

UNIVERZITET U BEOGRADU

Medicinski fakultet u Beogradu

Ivana I Vranić

**PROCENA EFEKTIVNOSTI NEINVAZIVNIH
DIJAGNOSTIČKIH METODA U RANOM OTKRIVANJU
ARITMOGENE DISPLAZIJE DESNE KOMORE**

Doktorska disertacija

Beograd, 2013.

UNIVERSITY OF BELGRADE

MEDICAL COLLEGE

Ivana I Vranić

**ASSESSMENT OF THE EFFECTIVENESS OF
NON-INVASIVE DIAGNOSTIC METHODS FOR EARLY
DETECTION OF ARRHYTHMOGENIC RIGHT
VENTRICULAR CARDIOMIOPATHY/DYSPLASIA**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2013

Mentor doktorske disertacije je:

Prof Dr Mihailo Matić, redovni profesor na katedri interne medicine Medicinskog fakulteta

Članovi Komisije su:

1. Prof Dr Goran Milašinović, redovni profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu,
2. Prof Dr Jovan Peruničić, redovni profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu,
3. Prof Dr Dragan Velimirović, profesor Medicinskog fakulteta u penziji.

Datum odbrane:

Jul 2013.

Posveta

*U sećanje na moju
čukun baku, Sofiju
Jakšić, udato
Aleksić, rođenu
sestru Đure Jakšića,
po kojoj je metod
rada dobio ime
Sophie
metodologija,
sugerišući time
mudar način
zaključivanja....*

Tema

„Procena efektivnosti neinvazivnih dijagnostičkih metoda u ranom otkrivanju aritmogene displazije desne komore“

Sažetak

Vekovima unazad, misteriozna smrt vrhunskih sportista, zaokuplja pažnju medija i lekara, posebno zbog toga što preminuli atletičari predhodno postignu izuzetne rezultate u sportu a da nemaju problema sa srcem. Većina atletičara koji umiru naprasno imaju podlogu za nastanak bolesti, u smislu strukturalne bolesti srca koja je osnov za nastanak komorske fibrilacije.

Aritmogena kardiomiopatija/displazija desne komore (ARVC/D) je nasledna bolest srčanog mišića a bolest se manifestuje komorskim aritmijama, usled električne nestabilnosti, koje vode komorskim tahikardijama i fibrilaciji komora, koja može izazvati srčani zastoj (cardiac arrest), posebno za vreme fizičke aktivnosti. Trigger faktori za naprasnu smrt kod mladih sportista-takmičara obuhvataju: opterećenjem izazvan nadražaj simpatikusa, naglo nastalu hemodinamsku promenu i akutnu srčanu ishemiju- takvo stanje indukuje životno ugrožavajuće komorske aritmije u afektovanoj populaciji.

Osnovna karakteristika bolesti je ekstenzivna zamena miokarda DK fibrozno-masnim tkivom. Srca koja su obrađivana na autopsiji pokazuju: masivne, regionalne ili difuzne fibrozno-masne infiltracije, makroskopski izgled nalik pergamentu i prozirnost slobodnog zida DK, sa blagom do umerenom dilatacijom DK, zajedno sa aneurizmatiskim proširenjima posterobazalnog, apikalnog i izlaznog trakta DK. Opisani regioni DK predstavljaju „trougao displazije“.

SZO je u nameri da reši problem, formirala Radnu grupu čiji zadatak je bio da pokuša da ustanovi dijagnostičke kriterijume po skor sistemu, kao major i minor u odnosu na svoju specifičnost za pomenutu bolest. Smatra se da su kriterijumi za postavljanje

dijagnoze ARVC/D ispunjeni ukoliko postoje dva major kriterijuma iz različitih grupa; jedan major i dva minor kriterijuma; ili četiri minor kriterijuma.

Iako ARVC/D predstavlja nasledni genski poremećaj sa autozomno-dominantnim oblikom nasleđivanja (kao najčešćim) on je posledica mutacije jednog gena, koji vodi složenom obrascu izmenjenih lokalizacija desmozomalnih proteina. Takve promene dovode do 10 puta veće osetljivosti na mehaničko istezanje i dejstvo elektromagnetnog polja nego normalni kardiomiociti, dajući na taj način objašnjenje zašto ovi pacijenti podležu većem riziku za ranu i masivnu apoptozu. Prema modelu srca koje je opisao Torrent- Guasp srce predstavlja strukturu koja predstavlja dupli helix koji čini jedna muskularna traka. Specifično mesto koje trpi najveći uticaj ortogonalno suprotstavljenih sila, tokom srčanog ciklusa je T “tau” tačka. Tau region je mesto najranije indukovane apoptoze.

Predmet ovog rada je bilo utvrđivanje mogućnosti ranog otkrivanja ARVC/D u ranoj, nemanifestnoj fazi, kada uobičajeni klinički pokazatelji i dijagnostičke metode deluju bez osobitosti, kao i mogućnosti daljeg kliničkog praćenja progresije bolesti u daljem toku.

Etički komitet Medicinskog fakulteta u Beogradu je odobrio izvođenje ovako koncipirane kliničke studije 2006. godine. U studiju su uključeni svi pacijenti kojima je postavljena klinička dijagnoza ARVC/D, (ukupan broj 70) a koji su sačinjavali bazu podataka za Srbiju, koju je osnovala autor ovog rada. U periodu od januara 1998. do kraja 2010. godine sakupljen je uzorak pacijenata, koji je podvrgnut praćenju i upoređivanju obzirom da je bolest retka i teško prepoznatljiva, po važećim kriterijumima SZO. Naime, celokupno vreme ispitivanja koje je dovelo do određenog broja pacijenata iznosilo je 13 godina.

Studija je kontrolisana sa dve različite grupe kontrolnih ispitanika: bolesnika sa urođenom srčanom manom- *atrium septum defect* (ASD) i profesionalnih sportista (koji imaju zdravo srce). Prva kontrolna grupa je izabrana zbog volumen opterećenja desne komore, a druga kontrolna grupa je izabrana zbog maksimalnog fizičkog opterećenja sportskim zahtevima profesionalnog sportiste a radi uočavanja finijih razlika vezanih za desno srce, odnosno da bi se mogle otkloniti razlike koje pripadaju isključivo volumen

opterećenju i/ili fizičkom opterećenju. Podaci koji su dobijeni tokom ovog višegodišnjeg ispitivanja i praćenja pacijenata su obrađeni sa IBM SPSS statističkim paketom (verzija 21).

Sprovedeno ispitivanje je pokazalo da postoji veća zastupljenost bolesti kod osoba ženskog u odnosu na muški pol. Biohemijski parametri od interesa za ovo ispitivanje dobijeni analizom venepunktirane krvi bili su normalni kod svih ispitanika.

Od ukupnih subjektivnih tegoba koje su bile zastupljene u ispitivanoj grupi su: atipičan bol u grudima kod četvrtine pacijenata (23%) u odnosu na obe kontrolne grupe kod kojih je ovaj simptom bio zanemarljivo prisutan (7% ASD) ili odsutan (sportisti); dispneja kod osmine (13%) ARVC/D ispitanika u odnosu na obe kontrolne grupe kod kojih je ovaj simptom bio prisutan kod petine bolesnika (25% ASD) ili odsutan (sportisti); zatim slede: palpitacije (7%), sinkopa (7%) i nizak krvni pritisak (33%) ARVC/D ispitanika u odnosu na obe kontrolne grupe kod kojih je ovaj simptom bio odsutan ili gotovo odsutan sa izuzetkom palpitacija (3% ASD); klinički znaci slabosti desne komore i povišen krvni pritisak kod 14% ARVC/D bolesnika u odnosu na obe kontrolne grupe kod kojih je ovaj simptom bio odsutan (sportisti) ili delimično prisutan (samo povišen KP) kod 23% bolesnika sa ASD-om.

Ehokardiografski parametri nisu pokazali značajnije razlike kada je reč o EF LV zatim EF RV , kao i RVIT kod ARVC/D bolesnika. Jedine uočene razlike bile su : odsustvo „bulging“ fenomena i odsustvo „V“ znaka u obe kontrolne grupe. „V“ znak je otkriven kod svih ARVC/D pacijenata, a predstavlja diskinetičan mikro segment u središtu krsta srca. Prisutan je čak i kod operisanih pacijenata (metodom mioplastike desne komore) što potvrđuje da je reč o makro apoptotičnom mestu koje pripada unutrašnjem zadnjem zidu desne komore. „Bulging“ fenomen je bio prisutan samo u kasnijim fazama progresije bolesti (26%).

U ovom radu vektorkardiografsko testiranje je pokazalo značajnu razliku u ispitivanoj grupi među podgrupama; kao i u odnosu na obe kontrolne grupe. Sve tri podgrupe ARVC/D su pokazale prepoznatljiv distinktivan znak na vektorskoj petlji koji je strogo specifičan i visoko senzitivian za pomenutu dijagnozu. Metode simbolične dinamike ispoljile su statističku značajnost u prognozi ozbiljnih aritmija. Takođe, bilo je moguće

odrediti prisutan rizik za nastanak fatalnih aritmija. Dobijeni rezultati se značajno razlikuju od rezultata dobijenih u drugim kardiomiopatijama obzirom da je patohistološki supstrat – rana apoptoza predilekciono vezan za desnu komoru. Ovo istraživanje je pokazalo da postoji značajna disproporcija u interrekciji regulatornih mehanizama između ANS i srca. Obzirom na rasutu intramuralnu apoptozu koja pogađa desnu komoru postoji prekid veze sa ovim receptorima. Ovo ispitivanje je prvi put, na populaciji pacijenata sa ARVC/D dokazalo dijagnostičku i prognostičku vrednost HRV.

U predmetnom radu potvrđena je radna hipoteza da postoji značajna razlika između pacijenata u ranoj nemanifestnoj fazi bolesti (ARVD) u odnosu na pacijente sa atrijalnim septum defektom (ASD-om) i/ili zdrave ispitanike (profesionalne sportiste-fudbalere).

Na osnovu dobijenih rezultata može se predpostaviti da bi primenom označenih neinvazivnih metoda u kliničkoj praksi u budućnosti rizik od ISS mogao biti snižen u značajnom procentu. Sophie metodologija koja je proizašla iz ovog rada je prva postavila temelje u tom pravcu.

Ključne reči: aritmogena displazija desne komore, iznenadna srčana smrt, autonomni nervni sistem, metode simbolične dinamike, varijabilnost srčane frekvence

Naučna oblast: interna medicina

Uža naučna oblast: kardiologija

Topic

“Assessment of the effectiveness of non-invasive diagnostic methods for early detection of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia”

Abstract

For many centuries, mysterious death of prominent professional sportsmen, have preoccupied media and doctors' attention, especially because deceased athletes previously had achieved extraordinary sports results without having heart problems. The majority of athletes who die suddenly have groundwork for disease development in the sense of structural heart disease, that represents the basis for ventricular fibrillation genesis.

Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/ dysplasia (ARVC/D) is an inherited disease of heart muscle that is manifested by ventricular arrhythmias that are due to electrical instability, which leads to ventricular tachycardia and fibrillation that can cause heart halt (cardiac arrest), in particular during sports activity. Trigger factors for sudden cardiac death (in young competitive athletes) are: by exertion challenged sympathetic stimulation, the abrupt hemodynamic change and the acute heart ischemia- all states that induce life threatening ventricular arrhythmias in the affected population.

