



UNIVERZITET U NOVOM SADU
ACIMSI
MEDICINSKA FIZIKA

**POLNE RAZLIKE U MEHANIZMIMA
VEGETATIVNE REGULACIJE SRČANE
FREKVENCije**

DOKTORSKA DISERTACIJA

Mentor: Prof. dr Otto Barak

Kandidat: Milan Mladenović

Novi Sad, 2016. Godine

Zahvaljujem se svima koji su pomogli u izradi ove doktorske disertacije.

UNIVERZITET U NOVOM SADU
ACIMSI
KLJUČNA DOKUMENTACIJSKA INFORMACIJA

Redni broj: RBR	
Identifikacioni broj: IBR	
Tip dokumentacije: TD	Monografska dokumentacija
Tip zapisa: TZ	Tekstualni štampani materijal
Vrsta rada (dipl., mag., dokt.): VR	Doktorska disertacija
Ime i prezime autora: AU	Milan Mladenović
Mentor (titula, ime, prezime, zvanje): MN	Prof. dr Otto Barak
Naslov rada: NR	POLNE RAZLIKE U MEHANIZMIMA VEGETATIVNE REGULACIJE SRČANE FRKVENCije
Jezik publikacije: JP	srpski
Jezik izvoda: JI	srp. / eng.
Zemlja publikovanja:	Republika Srbija

ZP	
Uže geografsko područje: UGP	Vojvodina
Godina: GO	2016.
Izdavač: IZ	autorski reprint
Mesto i adresa: MA	

Fizički opis rada: FO	9 poglavlja, 116 strana, 15 slika, 15 tabela, 8 grafikona, 171 referenca, 1 prilog
Naučna oblast: NO	medicinska fizika
Naučna disciplina: ND	fiziologija, neurokardiologija
Predmetna odrednica, ključne reči: PO	varijabilnost srčane frekvencije, oporavak srčane frekvencije, menstrualni ciklus, polne razlike
UDK	
Čuva se: ČU	
Važna napomena: VN	
Izvod: IZ	Cilj ove teze bio je utvrđivanje polnih razlika u mehanizmima vegetativne regulacije srčane frekvencije, kao i utvrđivanje razlika u

regulaciji srčane frekvencije kod žena po fazama menstrualnog ciklusa. Korišćeni su parametri varijabilnosti srčanog ritma (*heart rate variability*) - **HRV** i oporavka srčane frekvencije (*heart rate recovery*) - **HRR**.

Ispitivanje je obuhvatilo 90 ispitanika; 45 osoba muškog pola (20.4 ± 0.7 god., 184 ± 5.00 cm, 79.38 ± 9.42 kg, BMI 23.53 ± 2.83) i 45 osoba ženskog pola (20.5 ± 0.6 god., 168 ± 5.25 cm, 60.96 ± 6.93 kg, BMI 21.57 ± 2.23) - studenata Univerziteta u Novom Sadu. Za prikupljanje podataka korišćen je pulsmetar (Polar, Finska). Ispitivanje je sprovedeno u mirovanju, kao i u periodu oporavka posle kratkotrajnog fizičkog opterećenja poznatog intenziteta. U prvom modulu snimanje je obavljano u miru, u sedećem položaju na samom ergo-biciklu, stopala na platformi ispred pedala, noge u fleksiji od 90° u kolenom zglobu, ruke na natkolenicama. U drugom modulu snimanje je obavljeno u priodu petominutnog oporavka posle maksimalnog opterećenja u trajanju od 30 sekundi (supramaksimalno opterećenje) - Wingate protokol. U grupi muškaraca sprovedeno je jednokratno merenje, dok su za grupu žena isti moduli snimanja primenjeni u

tri navrata: 1. U fazi menstrualnog krvarenja, rana folikularna faza - najniži nivoi estrogena i progesterona. 2. Kasna folikularna faza - visok estrogen. 3. Srednja lutealna faza - visok nivo progesterona i estrogena.

U miru kao i u poslednjem trominutnom intervalu petominutnog oporavka određeni su sledeći parametri varijabilnosti srčanog ritma: srednja vrednost NN intervala - **RRNN**, standardna devijacija NN intervala - **SDNN**, kvadratni koren iz srednje vrednosti kvadrata sukcesivnih razlika susednih NN intervala (*root mean square of successive differences*) - **RMSSD**, broj sucesivnih NN intervala koji se razlikuju za više od 50ms - **NN₅₀** i procentualni udeo NN50 u ukupnom broju NN intervala - **pNN₅₀**. Od parametara frekvencijskog domena, nakon brze Furijeove transformacije analizirani su sledeći parametri: snaga spektra niske frekvencije (**LF**; 0,04-0,15Hz) i snaga spektra visoke frekvencije (**HF**; 0,15-0,40Hz).

Oporavak srčane frekvencije u toku petominutnog oporavka nakon supramaksimalnog opterećenja na bicikl ergometru procenjivan je pomoću sledećih

parametara: 1. Apsolutna razlika između vrednosti srčane frekvencije odmah po završetku opterećenja i frekvencije registrovane nakon 60 sekundi oporavka - **HRR₆₀**. 2. Vremenska konstanta kratkoročnog oporavka srčane frekvencije u prvih 30 sekundi - **T₃₀**. 3. Vremenska konstanta opadanja srčane frekvencije u toku petominutnog oporavka - **T**.

Utvrđeno je da muškarci imaju veći pik snage kao i prosečnu snagu pri supramaksimalnom opterećenju u odnosu na grupu žena bez obzira na fazu menstrualnog ciklusa; dok su bazalna i maksimalna srčana frekvencija bile iste u obe grupe.

Postoje polne razlike u mehanizmima vegetativne regulacije srčane frekvencije u mirovanju. Najbolje su vidljive kroz parametre frekvencijskog domena HRV-a (**LF** i **HF**), odnosno prirodne logaritme ovih vrednosti (**lnLF** i **lnHF**). Statistički značajne razlike u vrednostima parametara frekvencijskog domena HRV-a između grupe muškaraca i grupe žena u sve tri faze menstrualnog ciklusa potvrđene su i u fazi oporavka posle supramaksimalnog

opterećenja.

Postoje polne razlike u parasimpatičkoj reaktivaciji posle supramaksimalnog opterećenja koja je značajno brža kod muškaraca. One se najbolje mogu proceniti kroz matematičke modele oporavka srčane frekvencije i vremensku konstantu opadanja srčane frekvencije u prvih 30 sekundi oporavka - T_{30} .

Nisu utvrđene razlike u mehanizmima vegetativne regulacije srčane frekvencije u miru u grupi žena po fazama menstrualnog ciklusa; procenjeno kroz parametre vremenskog i frekvencijskog domena HRV-a. Parametri vremenskog i frekvencijskog domena HRV-a registrovani u mirovanju kao i u fazi odmora posle supramaksimalnog opterećenja nisu dovoljno osetljivi za utvrđivanje razlika u vegetativnoj regulaciji srčane frekvencije kod žena po fazama menstrualnog ciklusa.

Nijedan od registrovanih parametara oporavka srčane frekvencije (HR_{max} , $HR_{oporavak}$, HRR_{60} , T i T_{30}) nije se pokazao dovoljno osetljivim za utvrđivanje promena u

	parasimpetičkoj reaktivaciji kroz faze menstrualnog ciklusa.
Datum prihvatanja teme od strane Senata: DP	28.06.2012.
Datum odbrane: DO	
Članovi komisije: (ime i prezime / titula / zvanje / naziv organizacije / status) KO	predsednik: član: član:

UNIVERSITY OF NOVI SAD
ACIMSI
KEY WORD DOCUMENTATION

Accession number: ANO	
Identification number: INO	
Document type: DT	Monograph documentation
Type of record: TR	Textual printed material
Contents code: CC	
Author: AU	Milan Mladenović
Mentor: MN	Prof. dr Otto Barak
Title: TI	GENDER DIFFERENCES IN AUTONOMIC HEART RATE CONTROL MECHANISMS
Language of text: LT	serbian
Language of abstract: LA	eng. / srp.
Country of publication: CP	RS
Locality of publication:	Vojvodina

LP	
Publication year: PY	2016.
Publisher: PU	
Publication place: PP	

Physical description: PD	9 chapters, 116 pages, 15 figures, 15 tables, 8 grafics, 171 references, 1 annex
Scientific field SF	medical physics
Scientific discipline SD	physiology, neurocardiology
Subject, Key words SKW	heart rate variability, heart rate recovery, menstrual cycle, gender differences
UC	
Holding data: HD	
Note: N	
Abstract: AB	The aim of this study was to determine gender differences in autonomic heart rate control mechanisms, as well as to determine heart rate control differences in women during menstrual cycle. Heart rate variability - HRV and heart rate recovery - HRR

parameters were used.

The study included 90 participants; 45 males (20.4±0.7 yrs., 184±5.00 cm, 79.38±9.42 kg, BMI 23.53±2.83) and 45 females (20.5±0.6 yrs., 168±5.25 cm, 60.96±6.93 kg, BMI 21.57±2.23) - students of the University of Novi Sad. Heart rate monitor (Polar, Finland) was used for data collection. Measurements were conducted while resting as well as in a short recovery period after a brief physical strain of known intensity. In the first mode, heart rate monitoring was conducted on relaxed subjects, in a sitting position on an ergo-bike, feet on the platform in front of the pedals, legs bent at knees at 90°, hands on thighs. In the second mode heart rate monitoring was conducted in a five-minute resting period after 30 seconds of maximal exercise (supramaximal exercise) - Wingate protocol. There was a single monitoring in the male group, while in the female group each monitoring mode was conducted three times: 1. During the phase of menstrual bleeding, early follicular phase - the lowest levels of estrogen and progesterone 2. Late follicular phase - high estrogen. 3. Mid-luteal phase - high

progesterone and estrogen.

While resting as well as in the last three minutes of five-minute recovery period after the exercise the following parameters of heart rate variability were determined: the mean value of NN intervals - **RRNN**, the standard deviation of NN intervals - **SDNN**, the square root of the mean of the squares of the successive differences between adjacent NN intervals (root mean square of successive differences) - **RMSSD**, the number of pairs of successive NN intervals that differ by more than 50 ms - **NN₅₀** and the proportion of NN₅₀ divided by total number of NN intervals **pNN₅₀**. After the fast Fourier transformation, following frequency domain parameters were analyzed: power spectrum of low frequency (**LF**; 0,04-0,15Hz) and power spectrum of high frequency (**HF**; 0,15-0,40Hz).

Heart rate recovery during the five-minute resting period after the supramaximal exercise on the ergo-bike was evaluated through following parameters: 1. Absolute difference between the heart rate immediately after the exercise and the heart

rate registered after 60 seconds of recovery - **HRR₆₀**. 2. Time constant of short-time heart rate recovery in the first 30 seconds - **T₃₀**. 3. Time constant of heart rate decay during the five-minute recovery period - **T**.

It was found that men had greater peak and average power during supramaximal exercise compared to a group of women regardless of the phase of menstrual cycle; while basal and maximal heart rate were the same in both groups.

There are gender differences in autonomic heart rate control mechanisms while resting. These are best visible through frequency domain HRV parameters (**LF** and **HF**), and their natural logarithms (**lnLF** and **lnHF**). Statistically significant differences in the frequency domain HRV parameters between the group of men and the group of women in all three phases of the menstrual cycle, were also found in recovery period after supramaximal exercise.

There are gender differences in parasympathetic reactivation after supramaximal exercise which is significantly

	<p>faster in men. These differences are best assessed through mathematical models of heart rate recovery and the time constant of short-time heart rate recovery in the first 30 seconds - T_{30}.</p> <p>No differences in autonomic heart rate control mechanisms while resting in the female group during three phases of menstrual cycle were found; assessed through the time and frequency domain HRV parameters. The time and frequency domain HRV parameters registered while resting and during recovery period after supramaximal exercise were not sensitive enough to determine differences in autonomic heart rate control in women through three phases of menstrual cycle.</p> <p>None of the registered heart rate recovery parameters (HR_{max}, HRR_{60}, $HR_{oporavak}$, T_i i T_{30}) were sensitive enough to determine changes in parasympathetic reactivation through a menstrual cycle.</p>
Accepted on Senate on: AS	28.06.2012.
Defended:	

DE	
Thesis Defend Board: DB	president: member: member:

SADRŽAJ

UVOD	1
1. Fiziologija srca	1
1.1. Vegetativna regulacija srčane funkcije.....	4
1.1.1. Parasimpatička inervacija.....	6
1.1.2. Simpatička inervacija.....	7
1.1.3. Refleksni mehanizmi regulacije srčanog rada.....	8
1.1.3.1. Barorefleksni mehanizmi.....	9
1.1.3.2. Kadiopulmonalni receptori.....	11
1.1.3.3. Periferni hemoreceptori.....	12
2. Seksualni dimorfizam i fiziologija menstrualnog ciklusa	13
2.1. Razlike u fiziologiji i patologiji kardiovaskularnog sistema muškaraca i žena.....	14
2.2. Fiziologija menstrualnog ciklusa.....	18
2.3. Vreme testiranja.....	21
2.4. Metodološki problemi ispitivanja menstrualnog ciklusa.....	22
2.5. Razlike u fiziologiji i patologiji kardiovaskularnog sistema kod žena po fazama menstrualnog ciklusa.....	25
3. Elektrokardiografija, HRV i HRR	28
3.1. Elektrokardiografija.....	28
3.2. Fotopletizmografija.....	33
3.3. Monitor srčanog ritma – pulsmetar.....	35
3.4. Balistokardiografija.....	37
3.5. Heart rate variability.....	37

3.5.1. Linearne metode analize HRV-a.....	38
3.5.1.1. Metode vremenskog domena.....	39
3.5.1.1.1. Statističke metode.....	40
3.5.1.1.2. Geometrijske metode.....	41
3.5.1.2. Metode analize u frekvencijskom domenu.....	42
3.5.2. Nelinearne metode.....	44
3.6. Heart rate recovery.....	45
CILJEVI	48
HIPOTEZE	49
METODOLOGIJA	50
1. Ispitanici.....	50
2. Eksperimentalni model.....	51
3. Promenljivost srčane frekvencije.....	53
4. Oporavak srčane frekvencije.....	54
5. Statistička obrada.....	55
REZULTATI	56
1. Ispitanici.....	56
2. Pik snage na Wingate testu	58
3. Variabilnost srčanog ritma - HRV.....	61
4. Oporavak srčane frekvencije - HRR	69
5. Rezultati po fazama menstrualnog ciklusa.....	71
DISKUSIJA	74
1. Varijabilnost srčanog ritma.....	74
2. Oporavak srčane frekvencije.....	79
3. Specifičnosti kardiovaskularne fiziologije i patologije kod žena.....	83
3.1. Variabilnost srčanog ritma.....	88
3.2. Variabilnost srčanog ritma po fazama menstrualnog ciklusa.....	91

3.3. Oporavak srčane frekvencije posle fizičkog opterećenja.....	94
ZAKLJUČAK.....	96
PRILOG.....	98
LITERATURA.....	100

UVOD

Predmet ovog istraživanja su polne razlike u mehanizmima vegetativne regulacije srčane frekvencije kao i razlike u mehanizmima regulacije srčane frekvencije kod žena u pojedinim fazama menstrualnog ciklusa.

U uvodnom delu date su osnove fiziologije srca sa mehanizmima vegetativne regulacije srčane funkcije kao i osnove seksualnog dimorfizma sa fiziologijom menstrualnog ciklusa.

Opisani su i sledći parametri koji su korišćeni za utvrđivanje pomenutih razlika: varijabilnost srčanog ritma, *heart rate variability* - **HRV** (*Hon 1965, Ewing 1985, Casolo 1989, Sands 1989, Guzzeti 1991, Daughtery 1992, Stein 1993, Marangoni 1993, Kocovic 1993, Counihan 1993, Algra 1993, Task Force 1996, Brüser 2011, George 2015, Koichi 2015*) i oporevak srčane frekvencije, *heart rate recovery* - **HRR** (*Arai 1989, Imai 1994, Cole 1999, Nishime 2000, Esco 2010, Barak 2014, Grad 2015*). Pre toga date su osnove elektrokardiografije kao i nekoliko drugih metoda poput monitoringa srčanog ritam (*Choi 2009*), fotopletizmografije (*Shelley 2001*) i balistokardiografije (*Brüser 2011, Brüser 2012*), koje se mogu koristiti za registrovanje pomenutih parametara.

1. FIZIOLOGIJA SRCA

Srce predstavlja glavni organ sistema za krvotok. Anatomski gledano sastoji se od dve pretkomore i dve komore, odvojene septumom koji sprečava mešanje arterijske i venske krvi (*Seely 2004*). Funkcionalno posmatrano leva pretkomora i leva komora mogu se shvatiti kao jedna pumpa. Ona ubacuje krv u sistemski krvotok i organe (negde označen i kao veliki krvotok). Desna komora i desna pretkomora bile bi druga pumpa, ona koja ubacuje krv u plućni krvotok (poznat i kao mali krvotok). Ove dve pumpe su međusobno povezane arterijskim i venskim krvnim sudovima. Krv iz pluća, obogaćena kiseonikom, plućnim venama dolazi u levu pretkomoru, iz nje u levu komoru, najpre pasivno a na kraju i podstaknuta kontrakcijom miškulature pretkomore - pretkomorskom sistolom. Faza punjenja i relaksacije komora naziva se dijastola. Iz leve komore krv zatim ide u glavni arterijski krvni sud velikog krvotoka - aortu, zahvaljujući snažnoj kontrakciji miškulature leve komore - komorska sistola (*Mader 2004*). Najzad, sistemskim (arterijskim) krvotokom dolazi do organa koji troše kiseonik i energiju. Sada se krv venskim sistemom i takozvanim šupljim venama vraća u desnu pretkomoru, zatim u desnu komoru, pa glavnim arterijskim krvnim sudom malog krvotoka - plućnom arterijom, u pluća na oksigenaciju. Desna pretkomora i komora takođe imaju sistole i dijastole. Ovako u krug u kojem se smenjuju kontrakcija i relaksacija komora sa kontrakcijom i relaksacijom pretkomora; sistole i dijastole (*Barret 2012*).

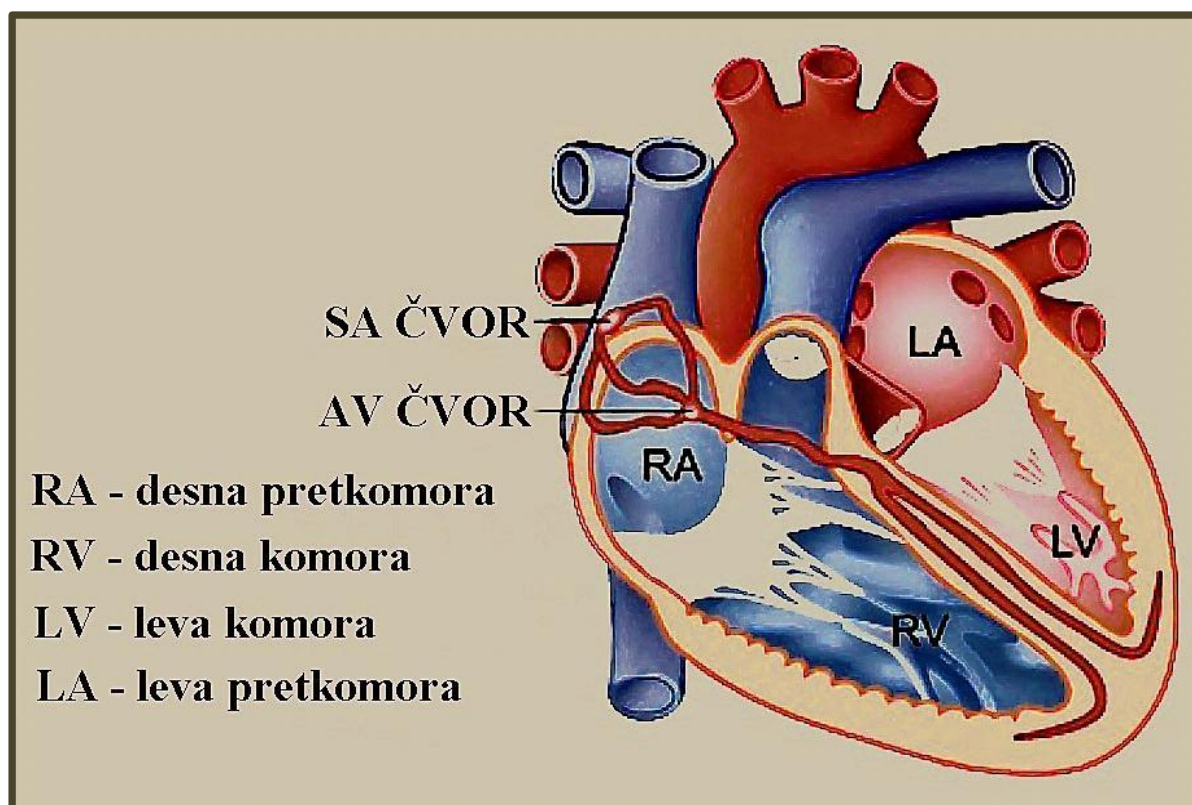
Ovaj sistem ima mogućnost da u svakom trenutku odgovori zahtevima na periferiji. Odnosno da u uslovima povećane potrebe za kiseonikom i energijom

(kakva recimo postoji u skeletnim mišićima u toku fizičke aktivnosti) tu potrebu i zadovolji povećanjem sa jedne strane količine krvi koja se istisne u krvotok svakom kontrakcijom a sa druge strane povećanjem broja kontrakcija u minuti - pojačanom snagom srčane kontrakcije i povećanjem srčane frekvencije. Pri smanjenim metaboličkim potrebama na periferiji (recimo u mirovanju ili snu) kontraktilnost srca i srčana frekvencija se smanjuju (*Wilmore 2008, Walentini 2009*).

U uslovima mirovanja frekvenciju određuje sinusni čvor - SA čvor, otkriven pre više od 100 godina (*Boyett 2007*). To je truktura koja se nalazi u zadnjem zidu desne pretkomore i čija se električna aktivnost odlikuje takozvanom spontanom dijastolnom depolarizacijom. To je sposobnost da bez podražaja sa strane (samostalno) stvara električni impuls u pravilnim vremenskim intervalima (*DiFrancesco 2006, Bucchi 2007*). Ovako nastao električni impuls (akcioni potencijal) se iz SA čvora specijalnim sprovodnim sistemom prenosi na pretkomore i komore uzrokujući njihovu kontrakciju. Zbog toga se SA čvor označava kao srčani vodič ili pejsmejker (*pacemaker*). Impulsi u SA čvoru nastaju periodično, određenom frekvencijom, koja normalno iznosi od 60 do 100 u minuti ili u proseku oko 75 u minuti (*Gillum 1999, Spodik 1993*).

Impuls prenet na pretkomore dovodi do depolarizacije pretkomorskih mišićnih vlakana što je praćeno njihovom kontrakcijom - pretkomorska sistola. Impuls koji se iz SA čvora proširio na čitavu muskulaturu pretkomora, ne prelazi odmah i direktno na komore već ulazi u strukturu koja se naziva atrioventrikularni - AV čvor, koja se nalazi između pretkomora i komora. Ovde se impuls usporava, za kratak vremenski period meren milisekundama (*Gray 2002*). To je dovoljno da se završi pomenuta sistola pretkomora i finalno punjenje komora.

Impuls kratko zadržan u AV čvoru dalje His-Purkinjeovim ćelijama, ultra-brzo prelazi na čitavu muskulaturu komora, dovodeći do simultane i organizovane kontrakcije mišićnih vlakana komora - sistola komora (Agur 2005). SA čvor i druge strukture uključene u sprovođenje impulsa kroz srce prikazani su na slici 1 (izvor: <http://www.texasheart.org>).

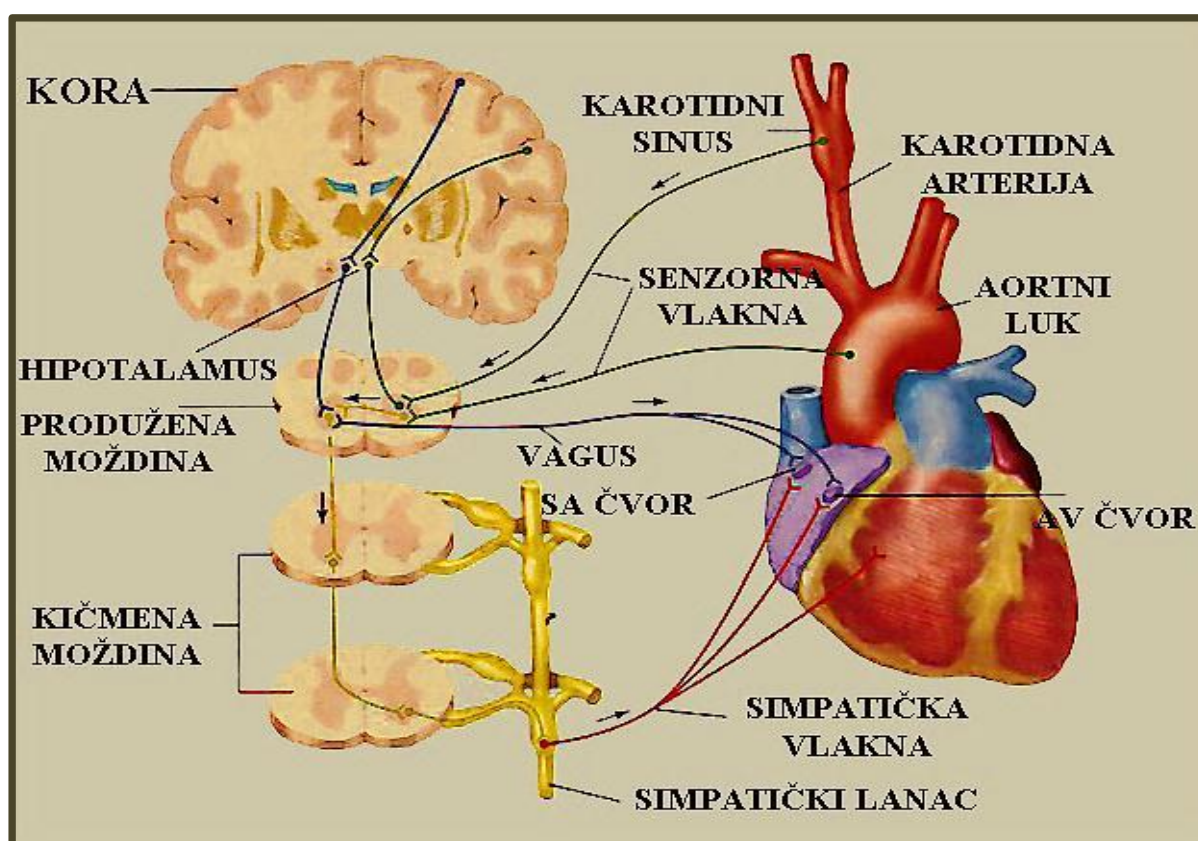


Slika 1. Sprovodni aparat srca.

1.1. Vegetativna regulacija srčane funkcije

Frekvencija stvaranja impulsa u SA čvoru u odsustvu bilo kakvih spoljašnjih uticaja kretala bi se oko 100 do 120 u minuti - unutrašnji srčani ritam (*intrinsic heart rate*) (Hainsworth 2004). Međutim srčana frekvencija u mirovanju normalno iznosi od 60 do 100 u minuti ili u proseku oko 75 u minuti (Gillum 1999, Spodik 1993). To je zato što se pejsmejkerska aktivnost SA čvora nalazi pod stalnom kontrolom dva suprostavljena sistema koji kontrolišu i brojne

druge funkcije u organizmu a koji deluju autonomno - nezavisno, ne mogu se voljno kontrolisati. To su: 1. simpatikus koji mobilise snage organizma, povećava potrošnju energije i priprema organizam za odbranu ili akciju i 2. parasimpatikus koji deluje u uslovima mirovanja - akumulira energiju (Hoffman 1960). Što se tiče dejstva na srce simpatikus ubrzava srčanu frekvenciju, parasimpatikus je usporava. Tako je frekvencija srca u određenom trenutku određena balansom između ova dva sistema (Hutter 1956). U miru dominira parasimpatikus, a uslovima stresa i povećanih zahteva na periferiji, najpre pada tonus parasimpatikusa - vagusa, a tek za frekvencije iznad 110 u minuti (105-115 u minuti) raste tonus simpatikusa (Levy 1970). Vegetativna (autonomna) inervacija srca i baroreceptorski refleks, o kojima će biti reči u nastavku teksta prikazani su na slici 2 (izvor: <https://humanphysiology2011.wikispaces.com>).



Slika 2. Vegetativna inervacija srca.

1.1.1. Parasimpatička inervacija

Parasimpatička inervacija srca potiče od nervusa vagusa koji ima tri jedra u CNS-u, odnosno produženoj moždini - medulla oblongata, koja su povezana sa regulacijom funkcije kardiovaskularnog sistema: dorzalno motorno jedro, Nucleus ambiguus i Nucleus solitarius (*Berthoud 2000, Bailey 2007*). Najveći uticaj parasimpatikusa ostvaruje se preko neurona Nucleusa ambiguusa, a nešto manje iz dorzalnog motornog jedra (*Taylor 1999*). Nucleus solitarius ima drugačiju ulogu. On dobija senzorne informacije iz baroreceptora u karotidnim arterijama i luku aorte pa tako deluje kao centralni integrator baroreceptorske regulacije. Grane vagusa silaze niz vrat prateći karotidne arterije i ulaze u grudni koš, zatim prolaze ispod dijafragme do abdominalnih organa na čiju funkciju takođe utiče parasimpatikus. U grudnom košu odvajaju se grane za srce. Odvajaju se dve grane od kojih jedna inerviše SA čvor i uloga joj je usporavanje srčane frekvencije, dok druga inerviše AV čvor i uloga joj je usporavanje sprovođenja kroz ovu strukturu (*Harati 1993*). Ovaj takozvani negativan dromotropni efekat može biti toliko izražen da dovede i do potpune blokade sprovođenja nadražaja (*Haisworth 2004*). Usporavanje srčane frekvencije označava se kao negativni hronotropni efekat. Vagus ima i takozvani negativan inotropni efekat - smanjuje snagu srčane kontrakcije (*Casadei 2001*).

Svoje efekte vagus ostvaruje oslobađanjem neurotransmitera - acetilholina, koji po oslobađanju deluje na takozvane muskarinske M2 receptore (*Deighton 1990*). Vezivanje acetilholina za ove receptore dovodi do promena u ćelijskoj membrani, tačnije do promena membranskog potencijala ćelija SA čvora, koje postaju hiperpolarizovane. Ovom hiperpolarizacijom membrana se stabilizuje jer se mirovni potencijal udaljava od praga podražaja, pa se smanjuje i učestalost spontane dijastolne depolarizacije - smanjuje se frekvencija. Produžava se ukupno trajanje akcionog potencijala, time i trajanje takozvanog refrakternog perioda, odnosno perioda u kome ćelija ne može biti ponovo

nadražena, pa se tako smanjuje i brzina sprovođenja impulsa u AV čvoru (*Harati 1993*).

Odnos između stimulacije vagusa i promene srčane frekvencije je hiperbolički (*Parker 1984*), pa tako pri niskim frekvencijama povećanje vagusne stimulacije ima mnogo veći efekat na usporavanje srčane frekvencije, nego pri višim frekvencijama. Međutim, ako se uzme u obzir da vagusna aktivnost reguliše dužinu pauze između dva srčana impulsa (pulsni interval) a ne direktno srčanu frekvenciju, te ako se umesto odnosa vagusna stimulacija - srčana frekvencija, grafički prikaže odnos vagusna stimulacija - pulsni interval, videće se da je ovaj odnos ipak linearan (*Parker 1984*).

Efekat vagusne stimulacije je jako brz, pa već samo jedan impuls može da izazove promenu pomenutog pulsno intervala za 400 ms (*Levy 1970*). Tako se srčana frekvencija, promenom aktivnosti vagusa, može menjati od otkucaja do otkucaja.

