Goyal R, et al. Effect of an irregular ventricular rhythm on cardiac output. *Am J Cardiol*. 1996;78(12):1433-1436.
83. Böhm M, Swedberg K, Komajda M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, et al. Heart rate as a risk factor in chronic heart failure (SHIFT): the association between heart rate and outcomes in a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2010;376(9744):886-894.
84. Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Robertson M, Ferrari R, et al. Heart rate as a prognostic risk factor in patients with coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;372(9641):817-821.
85. Laskey WK, Alomari I, Cox M, Schulte PJ, Zhao X, Hernandez AF, et al. Heart rate at hospital discharge in patients with heart failure is associated with mortality and rehospitalization. *J Am Heart Assoc*. 2015;4(4):e001626.
86. McAlister FA, Wiebe N, Ezekowitz JA, Leung AA, Armstrong PW. Meta-analysis: beta-blocker dose, heart rate reduction, and death in patients with heart failure. *Ann Intern Med*. 2009;150(11):784-794.
87. Goetze S, Zhang Y, An Q, Averina V, Lambiase P, Schilling R, et al. Ambulatory respiratory rate trends identify patients at higher risk of worsening heart failure in implantable cardioverter defibrillator and biventricular device recipients: a novel ambulatory parameter to optimize heart failure management. *J Interv Card Electrophysiol*. 2015;43:21-29.
88. Urso C, Brucculeri S, Caimi G. Acid-base and electrolyte abnormalities in heart failure: pathophysiology and implications. *Heart Fail Rev*. 2015;20:493-503.
89. Di Lullo L, Bellasi A, Barbera V, Russo D, Russo L, Di Iorio B, et al. Pathophysiology of the cardio-renal syndromes types 1-5: An update. *Indian Heart J*. 2017;69(2):255-265.
90. Konishi M, Akiyama E, Suzuki H, Iwahashi N, Maejima N, Tsukahara K, et al. Hypercapnia in patients with acute heart failure. *ESC Heart Fail*. 2015;2(1):12-19.
91. Marcus NJ, Del Rio R, Schultz HD. Central role of carotid body chemoreceptors in disordered breathing and cardiorenal dysfunction in chronic heart failure. *Front Physiol*. 2014;5:438.