The basic characteristics of the disease are extensive replacement of the heart tissue with fibrous-fatty cells. Hearts that have been autopsied show massive, regional or diffuse fibro-fatty infiltrations, macroscopic looks of the parchment and transparency of the right ventricular free wall, with moderate to severe dilatation of the right ventricle, together with aneurismal expanding of posterobasal, apical and outflow tract of the right chamber. Later described regions form the so-called “triangle of dysplasia”.

WHO intention to solve the existing problem resulted in nominating Task force for establishing diagnostic criteria for disease recognition that brought major and minor score

system in doing so. Within this system it is considered that criteria for establishing diagnosis are fulfilled if two major, one major plus two minor, or four minor criteria, from different classes coexist.

Although ARVC/D is an inherited genetic disorder with autosomal-dominant inheritance (as most frequent), one gene mutation leads to a very complex pattern of altered desmosome protein localization. Such modifications show 10 times higher susceptibility to mechanic stretching and electromagnetic field influence in comparison to normal cardiomyocytes, which offers explanation why ARVC/D patients are subject to greater risk of early and massive apoptosis. According to Torrent-Guasp model of the human heart, one singular muscular band forms double helix. The specific place that suffers the strongest influence of orthogonally opposed forces during heart cycle is T "Tau" point. Tau point is a place for early induced apoptosis.

In that sense the aim of this work was to determine the possibility of early diagnosis of ARVC/D in an early non manifest phase of the disease, when customary indicators show no specifics, which would also serve as a further clinical follow up at the progression of the disease.

Medical College University of Belgrade (and its local Ethical Committee) gave the approval for such a designed study in 2006. All patients involved (N=70) were diagnosed with ARVC/D, and registered in database for Serbia that was established by the author. Between January 1998 and December 2010, the requested patients' sample was gathered that underwent testing, because of the disease rarity and difficulty to be identified by valid WHO criteria. Actually, the investigation time was 13 years.

The study was controlled by two groups of examinees: patients with ASD (atrial septal defect) and professional sportsmen (who have healthy hearts). The first control group was selected for volume overload of the right chamber, and the second for physical exertion requirements of athlete's heart in the attempt to acquire subtle differences regarding right heart, by making distinction between volume overload and/or physical exertion.

The data gathered from this multi-year study and clinical follow-up were subjected to software package analysis by IBM SPSS 21.

The conducted study showed female prevalence in ARVC/D patients. Biochemical parameters from venous blood were normal in all investigated subjects.

Some of the subjective complaints: atypical chest pain was present in quarter of ARVC/D patients (23%) as compared to ASD group (7%) or professional sportsmen (0%); dyspnea one eighth of ARVC/D patients (13%) as compared to ASD group (25%) or professional sportsmen (0%); palpitation (19%), syncope (7%) and hypotension (33%) as compared to both control groups these symptoms were absent or nearly absent (with the exception of palpitation in ASD group 3%); clinical signs of right ventricular failure and hypertension with 14% in ARVC/D patients, as compared to both control groups these symptoms were absent or nearly absent (hypertension 14% ASD).

Echocardiography parameters did not reach statistically significant level of difference with respect to EF LV, EFRV as well as RVIT in ARVC/D patients. The observed differences were: the absence of “bulging” phenomenon as well as “V” sign in both control groups. “V” sign was revealed in all ARVC/D patients, and corresponded to dyskinetic micro portion in the centre of the cross of the heart. It was present even with operated patients (myoplasty of the right chamber) confirming the existence of early apoptotic place in the heart that belonged to the interior portion of posterior wall of the right chamber. “Bulging” phenomenon was present only in latter stages of the disease progress.

In the present work vectorcardiography testing showed statistically significant difference between subgroups of ARVC/D as compared to both control groups. All three subgroups of ARVC/D showed recognizably distinctive sign on the vector loop that was strictly specific and highly sensitive for ARVC/D. Methods of symbolic dynamics showed statistical significance with the regard to prognosis of severe arrhythmias. Also, it was possible to estimate its risk of occurrence. Obtained results are remarkably different from the results obtained in other cardiomyopathies since the pathohistologic substrate - early apoptosis has predilection for right chamber. This investigation showed that there is remarkable discrepancy

on interaction of regulatory mechanisms between ANS and the heart. Considering dispersed intramural apoptosis that affects the right chamber there is an interruption in communication with receptors. For the first time, this investigation has given the evidence of diagnostic and prognostic value of HRV in ARVC/D patients.

In the present study the working hypothesis proved positive, so there is a statistically significant difference between patients in *frusta* forms of ARVC/D as opposed to patients with ASD (atrial septal defect) and healthy subjects (professional sportsmen-footballers).

On the grounds of gained results, it could be postulated that the application of labeled noninvasive methods can serve in the future clinical practice for lowering the risk of SCD by a significant percentage. The Sophie methodology has raised the foundations in this respect.

Key words: arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy /dysplasia, sudden cardiac death, autonomous nervous system, methods of symbolic dynamics, heart rate variability

Scientific field: Internal medicine

Field of Academic Expertise: Cardiology

Sadržaj:

Uvod	1
1. Aritmogena displazija/kardiomiopatija desne komore	str.3
2. Sindrom naprasne smrti	str.5
3. Cirkadijalni ritam	str.5
4. Starosna dob	str.6
5. Etiologija: genetika, mutacije, desmozomne citosolne promene	str.6
6. Apoptoza u srcu	str.8
7. Patoanatomske i patofiziološke osnove bolesti	str.9
Definicija ARVC/D	11
1. Kriterijumi radne grupe	str.13
2. Revidirani kriterijumi za dijagnostiku ARVC/D	str.16
3. Uloga SZO u rešavanju problema naprasne smrti sportista	str.17
4. Kliničke forme i genetika. Klasifikacija ARVC/D	str.17
5. Klinička slika ARVC/D	str.23
Dijagnoza	23
1. Greške pri dijagnostici ARVC/D	str.23
2. Idiopatska komorska tahikardija izlaznog trakta desne komore (RVOT VT)	str.24
3. Komorske tahiaritmije u normalnom srcu: pregled i klasifikacija	str.25
4. Elektrokardiografske manifestacije ARVC/D	str.26
5. Heart rate variability- Varijabilnost srcane frekvence	str.31
6. Ehokardiografske manifestacije ARVC/D	str.35
7. Nove ehokardiografske perspektive u ranoj dijagnostici ISS sklonih osoba	str.39
8. Magnetna rezonanca (MR) i kompjuterizovana tomografija (CT)	str.39
9. Dijagnostička uloga angiografije	str.41
10. MUGA scintigrafija- ventrikulografija nuklearnim izotopima	str.42
11. Metode izvedene iz nelinearne dinamike u analizi srčane frkvence	str.43

12. EP studija i elektroanatomska obeležavanje karte električnih potencijala str.47
13. Klinički profil onih koji umiru naprasno na terenu str.48

Cilj rada	str.49
Metod rada	str.51
Rezultati	str.58
Diskusija	str.127
Zaključak	str.131
Reference	str.132
Biografija autora	str.148

Uvod

Vekovima unazad, misteriozna smrt vrhunskih sportista^[1,2,3,4], zaokuplja pažnju medija i lekara, posebno zbog toga što preminuli atletičari predhodno postignu izuzetne rezultate u sportu a da nemaju problema sa srcem. Svi oni redovno imaju rigorozne lekarske kontrole i smrt ih dočeka na terenu na kojem su najbolji- tokom sportskih aktivnosti ili u snu.

Aritmogena kardiomiopatija/displazija desne komore (ARVC/D) je nasledna bolest srčanog mišića^[5,6,7] koja predominantno pogađa desnu komoru (DK) i koju patološki karakteriše atrofija DK sa fibrozno-masnom degeneracijom. Klinički, bolest se manifestuje komorskim aritmijama, usled električne nestabilnosti, koje vode komorskim tahikardijama i fibrilaciji komora, koja može izazvati srčani zastoj (cardiac arrest), posebno za vreme fizičke aktivnosti^[8].

Prvi istorijski zapis se nalazi u knjizi *De Mortu Cordis et Aneurismatibus* autora Giovanni Maria Lancisi (profesora anatomije u Rimu), objavljene 1736. U petom poglavlju ove knjige, paragraf 47, Lancisi izveštava o porodici koja ima ponavljanje bolesti kroz četiri generacije. Simptomi i znaci bolesti koju opisuje bili su: palpitacije, srčana slabost, dilatacija i aneurizmatiska proširenja desne komore, kao i iznenadna smrt, što su sve karakteristike tipične za dijagnostičke kriterijume ove bolesti, danas. Tako dakle, znamo da bolest nije nova, već samo novoizučavana.

Učestalost, kojom se naprasna smrt javlja kod mladih atletičara za vreme organizovanih sportskih takmičenja, je niska i varira u različitim serijama koje se mogu naći u literaturi^[9,10]. U retrospektivnoj analizi koja je sprovedena u SAD, prevalenca fatalnih događaja u srednjoj školi i među studentima viših škola i fakulteta, starosti 12-24 godina, procenjena je na manje od 1/100 000 slučajeva godišnje, dok je prospektivna populaciona studija sprovedena u Italiji, objavila tri puta veću incidencu bolesti kompetitivnih sportista, starosti između 12-35 godina^[11,12].

Većina atletičara koji umiru naprasno imaju podlogu za nastanak bolesti, u smislu strukturalne bolesti srca koja je osnov za nastanak komorske fibrilacije^[13,14]. Naprasna smrt je najčešće rezultanta interreakcije između tihih akutnih poremećaja (tkz. „trigger“,

eng. okidač) i strukturalnih kardiovaskularnih poremećaja^[15,16] (tkz. „patologic substrate“, eng. patološke osnove).

Trigger faktori za naprasnu smrt kod mladih sportista-takmičara obuhvataju opterećenjem izazvan nadražaj simpatikusa, naglo nastalu hemodinamsku promenu i akutnu srčanu ishemiju; takvo stanje indukuje životno ugrožavajuće komorske aritmije u afektovanoj populaciji^[17,18,19,20].

Patološki uzroci za naprasnu smrt odražavaju starost sportiste ili pacijenta. Tako u populaciji onih preko 35 godina, ateroskleroza koronarnih krvnih sudova igra glavni faktor; a u populaciji onih ispod 35 godina, čitav niz uzročnih faktora od kojih su urođeni ili nasledni poremećaji srčanog mišića glavni^[21]. Za čitavu grupu kardiomiopatija^[22,23] se smatra da su vodeći uzroci sportom izazvanog srčanog zastoja; hipertrofična kardiomiopatija koja zaokuplja više od 1/3 fatalnih slučajeva u SAD, ARVC/D koja zaokuplja više od 1/4 fatalnih ishoda Veneto regiona u Italiji. Ostali patohistološki uzroci su: urođene anomalije koronarnih sudova, prevremena ateroskleroza istih, miokarditisi, dilatativna kardiomiopatija, prolaps mitralne valvule, poremećaji sprovođenja srčanih impulsa i WPW sindrom. Veoma retko, naprasna smrt može biti izazvana: rupturom Aorte u Marfanovom sindromu i bikuspidnoj valvuli, odnosno, ekstrakardijalnim stanjima kao što su: bronhijalna astma ili ruptura moždane aneurizme.