1.1.2. Simpatička inervacija

Simpatički nervni sistem potiče iz truncus sympathicus-a, snopa nervnih vlakana koji se prostire duž sive mase kičmene moždine, od baze lobanje do sakralnog predela. Usput daje grane, odnosno vlakna, koja inervišu brojne organe i utiču na njihovu funkciju - od oka do mokraćne bešike. Većina vlakana za srce potiču iz lateralnih rogova sive mase gornjeg torakalnog dela kičmene moždine. Ovo su takozvana preganglijska vlakna koja završavaju na paravertebralnim simpatičkim ganglijama simpatičkog lanca koji se pruža duž kičmene moždine. Od njih polaze postganglijska vlakna koja se pridružuju parasimpatičkim vlaknima u medijastinumu (*Brodal 2004*). Za razliku od parasimpatičkih vlakana koja inervišu pre svega SA i AV čvor, postganglijska vlakna simpatikusa inervišu sve delove srca (*Momose 2001*). Na srce imaju takozvani pozitivan inotropni efekat - pojačavaju snagu srčane kontrakcije,

ubrzavaju sprovođenje kroz sprovodni sistem srca i dejstvom na SA čvor ubrzavaju sračanu frekvenciju - pozitivan hronotropni efekat. Ovaj poslednji efekat ostvaruje se povećanjem učestalosti depolarizacije ćelija pejsmejkera, uzrokujući brže postizanje kritičnog nivoa depolarizacije (Accili 1997, Lacatta 2009).

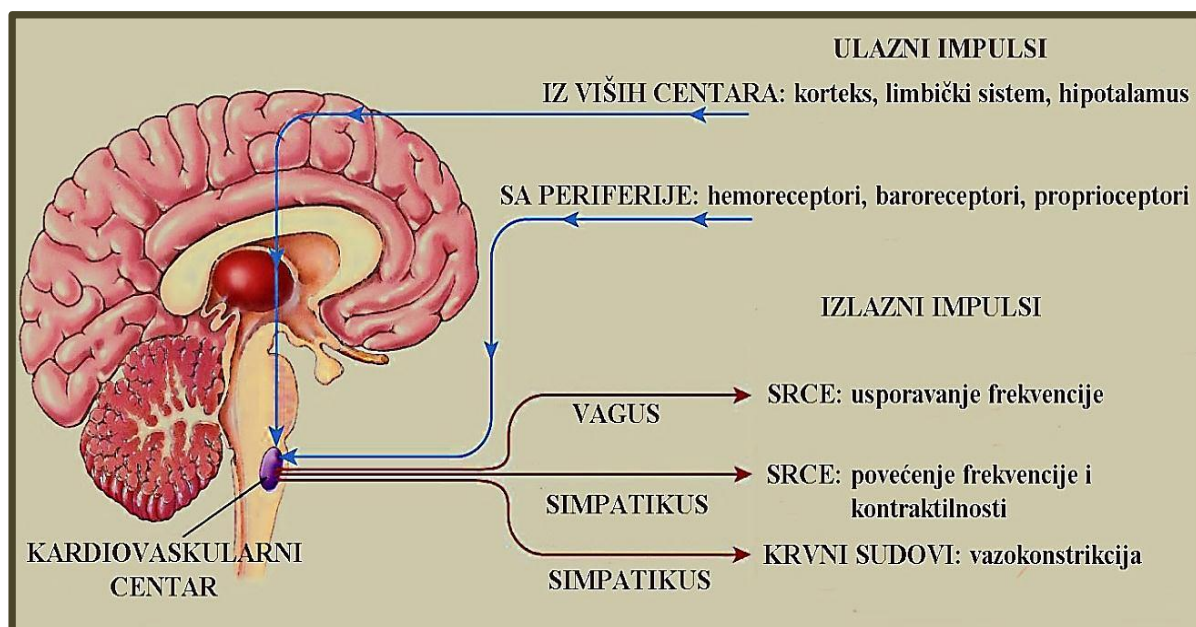
Pozitivan hronotropni efekat simpatikusa ostvaruje se slično negativnom hronotropnom dejstvu parasimpatikusa - uticajem na trajanje pulsno intervala, a ne na frekvenciju per se. Simpatikus skraćuje trajanje intervala između dva srčana ciklusa ali su promene izazvane stimulacijom simpatikusa mnogo sporije od onih koje nastaju posle stimulacije vagusa. Tako posle podražaja simpatikusa postoji latentni period od otprilike 5 sekundi u kojem se frekvencija (pulsni interval) ne menja, zatim sledi postepeni rast srčane frekvencije (skraćenje pulsno interval), do novog stabilnog stanja, što sve može da potraje 20-30 sekundi (Heinsworth 2004).

1.1.3. Refleksni mehanizmi regulacije srčanog rada

Pomenuti su centri iz kojih potiču predganglijska vlakna simpatikusa (lateralni rogovci sive mase gornjeg torakalnog dela kičmene moždine), kao i jedra iz kojih potiče većina vlakana nervusa vagusa povezanih sa regulacijom srčane funkcije - dorzalno motorno jedro, nucleus ambiguus i nucleus solitarius. Ovi centri su autonomni i ne nalaze se pod kontrolom svesti (Uvnas 1960). Sa druge strane oni ne deluju ni sami za sebe već se nalaze pod kontrolom viših centara, kao i pod kontrolom brojnih refleksnih mehanizama i neurohumoralnih faktora. Tako će naprimer povećan centralni venski pritisak i priliv u pretkomore, refleksom koji počinje od rastegnutih zidova pretkomore, dovesti do ubrzanja srčane frekvencije. To je takozvani Bainbridge refleks, jedan od primera refleksne kontrole srčane funkcije gde do ubrzanja srčane frekvencije

dolazi posle rastezanja baroreceptora u pretkomorama i oko ušća šupljih vena (*Hakumäki 1987*).

Centar za regulaciju srčane funkcije nalazi pod kontrolom viših centara - moždane kore i hipotalamusa. Preko ove veze ostvaruje se uticaj emotivnog, fizičkog, termalnog stresa i sl. na srčanu frekvenciju (*Bard 1960, Fuster 1960, Wainberg 1960, Deloado 1960*). Refleksna kontrola srčane funkcije i veza viših centara sa centrom za kontrolu srčane funkcije u produženoj moždini može se videti na slici 2. Kontrola funkcije kardiovaskularnog centra prikazana je i na slici 3 (izvor: <http://www.slideshare.net>). Prikazani su nervni impulsi koji sa periferije organizma, npr. iz pomenutih baroreceptora (*Hakumäki 1987*) i iz viših centara npr. iz hipotalamusa (*Wainberg 1960*), dolaze do kardiovaskularnog centra u produženoj moždini (*Uvnas 1960*). Iz kardiovaskularnog centra polaze veze do jedara nervusa vagusa (*Berthoud 2000, Bailey 2007*) i trunkusa simpatikusa. Odatle dalje kreće simpatička i parasimpatička inervacija srca i krvnih sudova (*Brodal 2004*).



Slika 3. Refleksna kontrola funkcije kardiovaskularnog centra.

1.1.3.1. Barorefleksni mehanizmi

Organizam koristi baroreflekse da spreči velike fluktuacije krvnog pritiska brzim promenama udarnog volumena, frekvencije srca, kao i perifernog vaskularnog otpora. Funkcioniše na principu negativne povratne sprege. Tako će povišen krvni pritisak refleksno dovesti do pada srčane frekvencije, smanjene kontraktilnosti srca i smanjenja perifernog vaskularnog otpora širenjem perifernih arterijskih krvnih sudova - vazodilatacijom. Sva tri faktora zajedno dovode do smanjenja krvnog pritiska. Nasuprot tome snižen krvni pritisak povećava udarni volumen, frekvenciju i perifernu vaskularnu rezistenciju, što sve zajedno povećava krvni pritisak (*Persson 1991, Fox 2003, Heesch 1990*).

Refleksni mehanizam uključuje aferentna vlakana koja prenose informacije od receptora do refleksnog centra i eferentna vlakna koja nose naredbe iz refleksnog centra do srca i perifernih krvnih sudova dovodeći do pomenutih promena. Receptori su specijalizovana nervna vlakna koja se nalaze u luku aorte (*Hainsworth 1970*), karotidnim sinusima, i drugim mestima - aurikuli srca, šuplje vene (*Drinkhil 1993*). Najznačajniji baroreceptori nalaze se u luku aorte - inervisani su aferentnim vlaknima Nervus vagusa (X kranijalni živac) i u karotidnom sinusu - inervisani vlaknima Nervusa glosofaringeusa (IX kranijalni živac). Aferentna vlakna ovih moždanih živaca prenose informacije o promeni napetosti u nivou luka aorte i karotidnog sinusa u moždano stablo, tačnije u Nucleus solitarius (*Hilderth 2009*). Iz refleksnog centra u moždanom stablu eferentna vlakna, kroz parasimpatičku i simpatičku inervaciju srca i krvnih sudova, dovode do promena u kontraktilnosti i frekvenciji srca, kao i u perifernoj vaskularnoj rezistenciji. Tako se arterijski krvni pritisak održava u fiziološkim granicama i sprečavaju se njegove nagle fluktuacije. Tako se održava optimalna moždana perfuzija nasuprot značajnim preraspodelama centralnog volumena krvi npr. kada u intenzivnoj fizičkoj aktivnosti veliki deo krvi biva usmeren ka mišićima zbog širenja krvnih sudova u njima ili u

uslovima teške dehidracije ili pak u vanrednim i po život opasnim stanjima kao što je akutno krvarenje (*Eckberg 1997*).

1.1.3.2. Kardiopulmonalni receptori

Pored refleksa pokrenutih rastezanjem specijalizovanih nervnih završetaka u luku aorte i karotidnom sinusu, postoje i refleksi koji se pokreću iz receptora u plućima a čiji je zbirni efekat povećanje srčane frekvencije i tonička depresija vaskularnog tonusa (*Saladin 2010*). Receptori ovih refleksa razmešteni su tako da lako mogu da reaguju na promene volumena krvi u grudnom košu (*Constanco 2006*). U ovu grupu refleksa spada Bainbridge refleks. Iniciran je atrijalnim mehanoreceptorima sa mijelinizovanim aferentnim vlaknima vagusa (*Hakumäki 1987*). Reaguje na povećanje pritiska u pretkomori a dovodi do povećanja srčane frekvencije preko simpatičke eferencije. Bainbridge refleks deluje suprotno barorefleksu u kontroli srčane frekvencije. Barorefleks povećava srčanu frekvenciju u slučaju pada krvnog pritiska (registrovano u luku aorte ili karotidnom sinusu). Sa druge strane povećan dotok krvi u srce, registrovano preko rastezanja pretkomore - povećavaju srčanu frekvenciju preko Bainbridge refleksa. Tako će povećan volumen krvi aktivirati Bainbridge refleks a smanjen volumen krvi barorefleks. Bainbridge refleks odgovoran je za respiratornu sinus aritmiju. Naime, u toku inspirijuma širenje grudnog koša povlači veću količinu krvi u pluća, a negativan pritisak u grudnom košu širi šuplje vene, pa se povećava i dotok krvi u desno srce, a zatim preko plućnog krvotoka do leve pretkomore. Rastezanje pretkomora zbog većeg dotoka krvi aktivira Bainbridge refleks i uslovljava ubrzanje srčane frekvencije u inspirijumu (*Hainsworth 2004*). Suprotan efekat je snižavanje srčane frekvencije ekspirijumu. To zajedno daje izvesnu nepravilnost u srčanom radu koja se označava kao respiratorna sinus aritmija. Ova promena je periodična i na EKG-u se lako može uočiti

ubrzanje frekvencije u dubokom inspirijumu i smanjenje frekvencije u ekspirijumu. Postoji mišljenje da respiratorna sinus aritmija nije samo prost fiziološki odgovor na promene pritiska u plućima u ekspirijumu i inspirijumu već da igra značajnu ulogu u poboljšanju gasne razmene usklađivanjem ventilacije i perfuzije (Yasuma 2004).

1.1.3.3. Periferni hemoreceptori

Pored refleksnih mehanizama u kojima receptori reaguju na pritisak u regulaciji srčane funkcije učestvuju i periferni hemoreceptori koji se nalaze u karotidnim i aornim telašcima. Ne stimuliše ih promena pritiska već hipoksija, hiperkapnija, acidoza i izražena hipotenzija. Najizraženiji efekat njihove aktivacije je ubrzano i produbljeno disanje. Primer u dijabetesnoj ketoacidozi kada organizam pokušava da produbljenim i ubrzanim disanjem, preko pojačanog izbacivanja ugljen dioksida, kompenzuje acidozu (Westerberg 2013). Što se tiče kardiovaskularnih efekata oni su većinom indirektni zbog povećane inflacije pluća, povećanog dotoka krvi u levu pretkomoru, što izaziva povećanu kontraktilnost i ubrzanje srčane frekvencije (Hainsworth 2004).

2. SEKSUALNI DIMORFIZAM I FIZIOLOGIJA MENSTRUALNOG CIKLUSA

Seksualni dimorfizam označava fenotipske razlike između muških i ženskih jedinki određene životinjske vrste. Ogleda se u pet karakteristika prisutnih na rođenju: 1. Prisustvo ili odsustvo Y hromozoma. 2. Tip gonada odnosno polnih žlezda (testis ili jajnik). 3. Polni hormoni. 4. Unutrašnji polni organi. 5. Spoljašnji polni organi (*Knox 2013*). Ove fenotipske razlike u osnovi imaju razlike u genotipu. Ljudski genotip sastoji se od 46 hromozoma - odnosno 23 para hromozoma, koji čine takozvani kariotip. Od ovih hromozoma, 22 para su takozvani autozomi, a preostali par čine seks-hromozomi: X i Y. Dva X hromozoma određuju razvoj ženske jedinke a kombinacija XY je specifična za muškarce (*Stebbing 1950*).

Seksualna diferencijacija počinje još intrauterino, kada se formiraju gonade - polne žlezde: fetalni testisi kod XY genotipa i fetalni ovarijumi kod XX genotipa (*Kučinkas 2005*). Otprilike na kraju drugog meseca gestacije Laydig-ove ćelije iz fetalnih testisa (kod XY genske konstitucije) počinju da oslobađaju testosteron - muški polni hormon koji određuje dalji razvoj primarnih i sekundarnih polnih karakteristika. Pomaže mu antimulerian hormon koji počinje da se oslobađa u istom periodu od strane Sertolijevih ćelija, a koji suprimira razvoj uterusa. Kod XX genotipa razvijaju se fetalni ovarijumi koji

oslobađaju estradiol, ženski polni hormon koji u ovoj fazi razvoja nema većih efekata jer su i muški i ženski fetus pod uticajem estrogena iz majčine krvi. Najranija seksualna diferencijacija zavisi od prisustva ili odsustva dva hormona: testosterona i antimulerian hormona (*Berrhinger 1994*). Zahvaljujući njihovom prisustvu ili odsustvu u toku intrauterinog razvoja, razlike u primarnim seksualnim karakteristikama (gonade) i najočiglednijim sekundarnim polnim karakteristikama (izgled polnih organa), prisutne su već na rođenju. Sve ostale razlike koje se mogu videti kod odraslih muškaraca i žena nastaju u periodu puberteta, kada kod muškaraca značajno raste nivo testosterona, a kod žena počinju ciklične mesečne promene u sekreciji ovarijalnih hormona.

2.1. Razlike u fiziologiji i patologiji kardiovaskularnog sistema muškaraca i žena

Dimenzije srca i glavnih krvnih sudova manje su kod žena nego kod muškaraca iste rase i godina (*Vasan 2001*). Otuda i manji udarni volumen - količina krvi koja se istisne iz srca pri svakom udaru. Sa druge strane minutni volumen - količina krvi koja se istisne iz srca u toku jednog minuta, jednaka je kod muškaraca i žena, čak i kad se uzme u obzir površina tela kod muškarca (kardijalni indeks = volumen krvi $\times \text{min}^{-1} \times \text{telesna površina}^{-1}$). Manji udarni volumen a isti kardijalni indeks? Nije teško objasniti ako se zna da je minutni volumen (kardijalni indeks) jednak proizvodu udarnog volumena i srčane frekvencije ($MV=UV \times SF$) - naime, bazalna srčana frekvencija je veća kod žena nego kod muškaraca (*Umetani 1998*).

U kontroli krvnog pritiska najvažniju ulogu ima vegetativni nervni sistem, simpatikus i parasimpatikus. Simpatikus dejstvom na srce povećava frekvenciju i snagu srčane kontrakcije (udarni i minutni volumen), a dejstvom na periferiji

dovodi do vazokonstrikcije i povećanja perifernog vaskularnog otpora. Povećan periferni vaskularni otpor zajedno sa povećanjem minutnog volumena - povećava krvni pritisak. Parasimpatikus usporava srčani rad, smanjuje snagu srčane kontrakcije i dovodi do vazodilatacije na periferij proizvedeći suprotne efekte od simpatikusa. Studije kontrole krvnog pritiska ukazuju na to da žene u svim životnim dobima imaju redukovanu aktivnost simpatikusa i naglašenu aktivnost parasimpatikusa u odnosu na muškarce, što se manifestuje smanjenim perifernim vaskularnim otporom i nižim arterijskim pritiskom (*Laitinen 1998*), čemu dodatnu potvrdu pruža i viši nivo norepinefrina (medijator simpatičkog sistema) u plazmi muškaraca, izmeren u nekim studijama (*Geelen 1998*). Dalje, žene se zbog dominacije parasimpatikusa nad simpatikusom teže prilagođavaju naglim promenama položaja tela, kada dolazi do preraspodele krvi, na primer pri naglom ustajanju, te su podložnije ortostatskoj hipotenziji i kolapsima (*Barnett 1999*). Slično je i sa produženim stajanjem - ortostatska intolerancija (*Buckey 1996, Fray 1998*). Ambulantna merenja krvnog pritiska pokazuju da muškarci imaju veće vrednosti krvnog pritiska od premenopauznih žena istih godina (*Khoury 1992*); razlika se gubi posle menopauze (*Steassen 1989*). Uloge testosterona kao potencijalnog medijatora hipertenzije i estrogena kao protektivnog faktora su u velikoj meri dokazane, kao i uloga estrogena u različitoj ekspresiji kardiovaskularnih bolesti kod muškaraca i žena (*Hay 2006*).

U odgovoru na stres (fizički ili psihički) žene povećavaju srčanu frekvenciju, muškarci pre povećavaju periferni vaskularni otpor. Otuda drugačije posledice hroničnog stresa kod muškaraca i žena. Kod muškaraca na udaru su krvni sudovi čiji zidovi hipertrofišu i degenerišu se uz trajno suženje lumena, gubitak elastičnosti i trajno povećanje perifernog vaskularnog otpora i arterijske tenzije. Kod žena veći teret produženog stresa podnosi srce (*Saba 2001*).

Praktični značaj dokazivanja ovih razlika bio bi u tome da sama činjenica da žene i muškarci koriste različite mehanizme, reflekse vegetativnog nervnog sistema i komponente kardiovaskularnog sistema da održe homeostazu, implicira da jedinstven pristup u dijagnostici i terapiji pojedinih disfunkcija kardiovaskularnog sistema neće biti podjednako optimalan i za muškarce i za žene, odnosno da ga treba prilagoditi (*Mieres 2005*).

Pored razlike u veličini srca, razlike u mehanizmima odgovora na stres i postizanja homeostaze, žensko i muško srce razlikuju se i u električnoj aktivnosti. Tako je kod žena produžen QT interval na EKG-u. QT interval obuhvata depolarizaciju i repolarizaciju komora - sistolu i dijastolu. Duže trajanje ovog intervala povezano je sa povećanom učestalošću pojedinih aritmija (*Morita 2008*). Pre sticanja seksualne zrelosti QT interval kod dečaka i devojčica je iste dužine trajanja. Tek od puberteta QT interval kod muškaraca postaje kraći (*Suravicz 2003*). Pojedine srčane aritmije kao što je potencijalno fatalna aritmija - torsade de pointes, češće su kod žena. Odgovornim se smatra upravo produžen QT interval, koji inače uvek prethodi ovoj vrsti aritmija. U lečenju bolesti srca kod žena, lekove za koje se zna da produžavaju QT interval potrebno je izbegavati ili koristiti sa posebnim oprezom (*Anthony 2005*). Sledeći poremećaji ritma češći kod žena: supraventrikularna tahikardija (SVT), disfunkcija SA čvora, sindrom posturalne ortostatske tahikardije (*Michael 2004*).

Postoji i razlika u cirkulaciji, odnosno u samoj krvi - žene imaju manje crvenih krvnih zrnaca po jedinici plazme u odnosu na muškarce, manji hematokrit (*Lentner 1982*). Pored broja eritrocita postoji i razlika u koncentraciji lipida i proteina. Lipoproteini velike molekulske gustine (HDL), su povećani kod žena, dok su trigliceridi sniženi. Ovaj antiaterogeni profil plazmatskih lipida kod žena je povezan sa smanjenim ukupnim kardiovaskularnim rizikom kod žena (uključujući infarkt miokarda, aterosklerozu, hipertenziju i šlog). Posle

menopauze lipidni profil kod žena postaje androgeniji, odnosno sličniji onom kod muškaraca, što je u skladu sa izjednačavanjem ukupnog kardiovaskularnog rizika kod muškaraca i žena u periodu posle menopauze (*Burrry 1990*). Razlika postoji i u koncentraciji plazmatskih belančevina - manja koncentracija proteina kod žena (*Lentner 1982*). Ova manja koncentracija znači i manji onkotski pritisak, pritisak koji zadržava tečnost u krvnim sudovima (nasuprot kapilarnom pritisku koji je potiskuje van krvnih sudova). Potvrđeno je da je kod žena manji ne samo arterijski pritisak nego i kapilarni pritisak, pa se poništava eventualni efekat nižeg onkotskog pritiska (*Shore 1995*).

Kada se govori o ukupnom kardiovaskularnom mortalitetu i morbiditetu opšteprihvaćen je stav o takozvanoj kardioprotektivnoj ulozi ženskog polnog hormona - estrogena. Smatra se da je pad ovog hormona u menopauzi odgovoran za izjednačavanje muškaraca i postmenopauznih žena u kardiovaskularnom riziku (*Barret-Connor 1995, Gordon 1978*). Potvrda se može naći i u nekim novim istraživanjima. Varijabilnost srčanog ritma - HRV, u periodu posle menopauze, pokazuje signifikantne promene koje ukazuju na povećan kardiovaskularni rizik u tom periodu (*Shailaja 2009*).

Potvrda prethodnog nalazi se i u prostoj statistici - žene u germinativnom periodu ređe imaju infarkt miokarda od muškaraca. U menopauzi dolazi do izjednačavanja rizika što je odavno poznato a potvrđeno je i u nekim novijim radovima (*Gottidiener 2000*).

Sa druge strane žene koje dožive infarkt miokarda imaju veću verovatnoću da razviju srčanu slabost (*Tofler 1978*). Ovo se može dovesti u vezu sa mehanizmima odgovora na stres koji su drugačiji kod žena i muškaraca - povećanje srčane frekvencije u žena naspram povećanja perifernog vaskularnog otpora, kako reaguju muškarci. Zatim i sa manjim dimanzijama srca i glavnih krvnih sudova kod žena, kao i sa različitom geometrijom leve

srčane komore kod muškaraca i žena koja je potvrđena u nekim istraživanjima (Celentano 2003).

Seksualni dimorfizam utiče i na prezentaciju kardiovaskularnih bolesti. Tipično se znacima akutnog infarkta smatraju: karakterističan bol široko u sredogruđu, sa mogućim širenjem u ramena, vrat, levu ruku ili stezanje u grudima koje traje duže od 5 minuta a može biti praćeno mučninom, povraćanjem i hladnim prenožavanjem. Čini se da žene ređe doživljavaju ove tipične simptome od muškaraca. Nasuprot, žene češće osećaju kratkoću daha, bolove u leđima, generalizovanu slabost, malakslost, mučninu. Posledica ovoga je najčešće kasnije postavljanje dijagnoze infarkta miokarda kod žena nego kod muškaraca i kašnjenje sa odgovarajućom terapijom. Poboljšanje dijagnostičkih metode i metode za procenu kardiovaskularnog rizika, uzimajući u obzir seksualni dimorfizam i polne razlike u anatomiji, funkciji i patologiji kardiovaskularnog sistema, pa na kraju i razlike u percepciji i opisu simptoma bolesti, značajno bi popravilo kliničko odlučivanje (Mieres 2005).

2.2. Fiziologija menstrualnog ciklusa

Od perioda polnog sazrevanja - puberteta, pa sve do menopauze u kojoj dolazi do involucije i gašenja ovarijalnih funkcija, u organizmu žene odvijaju se ciklične mesečne promene koje podrazumevaju promene u nivoima pojedinih polnih hormona, promene u jajnicima i promene u materici (uterusu). Ove promene praćene su drugim, manje ili više izraženim promenama u organizmu žene. Ovde se mogu pomenuti promene telesne temperature i termoregulacije (Marshall 1963, Horvat 1982), izmene u kognitivnim funkcijama (Inoue 2011)

ili pak u motornim sposobnostima (*DeSousa 1990*), promene u nivoima ekstracelularne i intracelularne tečnosti (*Fortney 1994, Stephenson 1998*).

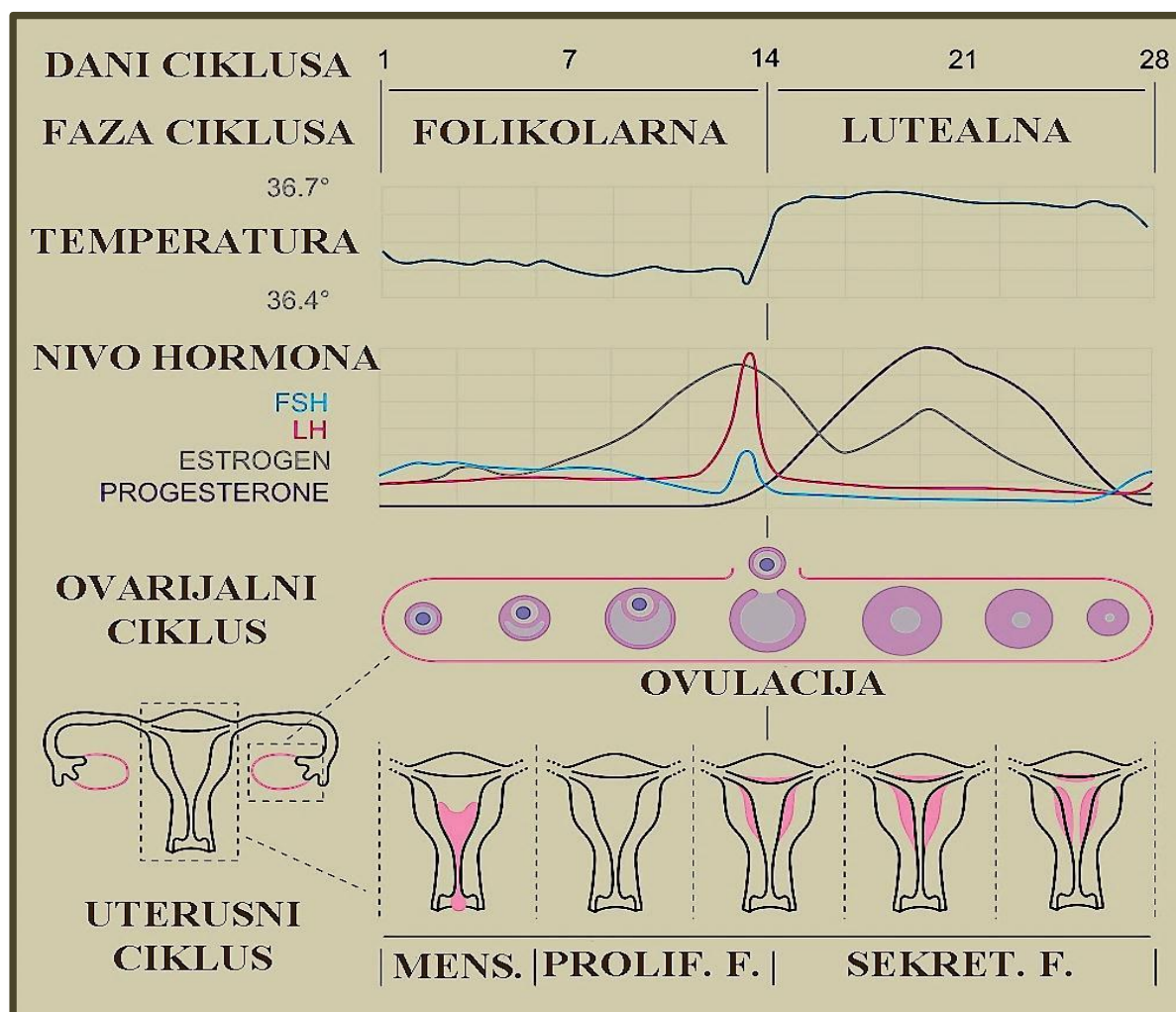
Mogu se razlikovati četiri značajna perioda u toku menstrualnog ciklusa. Njihova smenjivanja uslovljena su promenama u nivou četiri hormona i praćena su određenim, manje ili više izraženim, fiziološkim promenama u organizmu žene (*Silverthorn 2013, Sherwood 2013*).

Ceo ciklus može se jednostavno podeliti na dva dela: 1. **Folikularna faza** (od prvog dana menstrualnog krvarenja do ovulacije, otprilike 14. dan ciklusa) - ime duguje dešavanjima u jajniku gde se u ovom periodu razvija foliku sa jajnom ćelijom (*Losos 2001*) i 2. **Lutealna faza** (od ovulacije do prvog dana menstrualnog krvarenja narednog ciklusa, gde u ciklusu koji traje 28 dana ova faza pokriva drugih 14 dana) - ime takođe duguje dešavanjima u jajniku gde posle ovulacije, odnosno izbacivanja jajne ćelije od folikula nastaje žuto telo ili corpus luteum (*Losos 2001*).

Ako posmatramo dešavanja u uterusu ova druga faza se ponekad naziva i sekretornom fazom. Dok prvu fazu, ono što smo zvali folikularnom fazom možemo da podelimo na menstruaciju (prvih 4 ili 5 dana ciklusa) i proliferativnu fazu (*Losos 2002*). Dolazimo do četiri značajna perioda u menstrualnom ciklusu: 1. Menstrualno krvarenje. 2. Proliferativna faza. 3. Ovulacija. 4. Lutealna (sekretorna) faza.

Ciklično smenjivanje ovih faza je pod kontrolom dva hormona hipofize: 1. FSH - folikulostimulirajući hormon i 2. LH - luteinizirajući hormon. Ova dva hormona deluju direktno ali i preko kontrole oslobađanja druga dva hormona estrogena i progesterona (*Louvet 1975*). Sve faze menstrualnog ciklusa i prateće promene u nivou hormona prikazane su na slici 4 (*izvor: <https://commons.wikimedia.org>*). Takođe je prikazana jedna od najočigledni fizioloških promena u toku menstrualnog ciklusa - porast telesne temperature u lutealnoj fazi (*Marshall 1963, Horvat 1982*). Na slici se vidi postepen razvoj folikula pod

dejstvom FSH. U folikulu se stvara estrogen. Nivo estrogena postepeno raste u toku folikularne faze. Estrogen po tipu negativne povratne sprege drži pod supresijom sekreciju FSH i LH iz hipofize do otprilike oko 12-tog dana menstrualnog ciklusa kada ova negativna povratna sprega prerasta u pozitivnu povratnu spregu što dovodi do naglog skoka FSH i LH i ovulacije (Hu 2008).



Slika 4. Faze menstrualnog ciklusa.

U lutealnoj fazi, pod dejstvom FSH i LH od ostatka folikula nastaje žuto telo - corpus luteum, u kojem počinje da se sintetiše progesteron. Ovaj hormon indukuje pojačanu sekreciju estrogena, ovaj put u nadbubrežima. Oba hormona sada suprimiraju sekreciju FSH i LH, koji su neophodni za održavanje žutog

tela. Žuto telo involuira, padaju nivoi estrogena i progesterone i nastaje menstrualno krvarenje (*Losos 2001, Marshall 2001*).