92. Rame JE, Sheffield MA, Dries DL, Gardner EB, Toto KH, Yancy CW, et al. Outcomes after emergency department discharge with a primary diagnosis of heart failure. *Am Heart J*. 2001;142(4):714-719.
93. Forleo GB, Santini L, Campoli M, Malavasi M, Scaccia A, Menichelli M, et al. Long-term monitoring of respiratory rate in patients with heart failure: the Multiparametric Heart Failure Evaluation in Implantable Cardioverter-Defibrillator Patients (MULTITUDE-HF) study. *J Interv Card Electrophysiol*. 2015;43(2):135-144.
94. Platiša MM, Bojić T, Pavlović SU, Radovanović NN, Kalauzi A. Uncoupling of cardiac and respiratory rhythm in atrial fibrillation. *Biomed Tech (Berl)*. 2016;61:657-663.
95. Horie T, Burioka N, Amisaki T, Shimizu E. Sample entropy in electrocardiogram during atrial fibrillation. *Yonago Acta Med*. 2018;61(1):49-57.
96. Markides V, Schilling RJ. Atrial fibrillation: classification, pathophysiology, mechanisms and drug treatment. *Heart*. 2003;89(8):939-943.
97. Iwasaki YK, Nishida K, Kato T, Nattel S. Atrial fibrillation pathophysiology: implications for management. *Circulation*. 2011;124(20):2264-2274.
98. George SA, Faye NR, Murillo-Berlioz A, Lee KB, Trachiotis GD, Efimov IR. At the atrioventricular crossroads: Dual pathway electrophysiology in the atrioventricular node and its underlying heterogeneities. *Arrhythm Electrophysiol Rev*. 2017;6(4):179-185.
99. Aronson D, Burger AJ. Effect of beta-blockade on heart rate variability in decompensated heart failure. *Int J Cardiol*. 2001;79(1):31-39.
100. Kontopoulos AG, Athyros VG, Papageorgiou AA, Skeberis VM, Basayiannis EC, Boudoulas H. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on the power spectrum of heart rate variability in post-myocardial infarction patients. *Coron Artery Dis*. 1997;8(8-9):517-524.
101. Yee KM, Pringle SD, Struthers AD. Circadian variation in the effects of aldosterone blockade on heart rate variability and QT dispersion in congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37(7):1800-1807.
102. Cygankiewicz I. Heart rate turbulence. *Prog Cardiovasc Dis*. 2013;56(2):160-171.
103. Benchetrit G. Breathing pattern in humans: diversity and individuality. *Respir Physiol*. 2000;122(2-3):123-129.
104. Pietrock C, von Haehling S. Sleep-disordered breathing in heart failure: facts and numbers. *ESC Heart Fail*. 2017;4(3):198-202.
105. Silva RS, Figueiredo AC, Mady C, Lorenzi-Filho G. Breathing disorders in congestive heart failure: gender, etiology and mortality. *Braz J Med Biol Res*. 2008;41(3):215-222.
106. Grimm W, Kesper K, Cassel W, Timmesfeld N, Hildebrandt O, Koehler U. Cheyne-stokes respiration during wakefulness in patients with chronic heart failure. *Sleep Breath*. 2017;21(2):419-426.
107. Peltola M, Tulppo MP, Kiviniemi A, Hautala AJ, Seppanen T, Barthel P, et al. Respiratory sinus arrhythmia as a predictor of sudden cardiac death after myocardial infarction. *Ann Med*. 2008;40(5):376-382.
108. O'Callaghan EL, Chauhan AS, Zhao L, Lataro RM, Salgado HC, Nogaret A, Paton JF. Utility of a Novel Biofeedback Device for Within-Breath Modulation of Heart Rate in Rats: A Quantitative Comparison of Vagus Nerve vs. Right Atrial Pacing. *Front Physiol*. 2016;7:27.
109. O'Callaghan EL, Lataro RM, Roloff EL, Chauhan AS, Salgado HC, Duncan E, et al. Enhancing respiratory sinus arrhythmia increases cardiac output in rats with left ventricular dysfunction. *J Physiol*. 2020;598(3):455-471.
110. Porta A, Castiglioni P, Di Rienzo M, Bassani T, Bari V, Faes L, et al. Cardiovascular control and time domain Granger causality: insights from selective autonomic blockade. *Philos Trans A Math Phys Eng Sci*. 2013;371:20120161.



111. Iatsenko D, Bernjak A, Stankovski T, Shioagai Y, Owen-Lynch PJ, Clarkson PB, et al. Evolution of cardiorespiratory interactions with age. *Philos Trans A Math Phys Eng Sci.* 2013;371:20110622.
112. Schäfer C, Rosenblum MG, Kurths J, Abel HH. Heartbeat synchronized with ventilation. *Nature.* 1998;392(6673):239-240.
113. Lotrič MB, Stefanovska A. Synchronization and modulation in the human cardiorespiratory system. *Physica A.* 2000;283:451-461.
114. Saul JP, Arai Y, Berger RD, Lilly LS, Colucci WS, Cohen RJ. Assessment of autonomic regulation in chronic congestive heart failure by heart rate spectral analysis. *Am J Cardiol.* 1988;61(15):1292-1299.
115. Casolo G, Balli E, Taddei T, Amuhasi J, Gori C. Decreased spontaneous heart rate variability in congestive heart failure. *Am J Cardiol.* 1989;64(18):1162-1167.
116. Tsai CH, Ma HP, Lin YT, Hung CS, Huang SH, Chuang BL, et al. Usefulness of heart rhythm complexity in heart failure detection and diagnosis. *Sci Rep.* 2020;10(1):14916.
117. Arora R, Krummerman A, Vijayaraman P, Rosengarten M, Suryadevara V, Lejemtel T, Ferrick KJ. Heart rate variability and diastolic heart failure. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2004;27(3):299-303.
118. Atherton JJ, Blackman DJ, Moore TD, Bachmann AW, Tunny TJ, Thomson HL, et al. Diastolic ventricular interaction in chronic heart failure: relation to heart rate variability and neurohumoral status. *Heart Vessels.* 1998;13(6):269-277.
119. Malave HA, Taylor AA, Nattama J, Deswal A, Mann DL. Circulating levels of tumor necrosis factor correlate with indexes of depressed heart rate variability: a study in patients with mild-to-moderate heart failure. *Chest.* 2003;123(3):716-724.
120. Lucreziotti S, Gavazzi A, Scelsi L, Inserra C, Klersy C, Campana C, et al. Five-minute recording of heart rate variability in severe chronic heart failure: correlates with right ventricular function and prognostic implications. *Am Heart J.* 2000;139(6):1088-1095.
121. Soejima K, Akaishi M, Meguro T, Oyamada K, Yoshikawa T, Mitamura H, Ogawa S. Age-adjusted heart rate variability as an index of the severity and prognosis of heart failure. *Jpn Circ J.* 2000;64(1):32-38.
122. Kocaman SA, Taçoy G, Ozdemir M, Açıkgöz SK, Cengel A. The preserved autonomic functions may provide the asymptomatic clinical status in heart failure despite advanced left ventricular systolic dysfunction. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2010;10(6):519-525.
123. Guzzetti S, Mezzetti S, Magatelli R, Porta A, De Angelis G, Rovelli G, Malliani A. Linear and non-linear 24 h heart rate variability in chronic heart failure. *Auton Neurosci.* 2000;86(1-2):114-119.
124. Nolan J, Batin PD, Andrews R, Lindsay SJ, Brooksby P, Mullen M, et al. Prospective study of heart rate variability and mortality in chronic heart failure: results of the United Kingdom heart failure evaluation and assessment of risk trial (UK-heart). *Circulation.* 1998;98(15):1510-1516.
125. Smilde TD, van Veldhuisen DJ, van den Berg MP. Prognostic value of heart rate variability and ventricular arrhythmias during 13-year follow-up in patients with mild to moderate heart failure. *Clin Res Cardiol.* 2009;98(4):233-239.
126. Aronson D, Mittleman MA, Burger AJ. Measures of heart period variability as predictors of mortality in hospitalized patients with decompensated congestive heart failure. *Am J Cardiol.* 2004;93(1):59-63.
127. Voss A, Schroeder R, Heitmann A, Peters A, Perz S. Short-term heart rate variability-influence of gender and age in healthy subjects. *PloS One.* 2015;10(3):e0118308.