6-10% pacijenata koje doživi naprasnu smrt, nemaju strukturalnu bolest srca, a odgovoran uzrok je električna nestabilnost koja se javlja u defektima jonskih kanala (tkz. „channelopathies“ eng. kanalopatije), uključiv dugi i kratki QT sindrom, kateholaminergičnu polimorfnu komorsku tahikardiju i Brugada sindrom^[24].

Konačno, naprasna smrt za vreme sportskih aktivnosti može biti rezultat nepenetratnog udarca u grudni koš (stanje poznato kao *commotio cordis*), koje može dovesti do nagle komorske fibrilacije u odsustvu bilo kakvih srčanih lezija.

Aritmogena displazija/kardiomiopatija desne komore

Osnovna karakteristika bolesti je ekstenzivna zamena miokarda DK fibrozno-masnim tkivom^[25,26,27]. Srca koja su obrađivana na autopsiji pokazuju: masivne, regionalne ili difuzne fibrozno-masne infiltracije, makroskopski izgled nalik pergamentu i prozirnost slobodnog zida DK, sa blagom do umerenom dilatacijom DK, zajedno sa aneurizmatiskim proširenjima posterobazalnog, apikalnog i izlaznog trakta DK^[28]. Opisani regioni DK predstavljaju „trougao displazije“, koji omogućava diferencijalnu dijagnozu sa trening indukovanim „sportskim srcem“, koje čini globalno uvećana DK, bez regionalne dilatacije i/ili disfunkcije. Patohistološki, fibrozno-masna infiltracija je obično udružena sa fokalnom miokardnom nekrozom i zapaljenskom infiltracijom izgleda zakrpe (eng. patchwork). Važno je spomenuti da su fibrozno-masni ožiljci i aneurizme potencijalni izvori životno ugrožavajućih komorskih aritmija. Histopatološka organizacija preostalog miokarda je smeštena (gotovo uronjena) u zamenjeno fibrozno-masno tkivo, koje, zatim, vodi nehomogenom intraventrikularnom sprovođenju i lako biva predisponirano re-entry mehanizmima.

Patološka dijagnoza ARVC/D na autopsiranim srcima ili u vreme transplantacije srca^[29,30] je konvencionalno zasnovana na makroskopskom i histološkom dokazu transmuralne fibrozno-masne degeneracije DK koju možemo smatrati mišićnom distrofijom, koja se proteže od epikarda do endokarda, koja šteti jedino trabekularni deo DK.

Makroskopski, desno srce se prikazuje žućkasto ili beličasto, zavisno od tipa degeneracije koji je zastupljen: masna ili fibrozno-masna displazija. Desno komorske aneurizme bilo jedna ili više njih, se smatraju patognomoničnom karakteristikom bolesti. Težina srca je gotovo normalna, obzirom na starosnu dob i pol pacijenta, ali uvećanje DK (blago, srednje ili teško) je ustaljen nalaz. Distrofičan proces u DK može biti: difuzan ili delimičan; međutim, zahvaćenost leve komore (LK) se ovako ne može uočiti- tako da je logično što je ta prevalenca potcenjena. Međukomorski septum je zahvaćen samo u 20% slučajeva, a LK u oko polovine slučajeva. Srca izučavana u terminalnoj fazi bolesti i srčanoj insuficijenciji, dobijena na autopsiji ili srčanoj transplantaciji, konzistentno pokazuju

zahvaćenost obe komore. Postoje obično i intrakavitarni muralni trombi (koji mogu biti izvor pulmonalne embolizacije). Zadebljanje endokarda je čest nalaz, najverovatnije kao rezultat finog taloženja tromba i njihove organizacije, najčešće u blizini aneurizmatičkih proširenja i/ili teške dilatacije DK. Kao rezultat, trabekule se sužavaju i intratrabekularni prostori izgledaju uvećani, objašnjavajući izgled dubokih fisura na angiografiji. Zahvaćenost međukomorskog septuma sa fibroznim ožiljcima je retko, a LK može imati fibrozne ili fibrozno-masne ožiljke na sredini spoljašnjih slojeva njenog slobodnog zida. U najtežim slučajevima, dugotrajne forme bolesti, insuficijencija obe srčane komore može voditi uvećanju oba atrijuma, atrijalnoj fibrilaciji, i trombozi atrijalne aurikule.

Zavisno od predominantnog tkiva koje prati progresivnu miokardnu atrofiju, izdvojena su dva histopatološka oblika bolesti: masni i fibrozno-masni oblik ARVC/D.

U lipomatoznom (masnom) obliku, adipozno tkivo doseže do endokarda (transmuralna infiltracija), i debljina slobodnog zida DK može biti normalna ili povećana („pseudohipertrofija“). Međutim, manja količina fibroznog tkiva je uvek prisutna a može se dokazati većim uveličanjima bioptiranog tkiva.

U fibrozno-masnom obliku bolesti, slobodni zid DK je istanjeniji, nalik pergamentu i providan zbog sakularnih aneurizmi u zonama tkz. trougla displazije.

Histološki, u oba oblika, nalazi se propadanje kardiomiocita i apoptoza kao i zamena ćelija tipom fibroznih ili fibrozno-masnih ćelija^[31,32], koji predstavljaju povredu ili proces reparacije. U 2/3 slučajeva, fibrozno-masna varijanta pokazuje zapaljenske infiltrate (CD43, CD45RO i CD3 pozitivne T-limfocite, plus CD68 pozitivne makrofage) udružene sa fokalnom nekrozom miocita, sve karakteristične procese za zapaljensku patogenezu. U sporadičnim slučajevima, ovi rezultati mogu nagoveštavati da je ARVC/D posledica miokarditisa^[33,34,35,36], kao neke forme neporodične dilatativne kardiomiopatije. Nije sasvim jasno da li prisustvo virusa^[37,38,39,40,41] predstavlja odnos uzroka i posledice ili je pre rezultat obolelog miokarda njegova veća prijemčivost za viruse. U svakom slučaju, zapaljenski fenomen može izazvati naglu električnu nestabilnost i uzrokovati naprasnu smrt i/ili uzrokovati aritmiju koja vodi progresiji ka srčanoj slabosti i klinički maskirati dilatativnu kardiomiopatiju. Apoptoza miokarda je drugi potencijalni mehanizam ćelijske

smrti i atrofije i posledične zamene fibroznim i fibrozno-masnim tkivom u ARVC/D^[42,43]. Apoptoza je nađena u postmortem uzorcima tkiva ovih pacijenata elektronskom mikroskopijom.

Sindrom naprasne smrti

Iznenadna srčana smrt ne poštuje geografske granice i nastavlja da bude veoma važan izazov medicinskim naučnicima zbog velikih poteškoća u otkrivanju onih pojedinaca koji su sa rizikom da je dožive, na taj način sprečavajući najgori mogući ishod bolesti.

Način i vreme nastanka iznenadne srčane smrti (ISS) jesu nepredvidljivi, što je opšte prihvaćena definicija za smrt kojoj je prethodio gubitak svesti unutar sat vremena od razvoja akutnih simptoma. Klinička, naučna, medicinsko-legalna i društvena pitanja moraju se razmatrati da bi se postigla njena definicija: prodromi, početak, srčani zastoj i progresija ka biološkoj smrti.

Incidenca ISS je cca 300 000-350 000 godišnje, što doprinosi incidenci od 0,1-0,2% godišnje u populaciji starijoj od 35 godina. Globalna incidence iznosi 1-2 na 1000. Različite procene predlažu da najmanje 2/3 svih ISS se javljaju usled neprepoznate koronarne bolesti (KB) ili u podgrupama pacijenata sa veoma niskim rizikom zbog KB.

Cirkadijalni ritam

Analize cirkadijalnosti ISS pokazuju izvestan: dnevni, nedeljni i sezonski obrazac javljanja^[46,47,48]. Preko dana, vršak incidence se javlja u ranim jutarnjim satima, a preko noći ISS se javlja neposredno iza ponoći. Ova fenomenologija se može objasniti hormonskim uticajem odnosno, predominacijom adrenalin/noradrenalin uspona u ranim jutarnjim satima, odnosno, prevagom prolaktina tokom noći^[49,50].

Veoma verovatno, cirkadijalni ritam može da ukaže na vezu sa zakašnjenjem sprovođenja električnih impulsa u odnosu na hormonsku stimulaciju i međuzavistan odnos simpatičkog i parasimpatičkog vegetativnog nervnog sistema^[51,52].

Tokom 7 dana u nedelji, stresom indukovani sindrom ponedeljka kao prvog radnog dana podstaknut simpatičkom aktivacijom, i nivelacija tokom vikenda postignuta dejstvom prirodnih antioksidativnih supstanci: prostaciklinom i adenozinom (supstancama koje luči endotel - parahormoni). Sezonski obrazac cirkadijalnosti naginje zimskim mesecima zbog uobičajeno niskih temperature u severnoj hemisferi, a takođe i uticaju Sunca i Meseca tokom 12 meseci.

Starosna dob

Postoje dve izdvojene grupe po godinama starosti u kojima se javlja povećana učestalost javljanja ISS: od rođenja pa do navršanih 6 meseci života (iznenadna smrt novorođenčeta), zbog skrivene anomalije srca (Ulova anomalija); između 45 i 75 godina starosti, usled KB i ARVC/D. Incidenca ISS je 100 puta manja u adolescenata i odraslih ispod 30 godina starosti, nego preko 35.

Etiologija: genetika, mutacije, desmozomne citosolne promene

ARVC/D je nasledno genetsko oboljenje, sa autozomno-dominantnim oblikom nasleđivanja (kao najčešćim), kao posledica mutacije jednog gena koji vode složenom obrascu izmenjenih lokalizacija desmozomalnih proteina^[53,54,55,56]. Analiza vezanih gena kod ARVC/D afektovanih porodica koji se grupišu na hromozomu 14, ustanovili su gen odgovoran za ARVD u blizini D14S42 lokusa 14q23-q24^[57]. Taj region obuhvata gene za beta-spektrin i alfa-aktinin. Postojeća hipoteza je potvrdila mogućnost mutacije u regionu koji je uključen u patogenezu ARVD, pretpostavkom da funkcionalno bliski geni bivaju često smešteni na istom hromozomu.

Degeneracija skeletnog mišića koja se viđa u Duchenne/Becker-ovoj mišićnoj distrofiji, sličan je procesu sa kardiomiocitima u ARVC/D, i strukturalnim sličnostima između alfa-aktinina i N terminalnog domena distrofina, predlažu drugačiju mogućnost, povezanost mutacije gena za alfa-aktinin i ARVC/D. Međutim objavljeni rezultati naučnih istraživanja su ustanovila različite isoforme alfa-aktinina, što je dovelo do zaključka da mutacije specifičnog gena ne prouzrokuju funkcionalne promene u svim isoformama^[58,59,60].

U skorije vreme, više pažnje je posvećeno kliničkoj potvrdi da je desna komora rano afektovana u Bekerovoj distrofiji. Preciznije, desna komora trpi maksimalno razvlačenje miokardnog tkiva za vreme srčanog ciklusa, a publikovani rezultati su potvrdili da distrofinski kompleks bio u bliskom odnosu sa izmenjenim kalcijumskim kanalima u odnosu na izduživanje sarkoleme. Moguće objašnjenje podrazumeva jako izduživanje miofibrila koje dalje utiče na ulazak modulisanog kalcijuma kroz kalcijumske kanale na ćelijskoj membrani i pogađanjem distrofinskog kompleksa intracelularno. Po analogiji sa afektovanom desnom komorom u Bekerovoj distrofiji, ARVD ima sličan scenarijo dešavanja preko komponente distrofinskog kompleksa.