2.3. Vreme testiranja

Za ispitivanje zavisnosti određene fiziološke promene ili parametra (npr. varijabilnost srčanog ritma - HRV) od faze menstrualnog ciklusa, imajući u vidu nivo estrogena i progesterone i njihove međusobne odnose izdvajaju se tri faze (*Moran 2000*):

- **Rana folikularna faza** (od 1. do 6. dana) - nizak nivo oba hormona.
- **Kasna folikularna faza** (od 9. do 13. dana) - visok nivo estrogena i nizak nivo progesterona.
- **Srednja lutealna faza** (od 18. do 24. dana) - kada je nivo oba hormona visok.

Faze menstrualnog ciklusa, dani potencijalnog testiranja i očekivani nivoi hormona prikazani su na tabeli 1. Tabela se odnosi na redovan menstrualni na ciklus trajanja 28-29 dana (*Reto 2006*). U jednoj velikoj studiji prosečno trajanje menstrualnog ciklusa procenjeno je na 28,1 dan sa standardnom devijacijom - SD 3,95 (*Chiazze 1968*).

Tabela 1. Faze menstrualnog ciklusa i dani menstrualnog ciklusa sa nivoima estrogena i progesterona.

	FAZA	DANI	ESTROGEN	PROGESTERON
Folikularna faza	Rana folikularna	1-6	nizak	nizak
	Srednja folikularna	6-9	u porastu	nizak
	Kasna folikularna	9-13	visok (pik neposredno pred ovulaciju)	nizak
Ovulacija		14.dan	nizak - nagli pad	nizak
Lutealna faza	Rana lutealna	15-18	u porastu	u porastu
	Srednja lutealna	18-24	visok (drugi pik)	visok
	Kasna lutealna	24-28	u padu	u padu

2.4. Metodološki problemi ispitivanja menstrualnog ciklusa

Ispitivanje menstrualnog ciklusa može da se bazira na brojanju dana ciklusa počev od prvog dana menstrualnog krvarenja, uzimajući u obzir samo žene sa redovnim menstrualnim ciklusom i oslanjajući se na činjenicu da ovulacija dolazi na kraju folikularne faze, odnosno na sredini ciklusa ili okvirno oko 14. dana. Glavni nedostatak ovakve metode nalazimo u izrazitim varijacijama u trajanju folikularne faze čak i kod žena sa redovnim ciklusom; za razliku od lutealne faze koja je znatno ujednačenije dužine trajanja (*Coll 2008, Harlov 1995*). Otuda bi se ovulacija mogla preciznije odrediti brojanjem unazad

od prvog dana menstruacije narednog ciklusa. Rešenje za kreiranje eksperimenta bilo bi merenje u danima određenim na osnovu brojanja unapred od prvog dana menstruacije npr. u kasnoj folikularnoj fazi od 11. do 14. dana kada se očekuje pik estrogena, i u srednjoj lutealnoj fazi, između 19. i 22. dana kada očekujemo pik progesterone i drugi pik estrogena. Kontrola za svako merenje bilo bi određivanje ovulacije brojanjem unazad od prvog dana menstruacije narednog ciklusa. Postoje neka ograničenja ovog metoda, naime i kod žena sa redovnim menstrualnim ciklusom veliki je procenat tzv. anovulatornih ciklusa (ciklusa u kojima izostane ovulacija) ili LPD - luteal phase deficient cycles; oba se karakterišu niskim nivoom progesterona u drugoj fazi ciklusa (*De Souza 1998*).

Drugi relativno jednostavan metod koji se koristi za određivanje faze ciklusa je merenje telesne temperature, BBT - *basal body temperature*. Generalno od trenutka ovulacije dolazi do porasta BBT za prosečno 0.3°C i ova lako povišena bazalna temperatura se održava kroz celu lutealnu fazu ciklusa (*Horvat 1982*). Ova metoda ima svoje nedostatke. Prvo potvrđeno je da neke žene nemaju pomenuti porast BBT posle ovulacije (*Marshall 1963*). Dalje, iako se porast BBT u lutealnoj fazi očigledna, dosadašnja istraživanja nisu utvrdila značajniju povezanost tog fenomena sa porastom progesterona u toj fazi (*Horvath 1982, Bauman 1981*).

Vrlo pouzdan metod je određivanje LH - luteinizirajućeg hormona u urinu. Kada se na ovaj način utvrdi pik LH može se sa verovatnoćom od 95% očekivati ovulacija u narednih 14 do 26h (*Miler 1996*).

Merenje estrogena i progesterona u pljuvački ili određivanje njihovih metabolita u urinu su takođe pouzdane metode, mada nešto manje senzitivne u odnosu na današnji zlatni standard u određivanju faze menstrualnog ciklusa - određivanje serumskih koncentracija estrogena i progesterona. Određivanje koncentracije oba hormona jedinstven je način da se pouzdano odrede tri bitna perioda u menstrualnom ciklusu (prema nivoima hormona): 1. Rana folikularna

faza sa niskim nivoima oba hormona. 2. Kasna folikularna faza, pik estrogena i nizak nivo progesterone. 3. Srednja lutealna faza sa visokim koncentracijama oba hormona (*Reto 2006*). Čak iako izuzmemo veliki nedostatak ove metode u odnosu na prethodno opisane - njenu invazivnost odnosno potrebu za najčešće višekratnim vađenjem krvi nailazimo na još jedan problem. Ne u samoj metodi, obzirom da ona daje precizne vrednosti hormona u trenutku uzimanja krvi, već u takozvanoj pulsatilnoj sekreciji polnih hormona. Zbog čega postoje izražene varijacije u njihovim koncentracijama čak i unutar nekoliko sati (*Filcori 1984*); pre svega variraju koncentracije progesterona tokom cele lutealne faze. Otuda koncentracija određena iz uzorka krvi ne mora da odgovara najvišoj dnevnoj koncentraciji, niti koncentraciji u trenutku eksperimentalnog rada sa ispitanicima. Problem se samo delimično može rešiti uzimanjem krvi rano izjutra kad su koncentracije hormona najviše (*Syrup 1987*). Dodatni problem u ispitivanju menstrualnog ciklusa imamo kod osoba koje se aktivnije bave sportom. On leži u činjenici da fizička aktivnost povećava koncentracije hormona (*Keiser 1990, Jurkowsky 1978*); pa se preporučuje uzimanje krvi u periodu odmora. Na rezultate može da utiče i međusobni odnos estrogena i progesterona. Odnosno ako se još jednom pogleda sliku 4 može se videti da estrogen u toku menstrualnog ciklusa dva puta postiže visoke vrednosti, jednom u kasnoj proliferativnoj fazi pri niskom nivou progesterona i drugi put u srednjoj lutealnoj fazi pri visokom nivou progesterona. Otuda dve žene mogu imati iste nivoe estrogena ali da fiziološki efekti budu drugačiji zbog različitog nivoa progesterona. Neke studije zato predlažu pored određivanja apsolutnih koncentracija estrogena i progesterona, određivanje i njihovog međusobnog odnosa (*Bunt 1990*).

Postoji još jedan manje pominjan način određivanja ovulacije. Minimikroskop. Naime u toku proliferativne faze sa rastom nivoa estrogena povećava se koncentracija soli u pljuvački. Posmatrane minimikroskopom soli u sasušenoj pljuvački formiraju drugačije strukture u periodu ovulacije i

neposredno pre nje (pik estrogena) nego u drugim delovima ciklusa. Neke studije (*Galati 1994*) ukazuju da je senzitivnost ove metode u otkrivanju takozvanih plodnih dana, odnosno perioda oko ovulacije i preko 90%.

Da bi se eventualne razlike u merenjima dobijene po fazama menstrualnog ciklusa dovele u vezu sa pojedinim hormonima, svakako je potrebno odrediti i nivoe hormona u trenutku vršenja eksperimenta. Samo tada se za određene promene može reći da su povezane sa estrogenom ili progesteronom. Kao što je pomenuto čak i onda postoje izvesne nedoumice. Primarni cilj ovog rada je bilo prepoznavanje polnih razlika u mehanizmima vegetativne regulacije srčane frekvencije, dok je eventualno utvrđivanje razlika po fazama menstrualnog ciklusa postavljeno kao sekundarni cilj, te je stoga za određivanje perioda menstrualnog ciklusa korišćena jednostavna metoda brojanja dana.

2.5. Razlike u fiziologiji i patologiji kardiovaskularnog sistema kod žena po fazama menstrualnog ciklusa

Pomenute su razlike u kardiovaskularnoj fiziologiji i patologiji kod muškaraca i žena, kao i razlike u kardiovaskularnom riziku kod žena pre i posle menopauze. Naime u menopauzi prestaje primarna funkcija ovarijuma, prestaju ciklična (mesečna) dešavanja u ovarijumima i uterusu i značajno pada nivo estrogena. Tako da žene u menopauzi imaju isti kardiovaskularni rizik kao i muškarci (*Burrry 1990*).

Pitanje je da li i u pojedinim fazama menstrualnog ciklusa postoje razlike u kardiovaskularnoj fiziologiji i patologiji? Nose li pojedine faze menstrualnog ciklusa i povećan kardiovaskularni rizik? Da li je on očekivan, obzirom na

variranja u nivoima istih onih hormona koji su odgovorni za razlike među polovima, odnosno razlike između pre- i postmenopauzних žena? Dostupni radovi ne daju jedinstvenu sliku.

Tako su u jednoj studiji ispitivane varijacije u faktorima rizika za kardiovaskularne bolesti u toku menstrualnog ciklusa. Merenja serumske aktivnosti eritrocitne glutacione peroksidaze, koncentracija lipida i proteina, faktora koagulacije i fibrinolize, aktivirano parcijalno tromboplastinsko vreme i sl. Koagulaciona aktivnost faktora II, VII i X najveća je u periodu ovulacije. Serumske koncentracije LDL holesterola (loš holesterol sa velikim aterogenim potencijalom) najveće su u početku folikularne faze (3-8 dan), kao i broj trombocita. Koncentracija HDL holesterola (dobar holesterol sa kardioprotektivnim efektom), najniža je u kasnoj lutealnoj fazi (23-28 dan). Značajnije promene u fibrinolitičkoj i koagulacionoj aktivnosti nisu potvrđene (*Larsen 1996*).

Napadi Prinzmetal's angine (forma angine pectoris u kojoj su bolovi u grudima izazvani spazmom koronarnih krvnih sudova) ne javljaju se sa podjednakom učestalošću u svim fazama menstrualnog ciklusa. Normalno se u zidu krvnog suda oslobađaju vazodilatatorne materije koji šire krvne sudove omogućavaju normalan protok. Utvrđeno je da je koncentracija ovih vazodilatatornih supstanci u plazmi kod žena visoka kad je visok nivo estrogena. Tako je potvrđeno da su napadi pomenute vazospastične angine pectoris kod žena ređi u fazama menstrualnog ciklusa kada je nivo estrogena najviši - kasna folikularna faza i srednja lutealna (*Kawano 2001*).

Porast progesterona u drugoj fazi menstrualnog ciklusa praćen je češćim epizodama paroksizmalne supraventrikularne tahikardije, brzog ritma poeklom iz pretkomora (*Rosano 1996*). Pojedine studije su pokazale da je period repolarizacije, tj. period u kojem se srčanomišićna ćelija oporavlja od prethodnog impulsa i osposobljava da odreaguje na sledeći što je osnov za

pojavu brzih ritmova po takozvanom rientri (*reentry*) mehanizmu, kraći u lutealnoj fazi nego u proliferativnoj. Odnosno da je progesteron odgovoran za veću učestalost supraventrikularne tahikardije drugoj fazi ciklusa (*Nekagawa 2006*). U istoj studiji zaključeno je da dva hormona imaju suprotan efekat na regulaciju rada jonskih kanala srčanomišićnih ćelija preko kojih idu procesi depolarizacije i repolarizacije. Pa je tako utvrđeno da estrogen lako (ali statistički značajno) produžava QT interval i period repolarizacije. Tako ispoljava antiaritmjsko dejstvo. Njegovo antiaritmjsko dejstvo ponekad se dovodi u vezu i sa ranije pomenutim vazodilatatornim - antiishemijskim dejstvom (ishemija je čest pokretač aritmija). Estrogen međutim ima brojna dejstva pa ne možemo govoriti o antiaritmjskom efektu a da ne pomenemo proaritmjsko dejstvo i vezu između produžavanja QT intervala i potencijalno fatalne aritmije - torsade de pointes. Treba još reći i da brojne studije nisu pokazale varijacije u trajanju QT intervala u toku menstrualnog ciklusa (*Hulot 2003, Rodrigez 2001*).

3. ELEKTROKARDIOGRAFIJA, MONITORI SRČANOG RITMA, BALISTOKARDIOGRAFIJA, HRV i HRR

3.1. Elektrokardiografija

Osnove elektrokardiografske dijagnostike postavio je holandski naučnik Willem Einthoven i za to je 1924. godine nagrađen Nobelovom nagradom za medicinu. U osnovi ove dijagnostičke metode leži činjenica da srce kao mišićni organ za svoju funkciju, odnosno periodične kontrakcije i relaksacije, zahteva električnu stimulaciju. Ovi električni impulsi kreću se kroz srce po određenom principu, određenim putem i sa određenom frekvencijom i moguće ih je registrovati pomoću elektroda postavljenih na prednju stranu grudnog koša ili na ekstremitetima. Einthoven je u tu svrhu koristio posude sa vodom u koje bi stavljao levu i desnu ruku i levu nogu. Na donjoj slici (slika 5) prikazana je jedna od prvih komercijalnih EKG mašina napravljena u Kembridžu 1911-te godine prema standardima koje je postavio Einthoven (*Barron 1950*).

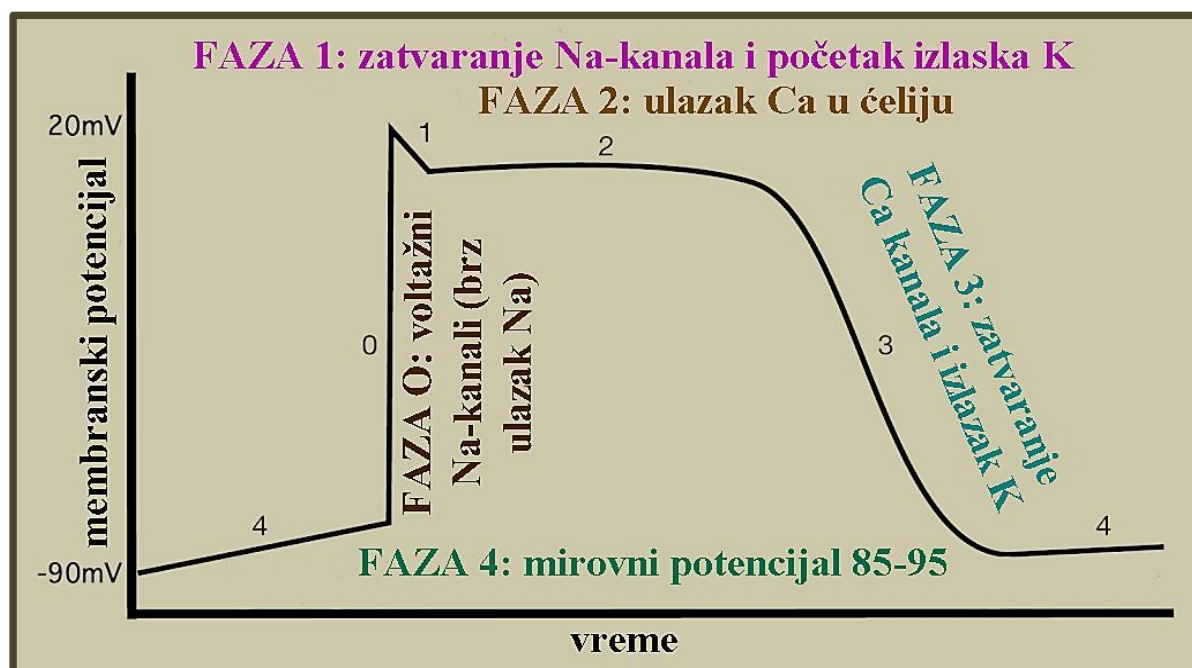
I danas standardni elektrokardiogram ima elektrode koje se postavljaju na levu i desnu ruku i levu nogu, kako je to radio i Einthoven. Današnja standardna elektrokardiografija dopunjena je sa još 6 elektroda na prednjoj strani grudnog koša. Još jedna elektroda na desnoj nozi - uzemljenje.



Slika 5. Jedan od prvih EKG uređaja.

Svaki srčani ciklus započinje električnim impulsom koj se stvara u SA čvoru (slika 1). Ovaj električni impuls predstavlja takozvanu depolarizaciju membrane. Normalno na ćelijskoj membrani srčanomišićnih ćelija, ćelija srčanog vodiča i sprovodnog sistema srca postoji takozvani mirovni potencijal, odnosno potencijalna razlika između unutrašnje i spoljašnje strane membrane. Naime, zahvaljujući specifičnom rasporedu pozitivnih i negativnih jona unutar ćelije i u ekstracelularnoj tečnosti, prosto difuziji ovih jona shodno gradijentu koncentracije i transportnim sistemima koji koristeći energiju ATP-a transportuju jone suprotno gradijentu koncentracije, uspostavlja se ravnoteža pri kojoj je unutrašnjost ćelije elektronegativna u odnosu na spoljašnjost te postoji potencijalna razlika (Nicholls 1956, Ware 1954). Ovaj mirovni potencijal iznosi između -85eV i -90eV , a održava se zahvaljujući jonskim strujama, odnosno aktivnim i pasivnim transportom jona natrijuma, kalijuma, kalcijuma u ili iz ćelije (Hille 2001). Ovaj mirovni potencijal označen je brojem 4 na slici ispod,

to je *faza 4* akcionog potencijala (slika 6) (izvor: <http://www.pacemakerplus.com>).



Slika 6. Akcioni potencijal srčanomišićne ćelije.

Slika predstavlja akcioni potencijal srčanomišićne ćelije. Električni impuls koji se kreće kroz srce i koji se registruje elektokardiogramom je ustvari upravo taj akcioni potencijal. Čine ga depolarizacija i repolarizacije srčanomišićne ćelije. Depolarizacija je na gornjoj slici označena nulom, to je *nulta faza* akcionog potencijala u kojoj u ćeliju naglo ulazi jon Na^+ . Ovo su voltažno zavisni Na kanali, otvaraju se pod dejstvom talasa depolarizacije pokrenutog u srčanom vodiču, SA čvoru i to po principu sve ili ništa. Odnosno ako akcioni potencijal iz SA čvora dostigne određenu voltažu - prag nadražaja, doći će do nagle promene membranskog potencijala koji od negativnog potencijala mirovanja postaje pozitivan, oko + 40 eV (Purves 2008). Ovo je signal da u ćeliju počne da ulazi jon Ca^{++} , što je na slici prikazano kao *faza 2* akcionog potencijala - plato. Ulazak kalcijuma omogućuje mišićnu kontrakciju

(*Sherwood 2008*). Ostaje još *faza 3* akcionog potencijala gde iz ćelije izlazi jon K^+ , vraćajući potencijal membrane na nivo mirovnog potencijala (*Kubo 2005*).

Mirovni membranski potencijal u ćelijama SA, niži od onog u srčanomišićnim ćelijama. Tačnije u fazi 4 ćelija SA čvora postoji spor pozitivan porast potencijala od kraja prethodnog akcionog potencijala do početka novog, pa mirovni potencijali iznosi približno oko -70eV (*Bern 2004*). Tako da se faza označena brojem 4 na gornjoj slici, u ćelijama SA čvora ne bi mogla prikazati horizontalnom linijom, već kao blago ushodna sve dok se ne dostigne prag podražaja i spontano ne započne novi talas depolarizacije. Ovaj fenomen se naziva spontana dijastolna depolarizacija, uslovljen je jonskim strujama drugačijim od onih u srčanomišićnoj ćeliji (*Verkerek 2007*) i odgovoran je za spontano, periodično stvaranje impulasa u ćelijama SA čvora. Ovi impulsi nastaju u proseku oko 75 puta u minuti (*Gillum 1999, Spodik 1993*) i sprovodnim sistemom srca (koji je prikazan na slici 1) prenose se na sve ostale delove srca. Zato je SA čvor označen kao pejsmejker ili srčani vodič.

Impuls nastao u SA čvoru, u zadnjem zidu desne pretkomore najpre se prenosi na muskulaturu pretkomora dovodeći do njihove kontrakcije. Ne prelazi direktno na komore već ulazi u posebnu strukturu na granici komora i pretkomora - AV čvor gde biva zadržan 10-ak ms. To je dovoljno vremena da se pretkomore kontrahuju i ubace poslednju količinu krvi u komore pred njihovu kontrakciju. Sada se impuls posebnim Hiss-Purkinjeovim sistemom ultrabrzo prenosi na komore dovodeći do njihove kontrakcije. Sledi repolarizacija komora, dok se repolarizacija pretkomora preklapa sa električki mnogo masivnijim događajem - depolarizacijom komora, te se ne može registrovati elektrokardiografski.

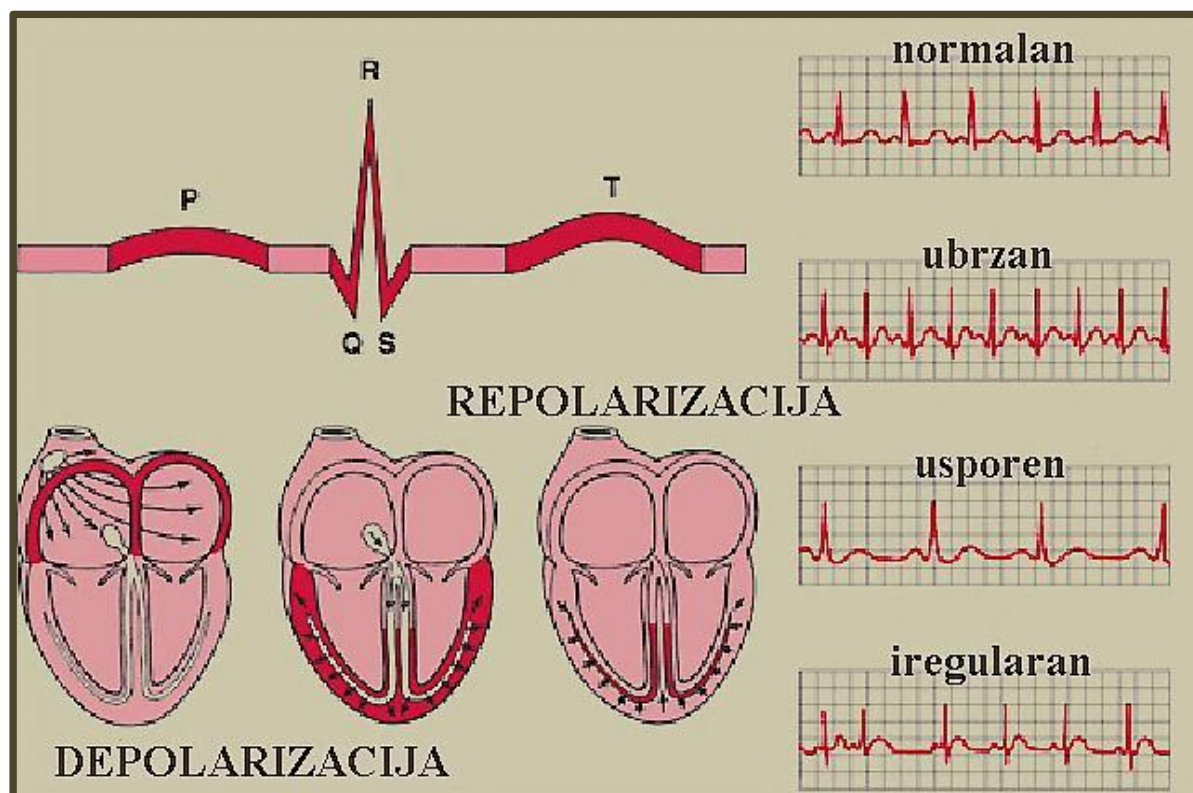
Elektrokardiogram se beleži pomoću elektroda na ekstremitetima i na predviđenim mestima na prednjoj strani grudnog koša. Signal, predstavljen talasima depolarizacije i repolarizacije registruje se pomoću elektroda koje

mogu biti pozitivne ili negativne. Elektrode čine takozvane odvode. Postoje: 1. **Prekordijalni odvodi** predstavljeni samo sa po jednom pozitivnom elektrodom na prednjoj strani grudnog koša. To su znači unipolarni odvodi. Ima ih šest i označavaju se kao V1,V2,V3,V4,V5 i V6. Elektrode se postavljaju na prednju stranu grudnog koša. 2. **Bipolarni odvodi ekstremiteta**. Prvi odvod ili I ili D1, kod kojeg se pozitivna elektroda nalazi na levoj ruci, a negativna na desnoj. Drugi odvod ili II ili D2, kod kojeg je pozitivna elektroda na levoj nozi a negativna na desnoj ruci. I treći odvod ili III ili D3, kod kojeg je pozitivna elektroda na levoj nozi a negativna na levoj ruci. 3. **Augmentovani odvodi** dobijaju se pomoću istih elektroda kao i bipolarni odvodi ekstremiteta tako što se dve elektrode prespoje otpornikom i to je jedan kraj odvoda dok je preostala treća elektroda drugi kraj. To su odvodi AVF, AVR i AVL.

Tipičan EKG zapis sadrži: 1. **Talas P** (odgovara depolarizaciji pretkomora, dok se repolarizacija ne vidi jer je maskirana električki vidljivijom depolarizacijom komora). 2. **QRS kompleks** (odgovara depolarizaciji komora i komplikovan izgled duguje činjenici da se prvo depolariše septum - s leva na desno, pa veći deo muskulature komora - u levo i na dole, pa zadnji delovi komora). 3. **Talas T** (repolarizacija komora). Razlikuju se još i PR (PQ) interval, ST segment, QT interval.

Talas T, QRS kompleks i P talas sa električnim dešavanjima u miokardu, normalnim, ubrzanim, usporenim i iregularnim srčanim ritmom prikazani su na slici 7 (izvor: <http://www.sevencountriesstudy.com>).

Svi elementi EKG-zapisa imaju odgovarajući izgled u pojedinom odvodima a segmenti i intervali imaju odgovarajuću dužinu trajanja i svi su podložni promenama u različitim patološkim i fiziološkim stanjima. Promene su nekad tipične i olakšavaju postavljanje dijagnoze.



Slika 7. EKG.

Uobičajeno, registrovani EKG-signal se beleži na traci ili prati na monitoru. Digitalni EKG omogućuje registrovanje EKG signala tokom kraćeg ili dužeg vremenskog perioda i zatim kompjutersku obradu prikupljenih signala. Rutinski ova metoda se koristi za 24-h holter EKG, gde se nakon dvadesetčetvoročasovnog registrovanja EKG signala, dobijaju podaci tipa maksimalne i minimalne frekvencije, broja i učestalosti atrijalnih ili ventrikularnih prevremenih kontrakcija ili pojave drugih abnormalnih ritmova.

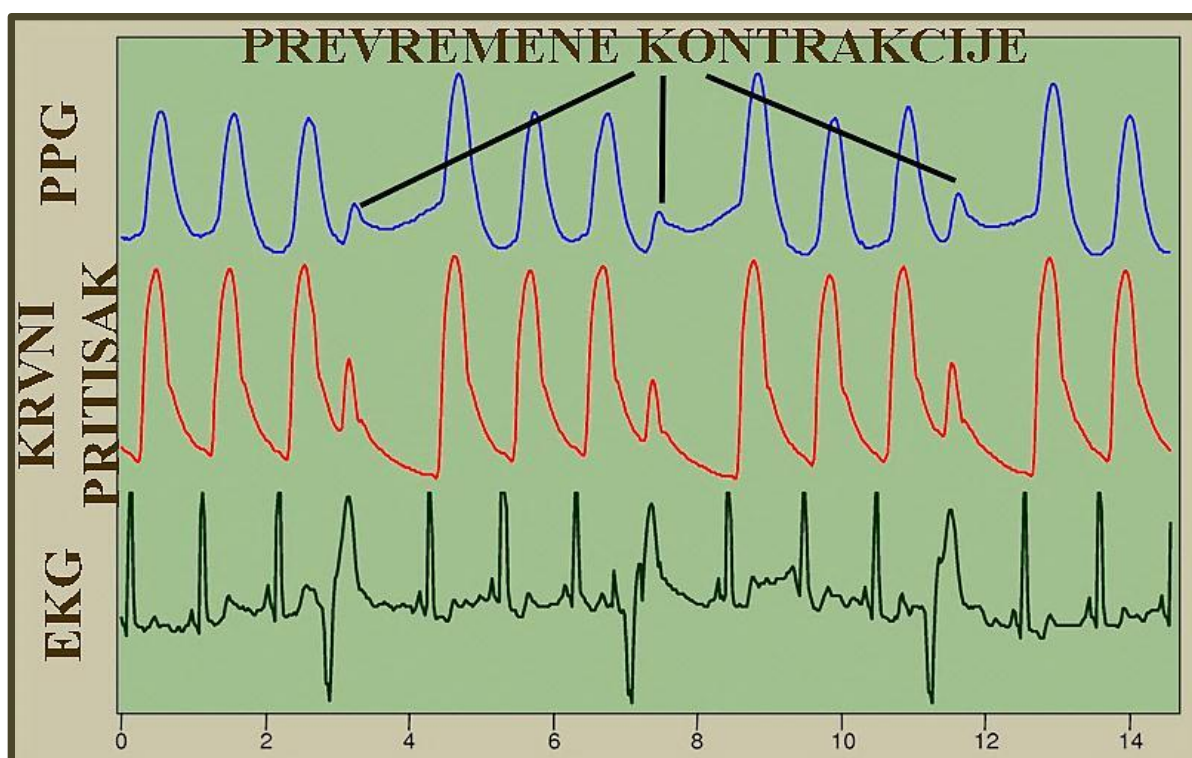
3.2. Fotopletizmografija

Pored digitalne elektrokardiografije varijabilnost srčanog ritma može biti određena i na osnovu fotopletizmografije. Pletizmograf je instrument koji meri

promene u volumenu organa ili celog tela koje obično potiču od fluktuacija u volumenu vazduha ili krvi u tim organima ili delovima tela. Fotopletizmografija najčešće koristi pulsni oksimetar (*Shelley 2001*). Pulsni oksimetar je uređaj koji se obično aplikuje na jedan prst ili ušnu školjku. Sadrži izvor svetlosti (light emitting diode - LED). Sadrži dve LED od kojih jedna emituje crvenu svetlost talasne dužine od oko 660nm a druga infracrvenu svetlost talasne dužine od 940nm. Ove dve diode nalaze se naspram fotodiode koja registruje količinu svetlosti apsorbovane u transparentnom delu tkiva jagodice prsta ili ušne školjke koji se nalazi između njih. Apsorpcija svetlosti je različita u zavisnosti od količine kiseonika u krvnim sudovima potkožnog tkiva. Oksigenisani hemoglobin (hemoglobin sa visokim procentom vezanog kiseonika) apsorbije više infracrvene svetlosti a propušta više crvene svetlosti. Deoksigenisani hemoglobin (hemoglobin sa niskim sadržajem kiseonika) propušta više infracrvene svetlosti a apsorbuje više crvene svetlosti. Fotodioda registruje količinu svetlosti koja je transmitovana (drugim rečima koja nije apsorbovana) za obe talasne dužine posebno. Signal fluktuiraju sa vremenom jer se količina arterijske krvi u krvnim sudovima potkožnog tkiva menja sa svakim otkucajem srca. Oduzimanjem minimuma transmitovane svetlosti od pika transmitovane svetlosti za obe talasne dužine, određivanjem odnosa ova dva merenja i prema osnovima Beer-Lamberovog zakona, procesor konvertuje dobijene podatke u SpO₂ - saturaciju hemoglobina kiseonikom (*Aleksander 1989, Schnapp 1990*).