128. Voss A, Fischer C, Schroeder R, Figulla HR, Goernig M. Lagged segmented Poincaré plot analysis for risk stratification in patients with dilated cardiomyopathy. *Med Biol Eng Comput.* 2012;50(7):727-736.
129. Zhang L, Guo T, Xi B, Fan Y, Wang K, Bi J, Wang Y. Automatic recognition of cardiac arrhythmias based on the geometric patterns of Poincaré plots. *Physiol Meas.* 2015;36(2):283-301.
130. Karmakar CK, Khandoker AH, Gubbi J, Palaniswami M. Complex correlation measure: a novel descriptor for Poincaré plot. *Biomed Eng Online.* 2009;8:17.
131. Libbus I, Nearing BD, Amurthur B, KenKnight BH, Verrier RL. Quantitative evaluation of heartbeat interval time series using Poincaré analysis reveals distinct patterns of heart rate dynamics during cycles of vagus nerve stimulation in patients with heart failure. *J Electrocardiol.* 2017;50(6):898-903.
132. Piskorski J, Guzik P. Geometry of the Poincaré plot of RR intervals and its asymmetry in healthy adults. *Physiol Meas.* 2007;28(3):287-300.
133. Rohila A, Sharma A. Asymmetric spread of heart rate variability. *Biomed Signal Process Control.* 2020;60:101985.
134. Porta A, Guzzetti S, Montano N, Gneccchi-Ruscione T, Furlan R, Malliani A. Time reversibility in short-term heart period variability. *Comp Cardiol.* 2006;33:77-80.
135. Karmakar CK, Khandoker AH, Palaniswami M. Phase asymmetry of heart rate variability signal. *Physiol Meas.* 2015;36(2):303-314.
136. Mizobuchi A, Osawa K, Tanaka M, Yumoto A, Saito H, Fuke S. Detrended fluctuation analysis can detect the impairment of heart rate regulation in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *J Cardiol.* 2021;77(1):72-78.
137. Barquero-Pérez O, Marques de Sa J, Rojo-Alvarez JL, and Goya-Esteban R. Changes in detrended fluctuation indices with aging in healthy and congestive heart failure subjects. *Computers in Cardiology.* 2008;35:45-48.
138. Patel VN, Pierce BR, Bodapati RK, Brown DL, Ives DG, Stein PK. Association of Holter-derived heart rate variability parameters with the development of congestive heart failure in the cardiovascular health study. *JACC Heart Fail.* 2017;5(6):423-431.
139. Mäkikallio TH, Huikuri HV, Hintze U, Videbaek J, Mitrani RD, Castellanos A, et al. Fractal analysis and time- and frequency-domain measures of heart rate variability as predictors of mortality in patients with heart failure. *Am J Cardiol.* 2001;87(2):178-182.
140. Salo TM, Sundell J, Knuuti J, Kempainen J, Stolen K, Nuutila P, et al. Fractal scaling properties of heart rate dynamics and myocardial efficiency in dilated cardiomyopathy. *Clin Res Cardiol.* 2009;98(11):725-730.
141. Tulppo MP, Mäkikallio TH, Seppänen T, Shoemaker K, Tutungi E, Hughson RL, Huikuri HV. Effects of pharmacological adrenergic and vagal modulation on fractal heart rate dynamics. *Clin Physiol.* 2001;21(5):515-523.
142. Kamath C. A new approach to detect congestive heart failure using detrended fluctuation analysis of electrocardiogram signals. *J Eng Sci Technol.* 2015;10(2):145-159.
143. Hotta N, Otsuka K, Murakami S, Yamanaka G, Kubo Y, Matsuoka O, et al. Fractal analysis of heart rate variability and mortality in elderly community-dwelling people -Longitudinal Investigation for the Longevity and Aging in Hokkaido County (LILAC) study. *Biomed Pharmacother.* 2005;59 Suppl 1(Suppl 1):S45-S48.
144. Castiglioni P, Parati G, Di Rienzo M, Carabona R, Cividjian A, Quintin L. Scale exponents of blood pressure and heart rate during autonomic blockade as assessed by detrended fluctuation analysis. *J Physiol.* 2011;589(Pt 2):355-369.