Sinhrona propagacija električnog impulsa kroz kardiomiocite je visoko zavisna od broja i prostorne distribucije pukotinastih veza kanala („gap junction“), jedinom mestu na membrani gde se transfer depolarizujućih struja odvija. Ovi delovi membrane sa maksimalnim mogućim transferom proteina u bislojnoj lipidnoj membrani su zbog toga kruti i podložni fragmentaciji kao odgovor na sile trenja i rezistencije kontrahujućeg komorskog miokarda. Što se tiče očuvanja fiziologije srca od najvažnijeg je značaja obezbediti mesta pukotinastih veza, formiranjem adhezivnih veza među ćelijama koji stabilizuju sarkolemu. Pukotinaste veze su zavisne od strukture i funkcije adhezivnih veza- posebno kardiomiocita.

Predpostavlja se da je obim električnog kuplunja na mestu pukotinastih veza, određen obimom mehaničkog kuplunja tj. međućelijskih adhezivnih veza u kardiomiocita.

Obe mehaničke veze su odgovorne za intraćelijsku adheziju kardiomiocita (fascia adherens veza i dezmozomi), a sastoje se od tri komponente: adhezivni molekuli, linkidž proteini i citoskeletalni proteini.

Genetska greška u ekspresiji jedne od ove tri komponente uzrokuje nenormalnu vezu između mehaničkih veza i citoskeletona progresivno remodelirajući miocitne pukotinaste veze, na mestu interkalatnih diskova, na taj način kompromitujući normalno sprovođenje impulsa i stvarajući krajnje aritmogeni supstrat. Dobar primer za to je Naxos bolest, u kojoj mutacija gena koji enkodira plakoglobin, međućelijski linkidž protein i komponentu dezmozoma, vodi remodeliranju kardiomiocitnih pukotinastih veza i kidanju

membrane, što dalje vodi mehaničkom i električnom nepodudaranju na način koji dovodi do aritmogeneze i povećanom riziku za ISS.

Postoje dva različita mehanizma (bolesti) sa međucelijskim vezama kod kardiomiopatija: prva, mehanička, koja objašnjava prekid kontinuiteta u citoskeletonu zbog nenormalne adhezije u dezmozomalnim proteinima^[61,62,63]; i druga, informacija jedra koja objašnjava deficit γ -katenina (plakoglobin) i β -katenin koji dovode do patogeneze bolesti^[64,65,66,67,68]. Gore pomenute mutacije mogu da promene citosolne zalihe međucelijskih proteina veza koji dalje dovode do dezorganizacije dezmozoma i izvrtanja pukotinastih veza. Potonje mogu biti objašnjenje za gubitak kontakta između kardiomiocita i ranijem početku apoptoze. Ukoliko su dezmozomi dezorganizovani, pukotinaste veze moraju biti izglobljene. Pukotinaste veze igraju glavnu ulogu u električnom kuplunku ili kardiomiopatijama koje mogu da objasne usporeno sprovođenje. Specifični obrasci izmenjene lokalizacije međucelijskih proteina veze koreliraju sa fenotipovima bolesti i 21 kliničkim ispoljavanjem ARVC/D.

Apoptoza u srcu

Morfogeneza i remodelovanje za vreme razvoja srca uključuje koordinisanu regulaciju ćelijske regulacije i apoptoze. Apoptoza ili programirana srčana smrt, prolazi karakterističnu kaskadu biohemijskih događaja u kojoj specifični membranozni fosfolipidi bivaju izloženi čišćenju (fr. „cleavage“) specifičnim kaspaza enzimima. U srcu, jasan dokaz ukazuje na fokalnu apoptozu kao potpomažući proces tokom embrionalnog razvoja izlaznog trakta, srčanih zalistaka, sprovodnog sistema, i razvoju koronarnih sudova. Mnogo je otkriveno kada je reč o molekularnoj kontroli apoptoze, od kada je dat njen prvi opis kroz niz morfoloških događaja, koji igraju kritičnu ulogu u razvoju srca, kao što je formiranje septi između srčanih komora i valvula.

Adultni kardiomiociti imaju ograničenu (ili gotovo nikakvu) sposobnost da proliferišu. Na isti način, apoptoza se retko sreće u formiranom srcu. Nalaz da se apoptoza kardiomiocita odvija i u propadajućem srcu ukazuje da: mehaničko izduživanje, kao i opterećenje srca volumenom usled povećanog end-dijastolnog pritiska komora i uticaj kateholaminske stimulacije bivaju sveukupni triger faktor za nastavak procesa. Sa druge

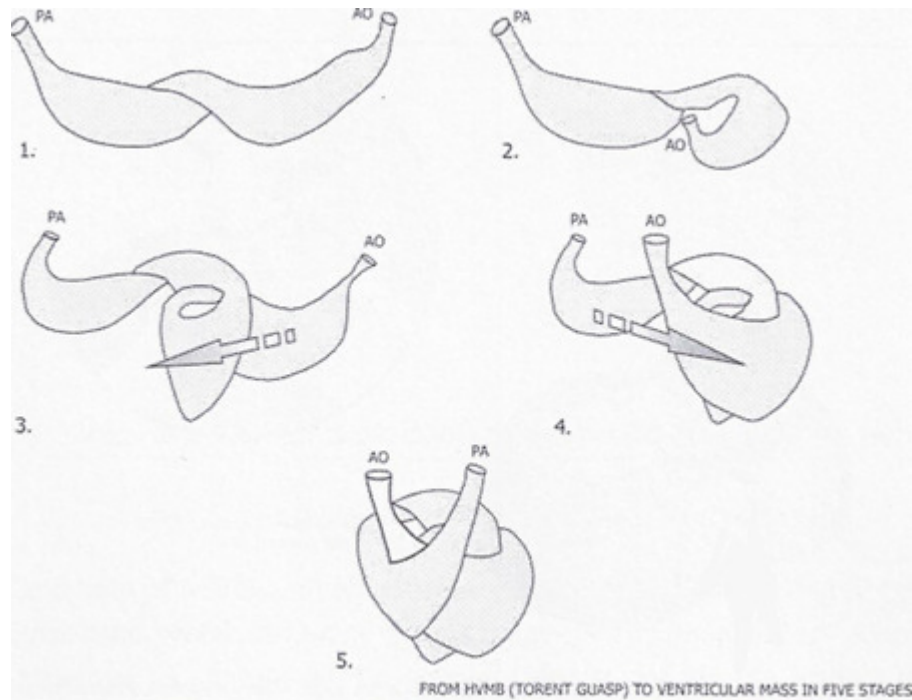
strane, visoka stopa apoptoze se nalazi u aritmogenoj displaziji desne komore, stanju koje karakteriše zamena miokardnog tkiva sa fibroznim i fibrozno-masnim tkivom.

Skorašnji publikovani podatci Dr Jeffrey Safitz pokazuju da pacijenti sa ARVD bivaju 10 puta više osetljivi na mehaničko izduživanje i elektromagnetno polje nego normalni kardiomiociti, dajući na taj način objašnjenje zašto ovi pacijenti podležu većem riziku za ranu i masivnu apoptozu.

Patoanatomske i patofiziološke osnove bolesti

Za vreme embrionalnog razvoja ljudsko srce prolazi ontogenetsku transformaciju, na taj način ponavljajući obrazac Universuma i konačno postaje dupli helix. Prema modelu srca koje je opisao Torrent- Guasp srce predstavlja strukturu koja predstavlja dupli helix koji čini jedna muskularna traka (slika 1).

Specifično mesto u ljudskoj komorskoj muskularnoj traci (LJKMT) je čvorište koje se formira uvrtanjem oko sopstvene ose i preklapanjem za 180° . Taj centralni tvist LJKMT, ili čvor, definiše dve petlje: bazalnu, od korena pulmonalne arterije prema centralnom i apikalnom svitku; i od centralnog svitka ka aortnom korenu.

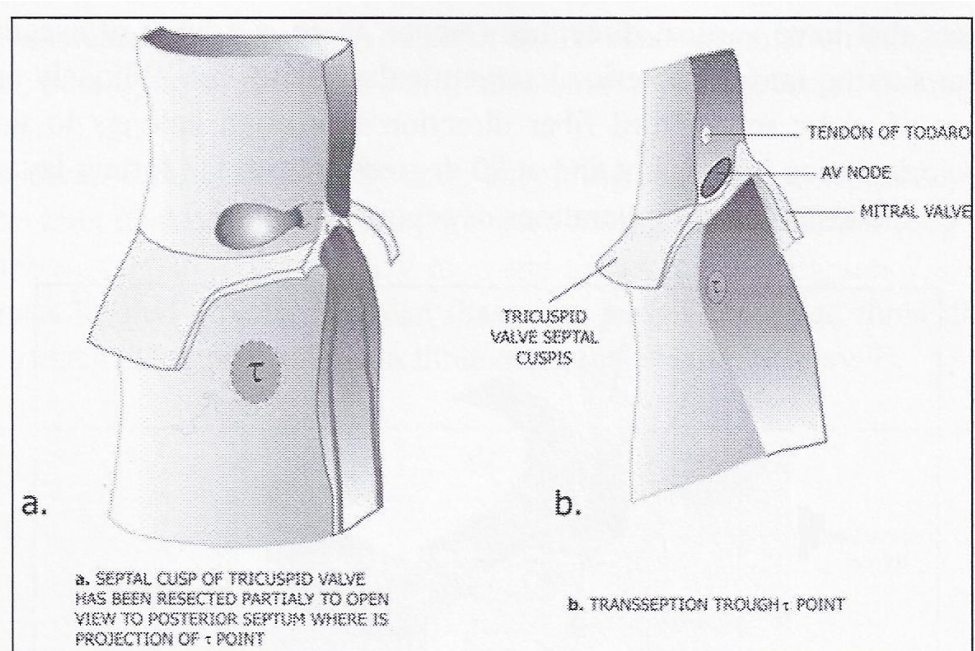


Slika 1: Shematski prikaz “human ventricular myocardial band” (LJKMT) po Torent Guasp-u

Delovi bazalne petlje su: slobodni zid desne komore i slobodni zid leve komore, koji su podeljeni zadnjom graničnom linijom desno komorske šupljine (*sulcus interventricularis posterior*). vlakna koja formiraju apikalnu petlju nakon čvora formiraju descendentni deo i pod uglom 90° zavrću i nastavljaju put nagore, kao ascendentni deo prema korenu aorte.

Za vreme srčanog ciklusa talas ekscitacije ide kroz ljudsku komorsku muskularnu traku i njena kontrakcija prati isti put. Srčani ciklus na taj način je posledica prostorne orijentacije LJKMT i neto efekta sila koje se razvijaju unutar iste. Srčana kretnja za vreme normalnog srčanog ciklusa, po sopstvenom mišljenju, podseća na ritam kubanske salse: e젝ciona faza (istiskivanje krvi), twist-untwist (uvrtanje-izvrtanje) i sukciona faza (uvlačenje krvi).