Sa svakim srčanim ciklusom srce upumpava krv ka periferiji, dolazi do povećanja volumene sitnih krvnih sudova u delu kože između emitujuće dioda i fotodiode. Zbog toga registrovani signal ima fluktuirajući karakter sa pikovima koji odgovaraju svakom srčanom ciklusu. Procesor obrađuje signal i na monitoru prikazuje srčanu frekvenciju i fotopletizmogram - PPG. Na pletizmogramu je moguće registrovati recimo i preuranjene komorske kontrakcije odnosno ventrikularne ekstrasistole podjednako pouzdano kao i na

EKG-u, što se može videti na slici 8 (izvor: <https://en.wikipedia.org>) (Shelley 2001).



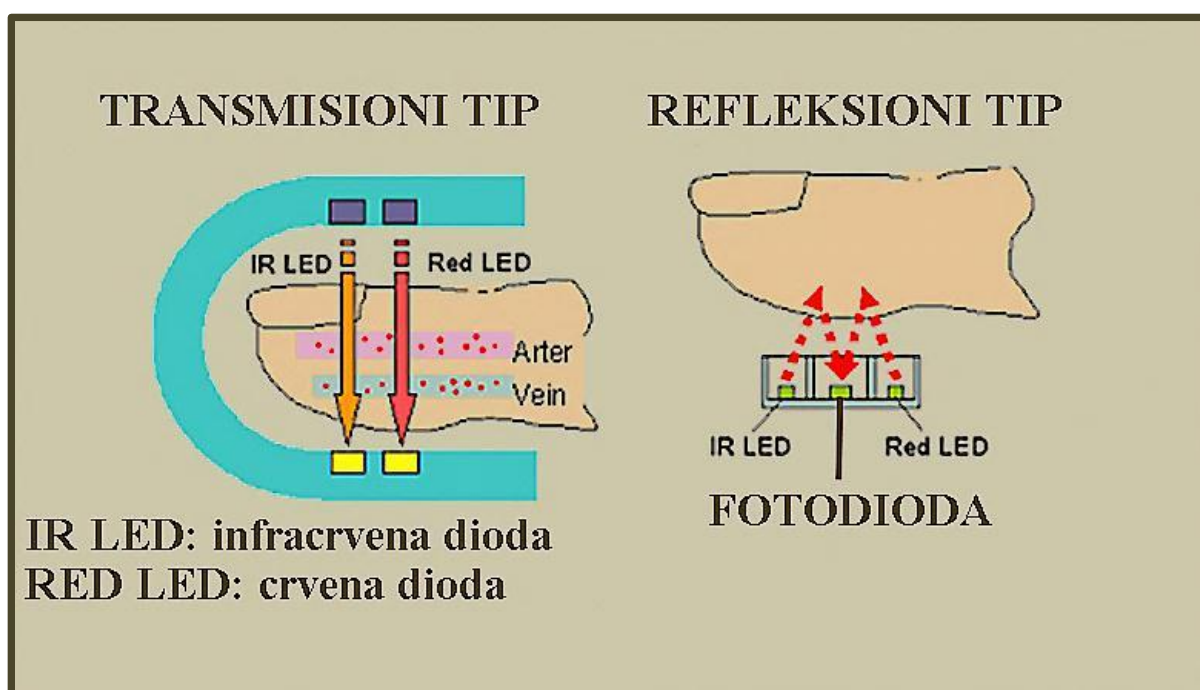
Slika 8. Fotopletizmogram, krvni pritisak i EKG.

U jednom istraživanju upoređivana je varijabilnost fotopletizmografskog signala - PPGV sa varijabilnošću srčanog ritma - HRV (dobijena digitalnom elektrokardiografijom) i zaključeno je da se PPGV može koristiti kao alternativna mera HRV-u (Sheng 2008).

3.3. Monitor srčanog ritma – pulsmetar

Današnji monitori srčanog ritma uglavnom dolaze u dve verzije. Jedni rade na istom principu kao prethodno opisani pulsni oksimetri. Koriste infracrveno svetlo da očitaju puls najčešće sa prsta. Imaju izvor infracrvenog

svetla LED (light emitting diode) i fotodiodu postavljenu naspram nje koja registruje deo svetlosti koji se ne apsorbuje u kapilarima potkožnog tkiva, kao što je prikazano levo na slici 9. Desno na slici 9 prikazana su ova dva elementa postavljena jedan pored drugog u pločici na koju se pritisne prst. Tada fotodioda registruje deo svetlosti koji se reflektuje iz potkožnog tkiva (*izvor: <http://www.japanbullet.com>*). U oba slučaja signal fluktuiira u skladu sa srčanim ciklusom i punjenjem kapilara (*Shelley 2001*).



Slika 9. Pulsmetri.

Drugi se sastoje se od pojasa koji se postavlja oko grudnog koša i na kojem je mikroprocesor koji registruje EKG signal iz kojeg određuje srčanu frekvenciju. Informaciju pomoću blutut konekcije šalje prijemniku koji je najčešće oko ručnog zgloba i funkcioniše i kao časovnik. Prijemnik može biti i mobilni telefon ili PC. U jednom istraživanju koje se ticalo korišćenja monitora srčanog ritma za detekciju mentalnog stresa upoređena je ova metoda sa elektrokardiografijom. Pokazano je da su merenja HRV-a na ova dva načina

podudaraju te da je monitoring srčanog ritma dobra alternativa EKG-u (Choi 2009).

3.4 Balistokardiografija

Balistokardiografija je metoda koja meri balističke sile srca (*National Library of Medicine 2011*). To je tehnika stvaranja grafičkog prikaza ponavljajućih pokreta ljudskog tela koji nastaju pri svakoj srčanoj kontrakciji i svakim naglim prilivom krvi iz srca u krvne sudove. Ovi pokreti mogu se registrovati neinvazivnim metodama na površini tela. Noviji radovi ukazuju da se mnogi srčani poremećaji mogu dijagnostifikovati samo posmatranjem balistokardiografskog signala - BCG (*Pinheiro 2010*). Ispitivanja su pokazala da se ovaj metod može koristiti i z procenu HRV-a (*Brüser 2011, Brüser 2012*).

3.5. Heart rate variability

Varijabilnost srčanog ritma ili HRV podrazumeva oscilacije u trajanju susednih R-R intervala na EKG-u. Prvi put se pominje 1965. kada su Hon i Lee primetili da je distress sindrom kod fetusa praćen značajnim varijacijama u trajanju susednih srčanih ciklusa odnosno R-R intervala (*Hon 1965*). Sedamdesetih godina Ewing sa saradnicima koristi kratkotrajna praćenje HRV-a u dijagnostici dijabetesne autonomne neuropatije (*Ewing 1985*). Wolf sa saradnicima 1977 pokazao je da pacijenti sa sniženim HRV-om posle

miokardnog infarkta imaju povećan mortalitet (Wolf 1978). Posle toga je preciznost HRV-a kao prediktora kardiovaskularnog mortaliteta pokazana u brojnim studijama (Kleiger 1978, Malik 1987, Bigger 1987, Bigger 1992). HRV opada nekoliko dana posle akutnog infarkta miokarda. Počinje da se oporavlja u narednim nedeljama; maksimalno ali ne i potpuno se oporavi u periodu od 6 do 12 meseci. Pacijenti kod kojih HRV ostane nizak imaju tri puta veći mortalitet (Kleiger 1978). Značajne promene HRV-a primećene su zatim i u brojnim drugim stanjima kao što su hipertenzija, srčana slabost, kardiomiopatija, stanje posle radiofrekventne ablacije, stanje posle srčanog zastoja (Guzzeti 1991; Casolo 1989, Sands 1989, Daugherty 1992, Stein 1993, Marangoni 1993, Kocovic 1993, Counihan 1993, Algra 1993). Evropsko društvo kardiologa i Severnoameričko udruženje elektrofiziologa ujedinjeni u tzv. Task Force, 1996.godine odredili su standarde za merenje, fiziološku interpretaciju i kliničku upotrebu HRV-a (Task Force 1996).

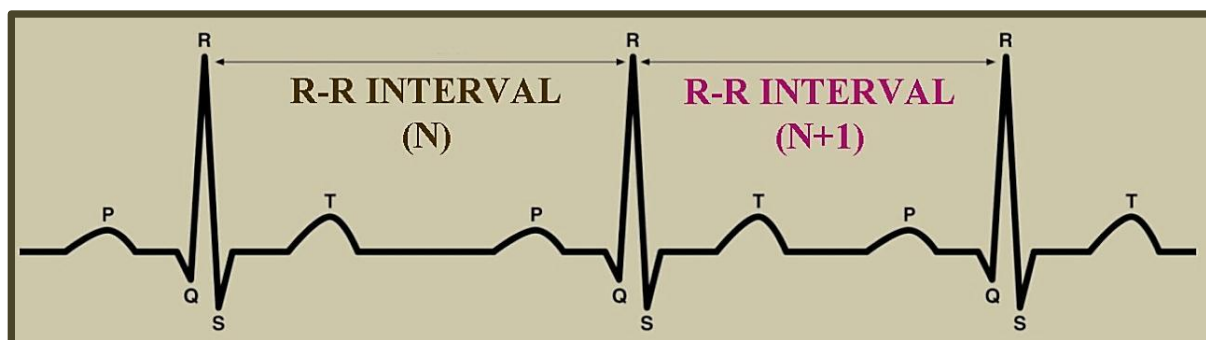
Za analizu HRV-a koriste se različite metode obrade signala. Klasifikacija metoda se može izvršiti na više načina. Prema domenu razlikujemo metode obrade u vremenskom i u frekvencijskom domenu, a prema funkciji ulaz-izlaz, linearne i nelinearne metode. Moguće su i druge podele (Malik 1998, Malik 2004).

3.1.1. LINEARNE METODE

U linearne merode analize HRV-a ubrajaju se metode vremenskog domena i metode frekvencijskog domena (Task force 1996).

3.5.1.1. Metode vremenskog domena

Prilikom određivanja *HRV-a* analiziraju se NN intervali (normal-to-normal, intervali između otkucaja iniciranih SA čvorom). NN intervali su vremenski intervali između dva sukcesivna normalna ciklusa. Posmatrano sa fiziološke strane interval trajanja srčanog ciklusa bi trebao da bude interval između dva uzastopna P-talasa, međutim iz praktičnih razloga intervalom trajanja srčanog ciklusa smatra se interval između dva R zubca susednih QRS-kompleksa (RR-interval). U praksi RR interval se poklapa sa NN intervalom jer se neregularni ciklusi izbacuju iz dobijenog tahograma. Na slici 10 prikazan je tipičan izgled EKG-a sa označenim R-R intervalom (*izvor: <http://blog.bluetooth.com>*).



Slika 10. Sukcesivni R-R intervali.

Metode vremenskog domena pripadaju grupi linearnih metoda analize srčane frekvencije. Metoda je zasnovana na registrovanju NN intervala između uzastopnih srčanih ciklusa. Parametri metode vremenskog domena se veoma lako mogu izračunati iz podataka o NN intervalima. Mogu se odrediti srednje vrednosti NN intervala (RRNN), trenutna i srednja brzina ciklusa, razlika između najdužeg i najkraćeg NN intervala, ili razlika između dnevnog i noćnog ciklusa. Metode vremenskog domena obuhvataju dve metode: statističku i geometrijsku (*Task force 1996*)

3.5.1.1.1. Statističke metode

Iz snimljenog tahograma prethodno se odbace RR intervali koji počinju ili sezavršavaju neregularnim kontrakcijama te se dobijaju tzv. NN intervali. Zatim se određuju jednostavniji parametri kao što je srednja vrednost NN intervala – **RRNN**, trenutna i srednja brzina ciklusa, razlika između najdužeg (**RRNNmax**) i najkraćeg (**RRNNmin**) NN intervala, razlika između noćnog i dnevnog ciklusa (*Task Force 1996*).

Prema Task Force-u za analizu se danas koriste dugotrajni zapisi u toku 24 h ili kratkotrajni petominutni zapisi (*Task Force 1996*). Određuju se:

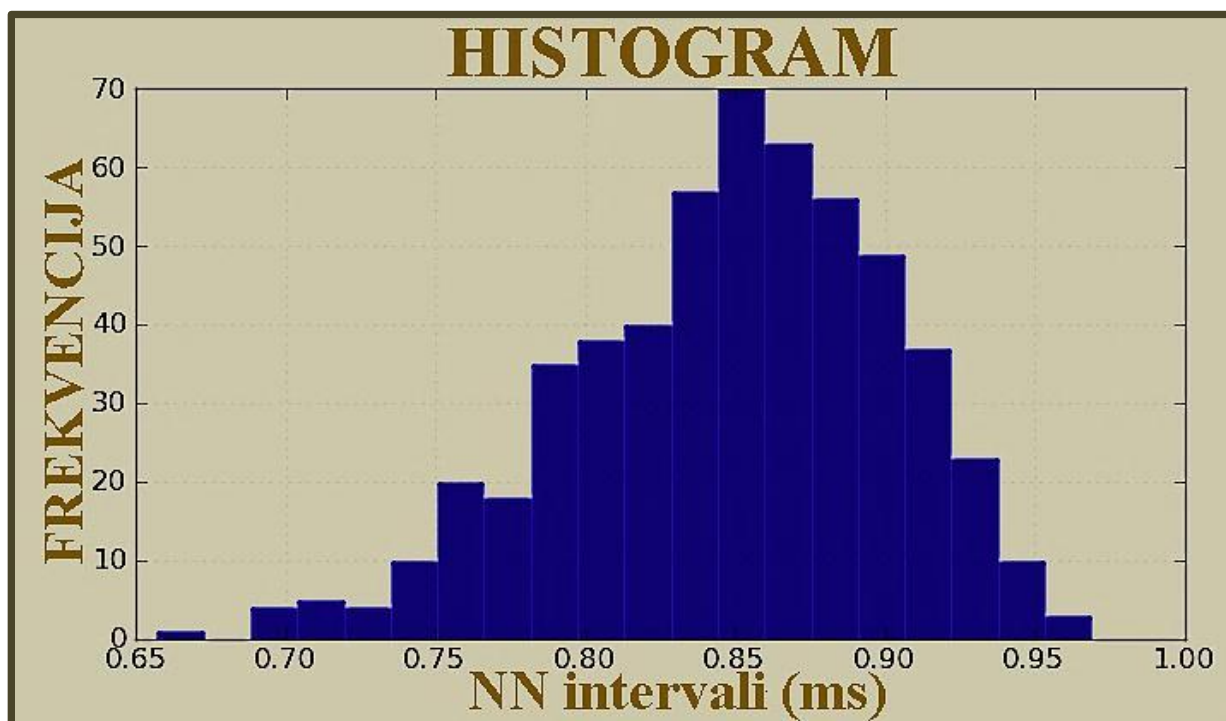
- **SDNN** - standardna devijacija NN-intervalala.
- **RMSSD** - kvadratni koren srednje vrednosti kvadrata uzastopnih NN-intervalala.
- **SDANN** - standardna devijacija trajanja svih prosečnih petominutnih NN-intervalala.

SDNN se najčešće izračunava iz 24-časovnog digitalnog EKG-zapisa. Parametar RMSSD je karakterističan za analizu kratkotrajnih elektrokardiograma. Kod analize elektrokardiograma dobijenog dugotrajnim registrovanjem postoji više načina primene statističkih metoda. Prvi način je da se dugotrajni elektrokardiogram podeli na mnoštvo kratkotrajnih segmenata (trajanja 2-5min.) i da se na svaki segment primeni matematička formula. Kada objedinimo sve dobijene rezultate možemo na njih primeniti račun za dobijanje prosečne vrednosti u cilju dobijanja parametra koji će karakterisati ceo period registrovanja. Drugi način je da za svaki segment pronađemo srednju vrednost NN intervala i zatim primenimo statističke formule na seriju uzoraka u radi dobijanja ukupne srednje vrednosti NN intervala. U praksi oba pristupa se mogu koristiti za dobijanje srednje vrednosti NN intervala, pri čemu se kod prvog pristupa kao konačna vrednost dobija $SDNN_{index}$ a kod drugog SDANN (*Task force 1996, Malik 2004*).

- **NN50** - broj sukcesivnih NN intervala koji se razlikuju za više od 50ms.
- **pNN50** - procentualni udeo NN50 u ukupnom broju NN intervala.

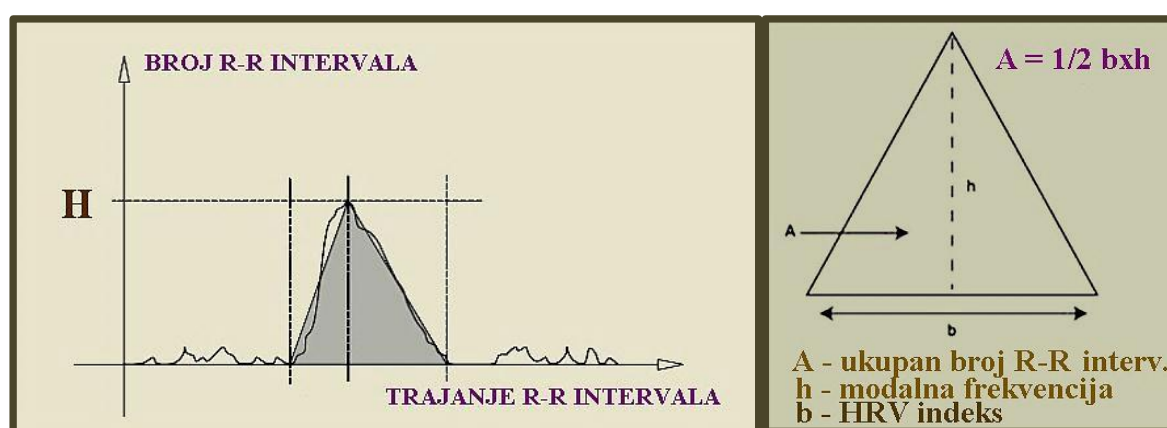
3.5.1.1.2. Geometrijske metode

Geometrijske metode koriste sekvence NN intervala za konstruisanje geometrijske forme i iz nje izvlači podatke o varijabilnosti srčane frekvencije. Većina geometrijskih metoda je zasnovana na principu uzorkovanja gustine histograma koji se formira od vrednosti trajanja NN intervala. Određuju se parametri koji opisuju signal, njegova širina i oblik (trougaoni, eksponencijalni), koji se mogu i broјčano opisati. Primer histograma prikazan je na slici 11. (izvor: <http://www.swharden.com>). Glavni nedostatak ove metode je potreba za većim brojem NN intervala da bi se konstruisala geometrijska šema. Glavna prednost je u relativnoj neosetljivosti na analitički kvalitet serije NN intervala (Malik 1993).



Slika 11. Histogram.

Najjednostavnija metoda koja se bazira na histogramu je metoda HRV triangularnog indeksa. Ideja je da se posmatrani pik na histogramu aproksimirano predstavi u obliku trougla. Širina njegove osnove je jednaka odnosu površine trougla i polovine visine. Visina trougla H se može aproksimirati kao broj RR intervala sa modalnim trajanjem (T), dok je površina (A) jednaka broju svih RR intervala koji su korišćeni za njeno konstruisanje. Prikazana je na slici 12 (Malik 2004).

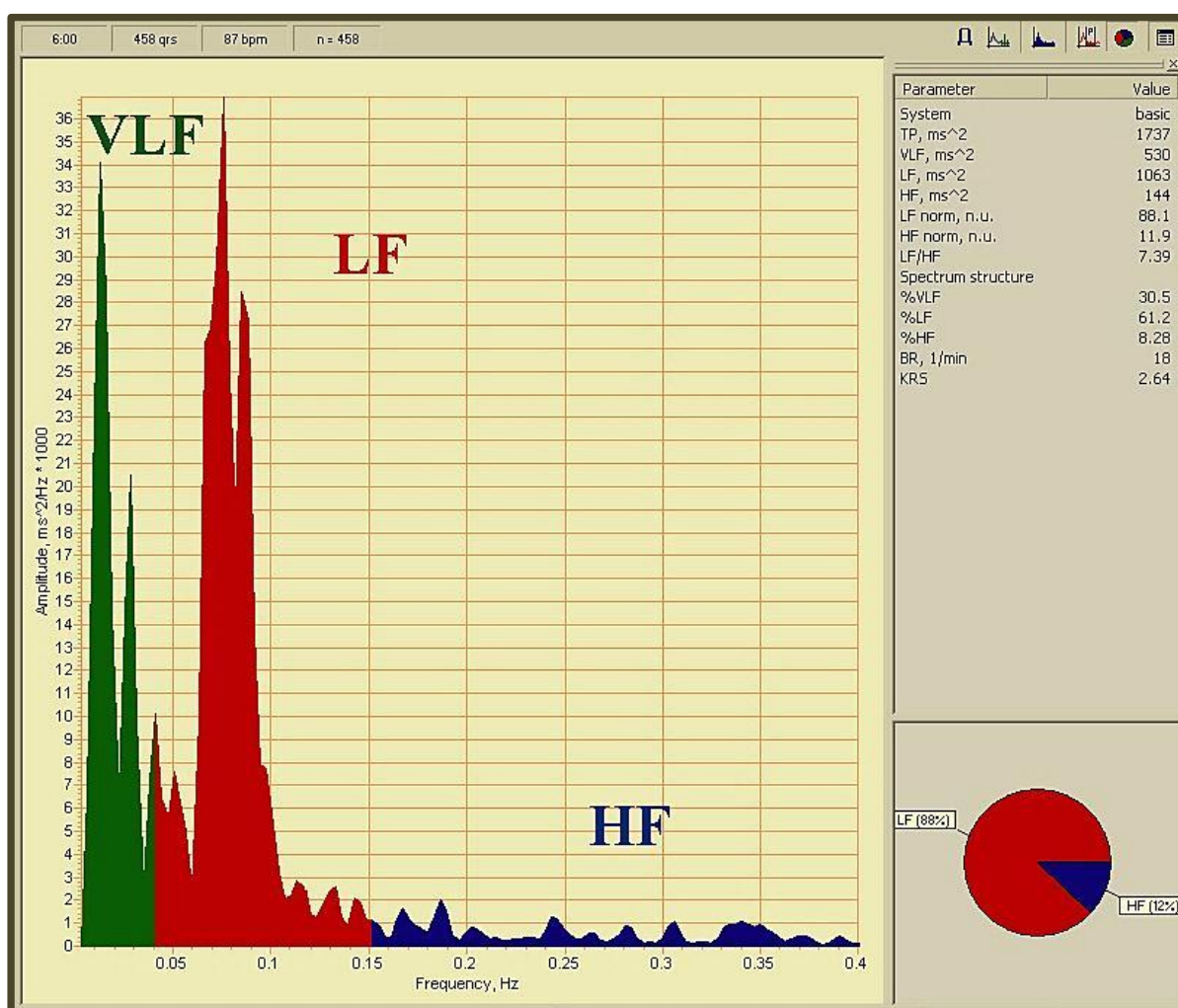


Slika 12. Geometrijska metoda analize HRV-a.

3.5.1.2. Metode analize u frekvencijskom domenu

Metode analize u frekvencijskom domenu podrazumevaju prethodno određivanje frekventnih opsega i zatim brojanje NN intervala koji se poklapaju sa određenim opsegom. Opsezi su najčešće - visoka frekvencija (High frequency **HF** od 0.15 do 0.4 Hz), niska frekvencija (Low frequency **LF** od 0.04 do 0.15 Hz) i vrlo niska frekvencija (Very low frequency **VLF** od 0.0033 do 0.04 Hz). Pored osnovnih parametara koji opisuju snagu koristi se još i odnos između komponente niske i visoke frekvencije (**LF/HF**) i totalna snaga spektra (**TP**). Prilikom analize značajni su i normirani parametri spektralnih karakteristika (**HF_n** i **LF_n**). Oni se dobijaju normiranjem u odnosu na ukupnu snagu (**TP**).

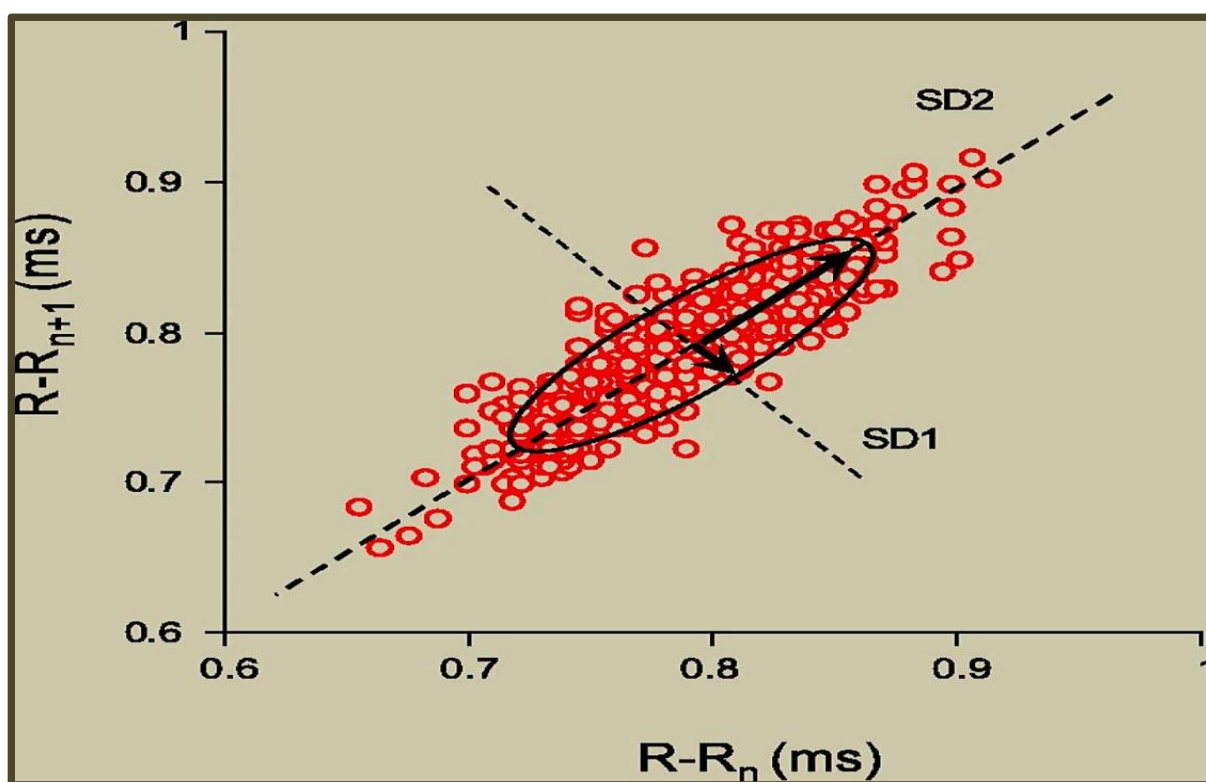
Kod kratkotrajnog snimanja EKG-a (5minuta) spektar karakterišu tri komponente - VLF, LF i HF. Spektrogram izgleda kao na slici 13. Raspodela snage i centralne frekvencije kod komponente LF i HF nije fiksna već varira u zavisnosti od varijacija impulsa u autonomnom nervnom sistemu. Kod spektralne analize možemo odrediti dejstvo komponenti autonomnog nervnog sistema (ANS). Komponenta niske frekvencije je predstavnik dejstva simpatikusa na srčani ritam, dok je komponenta HF predstavnik dejstva parasimpatikusa (Ori 1992). Odnos uticaja ova dva fiziološka parametra je prikazan na slici 13 (izvor: www.neurosoft.ru). Crveni deo grafika u obliku kruga označava dominaciju LF komponente tj. simpatikusa, dok plavi (HF) deo prikazuje uticaj parasimpatikusa.



Slika 13. Spektrogram.

3.5.2. NELINEARNE METODE

Nelinearne metode uključuju Pointkerove mape (Henri Poincaré) na kojima se svaki RR interval ucrtava u koordinatni sistem naspram narednog RR intervala (Heiki 2000). Dobija se elipsoidna formacija prikazana na slici 14. Na X osi R-R interval ($R-R_n$) a na Y osi naredni R-R interval ($R-R_{n+1}$). Identifikaciona linija je pod uglom od 45° u odnosu na X i Y osu. Standardna devijacija duž identifikacione linije prikazuje dugoročnu R-R varijabilnost (SD2). Dok standardna devijacija duž ose koja je normalna na identifikacionu liniju (SD1) predstavlja kratkoročne R-R varijacije koje su povezane sa respiracijama i vagusnim tonusom (Hnatkova 1995, Ali 2009). Kada je ritam pravilan tačkice su grupisane u blizini identifikacione linije (Ali 2009) (izvor: <http://ajpgi.physiology.org>).



Slika 14. Primer nelinearne metode analize HRV-a

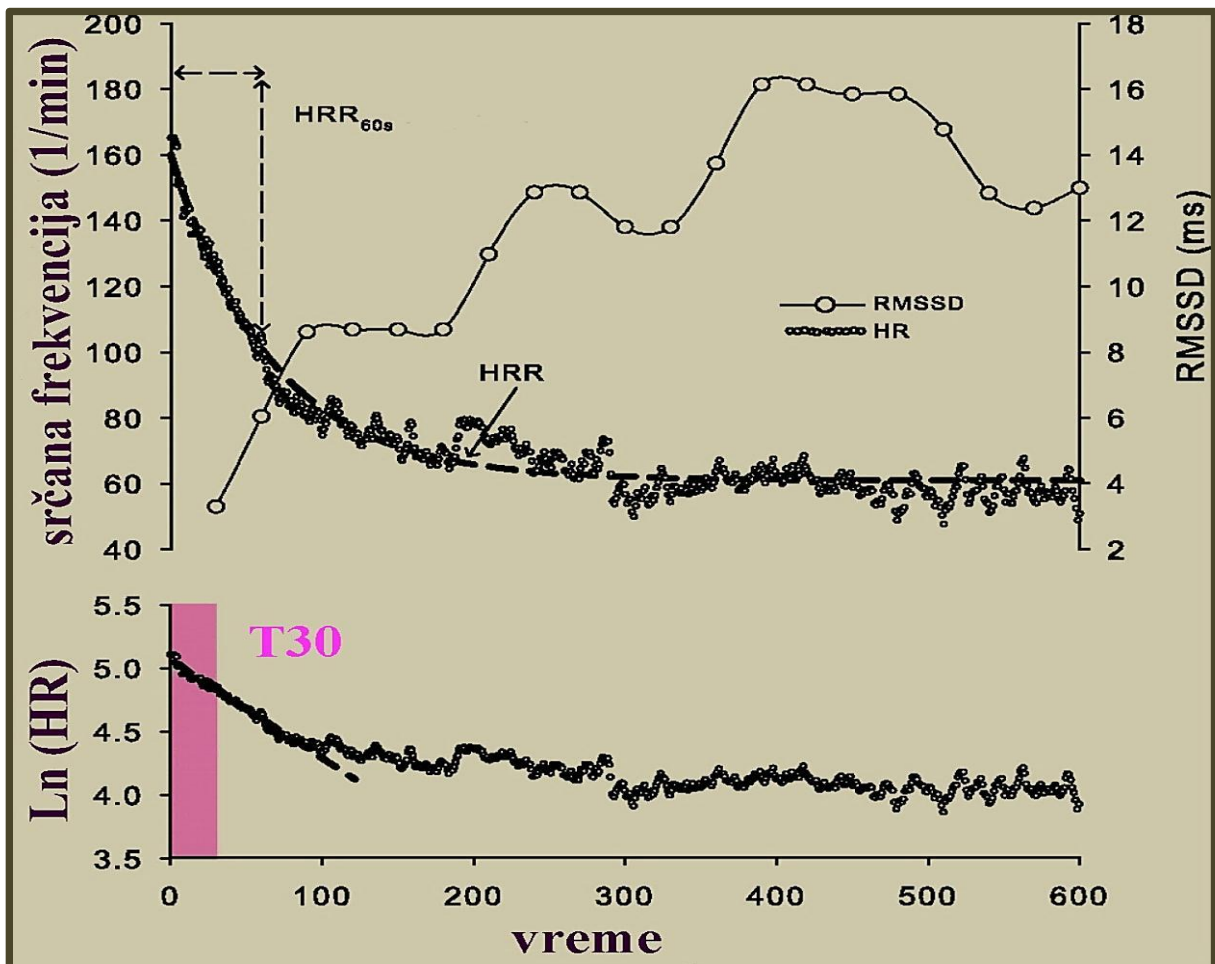
3.6. *Heart rate recovery*

Oporavak srčane frekvencije posle fizičke aktivnosti, *heart rate recovery* ili HRR je još jedan od fenomena koji se može analizirati na digitalnim EKG zapisima, načinjenim u toku i neposredno nakon kratkotrajnog fizičkog opterećenja. U pitanju je razlika srčane frekvencije na vrhuncu fizičke aktivnosti i srčane frekvencije izmerene posle perioda odmora ograničenog trajanja npr. 1 minut (Cole CR 1999). U vezi je sa reaktivacijom vagusa (parasimpatikusa) u periodu odmora. Pokazano je da je povećan tonus vagusa, koji je posebno značajan u prvim minutima posle fizičkog napora (Arai Y 1989, Imai K 1994), u vezi sa smanjenim kardiovaskularnim rizikom kako kod zdravih tako i kod osoba sa kardiovaskularnim bolestima (Tsui H 1994, La Rovere MT 1998).
Određuju se:

- Apsolutna razlike između vrednosti srčane frekvencije odmah po završetku opterećenja i frekvencije registrovane nakon 60 sekundi oporavka - **HRR₆₀**.
- Vremenska konstanta eksponencijalne jednačine dobijene filtrovanjem HRR krivi registrovanih u toku petominutnog oporavka. Odnosno vremenska konstanta opadanja srčane frekvencije u toku petominutnog oporavka - **T** (Pierpont 2000, Pierpont 2004, Bucheit 2006).