145. Shin DG, Lee SH, Yi SH, Yoo CS, Hong GR, Kim U, et al. Breakdown of the intermediate-term fractal scaling exponent in sinus node dysfunction. New method for non-invasive evaluation of sinus node function. *Circ J*. 2011;75(12):2775-2780.
146. Platiša MM, Gal V. Influence of breathing frequency on short-term scaling exponent and spectral powers of RR interval series. Proceedings of the 6th Conference of the European Study Group on Cardiovascular Oscillations, Berlin, Germany, 12-14 April 2010.
147. Hoyer D, Frank B, Götze C, Stein PK, Zebrowski JJ, Baranowski R, et al. Interactions between short-term and long-term cardiovascular control mechanisms. *Chaos*. 2007;17(1):015110.
148. Ponard GC, Kondratyev AA, Kucera JP. Mechanisms of intrinsic beating variability in cardiac cell cultures and model pacemaker networks. *Biophys J*. 2007;92:3734-3752.
149. Yaniv Y, Lyashkov A, Lakatta EG. The fractal-like complexity of heart rate variability beyond neurotransmitters and autonomic receptors: signaling intrinsic to sinoatrial node pacemaker cells. *Cardiovasc Pharm*. 2013;2:111.
150. O'Brien T, Park MS, Youn JC, Chung ES. The Past, Present and Future of Cardiac Resynchronization Therapy. *Korean Circ J*. 2019;49(5):384-399.
151. Koplán BA, Kaplan AJ, Weiner S, Jones PW, Seth M, Christman SA. Heart failure decompensation and all-cause mortality in relation to percent biventricular pacing in patients with heart failure: is a goal of 100% biventricular pacing necessary? *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:355–360.
152. Ousdigian KT, Borek PP, Koehler JL, Heywood JT, Ziegler PD, Wilkoff BL. The epidemic of inadequate biventricular pacing in patients with persistent or permanent atrial fibrillation and its association with mortality. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2014;7(3):370-376.
153. Jacobsson J, Reitan C, Carlson J, Borgquist R, Platonov PG. Atrial fibrillation incidence and impact of biventricular pacing on long-term outcome in patients with heart failure treated with cardiac resynchronization therapy. *BMC Cardiovasc Disord*. 2019;19(1):195.
154. Ren Y, Zhang J. Increased cardiorespiratory synchronization evoked by a breath controller based on heartbeat detection. *BioMed Eng OnLine*. 2019;18:61.
155. Perakakis P, Taylor M, Martinez-Nieto E, Revithi I, Vila J. Breathing frequency bias in fractal analysis of heart rate variability. *Biol Psychol*. 2009;82:82–88.
156. Peng CK, Mietus JE, Liu Y, Lee C, Hausdorff JM, Stanley HE, et al. Quantifying fractal dynamics of human respiration: age and gender effects. *Ann Biomed Eng*. 2002;30:683-692.
157. Raoufy MR, Ghafari T, Darooei R, Nazari M, Mahdavian SA, Eslaminejad AR, et al. Classification of asthma based on nonlinear analysis of breathing pattern. *PLoS One*. 2016;11:e0147976.
158. Zeković J, Madžgalj Š, Platiša MM. Detrended fluctuation analysis of heart and respiratory rhythm in atrial fibrillation. Proceedings of the Computing in Cardiology Conference, Maastricht, Netherlands, 23-26 September 2018.