Specifično mesto u gore opisanom duplom heliksu koje trpi najveći uticaj ortogonalno postavljenih sila, tokom srčanog ciklusa je T “tau” tačka (slika 2). Tau se nalazi u neposrednoj blizini čvorišta LJKMT, a povezujuća vlakna polaze iz čvorišta i idu ka desnom komorskom septum kao i prema prvoj i drugoj petlji LV. U ARVC/D ovo je mesto najranije indukovane apoptoze.



Slika 2: T “tau” tačka

Definicija ARVC/D

Aritmogeni kardiomiopatija/displazija desne komore je nasledna bolest koju karakterišu strukturalne i funkcionalne promene, koje zahvataju većinom desnu komoru a ponekad i levu. Bolest je posledica zamene miokardnog tkiva fibroznim ili fibrozno-masnim. Najupadljivija morfološka karakteristika bolesti je masivan difuzni ili segmentalni gubitak miokardnog tkiva i njegova zamena masnim tkivom i fibrozom u mediomuralnim i epikardnim slojevima miokarda slobodnog zida desne komore.

Aritmogeni kardiomiopatija/displazija desne komore je poremećaj u srčanom mišiću koji je udružen sa pojavom komorskih aritmija koje su poreklom iz desne komore u prisustvu diskretnih ili difuznih morfoloških promena. Histološki stanje se karakteriše gubitkom miocita sa masnom i/ili fibroznom degeneracijom. Ponovna klasifikacija kardiomiopatija Svetske Zdravstvene Organizacije (SZO)/Internacionalnog društva i Federacije kardiologije radne grupe za definiciju i klasifikaciju kardiomiopatija 1995. je definisala ARVC/D kao: „ karakteristično progresivnu, fibrozno-masnu zamenu desno-komorskog miokarda, inicijalno sa tipično regionalnom, a kasnije i globalnom zahvaćenošću desne a nekada i leve komore, sa relativnom poštedom septuma. Porodično opterećenje je često, sa autozomno dominantnim tipom nasleđivanja i nedovoljnom penetracijom gena; opisan je recesivni oblik nasleđivanja. Klinička slika bolesti je često praćena aritmijama ili čak ISS kao prvi simptom bolesti, posebno u mladim“.

Originalna teorija, da je reć o urođenom displazivnom procesu sa delimičnim ili potpunim odsustvom komorskog tkiva, obilato je opovrgnuta kliničkim i patološkim dokazima koji pokazuju stećenu, progresivnu prirodu bolesti. Jedan slučaj antenatalnog otkrića nenormalne strukture desne komore udružene sa komorskom ektopijom desno-komorskog porekla je objavljen. Ovo može odražavati drugaćije stanje, od opisanog kao Ulova anomalija koje karakteriše urođeno odsustvo (potpuno ili nepotpuno) desno komorskog miokarda. Genetska osnova klasićnog „stećenog“ ARVC/D je utvrđena sa predominantno autozomno dominantnom transmisijom. Geni koji su otkriveni, ukazuju na to da je bolest, pre svega, dezmozomskog tipa. Neke autozomno recesivne forme bolesti dezmozoma su opisane, kao i nedezmomne forme bolesti udružene sa naporom indukovane polimorfne komorske tahikardije sa transkripcionim poremećajima. Do danas,

međutim, genske mutacije su otkrivene u samo 40% slučajeva, sugerišući na primer da se ostalih 60% zasniva na pogrešno postavljenim dijagnozama, različitih ćelijskih adhezivnih mutacija ili fenokopija ARVC/D.

Prva serija slučajeva, objavljena 1982. godine opisala su kliničku sliku 24 odrasla pacijenta, kod koje je većina imala simptomatologiju komorske tahikardije. Zabeležena je veća zastupljenost muških pacijenata (odnosom 2.7/1) i početkom simptoma bolesti u četvrtoj dekadi života (iako je raspon starosne dobi bio 13-59). Takvi rezultati kliničke studije su odražavali duh vremena u kom su vršeni. Na rendgenografijama pluća i srca, kardiotorakalni index je prelazio 50% kod 72% pacijenta. Najčešći nalaz na EKGu je inverzija T talasa u desnim prekordijalnim odvodima (tačnije V1-V4) koji je bio prisutan u preko 85% onih koji su imali dokumentovanu komorsku tahikardiju^[69]. Kompletan ili nekompletan blok desne grane je bio prisutan u preko trećine pacijenata. Postekscitacioni talasi (epsilon talasi) su bili vidljivi u miru na EKGu kod skoro trećine pacijenata, i dokazani analizom kasnih komorskih potencijala. Sledeću trećinu pacijenata su činili oni sa pozitivnim kasnim potencijalima i negativnim nalazom na EKGu. Preko 90% pacijenata imali su dokumentovanu komorsku tahikardiju (VT), i sve osim jedne su bile sa levim axisom koje su odgovarale poreklu iz desne komore. Formalne elektrofiziološke studije su sprovedene kod većine pacijenata, i gotovo bez razlike kod svih je indukovana komorska tahikardija, uobičajeno iste morfologije kao i spontano nastala aritmija. Kod ovih pacijenata samo u 1/3 je urađen EHO srca u vreme ispitivanja i kod svih je postojao povećan indeks DK/LK, i većina je imala poremećaje kinetike zida DK, iako je kod jednog uočen poremećaj kinetike zadnjeg zida LK. Na srčanoj kateterizaciji, većina pacijenata je pokazala normalnu hemodinamiku, iako je u nekim slučajevima desna predkomora pokazala povećan a-talas. Desna komora je na angiografiji pokazala globalno uvećanje kod većine, a kod izvesnog broja i poremećaje kinetike zidova DK. Promenjena srčana morfologija je potvrđena direktnom vizualizacijom u polovine pacijenata (u vreme hiruškog rešavanja VT rezistentne na medikamentoznu terapiju). Autori su prvo opisali visoku frekvencu strukturalnih nenormalnosti na tri mesta „trougla displazije“ (pulmonarni infundibulum, vrh srca, i donji zid ili subtrikuspidni region). Primećeno je kod dva takva pacijenta sa VT, da klinički nije mogla da se postavi dijagnoza, ali je histopatologija uzeta za vreme hiruške intervencije lečenja aritmije potvrdila dijagnozu ARVC/D.

U Veneto regionu u Italiji, ARVC/D se pokazala kao značajan uzrok naprasne smrti kod mlađih od 35 godina starosti. U gotovo polovine njih nikakvi predhodni simptomi bolesti nisu mogli biti ustanovljeni, a u ostalih su to bile palpitacije i/ili sinkope bez mogućnosti za postavljanje dijagnoze pre nastanka ISS.

Kriterijumi radne grupe

Kod mnogih afektovanih osoba, klinički znaci su diskretni i ne mogu se otkriti na vreme. Dijagnoza se postavlja *postmortem*, na osnovu masivne fibrozno-masne infiltracije slobodnog zida desne komore (što je ujedno i zlatni standard za postavljanje dijagnoze) te predstavlja očiglednu barijeru u redovnoj kliničkoj praksi. Uzorak bioptiranog tkiva se uzima sa endokarda interventrikularnog septuma (uzorak nikada nije transmuralan). Bioptira se definisano mesto uzimanja uzorka iz etičkih razloga (rizika od rupture istanjenog slobodnog zida desne komore pogođenog displazijom) koje nije deo trougla displazije, tako da preduzimanje invazivnih i visoko rizičnih metoda ne mora uvek da bude pouzdano, pogotovu kada je reč o skriningu opšte populacije. Ostale karakteristike, dokumentovane kod pacijenata sa ARVC/D nedovoljno su specifične za ovo stanje. Kao rezultat ovih poteškoća u kliničkom postavljanju dijagnoze za ARVC/D formirana je radna grupa iz oblasti kardiomiopatije (pod rukovodstvom Evropskog Udruženja kardiologa: Radna grupa za bolesti miokarda i perikarda) i Internacionalnog društva i Federacije kardiologa (naučno veće). Formalna obaveza i zadatak koji je dodeljen svakom članu ove grupe od strane institucije sistema je da se dogovore koji bi bili dijagnostički kriterijumi bolesti, koji bi ograničili jasan spektrom bolesti koju opravdano možemo nazvati displazijom desne komore.

Zasnovani na trenutno raspoloživim dokazima, Radna grupa je kliničke kriterijume podelila u šest različitih podgrupa. Dijagnostički kriterijumi su podeljeni na major i minor u odnosu na svoju specifičnost za pomenutu bolest. Smatra se da su kriterijumi za postavljanje dijagnoze ARVC/D ispunjeni ukoliko postoje dva major kriterijuma iz različitih grupa; jedan major i dva minor kriterijuma; ili četiri minor kriterijuma.

Morfološke promene desne komore definisane na ultrazvuku, angiografiji, i magnetnoj rezonanci ili nuklearnoj scintigrafiji, je najverovatnije najteže standardizovati.

Prepoznavanje i utvrđivanje zidova koji su diskinetični, do dana današnjeg podležu subjektivnoj proceni, i zbog toga su podložni precenjivanju i/ili podcenjivanju. Određivanje volumena desne komore, dimenzija, i komorske funkcije je problematično, kao što je i struktura DK problematična, a obzirom da struktura DK nije pogodna za iste matematičke pretpostavke koja dozvoljavaju analogna merenja u levoj komori. Definisane normalnog referentnog opsega varira kada je u pitanju DK : proširenje je blago ako se pronalazi u 2-3 standardne devijacije ili teško ako je ono ≥ 3 standardne devijacije od normale.

Endomikardna biopsija je retko kad dijagnostička jer se pokazalo da predilekciona mesta nisu sigurna. Po grupi patologa iz Padove: manje od 45% kardiomiocita, preko 40% fibroze i preko 3% masnog tkiva su definisani kao dijagnostički sa 67% senzitivnosti i 90% specifičnosti za najmanje jedan parametar.

Promene u repolarizaciji na EKGu, sastoje se od invertovanih T talasa u desnim prekordijalnim odvodima (ispod V1, a da zahvataju V2 i V3), predstavljaju prilično konzistentan nalaz u ranije publikovanim slučajevima (prko 85%). Inverzija T talasa može biti normalan nalaz kod dece do 12. godine života. Iz istih razloga, inverzija T talasa ne može se uzeti kao dijagnostički znak u prisustvu bloka desne grane na EKGu tokom mirovanja. Iako, kao takav je ustaljen znak u mnogim kliničkim studijama, diferencijal čine: volumen i pritisak opterećenje DK (kod masivne embolizacije pulmonalne cirkulacije, ASDa, intrakardijalni desno-levi šantovi, ili mogu da se razviju kod akutnih moždanih krvarenja (za koje se pretpostavlja da su posledica adrenergičkog odgovora na cerebralni inzult). To je relativno nespecifičan znak i zbog toga mu je dodeljen minor status kriterijuma.