- Vremenska konstanta kratkoročnog opadanja srčane frekvencije u prvih 30 sekundi oporavka - T_{30} . Prirodni logaritam srčanih otkucaja u toku početnog naglog opadanja srčane frekvencije u prvih 30 sekundi oporavka je stavljan naspram proteklog vremena oporavka i primenjena je linearna regresiona tehnika. Vremenska konstanta T_{30} je determinisana kao negativan recipročni nagib na regresionoj liniji (Inbar 1996, Barak 2014).

Na slici 15, u donjem delu, prikazana je vremenska konstanta kratkoročnog opadanja srčane frekvencije u prvih 30 sekundi - T_{30} (izvor: <http://ajpheart.physiology.org>).



Slika 15. Oporavak srčane frekvencije.

U gornjem delu slike 15 vidi se apsolutna razlika između srčane frekvencije odmah po završetku opterećenja i srčane frekvencije posle 60 sekundi oporavka **HRR₆₀**. U toku oporavka mogu se odrediti i parametri HRV-a, kao što je RMSSD u prvih 30 sekundi oporavka kao mera neposredne parasimpatičke reaktivacija (*Buchheit 2007*).

CILJEVI

Prilikom kreiranja ove studije postavljeni su sledeći ciljevi:

- Utvrditi polne razlike u vegetativnoj regulaciji srčane frekvencije pomoću parametara HRV-a.
- Utvrditi polnu zavisnost parasimpatičke reaktivacije pomoću modela HRR-a.
- Napraviti matematičke modele oporavka srčane frekvencije
- Utvrditi razlike u regulaciji srčane frekvencije u različitim fazama menstrualnog ciklusa.
- Utvrditi zavisnost parasimpatičke reaktivacije od faze menstrualnog ciklusa.

HIPOTEZE

Kreiranje ove studije bilo je vođeno sledećim pretpostavkama:

- Postoji razlika među polovima u mehanizmima vegetativne regulacije srčane frekvencije.
- Postoji razlika u mehanizmima vegetativnim regulacije srčane frekvencije kod žena u različitim fazama menstrualnog ciklusa.
- Pomenute razlike u mehanizmima vegetativne regulacije srčane frekvencije manifestovaće se i u fazi oporavka srčane frekvencije posle supramaksimalnog opterećenja i moguće ih je uočiti na matematičkim modelima dinamike oporavka srčane frekvencije posle submaksimalnog opterećenja.
- Postoji polna zavisnost parasimpatičke reaktivacije koja može biti potvrđena pomoću modela HRR-a.
- Parasimpatička reaktivacija zavisi od faze menstrualnog ciklusa.

METODOLOGIJA

1. ISPITANICI

Ispitivanje je obuhvatilo 90 ispitanika, 45 osoba muškog pola i 45 osoba ženskog pola - studenata Univerziteta u Novom Sadu.

Pri izboru ispitanika poštovani su sledeći kriterijumi za uključivanje u ispitivanje: 1. Osobe muškog i ženskog pola, uzrasta od 18 do 28 godina. 2. Nepostojanje verifikovanih oboljenja kardiovaskularnog i neuromuskularnog sistema i distonije neurovegetativnog sistema. 3. Da nisu pod medikamentnom terapijom koja može imati uticaja na rad i regulatorne mehanizme kardiovaskularnog sistema. 4. Nisu se u poslednjih 6 meseci aktivno i intenzivno bavili sportom (više od 3 puta nedeljno, duže od 1 sat). 5. Za grupu ispitanica - regularan menstrualni ciklus (26 do 30 dana), odsustvo verifikovanih hormonskih poremećaja ili korišćenja oralnih kontraceptiva. Kod određivanja poslednjeg kriterijuma - regularnost menstrualnog ciklusa, uzete su u obzir brojne studije od kojih jedna prosečno trajanje menstrualnog ciklusa procenjuju na 28,1 dan sa standardnom devijacijom - SD 3,95 (*Chiazze 1968*).

Poštovani su sledeći kriterijumi za neuključivanje u ispitivanje: 1. Osobe mlađe od 18 i starije od 28 godina. 2. Prisustvo oboljenja kardiovaskularnog i neuromuskularnog sistema ili disitonija neurovegetativnog sistema. 3. Konzumacija medikamenata koji imaju uticaja na regulatorne mehanizme

kardiovaskularnog i neurovegetativnog sistema. 4. Verifikovani hormonski poremećaji, oralna kontraceptivna terapija, iregularnost (nepredvidljivost) menstrualnih ciklusa. Variranje menstrualnih ciklusa sa povremenim pojavama menstruacije u periodu kraćem od 26 ili dužem od 30 dana.

Kriterijumi za isključivanje iz ispitivanja: 1. Povreda u toku ispitivanja. 2. Fizičke smetnje. 3. Izostanak saradnje u toku ispitivanja i nepridržavanje datim uputstvima.

U prvoj fazi rada sa ispitanicima izmereni su osnovni antropometrijski parametri (telesna masa-TM, telesna visina-TV), te određen BMI. Svakom ispitaniku je otvorili karton ispitivanja koji pored pomenutih antropometrijskih parametara sadrži i podatke o fizičkoj spremi ispitanika (procenjenih pomoću ankete o prosečnoj jedenonedeljnoj fizičkoj aktivnosti - International Physical Activity Questionnaire IPAQ).

2. EKSPERIMENTALNI MODEL

Testiranja su sprovedena u Laboratoriji za funkcionalnu dijagnostiku Zavoda za fiziologiju Medicinskog fakulteta u Novom Sadu u periodu od 10 do 12 časova. Temperatura ambijenta iznosila je između 22 i 24°C. Ispitanicima je napomenuto da uredno doručkuju dva sata pre ispitivanja i da ne konzumiraju kafu, čaj ili neka druga psihostimulativna sredstva. Takođe im je naloženo da dan uoči testiranja ne učestvuju u nekim zahtevnijim fizičkim aktivnostima.

Eksperimentalni model je osmišljen tako da se ispituju razlike u regulatornim mehanizama kardiovaskularnih parametara u muškoj i ženskoj populaciji, kao i kod žena u različitim fazama menstrualnog ciklusa. Za

prikupljanje podataka korišćen je pulsmetar (Polar, Finska). Ispitivanje je sprovedeno u mirovanju, kao i u periodu oporavka posle kratkotrajnog fizičkog opterećenja poznatog intenziteta.

U prvom modulu snimanje je obavljano u miru, u sedećem položaju na samom ergo-biciklu, stopala na platformi ispred pedala, noge u fleksiji u kolenom zglobu 90°, ruke na natkolenicama; udobno i opušteno. U drugom modulu registrovanje srčane frekvencije je vezano za fizički napor i oporavak. Primenjeno je maksimalno opterećenje utrajanju od 30 sekundi (supramaksimalno opterećenje) - Wingate protokol, kojim se kod dobro motivisanih ispitanika postiže i do 95% maksimalne srčane frekvencije (Popadić 2009), 1 minut pedaliranja bez opterećenja i 4 minuta oporavka u položaju kao u prvom modulu.

Merenje je u grupi muskaraca bilo jednokratno, dok su za grupu žena isti moduli snimanja primenjeni u tri navrata: 1. U fazi menstrualnog krvarenja, rana folikularna faza - najniži nivoi estrogena i progesterona 2. Kasna folikularna faza - pik estrogena. 3. Srednja lutealna faza - pik progesterona i drugi pik estrogena. Za određivanje dana kojima je vršeno merenje korišćeno je brojanje dana unapred od prvog dana menstrualnog ciklusa, a dani treći, jedanaesti i dvadesetprvi su na aritmetičkoj sredini pomenutih faza, prikazanih i u tabeli 1. Kao kontrola korišćeno je brojanje dana od prvog dana narednog menstrualnog ciklusa, obzirom da je kao što je pomenuto druga faza - lutealna, vremenski mnogo konzistentnija i preciznija (Coll 2008, Harlov 1995). Termin ovulacije se mnogo tačnije određuje kada se od prvog dana naredne menstruacije oduzme 14 dana. U studiji prema kojoj su određeni dani za snimanje, pik luteinizirajućeg hormona - LH, odnosno 14-ti dan menstrualnog ciklusa označen je kao 0, a ostale faze su po danima: rana folikularna od -15 do - 6, kasna folikularna od - 5

do - 1, rana lutealna +1 do +4, srednja lutealna +5 do +9 i kasna lutealna od +10 do +14. Ova studija za svaku od faza daje maksimalne i minimalne vrednosti polnih hormona, srednje vrednosti i SD (*Reto 2006*).

3. PROMENLJIVOST SRČANE FREKVENCije

Nakon odmora od 10 minuta kontinuirano smo registrovali puls u mirovanju, tokom opterećenja i u odmoru - pomoću pulsmetra. Za semplovanje je određen opseg od 1000 Hz i zapisi su preko infrared interfejsa preneti u personalni računar, gde su sačuvani za dalju analizu. Svi R-R intervali su prvo vizuelno analizirani radi isključivanja nepoželjnih ektopičnih otkucaja, koji su brisani i automatski zamenjeni interpoliranim vrednostima R-R intervala (*Nunan 2009*).

Vremenski i frekvencijski parametri su analizirani off-line. U mirovanju analiziran je segment u trajanju od 5 minuta, neposredno pre početka opterećenja. U oporavku HRV analiziran je poslednji trominutni segment petominutnog oporavka .

Određeni su sledeći parametri vremenskog domena: srednja vrednost NN intervala - **RRNN**, standardna devijacija NN intervala - **SDNN**, kvadratni koren iz srednje vrednosti kvadrata sukcesivnih NN intervala - **RMSSD**, broj sucesivnih NN intervala koji se razlikuju za više od 50ms - **NN₅₀** i procentualni udeo NN50 u ukupnom broju NN intervala - **pNN₅₀**.

Od parametara frekvencijskog domena, nakon brze Furijeove transformacije analizirani su sledeći parametri: snaga spektra niske frekvencije

(**LF**; 0,04-0,15Hz) i snaga spektra visoke frekvencije (**HF**; 0,15-0,40Hz). Validnost i reproducibilnost vremenskih i frekvencijskih domena iz kratkotrajnih EKG snimaka potvrdili su mnogi radovi (*Carrasco 2003, Sandercock 2004, Nunan 2009*).

4. OPORAVAK SRČANE FREKVENCIJE

Oporavak srčane frekvencije u toku petominutnog perioda nakon submaksimalnog opterećenja na bicikl ergometru procenjivan je pomoću sledećih metoda:

- Određivanje apsolutne razlike između vrednosti srčane frekvencije odmah po završetku opterećenja i frekvencije registrovane nakon 60 sekundi oporavka - **HRR₆₀**.
- Određivanjem vremenske konstante kratkoročnog opadanja srčane frekvencije u prvih 30 sekundi oporavka - **T₃₀**.
- Određivanjem vremenske konstante eksponencijalne jednačine dobijene filtriranjem HRR krivi registrovanih u toku petominutnog oporavka. Odnosno vremenske konstante opadanja srčane frekvencije u toku petominutnog oporavka - **T** (*Pierpont 2000, Pierpont 2004, Bucheit 2006*).

5. STATISTIČKA OBRADA

Mere oporavka srčane frekvencije i varijabilnosti srčanog ritma upoređivane su unutar grupe žena za sva tri ranije određena perioda menstrualnog ciklusa. Takođe su podaci dobijene u ova tri merenja upoređivani sa rezultatima u grupi muškaraca. Distribuciju varijabli testirana je Lillieforsovim testom normalnosti.

Sve statističke analize uradili bi uz pomoć softverskog paketa Statistica 8.0 (Statistica, StatSoft, Tulsa USA) i paketa MatLab 6 softvera (The MathWorks Inc., Natick, MA, USA). Nivo statističke značajnosti postavljen je na $p < 0.05$.

REZULTATI

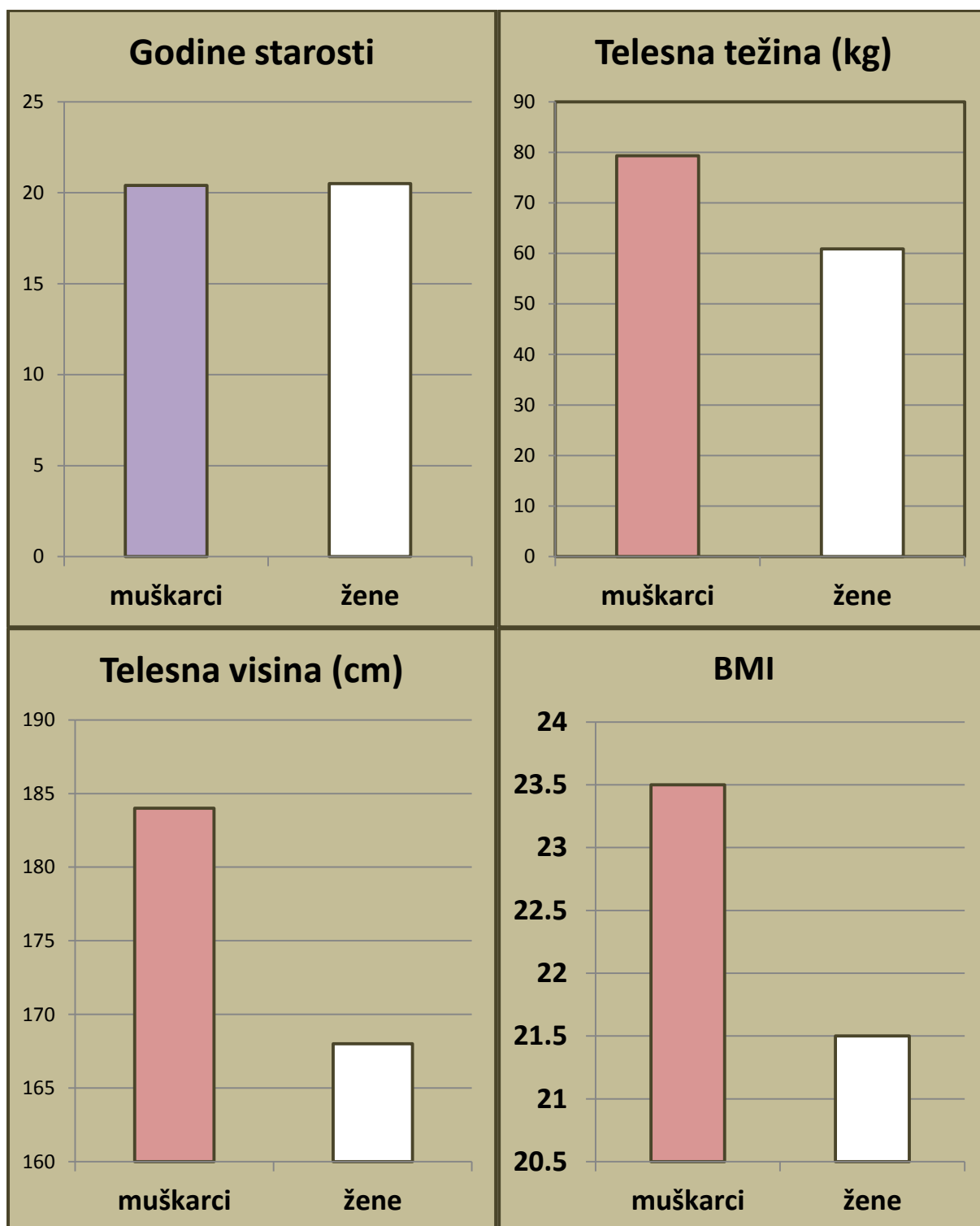
1. ISPITANICI

Ispitivanje je obuhvatilo 90 ispitanika; 45 osoba muškog pola (starosti 20.4 ± 0.7 godina) i 45 osoba ženskog pola (starosti 20.5 ± 0.6 godina) - studenata Univerziteta u Novom Sadu. Ispitanici oba pola bili su približno iste starosne dobi što je prikazano u tabeli 2.

Tabela 2. Antropometrijski podaci ispitanika.

	godine starosti	telesna visina (cm)	telesna masa (kg)	BMI
muškarci	20.4 ± 0.7	184 ± 5.00 cm	79.38 ± 9.42 kg	23.53 ± 2.83
žene	20.5 ± 0.6	168 ± 5.25 cm	60.96 ± 6.93 kg	21.57 ± 2.23

Prosečna telesna visina i masa muškaraca bile su veće u odnosu na žene (184 ± 5 cm, 168 ± 5 cm), (79.38 ± 9.42 kg, 60.96 ± 6.93 kg); kao i indeks telesne mase - BMI (23.53 ± 2.83 , 21.57 ± 2.23). Podaci su prikazani i na grafikonu 1.



Grafikon 1. Antropometrijski podaci ispitanika.

2. PIK SNAGE NA WINGATE TESTU

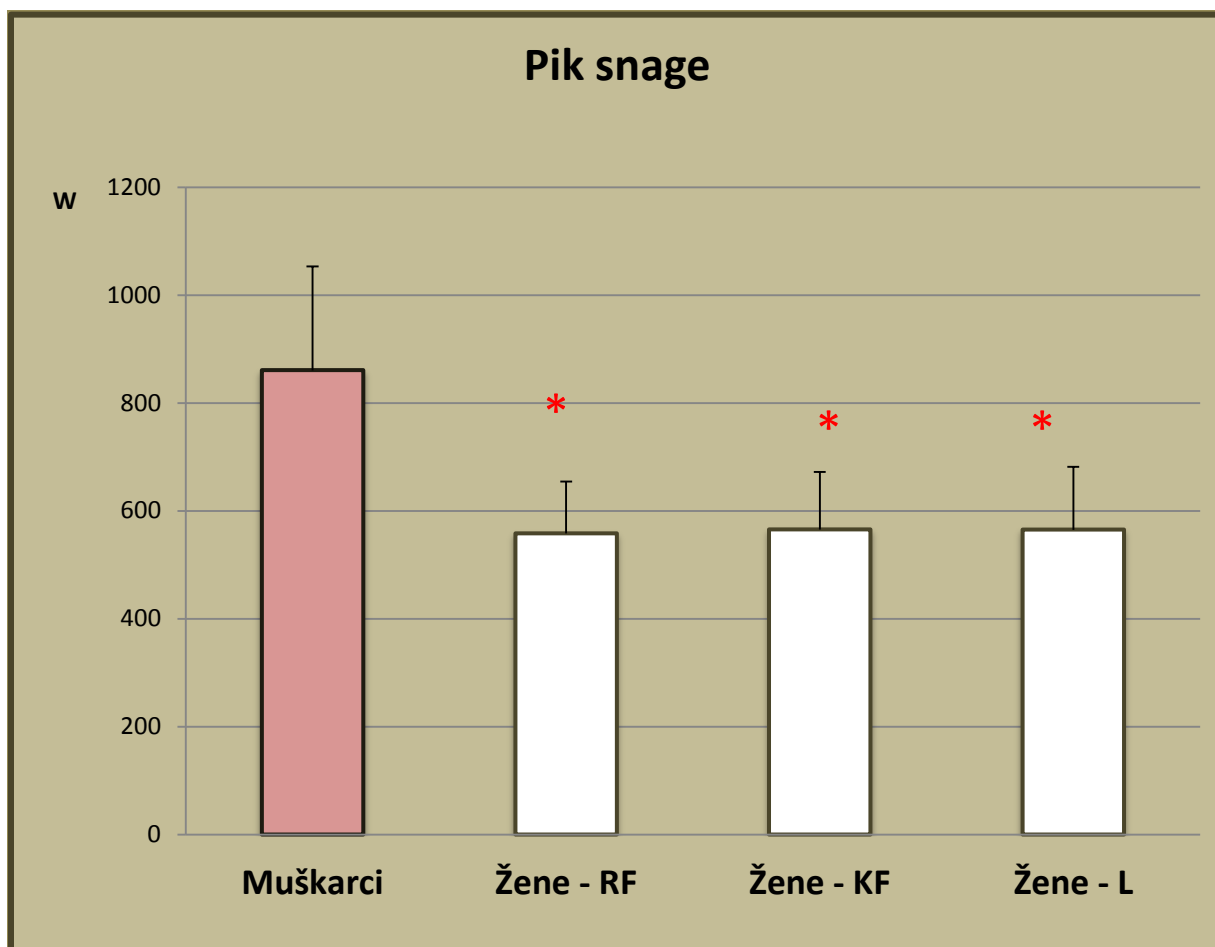
Posle perioda mirovanja od 10 minuta u sedećem položaju na ergo biciklu u iz kojeg su dobijeni parametri varijabilnosti srčane frekvenije u miru od ispitanika je traženo da ulože maksimalni napor u trajanju od trideset sekundi - Wingate protokol. Pored praćenja srčane frkvencije registrovani su pik snage kao i prosečna snaga u toku testa.

Ustanovljena je značajna razlika u srednjim vrednostima pika snage poređenjem rezultata dobijenih kod muškog pola sa rezultatima kod ženskog pola u ranoj folikularnoj fazi ($860.81 \pm 192.56W$, $558.23 \pm 96.37W$; $p=0.0000117$), u kasnoj folikularnoj fazi ($860.81 \pm 192.56W$, $565.57 \pm 107.01W$; $p=0.000016$) i u lutealnoj fazi ($860.81 \pm 192.56W$, $565.25 \pm 116.60W$; $p=0.0000157$) (Tabela 3).

Tabela 3. Pik snage na Wingate testu.

	muškarci	rana folikularna faza (RF)	kasna folikularna faza (KF)	lutealna faza (LF)
pik snage	$860.81 \pm 192.56W$	$558.23 \pm 96.37W$	$565.25 \pm 116.60W$	$565.25 \pm 116.60W$

Ovaj parameter smo prikazali i grafički na grafikonu 2.



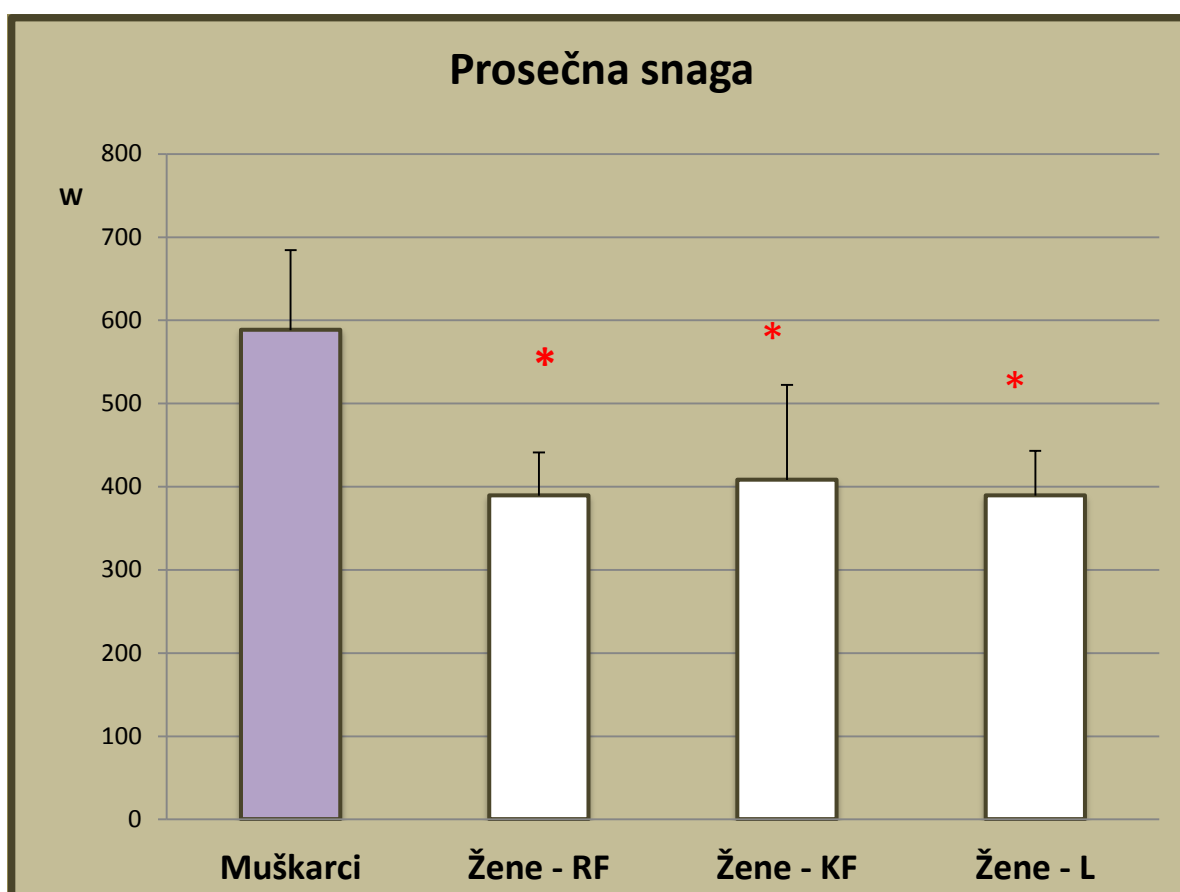
Grafikon 2. Pik snage na Wingate testu kod muškaraca i žena u različitim fazama ciklusa (RF – rana folikularna faza, KF – kasna folikularna faza, L – lutealna faza, * $p < 0.05$)

Značajna razlika postojala je i u srednjim vrednostima prosečne snage poređenjem rezultata dobijenih kod muškog pola i kod ženskog pola u ranoj folikularnoj fazi ($588.38 \pm 96.04W$, $389.18 \pm 51.94W$; $p = 0.000000213$), u kasnoj folikularnoj fazi ($588.38 \pm 96.04W$, $408.09 \pm 114.52W$; $p = 0.00000871$) i u lutealnoj fazi ($588.38 \pm 96.04W$, 389.13 ± 53.99 ; $p = 0.000000209$) (tabela 4).

Tabela 4. Prosek snage na Wingate testu.

	muškarci	rana folikularna faza (RF)	kasna folikularna faza (KF)	lutealna faza (LF)
prosek snage	588.38± 96.04W	389.18± 51.94W	408.09± 114.52W	389.13± 53.99

Ovaj parameter prikazali smo i grafički na grafikonu 3.



Grafikon 3. Prosečna snaga na Wingate testu kod muškaraca i žena u različitim fazama ciklusa (RF – rana folikularna faza, KF – kasna folikularna faza, L – lutealna faza, * $p < 0.05$).

3. VARIJABILNOST SRČANOG RITMA - HRV

U prvom modulu snimanje je obavljano u miru, u sedećem položaju na ergo-biciklu. Registrovani parametri prikazani su na tabeli 5.

Tabela 5. Parametri HRV-a u mirovanju.

<i>HRV parametri u miru</i>	HRmir	RMSSD	LF	lnLF	HF	lnHF
Muškarci - prosek	89.63	27.25	2052.25	7.49	642.69	6.32
SD	10.87	8.27	1379.21	0.51	355.34	0.58
Rana folikularna faza - prosek	89.50	29.25	1069.99	6.62	422.81	5.73
SD	11.58	15.82	1009.54	0.85	417.07	0.83
Kasna folikularna faza - prosek	86.78	31.87	942.91	6.61	581.99	5.93
SD	13.56	14.92	646.16	0.75	487.66	1.10
Lutealna faza - prosek	89.79	28.66	871.34	6.47	416.21	5.67
SD	13.40	12.92	777.35	0.82	396.53	0.89

Srednje vrednosti srčane frekvencije u miru (HR_{mir}) nisu se značajno razlikovale upoređivanjem muškaraca i žena u svim fazama ciklusa kao ni upoređivanjem žena međusobno u različitim fazama ciklusa (tabela 5).

Upoređivani su sledeći parametri variabilnosti srčanog ritma: **RMSSD**, **LF**, **HF**, **lnLF** i **lnHF** (tabela 5). Njihovim upoređivanjem u dve grupe ispitanika dobijeni su sledeći rezultati:

- Poređenjem vrednosti parametara HRV-a u miru kod muškaraca i žena u sve tri faze ciklusa **RMSSD** nije pokazala značajne razlike u vrednostima: rana folikularna faza (27.25 ± 8.27 , 29.25 ± 15.82 , $p > 0.05$); kasna folikularna faza (27.25 ± 8.27 , 31.87 ± 14.92 , $p > 0.05$), lutealna faza (27.25 ± 8.27 , 28.66 ± 12.92 , $p > 0.05$) (tabela 6, 7 i 8).
- Vrednosti **lnLF** bile su značajno veće kod muškog pola u odnosu na žene u sve tri faze menstrualnog ciklusa: rana folikularna (7.49 ± 0.51 , 6.62 ± 0.85 , $p = 0.000376$), kasna folikularna (7.49 ± 0.51 , 6.61 ± 0.75 , $p = 0.000248$) i lutealna (7.49 ± 0.51 , 6.47 ± 0.82 , $p = 0.0000232$) (tabele 6, 7 i 8).
- Vrednosti **lnHF** su se pokazale značajno veće vrednosti kod muškaraca u poređenju sa ženama u ranoj folikularnoj (6.32 ± 0.58 , 5.73 ± 0.83 , $p = 0.019372$) i lutealnoj fazi ciklusa (6.32 ± 0.58 , 5.67 ± 0.89 , $p = 0.00193$) ali ne i u kasnoj folikularnoj fazi (6.32 ± 0.58 , 5.93 ± 1.10 , $p > 0.05$) (tabela 6, 7 i 8).

Tabela 6. Parametri varijabilnosti srčane frekvencije kod muškaraca i žena u **ranog folikularnoj fazi** menstrualnog ciklusa.