## BIOGRAFIJA AUTORA

Nikola Radovanović je rođen 1986. godine u Požarevcu. Osnovnu školu i gimnaziju završio je u Beogradu. Godine 2005. upisuje Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, koji 2011. godine završava kao najbolji diplomirani student svoje generacije, sa prosekom 10,00. Tokom studiranja bio je stipendista Fonda za mlade talente Ministarstva prosvete Republike Srbije i Sekretarijata za obrazovanje grada Beograda.

Po završetku fakulteta upisuje Specijalističke akademske studije iz kardiologije na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu, koje završava u roku, i 2013. godine brani završni akademski specijalistički rad pod nazivom: „Klinički i aritmijski tok kod bolesnika sa ugrađenim pejsmejkerom zbog refleksne sinkope“, koji je urađen pod mentorstvom prof. dr Gorana Milašinovića. Godine 2013. upisuje doktorske studije iz epidemiologije na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu.

Zaposlen je u Pejsmejker centru Univerzitetskog Kliničkog centra Srbije od oktobra 2012. godine. Januara 2020. položio je specijalistički ispit iz interne medicine sa najvišom ocenom. Godine 2021. izabran je za kliničkog asistenta na Katedri za internu medicinu na Medicinskom fakultetu. Autor je i koautor većeg broja naučnih i stručnih radova i poglavlja u udžbenicima. Član je nacionalnih i međunarodnih strukovnih udruženja.

Oženjen je i otac jedne kćerke.

## Изјава о ауторству

Име и презиме аутора Никола Радовановић

Број индекса ЕР 11/13

### Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом

Испитивање очуваности кардиопулмоналне спреге и њене предиктивне улоге у одговору на ресинхронизациону терапију код болесника са срчаном слабошћу

- резултат сопственог истраживачког рада;
- да дисертација у целини ни у деловима није била предложена за стицање друге дипломе према студијским програмима других високошколских установа;
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио/ла ауторска права и користио/ла интелектуалну својину других лица.

Потпис аутора

У Београду, 15.7.2021.

Никола Радовановић

---

---

**Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада**

Име и презиме аутора Никола Радовановић

Број индекса ЕР 11/13

Студијски програм Епидемиологија

Наслов рада Испитивање очуваности кардиопулмоналне спреге и њене предиктивне улоге у одговору на ресинхронизациону терапију код болесника са срчаном слабшћу

Ментор: проф. др Синиша Павловић

Коментор: проф. Мирјана Платиша

Изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла ради похрањивања у **Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду**.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског назива доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада.

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Београду.

**Потпис аутора**

У Београду, 15.7.2021.

Никола Радовановић

## Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Светозар Марковић“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду унесе моју докторску дисертацију под насловом:

Испитивање очуваности кардиопулмоналне спреге и њене предиктивне улоге у одговору на ресинхронизациону терапију код болесника са срчаном слабошћу

која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију похрањену у Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду и доступну у отвореном приступу могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство (CC BY)
2. Ауторство – некомерцијално (CC BY-NC)
3. Ауторство – некомерцијално – без прерада (CC BY-NC-ND)
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима (CC BY-NC-SA)
5. Ауторство – без прерада (CC BY-ND)
6. Ауторство – делити под истим условима (CC BY-SA)

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци.  
Кратак опис лиценци је саставни део ове изјаве).

**Потпис аутора**

У Београду, 15.7.2021.