Prisustvo epsilon talasa u desnim prekordijalnim odvodima, odslikava zakasnelu aktivaciju nekih vlakana desne komore. Ovo može biti funkcija zavisna od infiltracije desne komore fibroznomasnim tkivom. Definicije epsilon talasa variraju, ali trenutno prihvaćeno mišljenje opisuje svaki električni potencijal nastao iza QRS kompleksa u V1-V3, koji traje duže od samog QRS kompleksa za više od 25msec u V6. Ovaj nalaz se ispostavio kao visoko specifičan za dijagnozu ARVC/D, i zbog toga mu je dodeljen major status kriterijuma iako se javlja samo kod 25-33% pacijenata na standardnom EKG zapisu. Modifikovana metoda koju je predložio Fontaine će poboljšati prikazivanje epsilon talasa u preko 60% slučajeva. Lokalizovano produženje QRS kompleksa u V1-V3 preko 110msec, se takođe smatra major

kriterijumom. U jednoj studiji je zabeležen čak kod 70% afektovanih pacijenata. Različiti stepen zakasnelih aktivacija iz desne komore, od nekompletnog bloka desne grane (18% slučajeva), do kompletnog bloka desne grane (15% slučajeva) su primećeni. Sličan fenomen, razlika u QRS trajanju QRS kompleksa u V1-V3 prema V6 (nazvan QRS disperzija) se pokazalo da je snažan nezavistan prediktor naprasne smrti u vrednostima ≥ 40 msec.

Detekcija kasnih potencijala na signalno-uprosećenom EKGu na površini srca, doprinose zakasnelim ili kasnim potencijalima zabeleženim za vreme endokardijalnog i/ili epikardnog mapinga. Oni se često nalaze kod pacijenata koji sa dokumentovanim komorskim tahikardijama (VT), ali im nedostaje specifičnost, koje nalazimo u ostalim grupama oboljenja miokarda (posle infarkta miokarda), i zbog toga su uzeti kao minor kriterijum. Prevalenca u grupi pacijenata sa ARVC/D iznosi 50-80%, sa varijacijom koja najverovatnije zavisi od težine bolesti i pozitivnom korelacijom nađenom za pozitivne kasne potencijale i zahvaćenošću fibrozom DK, sniženom sistolnom funkcijom DK i značajnim morfološkim promenama na imiging tehnikama.

Ventrikularne aritmije, LBBB izgleda, poreklom iz desne komore, mogu biti prisutne i u ishemijskoj bolesti srca (iako aritmija sa izgledom bloka desne grane dominira u ovoj subpopulaciji), aritmija Hisovog snopa leve grane tip re-entry ili VT izlaznog trakta desne komore (RVOT VT), navodno je prognostički benigno stanje. Dok se njeno javljanje (bilo kao ustaljeni ili neustaljeni oblik registrovan na EKGu, testu opterećenjem ili Holterskim zapisom) treba da pobude sumnju na moguću dijagnozu ARVC/D, mada to nije nalaz koji je specifičan za dijagnozu. Podjednako, nalaz česte komorske ektopije (VES > 1000/24h na Holteru), mada dosta čest u pacijenata sa ARVC/D može se naći i u ishemijskoj bolesti srca ili drugim stanjima i tako predstavljaju samo minor kriterijum.

Ubacivanje porodične istorije kao dijagnostičkog kriterijuma odlikava narastajuću svest o tome da je ARVC/D nasledno stanje (po dominantnom obliku nasleđivanja). Patološka potvrda transmuralne fibrozomase degeneracije, bilo iz hiruškog isečka uzetog *ex tempore* ili sa *postmortem* uzorka, koji je zlatni standard za dijagnozu, nije ni čudo što je uzet za major kriterijum bolesti njihovih krvnih srodnika. Obzirom da postmortem obdukcije ne vrše uvek obučeni za ovu vrstu dijagnostike uzorci desne komore se ne uzimaju sa adekvatnog mesta, i mogu se prevideti ključne promene. Usled

toga naprasna smrt (mlađih od 35 godina) koja nije dokazana kao posledica ARVC/D se smatra minor kriterijumom. Takođe, klinička dijagnoza krvnog srodnika kojoj nedostaje histopatološka potvrda, smatra se minor kriterijumom za skorovanje drugih rođaka.

U predlaganju dijagnostičkih kriterijuma, radna grupa je odredila samo okvire za buduća ispitivanja i saznanja koja treba da poboljšaju razumevanje ove bolesti.

Revidirani kriterijumi za dijagnostiku ARVC/D

Čak i pre publikacije kriterijuma 1994. godine, klinička ispitivanja volontera krvnih srodnika sa ARVC/D su identifikovala karakteristike bolesti koje nisu bile tako naglašene kao kod ispitanika, sugerišući na taj način, heterogenost u ekspresiji bolesti, čak i kod rođaka koji nosi istu gensku mutaciju. Postojao je dokaz na nekompletnu i starosno zavisnu penetraciju gena.

U Veneto regionu u severnoj Italiji, imamo dokaz u postmortem nalazima kod atletičara koji su imali ARVC/D, a antemortem nisu ispunjavali kriterijume za dijagnozu. Ova tkz. skrivena faza ARVC/D je problematična zbog toga što se fatalne aritmije mogu nastati i u odsustvu velikih morfoloških promena.

Nakon objavljivanja kriterijuma za dijagnozu bolesti 1994. godine, identifikacija specifičnih genskih mutacija odgovornih za ARVC/D su omogućila dokazivanje nosilaca gena sa izvesnim karakteristikama ARVC/D koji su nedovoljni za ispunjavanje kriterijuma radne grupe^[70,71,72]. Zdrava logika nameće zaključak da su ovi subjekti imali najmanje "fruste" skriveni oblik bolesti, ali se još uvek ne zna da li se njihova istorija bolesti razlikuje od onih koji ispunjavaju kriterijume radne grupe.

Predhodna evaluacija rođaka onih sa dijagnozom hipertrofične ili dilatativne kardiomiopatije su pokazala da neki imaju fenotipske poremećaje, koje, iako su nedijagnostičkog karaktera indikativne za ekspresiju bolesti. Hamid je ispitivao bliske srodnike onih sa potvrđenom dijagnozom ARVC/D koja bi rezultovala u značajnom podcenjivanju u populaciji porodičnog skrininga. Ispitivano je skoro 300 rođaka probanda ARVC/D (srednja vrednost 4.4 po porodici). Karakteristike bolesti koje bi ispunjavale dijagnostičke kriterijume su ustanovljena kod 10% rođaka, predpostavljajući porodičnu zastupljenost u 28% slučajeva. Ovo je nešto manje nego što je objavljeno na drugim

mestima do max 50% javljanja u okviru iste porodice. Međutim, sledećih 11% srodnika ima izolovane minor kriterijume na kliničkom pregledu. Ovi obuhvataju inverziju T talasa u desnim prekordijalnim odvodima u 41% slučajeva, i pozitivne kasne potencijale u skoro 1/3 njih. Manja proporcija je imala eksces kroz 200 VES na 24h Holteru EKGa (2%). Ovi nedijagnostički slučajevi, ukoliko se prihvate logički kao afektovani u kontekstu definitivno pozitivnog (afektovanog) ispitanika i 50% genskom transmisijom, daju ukupnu proporciju porodične afektovanosti od 50%, što je slično kao i u dilatativnoj kardiomiopatiji i hipertrofičnoj kardiomiopatiji. Članovi radne grupe su zato predložili modifikovane kriterijume koji bi se odnosili i na krvne srodnike u prvoj liniji srodstva.

Uloga SZO u rešavanju problema naprasne smrti sportista

Nakon prvih reakcija stručnog kolegijuma širom sveta, postalo je jasno da navedenim kriterijumima promiče i dalje veliki broj pacijenata^[73]. Zbog toga je SZO odredila novu radnu grupu na čelu sa Dr Marcusom, koji je aktuelni predsednik Američke istraživačke grupe za ARVC/D. Ova grupa je 1998. godine startovala sa radom, ali su rokovi od 4 godine probijani, usled velikih poteškoća u istraživanjima koja su sprovedena na više strana sveta. Taj rok je poslednji put produžen prošle godine sa nadom da se izveštaj dobije do juna 2010.

U međuvremenu, pojavila su se istraživanja sa raznih krajeva sveta, malobrojnih entuzijasta na ovu temu^[74,75,76,77]. Ono što je postignuto moglo bi se definisati pomakom u definisanju gena i njihovih varijacija koje do sada daju čak 21 kliničku formu bolesti. Moglo bi se reći da pored toga što je genetski skrining veoma skup on je i nepodoban za opštu populaciju. SZO je sada u daleko većem problemu nego pre 11 godina, kada su donešeni kriterijumi koji su definisali bar 50% sigurnih imaoca bolesti. Za ostalih 50% čekaju se neki novi istraživači i njihova neiscrpna znanja da reše Gordijev čvor za detekciju ove bolesti u opštoj populaciji.

Kliničke forme i genetika. Klasifikacija aritmogenih kardiomiopatija desne komore

Dr Guy Fontaine je predložio novu klasifikaciju ARVC/D za vreme Internet simpozijuma o ISS 2007. godine, koja bi uključivala sledeća slična stanja:

ARVD- aritmogena displazija desne komore

Fenotip: Ova bolest je, kao i većina drugih formi ARVC, nasledna bolest koja se prenosi kao dominantna forma, sa različitom ekspresijom i penetracijom kod članova porodice (20-50%). Uglavnom se otkriva tokom adolescencije usled komorskih aritmija poreklom iz desne komore. ISS može biti prvi simptom bolesti, naročito za vreme fizičkog napora i tokom profesionalnih takmičenja na terenu. To je opšte progresivno stanje, ali bolest može da ostane stabilna godinama.

Histologija: Epikardni i često mediomuralni slojevi DK su okupirani masnim tkivom i fibrozom. Neki aspekti ukazuju da patološki proces započinje u mediomuralnom sloju, šireći se dalje ka epikardu, koji može dalje potpuno biti ispunjen mašću i fibrozom, pogrešno sugerišući da je process širenja bolesti upravo suprotan od epikarda ka središnjim slojevima miokarda. Fibroza uglavnom ograničava i okružuje preživela mišićna vlakna. Debljinu zida desne komore je neophodno odrediti da bi se procenila topografska karakteristika promene. Zbog toga je histologija zlatni standard u definitivnoj postavci dijagnoze. Fruste forme ili skriveni oblici (rani početak), posebno oni koji se viđaju kod članova porodice teški su za dijagnostiku. Zahvaćenost leve komore se viđa najčešće na apeksu koji izgleda prekriven mašću. Međutim, poneke fokalne zone fibroznog i masnog tkiva se viđaju kroz celu debljinu zida LV. Ovim se može objasniti nešto niža EF LV ovih pacijenata.

Genotip: Desmoplakin, plakofilin2 i dezoglein 2.

Biventrikularna displazija

Fenotip: Usled gubitka miokardnog tkiva LV, ova forma često vodi gubitku snage srca kao pumpe.

Histologija: U ovom kliničkom obliku histopatološke promene koje su već navedene predhodno zahvataju obe komore. Međutim, bolest progredira od epikarda ka endokardu što je u suprotnosti sa klasičnim ARVD, kod koga taj proces započinje u središnjim delovima slobodnog zida miokarda.

RVD bez aritmije (miran oblik)

Fenotip: Ne javljaju se tipične opisane aritmije kao u predhodna dva oblika. Ovo može da znači činjenicu da je aritmogeni substrat potpuno miran ili da manje aritmije jesu prisutne, ali ne toliko ozbiljne da vode hospitalizaciji.

Histologija: U ovom obliku, koji se viđa u 3.7% populacije tipičan histološki obrazac odgovara ARVD u slobodnom zidu DK. Međutim, aritmogeni substrat je uspavan. Predpostavlja se da pojava aritmija koje vode u ISS, nastaje onda kada se stvori kritična masa elektrofizioloških parametara koji vode ustaljenim re-entri kružnim putanjama ili su posledica aktivacije neutrofila ili oba zajedno.