	Muškarci	Žene u ranog folikularnoj fazi	P vrednost
RMSSD	27.25±8.27	29.25±15.82	p>0.05
lnLF	7.49±0.51	6.62±0.85	p=0.000376
lnHF	6.32±0.58	5.73±0.83	p=0.019372

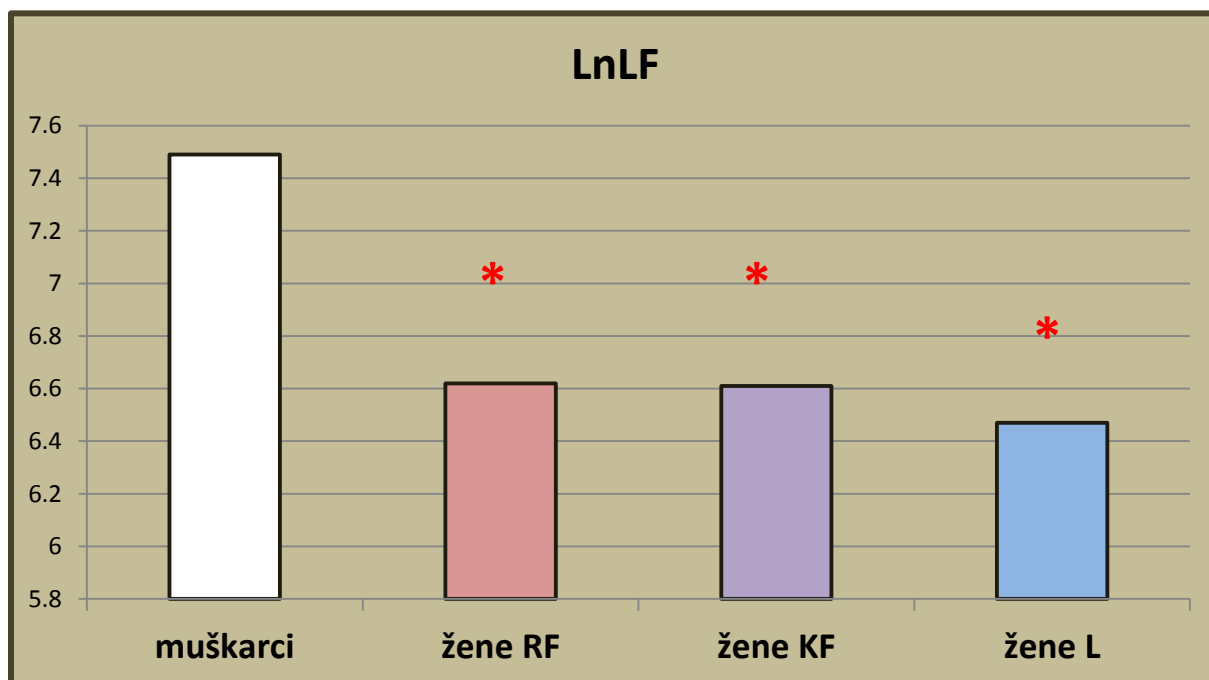
Tabela 7. Parametri varijabilnosti srčane frekvencije kod muškaraca i žena u **kasnoj folikularnoj fazi** menstrualnog ciklusa.

	Muškarci	Žene u kasnoj folikularnoj fazi	P vrednost
RMSSD	27.25±8.27	31.87±14.92	p>0.05
lnLF	7.49±0.51	6.61±0.75	p=0.000248
lnHF	6.32±0.58	5.93±1.10	p>0.05

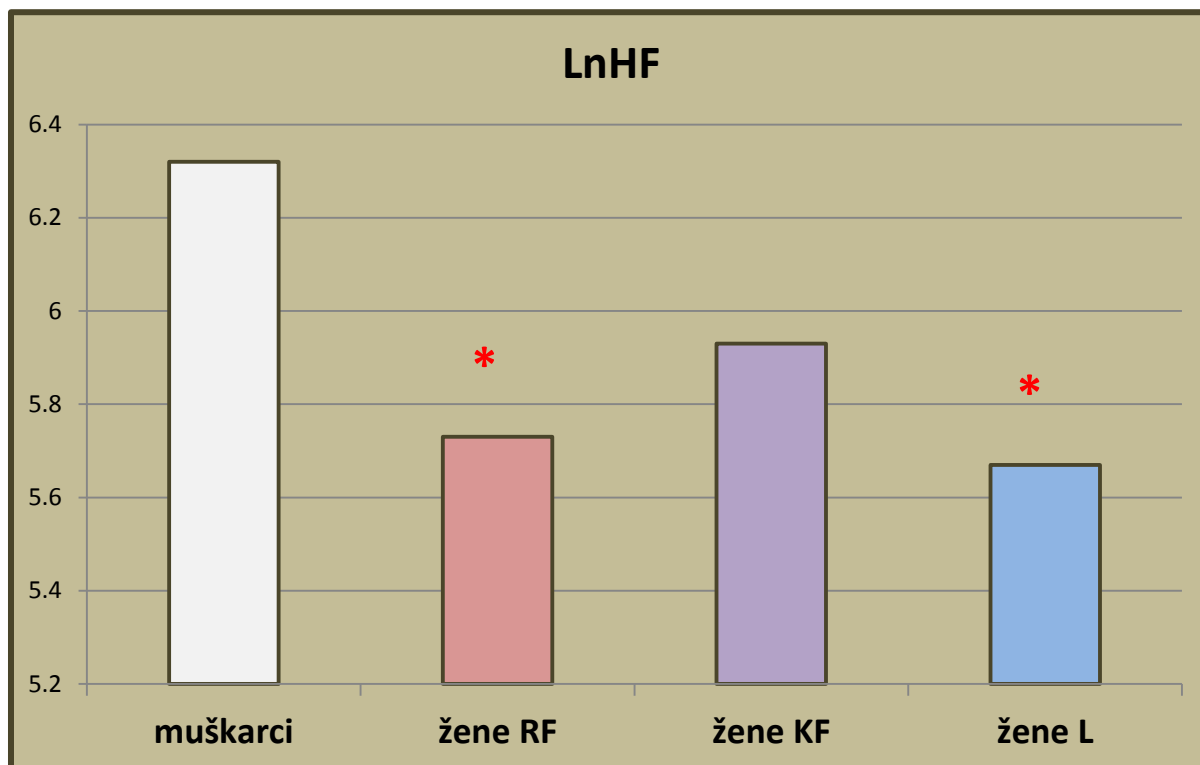
Tabela 8. Parametri varijabilnosti srčane frekvencije kod muškaraca i žena u lutealnoj fazi menstrualnog ciklusa .

	Muškarci	Žene u lutealnoj fazi	P vrednost
RMSSD	27.25±8.27	28.66±12.92	p>0.05
lnLF	7.49±0.51	6.47±0.82	p=0.0000232
lnHF	6.32±0.58	5.67±0.89	p=0.00193

Svi rezultati prikazani su i grafički na grafikonima 4 i 5.



Grafikon 4. LnLF kod muškaraca i kod žena po fazama menstrualnog ciklusa (RF - rana folikularna faza, KF - kasna folikularna faza i L- lutealna faza), * p<0.05.



Grafikon 5. LnHF kod muškaraca i kod žena po fazama menstrualnog ciklusa (RF - rana folikularna faza, KF - kasna folikularna faza i L- lutealna faza), * $p < 0.05$.

Pomenuti vremenski i frekvencijski parametri HRV-a dobijeni su iz petominutnog snimanja u mirovanju, neposredno pre supramaksimalnog opterećenja. Isti vremenski i frekvencijski parametri određivani su i u oporavku nakon supramaksimalnog opterećenja kada je korišćen poslednji 3-minutni segment 5-minutnog oporavka. Rezultati dobijeni u oporavku prikazani su na tabeli 9.

Tabela 9. Parametri HRV-a nakon oporavka.

<u>HRV parametri</u> <u>uoporavku</u>	RMSSD	LF	lnLF	HF	lnHF
Muškarci - prosek	5.33	120.54	4.51	37.43	3.31
SD	2.92	87.09	0.82	28.02	0.89
Rana folikularna faza - prosek	6.03	53.71	3.60	25.31	2.29
SD	4.58	51.49	0.89	43.34	1.39
Kasna folikularna faza - prosek	6.85	74.83	3.77	30.88	2.33
SD	4.82	77.35	1.16	45.36	1.69
Lutealna faza - prosek	5.59	42.77	3.38	26.96	2.13
SD	4.30	37.12	0.93	53.04	1.45

Analizom vrednosti HRV parametara tokom oporavka uočeno je da postoji značajna razlika u LF između muškaraca i žena u ranoj folikularnoj (120.54 ± 87.09 , 53.71 ± 51.49 ; $p=0.014313$) i lutealnoj fazi menstrualnog ciklusa (120.54 ± 87.09 , 42.77 ± 37.12 ; $p=0.004326$) (tabela10).

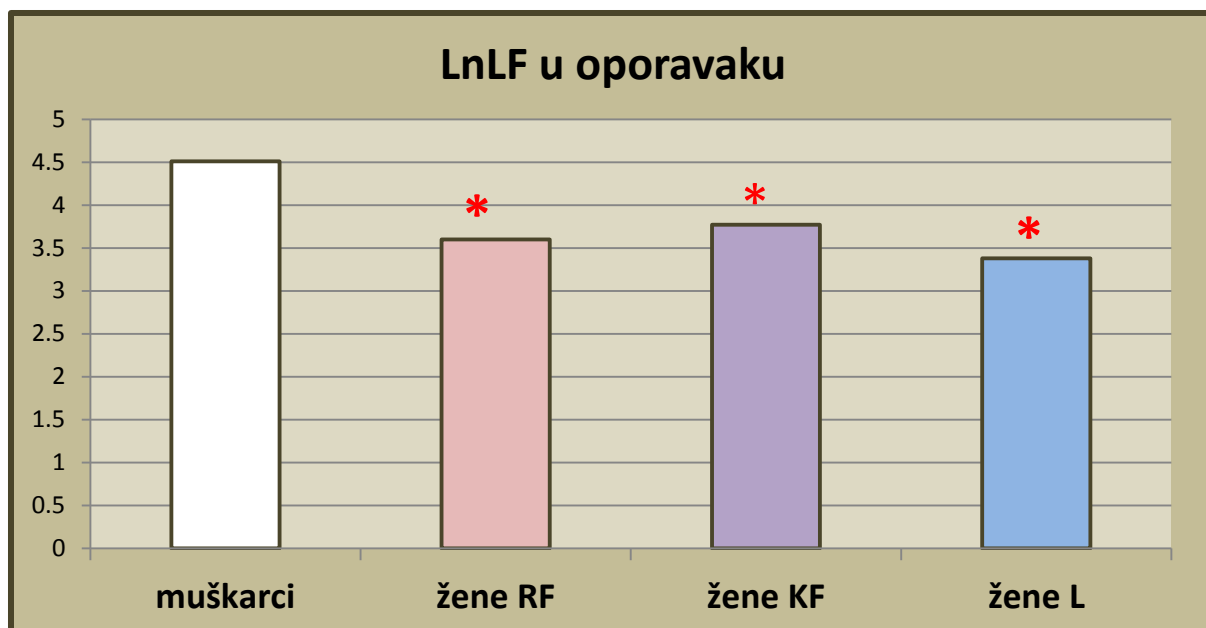
Tabela 10. LF i HF parametri nakon operavka.

	muškarci	žene u ranoj folikularnoj	žene u kasnoj folikularnoj	žene u lutealnoj fazi
LF	120.54±87.09	53.71±51.49	74.83±77.35	42.77±37.12
HF	37.43±28.02	25.31±43.34	30.88±45.36	26.96±53.4

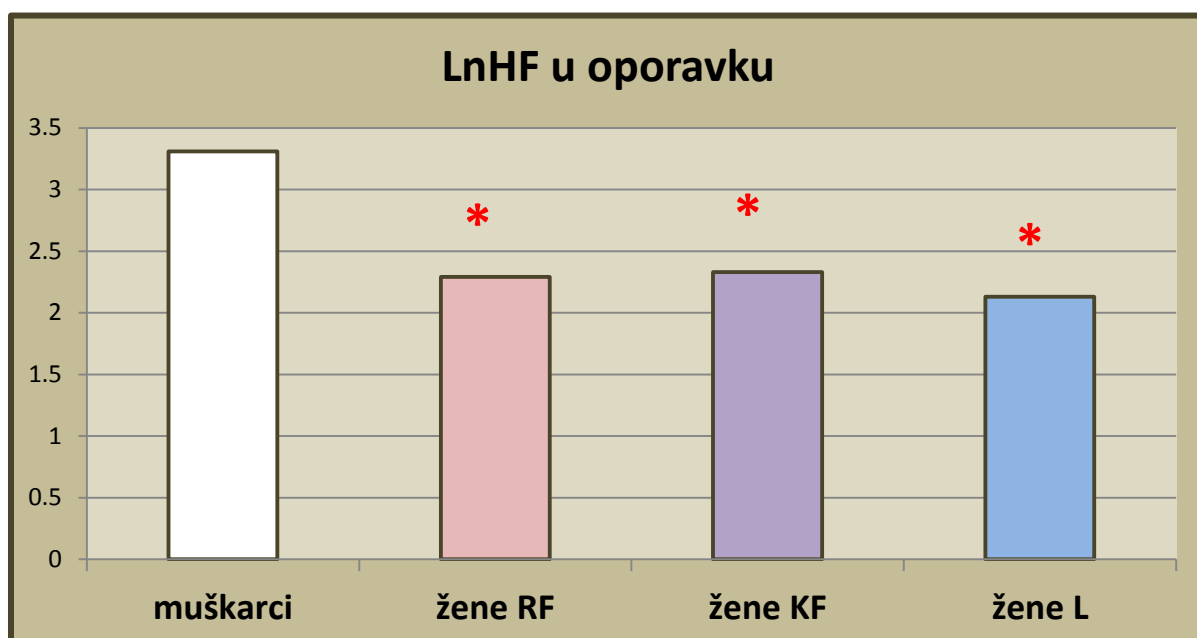
Logaritmovanjem LF i HF istaknuta je razlika između muškaraca i žena u svim fazama ciklusa (Tabela 11, Grafikoni 6 i 7).

Tabela 11. LnLF i LnHF nakon operavka.

	<u>Žene</u>					
<u>Muškarci</u>	Rana folikularna faza		Kasna folikularna faza		Lutealna faza	
	lnLF 3.60± 0.89	lnHF 2.29± 1.39	lnLF 3.77± 1.16	lnHF 2.33± 1.69	lnLF 3.38± 0.93	lnHF 2.13± 1.45
lnLF 4.51±0.82	p=0.003		p=0.040		p=0.001	
lnHF 3.31±0.89		p=0.009		p=0.028		p=0.004



Grafikon 6. LnLF u oporavku kod muškaraca i kod žena po fazama menstrualnog ciklusa (RF - rana folikularna faza, KF - kasna folikularna faza i L- lutealna faza), * $p < 0.05$.



Grafikon 7. LnHF u oporavku kod muškaraca i kod žena po fazama menstrualnog ciklusa (RF - rana folikularna faza, KF - kasna folikularna faza i L- lutealna faza), * $p < 0.05$.

4. OPORAVAK SRČANE FREKVENCIJE - HRR

U miru, u toku Vingejt testa i u fazi oporavka nakon maksimalnog opterećenja registrovani su sledeći parametri: srednja vrednost srčane frekvencije u miru - **HR**, maksimalne srčane frekvencije - **HR_{max}**, apsolutne razlike između vrednosti srčane frekvencije odmah po završetku opterećenja i frekvencije registrovane nakon 60 sekundi oporavka - **HRR₆₀**, srčana frekvencija posle petominutnog oporavka **HR_{oporavak}**, vremenska konstanta - **T** i vremenska konstanta kratkoročnog opadanja srčane frekvencije u prvih 30 sekundi oporavka - **T₃₀**.

Tabela 12: Parametri oporavka srčane frekvencije.

	Muškarci	Žene – rana folikularna faza	Žene – kasna folikularna faza	Žene – lutealna faza
HR mirovanje	89±11	89±12	87±14	89±13
HRmax	188±9	186±7	185±9	186±10
HRR60	30±9	30±7	29±9	32±11
HR oporavak	116±6	113±13	110±15	115±16
T30	262.1±91.8	621.4±161.1*	607.04±150.6*	661.34±206.9*
T	135.7±53.1	134.2±47.1	123.7±44.2	117.8±43.4

Srednje vrednosti srčane frekvencije u miru, HRmax, HR60 i HRR60 nisu se značajno razlikovale upoređivanjem muškaraca i žena u svim fazama ciklusa kao ni upoređivanjem žena međusobno u različitim fazama ciklusa (tabela 12).

Oporavak srčane frekvencija sagledan preko T_{30} bio je brži kod muškaraca u poređenju sa ženama u svim fazama ciklusa ($p < 0.05$) (Tabela 12, Grafikon 8), dok se vremenska konstanta eksponencijalnog opadanja srčanog ritma (T) nije značajno razlikovala među upoređivanim grupama ($p > 0.05$).



Grafikon 8. T30 parametar oporavka srčane frekvencije (RF - rana folikularna faza, KF - kasna folikularna faza i L- lutealna faza), * $p < 0.05$.

5. REZULTATI PO FAZAMA MENSTRUALNOG CIKLUSA

Upoređujući ispitanice u mirovanju u odnosu na faze ciklusa nije ustanovljena signifikantna razlika ni u jednom ispitivanom parametru kada su sagledavane kasna folikularna i lutealna faza, odnosno, kasna folikularna i rana folikularna faza (tabela 13).

Tabela 13. Rezultati HRV-a u miru po fazama menstrualnog ciklusa.

	Rana folikularna faza	Kasna folikularna faza	Lutealna faza
RMSSD	31.87±14.92	31.87±14.92	28.66±12.92
Ln LF	6.61±0.75	6.61±0.75	6.47±0.82
Ln HF	5.93±1.10	5.93±1.10	5.67±0.89

U fazi oporavka posle fizičke aktivnosti dobijeni su izrazito nehomogeni podaci. Rezultati analize HRV-a u oporavku prikazani su na tabeli 14.

Tabela 14. Rezultati HRV-a u oporavku po fazama menstrualnog ciklusa.

	Rana folikularna faza	Kasna folikularna faza	Lutealna faza
RMSSD	6.03±4.58	6.85±4.82	5.59±4.30
LF	53.71±51.79	74.83±77.35	42.77±37.12
HF	25.31±43.34	30.88±45.36	26.96±53.04
LnLF	3.60±0.89	3.77±1.16	3.38±0.93
LnHF	2.29±1.39	2.33±1.69	2.13±1.45

Analizirajući HRV tokom oporavka od Vingejt testa uočeno je da su vrednosti RMSSD bile značajno veće kada su se ispitanice nalazile u kasnoj folikularnoj fazi ciklusa u odnosu na lutealnu fazu (6.29 ± 1.06 , 5.20 ± 0.83 ; $p=0.011415$).

Što se tiče oporavka srčane frekvencije ni jedan od parametara nije pokazao statistički značajnu razliku merenjem po fazama menstrualnog ciklusa.

Tabela 15. Parametri oporavka srčane frekvencije po fazama ciklusa.

<u>Žene</u>	Rana folikularna faza	Kasna folikularna faza	Lutealna faza
HR mirovanje	89±12	87±14	89±13
HRmax	186±7	185±9	186±10
HRR60	30±7	29±9	32±11
HR oporavak	113±13	110±15	115±16
T30	621.4±161.1	607.04±150.6	661.34±206.9
T	134.2±47.1	123.7±44.2	117.8±43.4

DISKUSIJA

1. VARIJABILNOST SRČAN OG RITMA

Evropsko društvo kardiologa i Severnoameričko udruženje elektrofiziologa ujedinjeni u tzv. Task Force, 1996.godine odredili su standarde za merenje, fiziološku interpretaciju i kliničku upotrebu HRV-a (Task Force 1996). Digitalni EKG ili pulsmetar omogućuju registrovanje EKG-a ili pulsa u toku dužeg vremenskog perioda. Prema Task Force-u za analizu se danas koriste dugotrajni zapisi u toku 24 h ili kratkotrajni petominutni zapisi iz kojih se zatim analizira promenljivost intervala između dva otkucaja ili između dva RR zubca na EKG-u. U ovom istraživanju vremenski i frekvencijski parametri su analizirani off-line i to mirovanju segment u trajanju od 5 minuta, neposredno pre početka opterećenja a u oporavku poslednji trominutni segment 5-minutnog oporavka. Validnost i reproducibilnost vremenskih i frekvencijskih domena iz kratkotrajnih EKG snimaka potvrdili su mnogi radovi (*Carrasco 2003, SandercocK 2004, Nunan 2009*).

Moguće je odrediti brojne parametre vremenskog i frekvencijskog domena HRV-a. Od parametara vremenskog domena određuju se: srednja vrednost NN intervala - **RRNN**, standardna devijacija NN intervala- **SDNN**,

standardna devijacija prosečnih NN intervala izračunatih iz kratkoročnog perioda, najčešće petominutnog - **SDANN**, srednja vrednost petominutnih standardnih devijacija dobijenih iz 24-časovnog snimanja - **SDNN_{index}**, kvadratni koren iz srednje vrednosti kvadrata sukcesivnih NN intervala - **RMSSD**, broj sukcesivnih NN intervala koji se razlikuju za više od 50ms - **NN₅₀** i procentualni udeo NN50 u ukupnom broju NN intervala - **pNN₅₀**.

Najjednostavnije je izračunati standardnu devijaciju NN interval - **SDNN**. Ona odgovara ukupnoj snazi spectra (TP) u frekvencijskoj analizi i reflektuje sve ciklične komponente odgovorne za varijabilnost srčanog ritma u toku celog perioda snimanja. Najčešće se izračunava iz 24-časovnog snimanja i uključuje kratkoročne varijacije visoke frekvencije kao i najniže frekvencijske opsege. Ukupna varijabilnost srčanog ritma procenjena kroz **SDNN** povećava se sa produžavanjem vremena snimanja. Tako **SDNN** nije dobro definisana statistička veličina i ne omogućava upoređivanje rezultata studija sa različitim vremenom merenja (*Saul 1987*). Iz segmenata (najčešće 5-minutnih) celokupnog snimanja dobijaju se **SDANN**, koja oslikava promene u srčanoj frekvenciji zbog cikličnih promena dužih od 5 minuta i **SDNN_{index}** koji oslikava varijabilnost zbog cikličnih promena kraćih od 5 minuta (*Task Force 1996*). Preostali parametri: **RMSSD**, **NN₅₀** i **pNN₅₀** oslikavaju visokofrekventne, kratkoročne promene u srčanom ritmu. Tako se prema Task Force-u **SDNN** koristi za procenu ukupne varijabilnosti srčanog ritma (najčešće iz 24-časovnog snimanja), **SDANN** procenjuje dugoročne komponente varijabilnosti srčanog ritma dok se preostala tri parametra (**RMSSD**, **NN₅₀** i **pNN₅₀**) koriste za procenu kratkoročnih komponenti HRV-a i tu se prednost daje **RMSSD** jer ima bolje statističke karakteristike u odnosu na druga dva indeksa (*Task Force 1996*). U našoj studiji najviše je korišćen upravo **RMSSD** koji nije pokazao statistički značajne razlike

u grupi muškaraca i grupi žena bez obzira na fazu menstrualnog ciklusa, kako u miru tako i u periodu oporavka posle supramaksimalnog napora.

Iz kratkoročnih zapisa (2-5 minuta) moguće je izdvojiti tri osnovne spektralne komponente: vrlo niska frekvencija - VLF, niska frekvencija - LF i visoka frekvencija - HF. U dugoročnim snimanjima prethodnim spektralnim komponentama priključuje se i ultraniska frekvencija - ULF (*Hirsh 1981, Pagani 1986, Malliani 1991*). Prema Task Force-u parasimpatička aktivnost najviše doprinosi HF komponenti. U nekoliko studija eksperimentalno i klinički je pokazano da parasimpatička aktivnost najviše doprinosi parametrima iz vremenskog domena, total power i HF komponenti spektralne snage HRV-a (*Akselrod 1985, Tanasescu 2002, Pumprla 2002*). Dokazi za interpretaciju LF komponente su mnogo kontroverzniji (*Houle 1999*). Neki autori vide LF kao pokazatelj simpatičke modulacije, dok drugi ukazuju na to da je LF parametar koji oslikava i parasimpatičke i simpatičke uticaje (*Pomeranz 1985*). Prema nekim novijim istraživanjima jasno je da LF ne oslikva simpatičku aktivnost ali bi mogao biti mera modulatorne uloge baroreceptora (*Goldstein 2011*). Odnos LF/HF se smatra pokazateljem simpatikovagalnog balansa. Ovakva upotreba LF/HF odnosa već dve decenije je predmet kritike (*Eckberg 1997, Billman 2013*). Po nekim autorima ovo dovodi u pitanje interpretaciju HRV-a u gotovo 65% radova (*Heathers 2014*). Postoji i ozbiljna debata oko veze parasimpatikusa i HF (*Bilman 2011*). U našoj studiji od parametara frekvencijskog domena, nakon brze Furijeove transformacije analizirani su sledeći parametri: snaga spektra niske frekvencije (**LF**; 0,04-0,15Hz) i snaga spektra visoke frekvencije (**HF**; 0,15-0,40Hz). Oba parametra kao i njihovi prirodni logaritmi LnHF i LnLF pokazali su statistički značajne razlike u grupi muškaraca u odnosu na grupu žena u mirovanju.

U jednoj studiji ispitivano je 715 osoba dve nedelje posle miokardnog infarkta da bi se utvrdila veza između šest parametara frekvencijskog domena varijabilnosti srčanog ritma i mortaliteta u toku 4 godine praćenja. Šest parametara frekvencijskog domena koji su praćeni su: snaga spektra ultraniske frekvencije (ULF), vrlo niske frekvencije (VLF), niske frekvencije (LF), visoke frekvencije (HF) i totalna snaga spektra (TP). Dovođeni su u vezu sa ukupnom smrtnošću, srčanom smrću i smrću usled aritmije u toku četvorogodišnjeg praćenja. Izvršeno je podešavanje za pet poznatih prediktora mortaliteta: starost, stepen srčane slabosti po njujorškoj klasifikacije (NYHA - New York Heart Assosiation), ejectionom frakcijom leve srčane komore, ventrikularnim aritmijama na 24-h monitoringu, kliničkih znakova staze na plućima ili edema pluća u koronarnoj jedinici. I posle podešavanja utvrđena je statistički značajna povezanost TP, ULF i VLF sa ukupnom smrtnošću, srčanom smrću i smrću od aritmije. VLF je u većoj meri povezan sa smrću od aritmije nego sa ukupnom smrtnošću ili srčanom smrću. Dodavanjem ove metode ostalim pet ranije utvrđenim prediktorima mortaliteta mogu se u grupi pacijenata sa preležalim infarktom miokarda izdvojiti manje subgrupe sa dvoipogodišnjim smrtnim rizikom od 50% (*Bigger 1992*).

Još jedna studija bavi se vezom između snižene varijabilnosti srčanog ritma i povećanog mortaliteta pacijenata. Analizirano je 808 pacijenata sa preležanim infarktom miokarda. Sugerisano je da kod osoba sa zdravim srcem postoji visok nivo varijabilnosti srčanog ritma dok ista može biti značajno snižena kod pacijenata sa koronarnom bolešću, kongestivnom srčanom insuficijencijom, dijabetesnom neuropatijom. Ovde je varijabilnost srčanog ritma definisana kao standardna devijacija svih normalnih R-R intervala zabeleženih u toku dvadesetčetvoročasovnog elektrokardiografskog monitoringa 11 +/- 3 dana posle akutnog infarkta miokarda. Period praćenja nakon toga bio je

31 mesec. Relativni rizik smrtnog ishoda bio je 5.3 puta veći u grupi sa varijabilnošću srčanog ritma ispod 50ms u odnosu na grupu sa varijabilnošću većom od 100ms. Hipotezirano je da objašnjenje ovakvog nalaza može ležati u vezi između snižene varijabilnosti srčanog ritma sa povišenim tonusom simpatikusa ili sniženim tonusom parasimpatikusa koji mogu povećati rizik od malignih poremećaja ritma (*Abildstrom 2003*).

Kada se govori o kardiovaskularnom morbiditetu i mortalitetu poznato je da u periodu oporavka posle značajnog fizičkog opterećenja dolazi do iznenadnih promena u vegetativnoj regulaciji srčane funkcije koji mogu da remete kardiovaskularnu homeostazu. Zbog toga se ovaj period smatra se posebno kritničim (*Kannankeril 2002*). U našoj studiji utvrđeno je da u toku petominutnog oporavka posle supramaksimalnog napora ne dolazi do potpunog oporavka parametara HRV-a. Dobijene su značajno niže vrednosti RMSSD, LF i HF u odnosu na vrednosti ovih parametara registrovanih u miru.

Kod pacijenata sa dijabetes melitusom i dijabetesnom neuropatijom registrovano je sniženje parametara vremenskog domena HRV-a. Utvrđeno je da ovakav nalaz ima negativan prognostički značaj ali takođe da nekada može da prethodi samoj kliničkoj ekspresiji vegetativne neuropatije kod pacijenata sa dijabetes melitusom (*De Souza 2015*).

Kod pacijenata sa cirozom jetre registruje se sniženje vrednosti parametara HRV-a koje i u ovoj grupi pacijenata ima prognostički značaj i prediktor je mortaliteta. Ovo sniženje je u vezi sa nivoom proinflammatoryh citokina i poremećenom kognitivnom funkcijom odnosno sa težinom i stepenom hepatske encefalopatije kod ovih pacijenata (*Mani 2009*).

Vrednosti HRV parametara su snižene i kod pacijenata sa sepsom. Kod neonatusa sa sepsom sniženje vrednosti parametara HRV-a ima i dijagnostičku i prognostičku vrednost (*Griffin 2001*).

Jedna studija koja je uključivala 5042 osobe, prosečne starosti 75.3 godine sa periodom praćenja od 3.2 godine pokazala je da su visoka srčana frekvencija u miru kao i niska varijabilnost srčanog ritma povezane sa lošijim funkcionalnim statusom kod starijih osoba i da nose rizik od bržeg funkcionalnog propadanja nezavisno od kardiovaskularnog statusa (*Giulia 2015*).

Kod pacijentata se epilepsijom sam napad može biti praćen ozbiljnim povređivanjem ili ugrožavanjem sopstvene kao i bezbednosti okoline. Istraživani su načini za predviđanje epileptičnog napada. Jedno od novijih istraživanja ukazuje na promene varijabilnosti srčanog ritma u fazi neposredno pre napada. Potvrđeno je da se uz odgovarajuću analizu a na osnovu promene u varijabilnosti srčanog ritma može sa 91% sigurnosti predvideti napad i to u proseku oko 8 minuta pre njegovog početka (*Koichi 2015*). U fazi razvoja je i uređaj koji uključuje monitor srčanog ritma blutut konekcijom povezan sa mobilnim telefonom a koji bi pomogao osobama sa epilepsijom u predviđanju napada (*Kumamoto University 2016*).

2. OPORAVAK SRČANE FREKVENCije

Kao što je već napomenuto, zbog iznenadnih promena autonomne regulacije srčane funkcije koje mogu poremetiti kardiovaskularnu homeostazu, period oporavka posle značajnog fizičkog opterećenja smatra se posebno osetljivim (*Kannankeril 2002*). Početni nagli pad srčane frekvencije neposredno

posle vežbanja smatra se posledicom pre svega povećane aktivnosti parasimpatikusa; dok tek u produženom odmoru svoju ulogu dobija i pad tonusa simpatikusa (*Goldberger 2006*). Za kvantifikovanje parasimpatičke reaktivacije posle vežbanja u brojnim studijama korišćeni su HRV i HRR parametri (*Arai 1989, Barak 2010, Buccheit 2007, Pierpont 2000, Kannankeril 2002*). Sa parasimpatikusom povezani indeksi kao što je RMSSD ili HF su široko korišćeni i u ovom i prethodnim istraživanjima (*Barak 2010*). Zbog toga što se R-R interval u toku petominutnog oporavka menja krivolinijski, umesto standardnog kratkotrajnog (petominutnog) HRV merenja, predlaže se korišćenje još kraćih intervala. Tako je uveden i novi indeks $RMSSD_{30}$ - kvadratni koren iz srednje vrednosti kvadrata sukcesivnih NN intervala izračunat za svaki 30-tominutni segment petominutnog oporavka (*Goldberger 2006*).

U našoj studiji posle 10-tominutnog mirovanja u toku kojeg je kontinuirano registrovan puls (iz petominutnog intervala off-line su određeni parametri HRV-a) od ispitanika je traženo da u narednih trideset sekundi ulože svoj fizički maksimum na ergo-biciklu. Korišćeno je supramaksimalno opterećenje - Wingate protocol, razvijen 1970-tih koji jedan od najšire korišćenih anaerobnih testova opeterećenja (*Mendonca 2010*). Test je pouzdan u proceni fiziološkog odgovora na supramaksimalno opterećenje za koje se najveći deo energije dobija iz ATP-a (*Task Force 1996*). U ovom testu se kod dobro motivisanih ispitanika postiže i do 95% maksimalne srčane frekvencije (*Popadić 2009*). U prethodnim studijama utvrđeno je da muškarci imaju veći anaerobni kapacitet od žena (*Barak 2014, Zouhal 2008, Froese 1987, Task Force 1996*). Prethodno je takođe sugerisano da bi ova polna razlika u anaerobnoj snazi mogla da bude i do 35% (*Hill 1993*). U našem istraživanju potvrđen je značajno veći pik snage, kao i prosečna snaga na Wingate testu kod muškaraca u odnosu na žensku grupu bez obzira na fazu menstrualnog ciklusa.