RVD sa kongestivnom srčanom insuficijencijom

Fenotip: Ovaj oblik može biti rezultat dva različita mehanizma. Prvi je posledica velike progresije displastičnog fenomena, zahvatajući sve više i više miokardnog tkiva masnom degeneracijom i fibrozom desne komore, dovodeći postepeno i do zahvaćenosti LK istim procesom. Ovo drugo je posledica nakalemljenog miokarditisa. Obzirom na odsustvo manjih aritmija, ovo može da podseća na idiopatsku dilatativnu kardiomiopatiju.

ARVD + nakalemljeni miokarditis

Klinički, kao i histološki rezultati, mogu pokazati različite forme miokarditisa koji se nadovezao (nakačio) ARVD sugerišući pri tom da postoji određena prijemčivost displastičnog miokarda prema zapaljenskoj reakciji i kardiotropnim virusima. Prisustvo koksaki virusa kao i adenovirusa, nađena je kod ove grupe pacijenata sa ARVD. U većini slučajeva miokarditis je zahvatio obe komore. Težina bolesti i zahvaćenost leve komore diktira i njenu prognozu. Klinički obrasci se veoma razlikuju.

a) Miran oblik

Fenotip: Asimptomatski.

Histologija: Prisustvo limfocita je čest nalaz (0.1-5.5%) u opštoj populaciji, ali je u grupi sa ARVD značajnije veće.

b) Hiperakutni

Fenotip: Groznica, astenija, dispneja, hipotenzija i ubrzana srčana slabost sa smrću u nekoliko dana.

Histologija: Difuzna infiltracija kružnim ćelijama, polimorfonuklearima i eozinofilima.

c) Akutni

Fenotip: Groznica, bol u grudima, poremećaji AV sprovođenja. Mogu da traju od nekoliko dana do nekoliko nedelja i udružene su sa skokom troponina.

Histologija: Infiltracija kružnim ćelijama (limfocitima). Vrednost endokardne biopsije koja može imati terapijske implikacije (β interferon).

d) *Hronični*

Fenotip: Srednje teška klinička slika srčane slabosti, astenije, dispneje, itd.

Histologija: Zaceljujući process koji ostavlja za sobom ostrvca i zakrpaste fibrozne promene. Limfociti su iščezli, ili su ostali u manjem broju.

e) *Hronično-aktivan*

Fenotip: Srednje teška klinička slika srčane slabosti, astenije, koja progredira vremenom, palpitacije, sinkope, itd.

Histologija: Miokarditis, koji je često multifokalan, napreduje postepeno izazivajući sve veću i veću fibrozu zalečenog tkiva i zakrpaste zone adipocita. Limfociti su prisutni. Ove multiple forme objašnjavaju polimorfizam kliničke slike. Verovatno je da je nakalemljeni miokarditis glavni razlog ili triger aritmija i ISS. Genske mutacije u ovoj formi su razlog preosetljivosti na viruse.

Naxos bolest

Ovo je veoma retko stanje, koje je otkriveno na ostrvu Naxos u Grčkoj kod 24 pacijenta iz 6 porodica. Oblik transmisije gena je recesivan, a još neki slučajevi su izolovani u svetu.

Fenotip: Identičan je klasičnom ARVD udruženim sa sitno kovrdžavom kosom (vunastog izgleda) i keratodermijom.

Histologija: Tipična udruženost sa ARVD. Udruženost sa znacima miokarditisa i aritmija je česta, kao i ISS.

Genotip: Ceganje plakoglobina je monogenetski factor koji je odgovoran za nastanak bolesti. Svi pacijenti su homozigoti. Asimptomatski homozigoti mogu imati VT izlaznog trakta DK.

Izraelska dezmozoplakin recesivna displazija

Fenotip: Postoji sindrom koji je opisan u nejevrejskoj populaciji Izraela, koji je udružen sa vunastom kosom, keratodermijom i desno-komorskom displazijom, slično kao u Naxos bolesti.

Genotip: Ceganje dezmozoplakina je monogenetski faktor koji dovodi do oboljevanja.

Venecijanska dezmoplakin dominantna displazija

Transmisija je autozomno-dominantna.

Fenotip: Sličan kao ARVD.

Histologija: Slična kao ARVD.

Genotip: Dezmoplakin se nalazi u seriji između plakoglobina i dezmina, podržavajući kompleks aktin-miozin, odgovoran za bolest.

Ulova anomalija

Veoma retka anomalija u kojoj nedostaje tkivo miokarda desne komore u manjoj ili većoj meri.

Fenotip: Dve forme: Pedijatrijski oblik: novorođenčad (diferencijalna dijagnoza sa Ebštajn anomalijom) i kongestivnom srčanom insuficijencijom. Adultna forma: aritmije, kongestivna srčana insuficijencija ili oboje. Ovaj oblik se često meša sa ARVD.

ARVD koja liči na Ulovu anomaliju

Fenotip: Jedan slučaj ogromne DK (Dr G Fontaine). Ekstremno tanak slobodan zid DK koji jako podseća na Ulovu anomaliju (u svim imiging tehnikama).

Histologija: Nakon transplantacije srca, makroskopski samo tanak sloj miokarda je bio prisutan. Zid DK je bio proziran, ali ne i providan. Ovo je razlika u odnosu na Ulovu anomaliju.

Biventrikularna suđerasta displazija

Fenotip: Sporo progredirajuća kongestivna srčana slabost. Jedan slučaj iz Portugalijske koji je opisao Dr Fontaine.

Histologija: Potpuni nedostatak mediomuralnog dela miokarda DK, sa zadebljalim endokardom i epikardom. LK raslojena intersticijalnom mašču, sa manjom fibrozom, koja sugeriše na apoptozu.

Kateholaminergička VT

Fenotip: Epizode polimorfne VT izazvane naporom ili psihološkim stresom. Visok rizik za ISS.

Histologija: Dva oblika javljanja: sa strukturalnim promenama (kao u ARVD) i bez njih.

Genotip: Mutacija gena koji kodira RyR2 Ryanodine receptor, koji se nalazi na sarkoplazmatskom retikulumu, koji igra ulogu u regulaciji intraćelijskog kalcijuma. Pretovarenost kalcijumom može objasniti određenu morfologiju komorskih aritmija, koje se razlikuju od ARVD zavisnih aritmija usporenog sprovođenja ili tipa re-entry mehanizma.

Brugada sindrom

Fenotip: ISS tokom noći, vrtoglavica, „vazo-vagalne“ sinkope. U ponekim slučajevima ovaj sindrom se preklapa sa obrascem ARVD. Konačno, efikasnost izoprenalina u Brugada sy je u oštroj suprotnosti sa ARVD, gde je korišćen da indukuje komorske aritmije. Na taj način, izgleda smisleno da se pojedini slučajevi Brugade uključe u bazu podataka onih koji ispunjavaju kriterijume za ARVD. Histologija: Patohistološki nalaz, onih koji su naprasno umrli, pokazuje (kod 38% preminulih) strukturnu bolest srca, neke sa znakovima zapaljenja i fibroze, a druge sa tipičnim nalazom u ARVD.

Genotip: Multiple mutacije SCN5A koje se sada pokazuju kao kofaktor, pre neko isključiv razlog bolesti.

VT izlaznog trakta desne komore

Oko 50% pacijenata.

Fenotip: Ekstrasistole, nizovi ili ponavljane kraće epizode VT-a.

Histologija: Tipičan obrazac displazije lokalizovan je u infundibularnom delu (uključujući i bolest malih krvnih sudova).

VT septalnog izlaznog trakta

Komorske ekstrasistole koje progrediraju u VT su primećene kod ispitivanja septuma korišćenjem specijalnih igala sa probom na vrhu, koje su insertovane u septum DK za vreme hirušskog lečenja aritmija, a koje su pokazivale visoko fragmentovane potencijale.

VT izlaznog trakta leve komore

Ekstrasistole i VT ovog tipa u skorije vreme opisani, bez strukturalne promene.

Sindrom masne disocijacije-SMD

Fenotip: Asimptomatska, prisustvo hiperlucentnog signala na NMRu (lažno pozitivna dijagnoza za ARVD) bez rizika za ISS.

Histologija: Prisustvo masnog tkiva u DK kao stanje, je poznato patolozima već duže vremena. Međutim, njegovo kvantitativno određivanje je skorijeg datuma. Čak šta više, masno tkivo u DK izgleda specifično za ljudsku vrstu samo. Ovaj nalaz je prisutan u 60% opšte populacije. Nije nađen u DK 8 majmuna koji nisu Bonobo vrste. Tako ispada da je SMD rezultat mutacije koja se javila specifično kod ljudske vrste. U osnovi, nema fibroze u SMD, što je izgleda manje opasno nego kod ARVD.

Klinička slika ARVC/D

ARVC/D se manifestuje kao širok spektrom kliničkih prezentacija, uključujući mehaničku miokardnu disfunkciju i različite vrste aritmija, opšte uzevši porekla iz desne komore, kao što su izolovane ES, neustaljene i ustaljene VT, kao i VF (lepršanje komora) odgovornih za ISS^[78,79,80]. Atrijalne aritmije su kadkad prisutne, usled proširene desne predkomore.

Dijagnoza

Dijagnoza ARVC/D se zasniva na prisustvu major i minor kriterijuma koji obuhvataju: strukturalne, elektrokardiografske, aritmijske i genetske faktore. U okviru pobrojanih, invertovani T talasi ispod V1, su dijagnostičkog značaja koji treba da privuku pažnju posebno u mladog pacijenta, sa normalnim nalazom na srcu pri fizikalnom pregledu^[81]. Međutim, ovi kriterijumi se moraju organizovati na objektivnijem nalazu.

Prepoznavanje blago izražene, fruste ili lokalizovane forme bolesti ostaje klinički izazov^[82,83]. Teško je postaviti dijagnozu ARVD kod pacijenata sa malom zahvaćenošću DK uz pomoć ultrazvuka srca (UZ srca), ili kontrastnim angiografskim snimanjem. Nuklearna magnetna rezonanca (NMR) je obećavajuća tehnika, koja prikazuje anatomiju DK i njenu funkciju, a određuje precizno i stukturu zida miokarda, posebno u odnosu na prisustvo masnog tkiva.

Greške pri dijagnostici ARVC/D

Aritmogena displazija-kardiomiopatija desne komore je genetski poremećaj koga prati skrivena zahvaćenost DK i njene strukturalne i funkcionalne promene (koje su rezultat zamene miokardnog tkiva masnim i fibroznim tkivom) i električna nestabilnost koja izaziva komorske aritmije i ISS^[84,85]. Međutim, sve neinvazivne i invazivne metode u razmatranju izleda i funkcije DK imaju svojstvena ograničenja, kojima je razlog kompleksna

građa DK. Ispitivanje DK može predstavljati izuzetno složen zadatak za lekara kliničara obzirom na svu kompleksnost njene geometrije i činjenici da je ona podeljena na tri dela: ulazni, izlazni deo i pripadajuće telo DK, koje je srpasto i skraćeno. Da ne pominjemo slobodan zid DK koji ima više ili manje trabekulacija, koje u kombinaciji sa njegovom retrosternalnom pozicijom ograničavaju njegova precizna merenja veličine komore i debljine njenog zida. Sistolna ekskurzija trikuspidne valvule (TAPSE) se pokazala kao odličan korelirajući parametar sa globalnom funkcijom- ejectionom frakcijom DK (kod odraslih) koja objektivno može biti procenjena radionuklidnom ventrikulografijom (rađenom standardnom metodom). Prepoznavanje blagih, fruste ili lokalizovanih formi bolesti ostaje klinički izazov. Teško je dijagnostikovati ARVC/D kod pacijenata sa minimalnom zahvaćenošću DK na UZ srca ili kontrastnom angiografijom. Do sada je jedino V znak opisan na UZ kao patognomoničan. Preporučeni dijagnostički kriterijumi su nedovoljni u ranoj fazi ARVC/D za detekciju bolesti.