U grupi žena nije bilo statistički značajne razlike u prosečnoj snazi i piku snage na Wingate testu, gledajući po fazama menstrualnog ciklusa.

Ovakav način opterećenja izaziva značajan stres kod oba pola sudeći po visokom i jednakom piku pulsa na kraju tridesetominutnog opterećenja (*Barak 2014*). I naše istraživanje potvrdilo je da kod muškaraca i žena bez obzira na fazu menstrualnog ciklusa nema statistički značajne razlike u prosečnoj srčanoj frekvenciji u miru, niti u maksimalnoj srčanoj frekvenciji postignutoj posle supramaksimalnog opterećenja na Wingate testu.

U jednoj studiji upoređena su tri modela opterećenja sa podjednakim ukupnim utroškom energije ali različitim udelom anaerobnih i aerobnih izvora energije. Utvrđena je sporija parasimpatička reaktivacija posle sprinta sa značajnijim anaerobnim uplivom nego kod kontinuiranih submaksimalnih vežbi (*Barak 2010*). Wingate protokol sa 30-sekundnim supramaksimalnim opterećenjem aktivira 84% energije ATP-a iz anaerobnih resursa (*Miyamoto 2003*). Ovakve vežbe povezane su sa potencijalnom laktičkom acidozom (*Vincent 2004*). Metaboreceptori sa simpatičkim aferentnim vlaknima mogli bi biti aktivirani otpadnim maetaboličkim produktima što bi moglo objasniti dominaciju simpatikusa i odloženu reaktivaciju parasimpatikusa kod ovakvog tipa vežbanja (*Smith 1991*).

U našoj studiji posle supramaksimalnog opterećenja od ispitanika je traženo da 1 minut pedaliraju bez opterećenja, a nakon toga 4 minuta miruju u položaj kao pre opterećenja. Posle petominutnog oporavka određeni su: 1. Apsolutna razlika između vrednosti srčane frekvencije odmah po završetku opterećenja i frekvencije registrovane nakon 60 sekundi oporavka - **HRR₆₀**. 2. Vremenska konstanta opadanja srčane frekvencije u toku petominutnog opoavka (*Pierpont 2000, Pierpont 2004, Bucheit 2006*) - **T**. 3. Vremenska konstanta

kratkoročnog opadanja srčane frekvencije u prvih 30 sekundi oporavka - T_{30} (Inbar 1996). Parametri HRV-a određivani su za poslednja tri minuta petominutnog odmora da bi se osigurala stabilnost podataka (Barak 2010). Određeni su sledeći sa vagusom povezani indeksi: kvadratni koren iz srednje vrednosti kvadrata sukcesivnih NN intervala - $RMSSD_{2-5min}$, prirodni logaritam snage spektra visoke frekvencije - $LnHF_{2-5min}$, prirodni logaritam snage spektra niske frekvencije - $LnLF_{2-5min}$ (Imai 1994). Za razliku od $RMSSD$ koji se nije pokazao dovoljno osetljivim i koji se nije značajno razlikovao u grupi muškaraca u odnosu na grupu žena bez obzira na fazu ciklusa, kako u miru tako i u periodu oporavka, oba parametra frekvencijskog domena pokazuju statistički značajne razlike među polovima, kako u miru tako i u periodu oporavka posle supramaksimalnog napora.

Vremenska konstanta kratkoročnog opadanja srčane frekvencije u prvih 30 sekundi oporavka - T_{30} specifičan je pokazatelj vagusne komponente oporavka srčane frekvencije posle napora. U jednoj studiji ispitivani su pacijenti posle ugrađenog aortokoronarnog bajpasa pre, u toku i posle sprovedene rehabilitacije koja se sastojala od 30-minutnih aerobnih vežbi dva puta u toku dana. T_{30} se pokazao dovoljno senzitivnim da pokaže značajnu ulogu kardijalne rehabilitacije u ubrzanju parasimpatičke reaktivacije i oporavka srčane frekvencije posle fizičkog napora kod ovih pacijenata (Shinji 2002). U našem istraživanju parameter T_{30} pokazao se kao vrlo osetljiv marker koji je, za razliku od drugih parametara oporavka srčane frekvencije, jasno ukazao na postojanje polnih razlika u parasimpatičkoj reaktivaciji posle supramaksimalnog napora.

I druge studije ukazale su na značaj parametra T_{30} kao specifičnog indeksa vagusnog uticaja na oporavak srčane frekvencije. U jednoj studiji ispitivani su na jednoj strani zdrave utrenirane osobe a na drugoj pacijenti sa

hroničnom srčanom insuficijencijom. Određivane su vremenska konstanta opadanja srčane frekvencije u prvih 30 sekundi oporavka T_{30} i vremenska konstanta opadanja srčane frekvencije u prvih 120 sekundi oporavka T_{120} . Pokazano je da na parameter T_{120} utiče intenzitet vežbanja kao i simpatikus dok je T_{30} isključivo marker parasimpatičke aktivnosti vagusa. Parasimpatička reaktivacija bila je usporena kod pacijenata sa hroničnom srčanom slabošću (*Imai 1994*).

Barak je sa saradnicima pokazao da postoje polne razlike u parasimpatičkoj reaktivaciji posle fizičkog napora a kao najosetljiviji parameter u isticanju ovih razlika označena je vremenska konstanta kratkoročnog opadanja srčane frekvencije u prvih 30 sekundi oporavka T_{30} koja je bila značajno niža kod muškaraca (*Barak 2014*). Ovakav nalaz potvrđen je i u našem istraživanju na znatno većoj grupi ispitanika, uz dodatak da na rezultate ne utiče faza menstrualnog ciklusa.

3. SPECIFIČNOSTI KARDIOVASKULARNE FIZIOLOGIJE I PATOLOGIJE KOD ŽENA

Od perioda polnog sazrevanja - puberteta, pa sve do menopauze u kojoj dolazi do involucije i gašenja ovarijalnih funkcija, u organizmu žene odvijaju se određene ciklične, mesečne promene. Ove promene na prvom mestu podrazumevaju promene u nivoima pojedinih polnih hormona, promene u jajnicima i promene u materici. Otprilike na sredini menstrualnog ciklusa dešava

se ovulacija koja deli ciklus na: 1. Folikulnu fazu (od prvog dana menstrualnog krvarenja do ovulacije - 14. dan ciklusa). 2. Lutealnu fazu (od ovulacije do prvog dana menstrualnog krvarenja narednog ciklusa). Ciklične promene dešavaju se i u materici. U toku folikularne faze u materici se smenjuju: 1. Menstruacija (prvih 4 ili 5 dana ciklusa). 2. Proliferativna faza (od završetka krvarenja do ovulacije). Razlikuju se četiri značajna perioda u menstrualnom ciklusu: 1. Menstrualno krvarenje. 2. Proliferativna faza. 3. Ovulacija . 4. Lutealna faza.

Ciklično smenjivanje ovih faza je pod kontrolom folikulostimulirajućeg (FSH) i luteinizirajućeg (LH). Oni kontrolišu i oslobađanje druga dva hormona. To su estrogen i progesteron. Pred kraj menstrualnog krvarenja, u folikularnoj fazi, hipotalamus stimuliše hipofizu da luči FSH. Ovaj hormon deluje na folikule u ovarijumu - sazreva folikul u kome se razvija jajana ćelija i iz kojeg se sekretuje hormon estrogen. Estrogen negativnom povratnom spregom inhibira sekreciju FSH, ali takođe stimuliše sekreciju drugog hormona iz hipofize, LH, koji dovodi do ovulacije. Posle ovulacije od ostataka folikula razvija se takozvano žuto telo, corpus luteum u kojem se sekretuje drugi hormon važan za regulaciju cikličnih, menstrualnih promena u organizmu žene - progesteron. Progesteron dovodi do pojačane sekrecije estrogena. Oba hormona negativnom povratnom spregom inhibiraju sekreciju FSH i LH, koji su pak neophodni za održavanje žutog tela, te ono postepeno atrofira. To dovodi do pada progesterona i novog menstrualnog krvarenja.

Žena na rođenju dobija definitivan broj primordijalnih folikula u ovarijumu. Do puberteta u ovarijumu se sintetiše vrlo mala količina estrogena ali je hipotalamus vrlo osetljiv na njega pa povratna sprega sprečava sinrezu FSH i sazrevanje folikula. U pubertetu dolazi do promena ovog odnosa i na dalje

svakog meseca sazreva po jedan folikul iz kojeg se oslobađa jajna ćelija. Uspostavlja se normalna funkcija ovarijuma. Funkcija prestaje kad se potroše svi folikuli. Menopauza je termin koji se koristi da opiše trajni prestanak primarne funkcije ovarijuma. Dolazi do trajnog pada estrogena i progesterona a ostaje relativno visok nivo FSH zbog nedostatska negativne povratne sprege. Sam termin menopauza odnosi se na tačan datum - poslednji dan zadnjeg menstrualnog krvarenja. Određuje se retrospektivno kada prođe minimum dvanaest meseci od poslednjeg menstrualnog krvarenja. Koristi se i termin perimenopauza - odnosi se na period od trenutka kad menstrualni ciklusi postanu iregularni a nivo FSH počne da raste (načešće u ranim ili kasnim 40-tim), do trenutka kad postane jasno da je menstruacija trajno prestala. Period redovnih menstruacija pre perimenopauze naziva se premenopauza, a period koji počinje dvanaest meseci od poslednjeg menstrualnog krvarenja je postmenopauza.

Postoje brojne razlike u fiziologiji i patologiji kardiovaskularnog sistema kod muškaraca i kod žena. Kao što je već pomenuto u uvodnom delu, dimenzije srca i glavnih krvnih sudova manje su kod žena nego kod muškaraca iste rase i godina (*Vasan 2001*), otuda i manji udarni volumen, odnosno količina krvi koja se istisne iz srca pri svakom udaru. Sa druge strane bazalna srčana frekvencija je kod žena veća (*Umetani 1998*) tako da je minutni volume, koji se dobija kao proizvod frekvencije i udarnog volumena, jednak kod oba pola. U našem istraživanju srednje vrednosti srčane frekvencije u miru (HR_{mir}) nisu se značajno razlikovale upoređivanjem muškaraca i žena u svim fazama ciklusa kao ni upoređivanjem žena međusobno u različitim fazama ciklusa (Tabela 5).

Muškarci imaju veće vrednosti krvnog pritiska od premenopauznih žena istih godina (*Khoury 1992*) a ova razlika gubi se posle menopauze (*Staessen*

1989). U kontroli krvnog pritiska najvažniju ulogu ima vegetativni nervni sistem. Simpatikus povećava frekvenciju i snagu srčane kontrakcije (udarni i minutni volumen), a dejstvom na periferiji dovodi do vazokonstrikcije i povećanja perifernog vaskularnog otpora. Povećan periferni vaskularni otpor zajedno sa povećanjem minutnog volumena povećavaju krvni pritisak. Parasimpatikus usporava srčani rad, smanjuje snagu srčane kontrakcije i dovodi do vazodilatacije na periferij proizvedeći suprotne efekte od simpatikusa. Ranije studije pokazale su redukovanu aktivnost simpatikusa u miru kod žena kao i nižu srednju vrednost arterijskog pritiska. Kod muškaraca postoji pozitivna korelacija između simpatičke nervne aktivnosti u mišićima i ukupnog perifernog vaskularnog otpora kao i negativna korelacija između simpatičke aktivnosti u mišićima i minutnog volumena srca. Kod žena takve korelacije nisu registrovane. Postoje različiti unutrašnji mehanizmi u kontroli krvnog pritiska kod žena u odnosu na muškarce (*Hart 2009*). Registrovan je viši nivo norepinefrina, koji je medijator simpatičkog nervnog sistema, u plazmi muškaraca (*Geelen 1998*).

Kod žena se na EKG zapisu može registrovati u proseku duži QT interval. On je kod dečaka i devojčica iste dužine trajanja a razlika postaje vidljiva tek od puberteta (*Suravitz 2003*). Produžen QT interval smatra se odgovornim za pojedine srčane aritmije od kojih su neke češće kod žena. Kod žena treba biti oprezan prilikom propisivanja lekova za koje se zna da produžavaju QT interval (*Anthony 2005*). Kod žena su češće i supraventrikularna tahikardija (SVT), disfunkcija SA čvora, sindrom posturalne ortostatske tahikardije (*Michael 2004*).

Žene imaju manje crvenih krvnih zrnaca po jedinici plazme u odnosu na muškarce, manji hematokrit (*Lentner 1982*). Lipoproteini velike molekulske

gustine (HDL), su povećani kod žena, dok su trigliceridi sniženi. Ovaj antiaterogeni profil plazmatskih lipida kod žena povezan je sa smanjenim ukupnim kardiovaskularnim rizikom (uključujući infarkt miokarda, aterosklerozu, hipertenziju i šlog). Posle menopauze lipidni profil kod žena postaje sličniji onom kod muškaraca (*Burrry 1990*). Razlika postoji i u koncentraciji plazmatskih belančevina - manja koncentracija proteina kod žena (*Lentner 1982*).

Već je pomenuto da žene koje dožive infarkt miokarda imaju veću verovatnoću da razviju srčanu slabost (*Tofler 1978*).

U odgovoru na stres (fizički ili psihički) žene povećavaju srčanu frekvenciju, muškarci pre povećavaju periferni vaskularni otpor. Kod muškaraca su zbog toga na udaru krvni sudovi čiji zidovi hipertrofišu i degenerišu se uz trajno suženje lumena, gubitak elastičnosti i trajno povećanje perifernog vaskularnog otpora i arterijske tenzije. Produženi stress kod žena u većoj meri ostavlja posledice na srce (*Saba 2001*).

Žene ređe doživljavaju tipične simptome infarkta miokarda od muškaraca. Posledica ovoga je najčešće kasnije postavljanje dijagnoze infarkta miokarda kod žena nego kod muškaraca i kašnjenje sa odgovarajućom terapijom. To može biti još jedno od objašnjenja češćeg razvoja srčane slabosti kod žena sa infarktomiokarda u odnosu na muškarce.

Pojedine studije ukazuju na potrebu reevaluacije ustaljenih terapijskih opcija i dijagnostičkih procedura uz prihvatanje potencijalnih uticaja seksualnog dimorfizma. (*Mieres 2005*).

3.1. Varijabilnost srčanog ritma

Varijabilnost srčanog ritma je marker autonomne regulacije srčane funkcije i smatra se pokazateljem zdravstvenog stanja kardiovaskularnog sistema i prediktorom kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta (*Task Force 1996*). Obzirom na odavno poznatu činjenicu da su žene u germinativnom periodu manje podložne kardiovaskularnim bolestima od muškaraca te da do izjednačavanja kardiovaskularnog rizika dolazi tek posle menopauze (*Gordon 1978, Barret 1991*), što se povezuje sa padom nivoa estrogena u tom periodu, očekivano bi bilo da žene pre menopauze imaju i veću varijabilnost srčanog ritma u odnosu na muškarce istih godina. Jedna studija koja je obuhvatila 141 muškarca i 135 žena, sa 24-h merenjem pokazano je da nijedan od parametara HRV-a nije veći kod žena. Šta više globalna autonomna aktivnost (SD, SDANN, total power) a pogotovu snaga spektra niske frekvencije - LF, su veći u grupi muškaraca. HRV parametri koji pokazuju parasimpatičku aktivnost pNN50, RMSSD, snaga spektra visoke frekvencije - HF, nisu pokazali statistički značajne razlike. LF se smatra markerom simpatičke aktivnosti pa je ovaj paradoksalni nalaz shvaćen kao viši nivo simpatičke aktivnosti kod muškaraca u odnosu na žene, što objašnjava i povećanu sklonost ka razvoju koronarne bolesti, srčanih aritmija i nagle srčane smrti kod muškaraca (*Ramaekes 1998*). Iako neke novije studije osporavaju značaj LF-a kao markera simpatičke aktivnosti (*Goldstein 2011*), poviše vrednosti LF-a u grupi muškaraca u korelaciji su sa prethodno iznetim kliničko-laboratorijskim činjenicama o povišenom tonusu simpatikusa kod muškaraca.

U našem istraživanju parameter RMSSD iz grupe metoda analize HRV-a u vremenskom domenu, koji se smatraju pokazateljem parasimpatičke aktivnosti, nije pokazao statistički značajnu razliku kod muškaraca i žena bez

obzira na fazu ciklusa. Od analiziranih parametara frekvencijskog domena, snaga spectra niske frekvencija LF, određen kao prirodni logaritam - $\ln LF$, pokazao je statistički značajno veće vrednosti u grupi muškaraca u odnosu na žene u sve tri faze ciklusa. Dok je snaga spectra visoke frekvencije HF, određen kao prirodni logaritam - $\ln HF$ bio statistički značajno veća u grupi muškaraca u odnosu na žene u ranoj folikularnoj i lutealnoj fazi. U fazi oporavka posle supramaksimalnog napora, kada smo analizirali poslednji trominutni segment 5-minutnog oporavka, HF, LF, $\ln HF$ i $\ln LF$ bili su statistički značajno veći u grupi muškaraca u odnosu na grupu žena bez obzira na fazu ciklusa.

Još jedna studija rađena u Pakistanu, sa 24-h holter monitoringom EKG-a kod 45 zdravih, mladih ispitanika oba pola, sa analizom parametara HRV-a u vremenskom (SDNN, SDANN, $SDNN_{index}$, RMSSD, pNN_{50}) i frekvencijskom domenu (total power, VLF, LF, and HF) pokazala je da su svi vremenski indeksi kao i total power, VLF i HF u izvesnoj meri manji u grupi žena, dok su LF i $SDNN_{index}$ statički značajno niži kod ženskih ispitanica (*Saleem 2012*).

U još jednoj studiji praćeni su parametri HRV-a u grupi muškaraca i grupi žena a svaka grupa je podeljena na tri podgrupe, prema godinama (dvadesete, tridesete i četrdeset plus). Globalna autonomna aktivnost procenjena kroz total power - TP, pokazuje opadanje simpatikovagalnog tonusa sa godinama (od svih parametara HRV-a TP je pokazao najsnažniju korelaciju sa godinama). SDNN i HF, parametri vagalne modulacije takođe pokazuju negativnu korelaciju sa godinama. Ovaj pad je dramatičniji u grupi muškaraca. Tako kod muškaraca u dvadesetim i tridesetim postoji prema ovome nešto viši tonus parasimpatikusa ali uz brži pad, pa je u grupi četrdeset plus on veći kod žena. Svi parametri HRV-a su nešto viši kod muškaraca u dvadesetim i tridesetim što odgovara i nalazima iz prethodnih studija. Jedino odnos LF/HF nije pokazao opadanje u

toku godina. Ovaj odnos koji je u studiji označen kao marker simpatičke aktivnosti i veći je kod muškaraca u dvadesetim i tridesetim. Posle menopauze odnos LF/HF pokazuje rast i veći je kod žena nego kod muškaraca. Odgovara simpatičkoj dominaciji kod žena u menopauzi kojom se objašnjava i porast kardiovaskularnog rizika u ovom periodu (*Takehiko 2010*).

O sniženom tonusu simpatikusa kod žena govore i pojedini indirektni dokazi. Žene se zbog dominacije parasimpatikusa teže prilagođavaju naglim promenama položaja tela, kada dolazi do preraspodele krvi, na primer pri naglom ustajanju, te su podložnije ortostatskoj hipotenziji i kolapsima (*Barnett 1999*). Slično je i sa produženim stajanjem - ortostatska intolerancija (*Buckey 1996, Frey 1998*).

Kardiovaskularni rizik kod žena u germinativnom period manji nego kod muškaraca istih godine. Žene u germinativnom periodu ređe imaju infarkt miokarda od muškaraca, a u menopauzi dolazi do izjednačavanja kardiovaskularnog rizika (*Gottdiener 2000*). Smatra se da je pad estrogena u menopauzi odgovoran za izjednačavanje muškaraca i postmenopauznih žena u kardiovaskularnom riziku (*Barrett-Connor 1991, Gordon 1978*). Na povećanje kardiovaskularnog rizika u menopauzi ukazuju i studije varijabilnosti srčanog ritma kod žena u germinativnom period i onih u menopauzi. U jednoj studiji praćeni su parametri HRV-a u dve pomenute grupe pre i posle podešavanja vezanih za godine, nivo estrogena, telesni sastav. Pokazano je da postmenopauzne žene imaju niže sve apsolutne parameter HRV-a (TP, LF i HF) u poređenju sa ženama pre menopauze. Izraženo u normalizovanim jedinicama postmenopauzne žene imaju niži HF i viši LF, kao i indeks simpatikovagalnog balansa LF/HF. Viši normalizovani LF kao i odnos LF/HF ukazuju na dominaciju simpatikusa u periodu posle menopauze. Posle pomenutih

podešavanja pokazano je da su godine odgovorne za ukupne promene HRV-a, kao i da pad estrogena doprinosi razlici u relativnim HF i LF vrednostima (*Shailaja 2009*).

3.2. Varijabilnost srčanog ritma po fazama menstrualnog ciklusa

Smatra se da porast kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta kod žena posle menopauze, kao i uočene promena HRV-a koje ukazuju na dominaciju simpatikusa u tom periodu, nastaju zbog pada nivoa estrogena, kojem se pripisuje glavna kardioprotektivna uloga kod žena u germinativnom periodu (*Hay 2006*). Postoji više studija varijabilnosti srčanog ritma kod žena po fazama menstrualnog ciklusa. U jednoj studiji ispitivane su žene sa normalnim menstrualnim ciklusom starosti od 20 do 37 godina, u ležećem a zatim u sedećem položaju, sa kontrolisanim disanjem sa oko 15 respiracija u minuti). Snaga spectra visoke frekvencije HF koja je uzeta kao marker parsimpatičke aktivnosti bila je značajno veća u folikularnoj fazi u odnosu na fazu menstrualnog krvarenja, ukazujući na povećanu parasimpatičku aktivnost u toj fazi. Nakon promene položaja iz ležećeg u sedeći HF se značajno smanjuje u fazi menstruacije, ovulacije i u lutealnoj fazi ali ne i u folikularnoj fazi. Prilikom promene položaja u sedeći, odnos LF/HF postaje znatno veći u fazi menstruacije, lutealnoj i predmenstrualnoj fazi ukazujući na dominaciju simpatikusa i pojačanje aktivnosti simpatikusa pri prelasku iz ležećeg u sedeći položaj. Parasimpatička aktivnost je povećana u folikularnoj fazi u meri da utiče na aktivaciju baroreceptorskog receptora pri prelasku iz ležećeg u sedeći položaj. Zaključeno je sa se baroreceptorska kontrola indukovana promenama položaja tela menja u toku menstrualnog ciklusa (*Saeki 1997*). Dve godine pre

pomenute studije urađena je studija sa 20 studentkinja u kojoj je ispitivana kardiovaskularna reaktivnost na mentalni stres u folikularnoj i lutealnoj fazi ciklusa. Određivane su HF i LF frekvencijske komponente HRV-a kao i njihov odnos LF/HF. LF je bio viši a HF niži u lutealnoj u odnosu na folikularnu fazu ciklusa. LF/HF odnos je bio značajno viši u lutealnoj fazi. Ovakav nalaz sugerira da je simpatička aktivnost veća u lutealnoj fazi u odnosu na folikularnu (Sato 1995). Povećanje simpatičke aktivnosti u toku lutealne faze u poređenju sa drugim fazama ciklusa nalazimo u još nekim studijama. (Guasti 1999, Yildirim 2002). Povećana vagusna aktivnost pred ovulaciju dovedena je u vezu sa porastom estrogena u toj fazi, dok je povećana aktivnost simpatikusa u lutealnoj fazi dovedena u vezu sa porastom progesterona (Sato 1995, Saeki 1997, Yildirim 2002). Moguće je da su ovakvi rezultati posledica interakcije ili uticaja drugih hormona, obzirom da FSH i LH dostižu svoj pik u periodu ovulacije, a estrogen pokazuje svoj drugi skok sredinom lutealne faze. Sa druge strane u sledećoj studiji u kojoj je varijabilnost srčanog ritma merena paralelno sa merenjem nivoa svih relevantnih hormona, nije pokazana bilo kakva korelacija HRV-a sa FSH ili LH sugerisući da ova dva hormona ne učestvuju u modulaciji autonomne kontrole srčane funkcije (Leicht 2003).

U našem istraživanju utvrđene su nešto veće vrednosti HF komponente HRV-a u kasnoj folikularnoj fazi u odnosu na lutealnu fazu ciklusa, u miru kao i u period oporavka ali je statistički značajno veći bio samo vremenski parameter - RMSSD i to u fazi oporavka u folikularnoj fazi u odnosu na lutealnu. Izvesnu potvrdu nešto veće HF komponente HRV-a u kasnoj folikularnoj fazi koja bi ukazivala na viši nivo parasimpatikusa u toj fazi, našli smo i indirektno, upoređivanjem sa grupom muškaraca gde je uočena je statistički značajno viša snaga spectra visoke frekvencije u miru, data kao prirodni logaritam - $\ln HF$, u grupi muškaraca u odnosu na grupu žena u ranoj folikularnoj i lutealnoj fazi ali

ne i u kasnoj folikularnoj fazi. Obzirom da se snaga spectra visoke frekvencije smatra markerom parasimpatičke aktivnosti ovakav nalaz bio bi u korelaciji sa prethodno pomenutim istraživanjima (*Sato 1995, Saeki 1997*) koja ukazuju na porast parasimpatičke aktivnosti u kasnoj folikularnoj fazi a koji dovode u vezu sa porastom nivoa estrogena.

U jednoj studiji zaključeno je da uz normalne hormonske varijacije u toku menstrualnog ciklusa, ukuljučujući značajno povećan nivo estrogena i LH u toku ovulacije i značajno veće vrednosti estrogena i progesterona u lutealnoj fazi, osim značajnog povećanja srčane frekvencije u miru u toku ovulacije, ne postoje značajne razlike u parametrima HRV-a po fazama menstrualnog ciklusa (*Leicht 2003*).

Naši rezultati analize HRV-a u mirovanju u odnosu na faze ciklusa ne pokazuju signifikantne razlike ni u jednom ispitivanom parametru (vremenskog i frekvencijskog domena) kada su sagledavane kasna folikularna i lutealna faza, odnosno, kasna folikularna i rana folikularna faza. U fazi oporavka posle supramaksimalnog napora samo je RMSSD bio statistički značajno veći u kasnoj folikularnoj fazi u odnosu na lutealnu.

U prethodno pomenuto studiji (*Leicht 2003*) utvrđeno je značajna korelacija svih absolutnih parametara HRV-a (TP, LF, HF) i nivoa estrogena (17 β -oestradiola) u fazi ovulacije, iz čega je izvučen zaključak o pozitivnoj vezi između estrogena i parasimpatičke aktivnosti, obzirom da samo parasimpatikus utiče na sve pomenute parametre HRV-a. Naime, prethodne studije su pokazale da niskofrekventni pik u fluktuacijama srčanog ritma (LF) kontrolišu zajedno parasimpatikus i simpatikus a da je za više frekvencije (HF) odgovoran isključivo parasimpatikus (*Akselrod 1985*). Ovi rezultati, uz prethodne radove u kojima je pokazano da estrogen uzrokuje povećanje vagusne aktivnosti (*Saleh*

2000), kao i one u kojima je estrogen povezan sa snižavanjem aktivnosti simpatikusa (*Ettinger 1998, Mercurio 2000*), sugerišu da je vagalna dominacija u folikularnoj fazi upravo u vezu sa porastom estrogena (*Leicht 2003*).

3.3. Oporavak srčane frekvencije posle fizičkog opterećenja

Barak i saradnici u studiji koja je ouhvatila 16 ženskih i 15 muških volontera navode da je srčana frekvencija u mirovanju manja kod ženskih ispitanica, da se maksimalna srčana frekvencija, na vrhuncu vežbanja ne razlikuje značajno u dve grupe; da je oporavak srčane frekvencije brži kod muškaraca, gledano kroz HRR_{60} i T_{30} ; kao i da se vremenska konstanta T ne razlikuje među grupama.

Naši rezultati pokazuju da se srednje vrednosti srčane frekvencije u miru, HR_{max} , HR_{60} i HRR_{60} nisu značajno razlikovale upoređivanjem muškaraca i žena u svim fazama ciklusa kao ni upoređivanjem u grupi žena po fazama ciklusa. Vremenska konstanta T se takođe nije razlikovala u grupi muškaraca i grupi žena nevezano za fazu ciklusa. Kao i u prethodno pomenutoj studiji (*Barak 2014*) i naši rezultati pokazuju brži oporavak srčane frekvencije kod muškaraca u odnosu na žene u sve tri faze ciklusa, kada se oporavak prati preko parametra T_{30} koji se za razliku od prethodnih pokazao kao osetljiv marker parasimpatičke aktivnosti.

U studiji koju su sproveli Barak i saradnici utvrđene su slične RMSSD, lnHF i lnHF u miru kod obe grupe ispitanih. Nijedan od posmatranih vagalnih HRV indeksa nije u potpunosti oporavljen posle petominutnog oporavka ali je lnHF_{2-5min} statistički značajno niži kod žena (*Barak 2014*).

U našoj studiji analizom vrednosti HRV parametara tokom oporavka uočeno je najpre da nijedan od posmatranih parametara HRV-a u vremenskom ili frekvencijskom domenu nije u potpunosti oporavljen u toku petominutnog odmora. Meranja RMSSD, LF i HF dala su izrazito nehomogene rezultate. Utvrđeno je da postoji značajna razlika u LF, koji je veći kod imuškaraca nego kod žena u ranoj folikularnoj odnosno lutealnoj fazi menstrualnog ciklusa. Logaritmovanjem vrednosti HF i LF naznačena je ova razlika pa su $\ln LF$ i $\ln HF$ u fazi oporavka statistički značajno veći u grupi muškaraca u odnosu na žene nezvezano za fazu ciklusa.

ZAKLJUČAK

Ispitivanjem varijabilnosti srčanog ritma kod muškaraca i kod žena u tri različite faze menstrualnog ciklusa, u miru i u oporavku posle kratkotrajnog supramaksimalnog fizičkog opterećenja, kao i određivanjem parametara oporavka srčane frekvencije kod istih ispitanika utvrđeno je da:

- Muškarci pokazuju veći pik snage kao i prosečnu snagu pri supramaksimalnom opterećenju u odnosu na grupu žena bez obzira na za fazu menstrualnog ciklusa; dok su bazalna i maksimalna srčana frekvencija bile iste u obe grupe.
- Postoje polne razlike u mehanizmima vegetativne regulacije srčane funkcije u mirovanju. Najbolje su vidljive kroz parametre frekvencijskog domena HRV-a (lnLF i lnHF). Statistički značajne razlike u vrednostima parametara frekvencijskog domena HRV-a između grupe muškaraca i grupe žena u sve tri faze menstrualnog ciklusa postoje i u fazi oporavka posle supramaksimalnog opterećenja.
- Postoje polne razlike u parasimpatičkoj reaktivaciji posle supramaksimalnog opterećenja koja je značajno brža kod muškaraca. Ona se najbolje može proceniti kroz matematičke modele oporavka srčane

frekvencije i vremensku konstantu opadanja srčane frekvencije u prvih 30 sekundi oporavka - T_{30} .

- Ne postoje razlike u mehanizmima vegetativne regulacije srčane funkcije u miru po fazama menstrualnog ciklusa procenjeno kroz parametre vremenskog i frekvencijskog domena HRV-a.
- U toku petominutnog odmora posle supramaksimalnog opterećenja ne dolazi do potpunog oporavka vagusnog tonusa što se registruje kao značajno sniženje svih sa parasimpatikusom povezanih parametara HRV-a. Merenjem parametara HRV-a u toku poslednjeg 3-minutnog segmenta 5-minutnog odmora dobijaju se izrazito nehomogene vrednosti.
- Parametri vremenskog i frekvencijskog domena HRV-a registrovani u mirovanju i u fazi odmora posle supramaksimalnog opterećenja nisu dovoljno osetljivi za utvrđivanje razlika u vegetativnoj regulaciji srčane funkcije kod žena po fazama menstrualnog ciklusa.
- Ni jedan od registrovanih parametara oporavka srčane frekvencije (HR_{max} , HRR_{60} , $HR_{oporavak}$, T i T_{30}) nije se pokazao dovoljno osetljivim za utvrđivanje zavisnosti parasimpetičke reaktivacije od faze menstrualnog ciklusa).

PRILOG

SKRAĆENICE:

KVS	kardiovaskularni sistem
HRR	oporavak srčane frekvencije
HRV	varijabilnost srčanog ritma
HR	srčana frekvencija
RRNN	srednja vrednost NN intervala
SDNN	standardna devijacija NN intervala
RMSSD	kvadratni koren iz srednje vrednosti kvadrata sukcesivnih NN intervala
pNN50	procentualni udeo sukcesivnih NN intervala koji se međusobno razlikuju za više od 50 ms u ukupnom broju NN intervala
TP	totalna snaga spektra
ULF	snaga spektra ultraniske frekvencije
VLF	snaga spektra vrlo niske frekvencije
LF	snaga spektra niske frekvencije
HF	snaga spektra visoke frekvencije
HRmax	maksimalna srčana frekvencija

HRpeak	najveća vredost srčane frekvencije postignuta na kraju Vingejt testa
HRR60	apsolutna razlika između vrednosti srčane frekvencije odmah po završetku opterećenja i frekvencije nakon 60 sekundi oporavka
T	vremenska konstanta
T30	vremenska konstanta kratkoročnog opadanja srčane frekvencije u prvih 30 sekundi oporavka

LITERATURA

1. Abildstrom SZ, Jensen BT, Agner E, et al. Heart rate versus heart rate variability in risk prediction after myocardial infarction. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology* 2003; 14 (2): 168-173
2. Accili EA, Redaelli G, DiFrancesco D. Differential control of the hyperpolarization-activated current (i(f)) by cAMP gating and phosphatase inhibition in rabbit sino-atrial node myocytes. *J. Physiol* 1997; 500:643-651
3. Agur AMR, Dalley AF, Moore KL. The thorax. *Clinically Oriented Anatomy*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005
4. Alexander, Christian M, Teller M, Lynn E, Jeffrey B. Principles of Pulse Oximetry: Theoretical and Practical Considerations. *Anesthesia & Analgesia* 1989; 68: 368-376
5. Algra A, Tijssen JG, Roelandt JR, et al. Heart rate variability from 24-hour electrocardiography and the 2-year risk for sudden death. *Circulation* 1993; 88:180-185
6. Ali R, Mani M, Sara M, Clive J, Christopher J, Ian H, Robert S, Kevin M, Marsha M. Decreased heart rate variability in patients with cirrhosis relates to the presence and degree of hepatic encephalopathy. *American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology* 2009; 296:330-338
7. Anthony M. Male/female differences in pharmacology: safety issues with QT-prolonging drugs. *J Womens Health* 2005; 14: 47-52

8. Antony S, David A, Hirning D, Graham D. Heart rate variability and endogenous sex hormones during the menstrual cycle in young women. *Experimental Physiology* 2003; 88:441-446
9. Arai Y, Saul P, Albrecht P, et al. Modulation of cardiac autonomic activity during and immediately after exercise. *Am J Physiol.* 1989; 256: 132-141
10. Bailey TW, Hermes SM, Whittier KL, Aicher SA, Andresen MC. *J Physiol* 2007; 582:613-628
11. Ballistocardiography at the US National Library of Medicine, Medical Subject Headings (MeSH)
12. Barak O, Klačnja A, Popadić Gaćeša J, Ovčinić Z, Grujuć N. Gender differences in parasympathetic reactivation during recovery from Wingate anaerobic test. *Periodicum Biologarum* 2014; 53-58
13. Bard P. Anatomical organization of the central nervous system in relation to control of the heart and blood vessels. *Physiol. Rev* 1960; 40: 3-26
14. Barnett SR, Morin RJ, Kiely DK, Gagnon M, Azhar G, Knight EL, Nelson JC, Lipsitz LA. Effects of age and gender on autonomic control of blood pressure dynamics. *Hypertension* 1999; 33: 1195-1200
15. Barrett et al. *Ganong's Review of Medical Physiology* 2012; table 30-3
16. Barrett-Connor E, Bush TL. Estrogen and coronary heart disease in women. *JAMA* 1991; 265:1861-1867
17. Barron S. The Development of the Electrocardiograph in Great Britain. *British Medical Journal* 1950; 1: 720-725
18. Bauman JE. Basal body temperature: unreliable method of ovulation detection. *Fertil Steril* 1981; 36: 729-73
19. Behringer RR. The in Vivo Roles of Müllerian-inhibiting Substance. *Curr. Top. Dev. Biol. Current Topics in Developmental Biology* 1994; 29: 171-187

20. Berthoud H, Neuhuber W. Functional and chemical anatomy of the afferent vagal system. *Autonomic Neuroscience* 2000; 85: 1-17
21. Bertil H. *Ion Channels of Excitable Membranes*. 3rd ed. Sunderland, MA: Sinauer; 2001
22. Bigger JT Jr, Fleiss JL, Steinman RC, Rolnitzky LM, Kleiger RE, Rottman JN. Frequency domain measures of heart period variability and mortality after myocardial infarction. *Circulation* 1992; 85:164-171
23. Bigger JT, Fleiss JL, Rolnitzky LM, et al. Time course of recovery of heart period variability after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1987; 59:256-262
24. Billman GE. Heart rate variability – a historical perspective. *Front. Physiol* 2011; 2:86-86
25. Boyett MR, Dobrzynski H. The sinoatrial node is still setting the pace 100 years after its discovery. *Circ. Res* 2007; 100: 1543-1545
26. Brodal P (2004). *The Central Nervous System: Structure and Function* 3 rd ed. Oxford University Press; 2004
27. Brüser C, Winter S, Leonhardt S. Unsupervised Heart Rate Variability Estimation from Ballistocardiograms. *7th International Workshop on Biosignal Interpretation*, Como, Italy; 2012
28. Brüser C, Stadlthanner K, DeWaele S, Leonhardt S. Adaptive Beat-to-Beat Heart Rate Estimation in Ballistocardiograms. *IEEE Transactions on Information Technology in Biomedicine* 2011; 15: 778-786
29. Bucchi A, Baruscotti M, Robinson RB, DiFrancesco D. Modulation of rate by autonomic agonists in SAN cells involves changes in diastolic depolarization and the pacemaker current. *J Mol Cell Cardiol* 2007; 43:39-48
30. Buchheit M, Laursen PB, Ahmadi S. Parasympathetic reactivation after repeated sprint exercise. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007; 293: 133-141

31. Buckey JC Jr, Lane LD, Levine BD, Watenpaugh DE, Wright SJ, Moore WE, Gaffney FA, Blomqvist CG. Orthostatic intolerance after spaceflight. *J Appl Physiol* 1996; 81: 7-18
32. Bunt JC. Metabolic actions of estradiol: significance for acute and chronic exercise responses. *Med Sci Sport Exerc* 1990; 22:286-90
33. Burry KA. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *Curr Women's Health Rep* 1990; 2: 331-332
34. Casadei B. Vagal control of myocardial contractility in humans. *Exp Physiol* 2001; 86:817-823
35. Casolo G, Balli E, Taddei T, et al. Decreased spontaneous heart rate variability on congestive cardiac failure. *Am J Cardiol* 1989; 64:1162-1167
36. Celentano A, Palmieri V, Arezzi E, Mureddu GF, Sabatella M, Di Minno G, De Simone G. Gender differences in left ventricular chamber and midwall systolic function in normotensive and hypertensive adults. *J Hypert* 2003; 21:1415-1423
37. Chiazze L, Brayer FT, Macisco JJ, Parker MP, Duffy BJ. The length and variability of the human menstrual cycle. *JAMA* 1968; 203 (6): 377-80
38. Choi J, Ricardo G. Using Heart Rate Monitors to Detect Mental Stress. *Body Sensor Networks* 2009; 1: 219-223
39. Cole CR, Blackstone EH, Pashkow FJ, et al. Heart-rate recovery immediately after exercise as a predictor of mortality. *N Engl J Med* 1999; 341: 1351-1357
40. Cole LA, Ladner DG, Bryn FW. The normal variabilites of the menstrual cycle. *Fertil steril* 2008; 36(6): 729-733
41. Constanco LS. *Physiology*. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2006

42. Counihan PJ, Fei L, Bashir Y, et al. Assessment of heart rate variability in hypertrophic cardiomyopathy. Association with clinical and prognostic features. *Circulation* 1993; 88:1682-1690
43. De Souza MJ, Maguire MS, Rubin KR, et al. Effects of menstrual phase and amenorrhea on exercise performance in runners. *Med Sci Sports Exerc* 1990; 22 (5): 575-580
44. De Souza MJ, Miller BE, Loucks AB, et al. High frequency of luteal phase deficiency and anovulation in recreational women runners: blunted elevation in follicle stimulating hormone observed during luteal-follicular transition. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83 (12):4220-4232
45. De Souza, Naiara Maria; Vanderlei, Luiz Carlos M.; Garner, David M. Risk evaluation of diabetes mellitus by relation of chaotic globals to HRV. *Complexity* 2015; 20 (3): 84-92
46. Deighton NM, Motomura S, Borquez D, Zerkowski H, Doetsch N, Brodde O. Muscarinic cholinoreceptors in the human heart. *Naunyn-Schmiedberg's Arch Pharmacol* 1990; 341:14-21
47. Deloado JMR. Circulatory effects of cortical stimulation. *Physiol. Rev.* 1960; 40: 146-146
48. DiFrancesco D. Funny channels in the control of cardiac rhythm and mode of action of selective blockers. *Pharmacol Res* 2006; 53(5):399-406
49. Dinkhill MJ, Moore J, Heinsworth R. Afferent discharges from coronary arterial and ventricular receptors. *J Physiol* 1993; 472: 785-800
50. Dougherty CM, Burr RL. Comparison of heart rate variability in survivors and nonsurvivors of sudden cardiac arrest. *Am J Cardiol* 1992; 70:441-448
51. Eckberg DL. Sympathovagal balance. *Circulation* 1997; 96:3224-3232
52. Esco MR, Olson MS, Williford HN, Blessing DL, Shannon D, Grandjean P. The relationship between resting heart rate variability and heart rate recovery. *Clin Auton Res.* 2010; 20(1):33-38

53. Ewing DJ, Martyn CN, Young RJ, Clarke BF. The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes. *Diabetes Care* 1985; 8:491-498
54. Filcori M, Butler JP, Crowley WF. Neuroendocrine regulation of the corpus luteum in the human: evidence of pulsatile progesteron secretion. *J Clin Invest* 1984; 73 (6): 1638-1647
55. Fortney SM, Turner C, Steinmann L, et al. Blood volume responses of men and women to bed rest. *J Clin Pharmacol* 1994; 34 (5): 434-439
56. Fox SI, *Human physiology*. Mc Craw-Hill; 2003
57. Frey MA, Hoffler GW. Association of sex and age with responses to lower-body negative pressure. *J Appl Physiol* 1998; 65: 1752-1756
58. Fuster J, Weinberg I. Bioelectric changes of the heart, cycle induced by stimulation of diencephalic region. *Exp. Neurol* 1960; 2: 26-39
59. Geelen G, Laitinen T, Hartikainen J, Bergstrom K, Niskanen L. Gender influence on vasoactive hormones at rest and during a 70 degree head-up tilt in healthy humans. *J Appl Physiol* 1998; 92: 1401-1408
60. George E, Heikki V, Jerzy S, Karin T. An introduction to heart rate variability: methodological considerations and clinical applications. *Front Physiol* 2015; 6: 55
61. Gillum RF. Epidemiology of resting pulse rate of persons ages 25–74 data from NHANES 1971-74. *Public Health Rep* 1992; 107(2):193-201
62. Giulia O, Simin M, David S et al. Resting heart rate, heart rate variability and functional decline in old age. *CMAJ*; 2015
63. Goldstein D, Benth O, Park MY, Sharabi Y. Low-frequency power of heart rate variability is not a measure of cardiac sympathetic tone but may be a measure of modulation of cardiac autonomic outflows by baroreflexes. *Exp Physiol* 2011; 96(12):1255-1261

64. Gordon T, Kannel WB, Hjortland MC, et al. The Framingham study Menopause and coronary heart disease. *Ann Intern Med* 1978;89:157-161
65. Gottdiener GS, Arnold AM, Aurigemma GP, Polak JF, Tracy RP, Kitzman DW, Gardin JM, Rutledge JE, Boineau RC. Predictors of congestive heart failure in the elderly: the cardiovascular health study. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1628-1637
66. Grad C. Heart rate variability and heart rate recovery as prognostic factors. *Clujul Med* 2015; 88(3):304-309
67. Gray H, Keith D, Iain S, John M. *Lecture Notes on Cardiology*. Boston: Blackwell Science; 2002
68. Griffin, MP; Moorman, JR. Toward the early diagnosis of neonatal sepsis and sepsis-like illness using novel heart rate analysis. *Pediatrics* 2001; 107 (1): 97-104
69. Guzzetti S, Dassi S, Pecis M, et al. Altered pattern of circadian neural control of heart period in mild hypertension. *J Hypertension* 1991; 9:831-838
70. Hainsworth R. Physiological background of the heart rate variability. In: Malik M, Camm AJ, eds. *Dynamic Electrocardiography*. New York: Blacwell Futura; 2004: 3-12
71. Hakumäki MO Seventy years of the Bainbridge reflex. *Acta Physiol. Scand* 1987; 130 (2): 177-185
72. Harati Y. Anatomy of the spinal and peripheral nervous system. In: Low PA, ed. *Clinical autonomic disorders*. Rochester Minnesota: Mayo Foundation; 1993: 17-37
73. Harlow SD, Ephross SA. Epidemiology of menstruation and its relevance to womens health. *Epidemiol Rev* 1995; 17 (2): 265-86
74. Hay M, Huxley VH. Sexual dimorphism in hypertension. In: *Molecular Mechanisms of Hypertension*, edited by DiPette D, Schiffrin E, Re R, Sowers JR. Philadelphia: Taylor & Francis 2006; 42: 407-414

75. Heathers JA. Everything Hertz: methodological issues in short-term frequency-domain HRV. *Front. Physiol.* 2014; 5:177
76. Heesch C. Reflexes that control cardiovascular function. *American Journal of Physiology* 1990; 277: 234-243
77. Heikki H, Timo M, Chung-Kang P, Ary G, Ulrik H, Mogens M. Fractal Correlation Properties of R-R Interval Dynamics and Mortality in Patients With Depressed Left Ventricular Function After an Acute Myocardial Infarction. *Circulation* 2000; 101 (1): 47-53
78. Hildreth V, Anderson RH, Henderson DJ. Autonomic innervations of the developing heart: origins of function. *Clin Anatom* 2009; 22: 36-46
79. Hirsh JA, Bishop B. Respiratory sinus arrhythmia in humans; how breathing pattern modulates heart rate. *Am J Physiol* 1981; 241: 620-629
80. Hnatkova K, Copie X, Staunton A, Malik M. Numeric processing of Lorenz plots of R-R intervals from long-term ECGs: comparison with time-domain measures of heart rate variability for risk stratification after myocardial infarction. *J Electrocardiol* 1995; 28:74-80
81. Hoffman RF, Cranfeld PF. *Electrophysiology of the heart*. McGraw Hill Book Co, New York, 1960
82. Hon EH, Lee ST. Electronic evaluations of the fetal heart rate patterns preceding fetal death, further observations. *Am J Obstet Gynae* 1965; 87:814-826
83. Horvath SM, Drinkwater BL. Thermoregulation and the menstrual cycle. *Aviat Space Environ Med* 1982; 53 (8): 790-794
84. Hu L, Gustofson RL, Feng H, Leung PK, Mores N, Krsmanovic LZ, Catt KJ. Converse regulatory functions of estrogen receptor-alpha and -beta subtypes expressed in hypothalamic gonadotropin-releasing hormone neurons. *Mol. Endocrinol* 2008; 22 (10): 2250-2259

85. Hulot JS, Demolis JL, Reviere R, et al. Influence of endogenous oestrogens on QT interval duration. *Eur Heart J* 2003; 24:1663-1667
86. Hutter OF, Trautwein W: Vagal and sympathetic effects on the pacemaker fibers in the sinus venosus of the heart. *J Gen Physiol* 1956; 39: 715-920
87. Imai K, Sato H, Hori M et al. Vagally mediated heart rate recovery after exercise is accelerated in athletes but blunted in patients with chronic heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1994; 24(6):1529-1535
88. Imai K, Sato H, Hori M, et al. Vagally mediated heart rate recovery after exercise is accelerated in athletes but blunted in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 1529-1535
89. Inbar O, Bar-or O, Skinner J. *The Wingate anaerobic test.* Human Kinetics: Champaign; 1996
90. Inoue S, Matsuzawa T. Correlation between menstrual cycle and cognitive performance in a chimpanzee (*Pan troglodytes*). *J Comp Psychol* 2011; 125(1):104-111
91. Jurkowski JE, Jones NL, Walker C, et al. Ovarian hormonal response to exercise. *Appl Physiol* 1978; 44 (1):109-114
92. Kawano H, Motoyama T, Hirai N, Kugiyama K, Ogawa H, Yasue H. Estradiol supplementation suppresses hyperventilation-induced attacks in postmenopausal women with variant angina. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37(3):735-740
93. Keiser HA, Rogol AD. Physical exercise and menstrual cycle alterations: what are the mechanisms? *Sports Med* 1990; 10 (4): 218-35
94. Khoury S, Yarows SA, O'Brien TK, Sowers JR. Ambulatory blood pressure monitoring in a nonacademic setting. Effects of age and sex. *Am J Hypertens* 1992; 5: 616-623

95. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT Jr, Moss AJ. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987; 59:256-62
96. Knox R, David M, Schach M, Caroline N. Choices in Relationships: An Introduction to Marriage and the Family. *Cengage Learning* 2013; 1:64-66
97. Kocovic DZ, Harada T, Shea JB, et al. Alterations of heart rate and of heart rate variability after radiofrequency catheter ablation of supraventricular tachycardia. *Circulation* 1993; 88:1671-181
98. Koichi F, Miho M, Toshitaka Y, Erika et al. Epileptic Seizure Prediction Based on Multivariate Statistical Process Control of Heart Rate Variability Features. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*. 2015; 63: 1321-1332
99. Kubo Y, Adelman JP, Clapham DE, Jan LY et al. International Union of Pharmacology. LIV. Nomenclature and molecular relationships of inwardly rectifying potassium channels. *Pharmacol Rev* 2005; 57 (4): 509-526
100. Kučinskis M, Laimutis N. Human male sex determination and sexual differentiation: Pathways, molecular interactions and genetic disorders. *Medicina (Kaunas)* 2005; 41: 633-640
101. Kumamoto University. Heart rate variability predicts epileptic seizures. *ScienceDaily*. *ScienceDaily*; 2016
102. La Rovere MT, Bigger JT, Marcus FI, et al. Baroreflex sensitivity and heart rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. *Lancet* 1998; 351: 478-484
103. Laitinen T, Hartikainen J, Vanninen E, Niskanen L, Geelen G, Lansimies E. Age and gender dependency of baroreflex sensitivity in healthy subjects. *J Appl Physiol* 1998; 84(2): 576-583
104. Lakatta EG, DiFrancesco D. What keeps us ticking: a funny current, a calcium clock, or both? *J. Mol. Cell. Cardiol* 2009; 47:157-170

105. Larsen LF, Andersen HR, Hansen AB, Andersen O. Variations in risk indicators of cardiovascular disease during the menstrual cycle: an investigation of within-subject variation in glutathione peroxidase, hemostatic variables, lipids and lipoproteins in healthy young women. *Scand J Clin Lab Invest* 1996; 56: 241-249
106. Lentner C. Geigy Scientific Tables. 8th ed. Basel, Switzerland: Ciba-Geigy; 1982
107. Levy MN, Martin PJ, Iano T, Zieske H. Effects of single vagal stimulation on the heart rate and atrioventricular conduction. *AM J Physiol* 1970; 218: 1256-1262
108. Levy W, Cerquera M, Harp G, Johannsen K, Abrass I, Schwartz R, Stratton J. Effect of endurance exercise training on heart rate variability at rest in healthy young and older men. *Am J Cardiol* 1998; 82: 1236-1241
109. Losos N, Jonathan B, Raven P, Johnson G, Singer S. *Biology*. New York: McGraw-Hill; 2002
110. Louvet J, Harman S, Ross G. Effects of human chorionic gonadotropin, human interstitial cell stimulating hormone and human follicle-stimulating hormone on ovarian weights in estrogen-primed hypophysectomized immature female rats. *Endocrinology* 1975; 96 (5): 1179-1186
111. Mader SS. *Understanding human anatomy and Physiology*. McGraw-Hill; 2004
112. Malik M, Farrell T, Cripps T, Camm AJ. Heart rate variability in relation to prognosis after myocardial infarction: selection of optimal processing techniques. *Eur Heart J* 1989; 10: 1060-1074
113. Malik M, Xia R, Odemuyiwa O, Staunton A, Poloniecki J, Camm AJ. Influence of the recognition artefact in the automatic analysis of long-term electrocardiograms on time-domain measurement of heart rate variability. *Med Biol Eng Comput* 1993;31:539-544

114. Malik M. Heart rate variability. *Current opinion in cardiology* 1998; 13:36-44
115. Malik M. Standard measurement of heart rate variability. In: Malik M, Camm AJ eds. *Dynamic Electrocardiography*. New York: Blackwell Futura; 2004
116. Malliani A, Pagani M, Lombardi F, Cerutti S. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation* 1991; 84: 1482-1492
117. Mani AR, Montagnese S, Jackson CD, Jenkins CW, Head IM, Stephens RC, Moore KP, Morgan MY. Decreased heart rate variability in patients with cirrhosis relates to the presence and degree of hepatic encephalopathy. *American Journal of Physiology. Gastrointestinal and Liver Physiology* 2009; 296 (2): 330-338
118. Marangoni S, Scalvini S, Mai R, et al. Heart rate variability assessment in patients with mitral valve prolapse syndrome. *Am J Noninvas Cardiol* 1993; 7:210-214
119. Marshall J. Thermal changes in the normal menstrual cycle. *BMJ* 1963;12:102-104
120. Marshall JC. Hormonal regulation of the menstrual cycle and mechanisms of ovulation. In: DeGroot LJ, Jameson JL, editors. *Endocrinology*. Philadelphia: WB Saunders; 2001
121. Michael P, Joseph M, Russell D, Albert L, Sean T, Peter S et al. Influence of age and gender on the mechanism of supraventricular tachycardia. *Heart Rhythm* 2004; 1: 393-396
122. Mieres JH, Shaw LJ, Arai A, Budoff MJ, Flamm SD, Hundley WG, Marwick TH, Mosca L, Patel AR, Quinones MA, Redberg RF, Taubert KA, Taylor AJ, Thomas GS, Wenger NK. Role of noninvasive testing in the clinical evaluation of women with suspected coronary artery disease. *Circulation* 2005; 111: 682-696

123. Miler PB, Soules MR. The usefulness of urinary LH kit for ovulation prediction during menstrual cycles of normal women. *Obstet Gynecol* 1996; 87 (1): 13-7
124. Momose M, Tyndale-Hines L, Bengell FM, Schwaiger M. How heterogeneous is the cardiac autonomic innervation? *Basic Res Cardiol* 2001; 96: 539-546
125. Moran V, Leathard H, Coley J. Cardiovascular functioning during the menstrual cycle. *Clin Physiol* 2000. 20(6):496-504
126. Morita H, Wu J, Zipes DP, Wu Z. The QT syndromes: long and short". *Lancet* 2008; 372 (9640): 750-763
127. Nakagawa M, Ooie T, Takahashi N, Tanigushi et al. Influence of menstrual cycle on QT interval dynamics. *Pacing Clin Electrophysiol* 2006; 29:607-613
128. Nicholls JG. The electrical properties of denervated skeletal muscle. *J Physiol* 1956; 27;131(1):1-12
129. Nishime EO, Cole CR, Blackstone EH, et al. Heart rate recovery and treadmill exercise score as predictors of mortality in patients referred for exercise ECG. *JAMA* 2000; 284: 1392-1398
130. Ori Z, Monir G, Weiss J, Sayhouni X, Singer DH. Heart rate variability. Frequency domain analysis. *Cardiol Clin* 1992;10(3):499-537
131. Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S et al. Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. *Circ Res* 1986; 59: 178-193
132. Parker P, Celler BG, Potter EK, McClockey DJ. Vagal stimulation and cardiac slowing. *J. Auton Nerv Syst* 1984; 11: 226-231
133. Persson PB. *History of arterial baroreceptor reflexes*. In: Persson PB, Kirchheim HR, eds. *Baroreceptor Reflexes: Integrative Functions and Clinical Aspects*. Berlin, Germany: Springer-Verlag; 1991

134. Pinheiro E, Postolache O, Girão P. Theory and Developments in an Unobtrusive Cardiovascular System Representation: Ballistocardiography. *The Open Biomedical Engineering Journal* 2010; 4:201–216
135. Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D, et al. *Neuroscience*. 2nd ed. Sunderland (MA): Sinauer Associates; 2001
136. Reto S, Raphael E, Christine C, Frank A. Establishment of detailed reference values for luteinizing hormone, follicle stimulating hormone, estradiol, and progesterone during different phases of the menstrual cycle on the Abbott Architect analyzer. *Clin Chem Lab Med* 2006;44(7):883-887
137. Rodrigez I, Kilborn MJ, Liu XK, Pezzulo JC, et al. Drug-induced QT prolongation in women during the menstrual cycle. *JAMA* 2001; 285:1322-1326
138. Rosano GM, Leonardo F, Sarrel PM, Beale CM, De Luca F, Collins P. Cyclical variation in paroxysmal supraventricular tachycardia in women. *Lancet* 1996 Mar 23;347(9004):786-788
139. Saba MM, Ibrahim MM, Rizk HH. Gender and the relationship between resting heart rate and left ventricular geometry. *J Hypertens* 2001; 19: 367-373
140. Saladin KS. *Anatomy and physiology: the unit of form and function*. McGraw-Hill; 2010
141. Sands KE, Appel ML, Lelly LS, et al. Power spectrum analysis of heart rate variability in human cardiac transplant recipients. *Circulation* 1989; 79:76-82
142. Saul JP, Albrecht P, Berger RD, Cohen RJ. Analysis of long term heart rate variability: methods, 1/f scaling and implications. *Computers in Cardiology* 1987; 1988: 419-422
143. Schnapp L, Cohen N. Pulse oximetry. Uses and abuses. *Chest* 1990; 98(5):1244-1250

144. Seely R, Stephens TD, Tate P. *Anatomy and physiology*. McGraw-Hill; 2004
145. Shailaja M, Sandhaya A. Comparison of cardiac autonomic activity between pre and post menopausal women using heart rate variability. *Indian J Physiol Pharmacol* 2009; 53 (3): 227 -234
146. Shelley K, Shelley S, Pulse Oximeter Waveform: Photoelectric Plethysmograph. *Clinical Monitoring*, Carol Lake, R. Hines, and C. Blitt, Eds.: W.B. Saunders Company; 2001
147. Sheng L, Zhao H, Kihwan J, Kunson S, Myoung L, Kirk. Can Photoplethysmography Variability Serve as an Alternative Approach to Obtain Heart Rate Variability Information? *Journal of Clinical Monitoring and Computing* 2008; 22: 23-29
148. Sherwood L. *Human Physiology: From Cells to Systems*. 8th ed. Belmont, CA: Cengage; 2013
149. Sherwood L. *Human Physiology. From Cells to Systems*. 7th ed. Brooks/Cole; 2008
150. Shinji S, Mayumita t, Shigeru M. Changes in heart rate recovery (T30) on cardiac rehabilitation in patients after coronary artery bypass surgery. *Japanese Journal of Physical Fitness and Sports Medicine*. 2002; 51: 275-281
151. Shore AC, Sandeman DD, Tooke JE. Capillary pressure, pulse pressure amplitude, and pressure waveform in healthy volunteers. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 1995; 268: 147-154
152. Silverthorn DU. *Human Physiology. An Integrated Approach*. 6th ed. Glenview, IL: Pearson Education; 2013
153. Spodick DH. Survey of selected cardiologists for an operational definition of normal sinus heart rate. *Am J Cardiol* 1993; 72(5):487-488
154. Staessen J, Bulpitt CJ, Fagard R, Lijnen P, Amery A. The influence of menopause on blood pressure. *J Hum Hypertens* 1989; 3: 427-433

155. Stein KM, Bores JS, Hoxchreites C, et al. Prognostic value and physiological correlates of heart rate variability in chronic severe mitral regurgitation. *Circulation* 1993; 88:127-135
156. Stephenson LA, Kolka MA. Plasma volume during heat stress longed exercise. *J Appl Physiol Occup Physiol* 1988; 57 (4): 373-81
157. Syroup CH, Hammond MG. Diurnal variations in midluteal serum progesteron measurments. *Fertil Steril* 1987; 47 (1):67-70
158. Taylor EW, Jordan D, Coote JH. Central control of the cardiovascular and respiratory system and their interactions in vertebras. *Physiol Rec* 1999; 79:855-916
159. Tofler GH, Stone PH, Muller JE, Willich SN, Davis VG, Poole WK, Strauss HW, Willerson JT, Jaffe AS, Robertson T. Effects of gender and race on prognosis after myocardial infarction: adverse prognosis for women, particularly black women. *J Am Coll Cardiol* 1978; 9: 473-482
160. Tsuji H, Venditti FJ Jr, Manders ES, et al. Reduced heart rate variability and mortality risk in an elderly cohort: the Framingham Heart Study. *Circulation* 1994; 90: 878-883
161. Umetani K, Singer Dh Mccraty R, Atkinson M. Twenty-four hour time domain heart rate variability and heart rate: relations to age and gender over nine decades. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 593-601
162. Uvnas B. Central cardiovascular control. *Handbook of Physiology*, sec. 1, Neurophysiology. Washington, D.C.: American Physiological Society; 1960
163. Valentini M, et al. Variables influencing heart rate. *Progress in Cardiovascular Disease* 2009; 52:11-19
164. Vasan RS, Larson MG, Levy D, Evans JC, Benjamin EJ. Distribution and categorization of echocardiographic measurements in relation to reference limits: *The Framingham Heart Study*. Formulation of a height- and sex-specific classification and its prospective validation. 1997; 96: 1863-1873

165. Verkerk AO, van Boren MM, Peters RJ, Broekhuis E, Lam K, Coronel R, de Bakker JM, Tan HR. Pacemaker current (I_f) in the human sinoatrial node. *Eur Heart J* 2007; 20 (1): 2472-2478
166. Ware F, Jr, Bennett AL, McIntyre AR. Membrane resting potential of denervated mammalian skeletal muscle measured in vivo. *Am J Physiol* 1954;177(1):115-118
167. Weinberg I, Fuster J. Electrocardiographic changes produced by hypothalamic stimulation. *Ann. Tut. Med* 1960; 53: 332-342
168. Westerberg D. Diabetic ketoacidosis: evaluation and treatment. *Am Fam Physician*. 2013; 87(5):337-346
169. Wilmore JH et al. *Physiology of Sport and Exercise*. 4th ed. Champaign, Ill.: Human Kinetics; 2008
170. Wolf MM, Varigos GA, Hunt D et al. Sinus arrhythmia in acute myocardial infarction. *Med J Australia* 1978; 2:52-53
171. Yasuma F, Hayano J. Respiratory sinus arrhythmia: why does the heartbeat synchronize with respiratory rhythm. *Chest* 2004;125(2):683-690