Idiopatska komorska tahikardija izlaznog trakta desne komore (RVOT VT)

Izlazni trakt desne komore (RVOT) je najčešće mesto nastanka komorskih tahikardija (VT), koji se javljaju u pacijenata sa očigledno zdravim srcem (idiopatska VT)^[86]. Međutim, to je ujedno i fokus aritmija koje se javljaju u ARVC/D. Ova dva stanja veoma lako mogu biti zamenjena, posebno ako su patološke promene na srcu blage ili minimalne, kao što je to slučaj kod pacijenata sa ARVD u ranoj fazi bolesti.

Idiopatska RVOT tahikardija^[87,88,89,90] je opšte uzevši benigno stanje sa odličnom dugoročnom prognozom i nije porodična bolest. Povremeno, može biti izrazito simptomatska čak i onesposobljavajuća, ali je podložna kurativnoj terapiji sa kateter ablacijom. Iako je kateter ablacija uspešna kurativna metoda, obzirom na progresivnu prirodu bolesti u ARVC/D pacijenata ovaj uspeh je trenutnog karaktera u ovoj populaciji pacijenata, a recidivi su česti sa formiranjem novih aritmoloških fokusa. Defibrilator je jedina sigurna mera zaštite ovih pacijenata od ISS.

Razlikovanje ova dva stanja je izuzetno važno jer to podrazumeva različit pristup u lečenju. Diferencijalna dijagnoza, međutim, može biti jako otežana.

Komorske tahiaritmije u normalnom srcu: pregled i klasifikacija

VT obično biva udružena sa strukturalnom bolesti srca^[91]. Najčešći anatomski supstrat komorskih aritmija je ishemijska bolest srca. Ostale strukturalne bolesti srca udružene sa VT su: valvularne i urođene srčane mane, srčani tumori, miokarditisi i kardiomiopatije. Samo 10% aritmija se javlja u odsustvu strukturne bolesti srca, udruženih sa kliničkim pregledom i imidžing studijama. Neke od njih mogu biti izazvane naslednim srčanim oboljenjima kao što su: kateholaminergička polimorfna VT, dugački QT sindrom i Brugada sindrom.

VT koja se javlja kod pojedinaca bez ikakve klinički prepoznatljive srčane nenormalnosti se naziva "idiopatskom"^[92]. Kliničke manifestacije se protežu od neustaljenih, asimptomatskih VT, do ustaljenih aritmija, koje retko dovode do hemodinamske nestabilnosti i srčanog zastoja. Mogu se klasifikovati u odnosu na mesto porekla, a po morfološkim karakteristikama (izgledom QRSa i osom), dokazom za kateholamin-zavisnu, kao i odgovorom na elektrostimulaciju i provokaciju farmakološkim agensima (adenozin, verapamil i propranolol).

Verovatno zahvaljujući embriološkom poreklu, koje se razlikuje od ostalih srčanih struktura, 90% idiopatskih VT vode poreklo iz RVOT, a samo 10% potiče iz LVOT. Kao alternativa, defektna simpatikusna inervacija ovih regiona može biti razlog povećane aritmogenosti. Mutacije somatskih ćelija u RVOT koje vode povećanoj koncentraciji cAMPa kao odgovor na beta-adrenergičku stimulaciju, mogu predisponirati takođe na neke forme RVOT tahikardije.

Zadnje dve dekade, ćelijski mehanizmi idiopatske VT su izučavani kod eksperimentalnih modela i na ljudima. Potencijalni elektrofiziološki mehanizmi su: trigerovana aktivnost, re-entry mehanizam kruženja impulsa i poremećen automatizam.

Prema sadašnjem saznanju, idiopatska VT se može klasifikovati u tri glavne kategorije u odnosu na ćelijski mehanizam nastanka:

1. Adenozin senzitivna VT usled trigerovane aktivnosti (zakasnele kasne depolarizacije);
2. Propranolol senzitivna (automatska);
3. Verapamil senzitivna (unutarfascikularni re-entry).

Elektrokardiografske manifestacije ARVC/D

Elektrokardiografski (EKG) zapisi su obično prvi klinički znaci koji beleže poremećaje koji se javljaju kod populacije bolesnika kod kojih se sumnja na ARVC/D. Tipično, ova dijagnoza se razmatra u mladih, sredovečnih osoba, sa istorijom komorskih aritmija, kod kojih ne postoji dokazana ishemična bolest srca. Sumnja na ARVC/D je prisutna ukoliko standardnim načinom snimanja EKGa nađemo negativne T talase u prekordijalnim odvodima ispod V2^[93]. Standardnim načinom snimanja, takođe, mogu se uočiti lokalizovana proširenja QRS kompleksa i epsilon talas koji ukazuje na postojanje lokalizovanog usporenja sprovođenja impulsa u desnoj komori^[94,95]. Kompletan i nekompletan blok desne grane (RBBB) mogu biti prisutni. Ukoliko uprosečeni EKG signali pokazuju pozitivne kasne komorske potencijale, to dalje dokazuje da postoji miokardna fibroza koja usporava sprovođenje impulsa. Holterom snimani EKG tokom 24h pomaže u postavljanju dijagnoze, ukoliko postoji nalaz čestih VES (>1000 VES za 24h), najčešće tipa LBBB.

Komorske aritmije se manifestuju palpitacijama, ili epizodama komorskih tahikardija (VT) udruženih sa sinkopama, i često bivaju prva manifestacija poremećaja. Postoji dokaz da je ARVC/D čest razlog ISS kod mladih ljudi. Pacijenti sa VT koji imaju udruženu hemodinamsku nestabilnost ili oni sa komorskom fibrilacijom imaju lošiju prognozu nego oni bez nje. Oni obično imaju i mnogo širu zahvaćenost DK kao što je to opisao Turini, koji je dokazao udružnost VT i snižene EF desne komore.

Dalal i saradnici, vršili su poređenje incidence javljanja indukovanih i spontanih komorskih aritmija kod pacijenata sa plakofilin 2 (PKP2) genskom mutacijom, sa kontrolnom grupom bez ove mutacije. Nije nađena značajna razlika između dve grupe, sugerišući da je ispitivana grupa podjednako osetljiva na komorske aritmije.

Komorske tahiaritmije kod pacijenata sa ARVC/D su poreklom iz desne komore. Morfologija komorskih ektopičnih udara (VES) je LBBB izgleda, i ima bilo gornju ili donju osovinu QRS kompleksa. Donja morfologija može da ukaže na idiopatsku i/ili VT desnog izlaznog trakta (RVOT). Veoma je važno da se napravi razlika između ove relativno benigne aritmije i ARVC/D, koja nosi daleko ozbiljniju prognozu. RVOT komorska tahikardija je primarno električna bolest, najverovatnije vezana za preopterećenje kalcijumom (Ca⁺⁺)

uzrokovano preteranom adrenergičnom stimulacijom. Komorske aritmije bivaju inhibirane intravenskim davanjem adenozina. Nasuprot pacijentima sa ARVC/D, oni sa komorskim tahikardijama RVOT nemaju strukturno oboljenje desne komore; međutim, teško je biti siguran da je ARVC/D isključena kao moguća, jer se u ranoj fazi bolesti ona može manifestovati na ovaj način.

Kod velikog broja pacijenata sa ARVC/D Holter monitoring EKGa pokazuje česte VES tokom 24h, preko 1000 kod ispitanika a kod krvnih srodnika preko 200. U preliminarnim rezultatima Severno Američkog registra ARVC/D pacijenata, 61% ispitanika je pokazalo česte VES na Holteru, međutim samo 10% njih je pokazalo aritmije koje se mogu klasifikovati kao minor kriterijum. U 60% njih taj kriterijum je postavljen pre Holter ispitivanja ili tokom posete Urgentnom centru.

Dalje, negativni T talasi u prekordijalnim odvodima od V2-V5 nisu tako česti posle 12-te godine života. U adolescenata između 12-18 godina starosti, inverzija T talasa je prisutna u V1-V2 u oko 10-20%, i u sledećih 5% adolescenata u V3. Ovaj juvenilni oblik invertovanih T talasa je prisutan u oko 1-3% zdrave populacije između 19-45 godina starosti. Tačno pozicioniranje prekordijalnih elektroda je od najvećeg značaja i može uticati na izgled EKGa, a pogrešno postavljenje V2 i V3 elektrode može dovesti do lažno pozitivnih T talasa. Nadalje, može se desiti da T talas menja izgled tokom sledećih 10tak dana.

Negativni T talasi u V1-V3 su nađeni u većine pacijenata sa ARVC/D. Preliminarni podaci dobijeni analizom 89 ispitanika Severno Američkog registra ARVC/D pacijenata pokazali su da 58% njih ima negativne T talase od V1-V3 i/ili ispod. Incidenca invertovanih T talasa rangira od 19-85%. Međutim, skupa genetska ispitivanja su pokazala da ne postoji korelacija između određenih mutacija gena i invertovanih T talasa. Verovatnije je da invertovani T talasi ukazuju na veću progresiju bolesti.

Lokalizovano proširenje QRS kompleksa u desnim prekordijalnim odvodima je jedan od tipičnih EKG znaka u ARVC/D^[96,97,98]. Verovatno je da je zakašnjenje sprovođenja usled fibrozno-masne degeneracije desne komore uzrok lokalizovanog proširenja QRSa. Fontaine je objavio rezultate koji ukazuju da trajanje QRS kompleksa duže od 110msec u desnim prekordijalnim odvodima, i razlika u trajanju QRS kompleksa između desnih i levih prekordijalnih odvoda preko 25msec u korist desnih su karakteristična za ARVC/D. Zbog

toga je isti ubrojan u major kriterijum za dijagnozu bolesti. Nasir i Wicher su nezavisno jedan od drugog pokazali da se indeks suma $V1-V3/V4-V6 >1.2$ prisutan u 77% ovih pacijenata. Peters je sa saradnicima pokazao QRS produženje čak kod 98% ispitanika (ukupan broj pacijenata je bio 265).

Epsilon talas se sastoji od visokofrekventnih nazubčenja koja su lokalizovana na ST segmentu neposredno nakon QRS kompleksa, koja se nalaze uobičajeno u desnim prekordijalnim odvodima na standardnom EKGu^[99,100,101]. Ovaj EKG talas je prvi put opisan kod pacijenata sa ARVC/D. Veruje se da epsilon talas predstavlja zakasnelu aktivaciju pogođenih delova DK. Kasni potencijali na nalazu signal uprosečenih EKGova (SUEKG) su sledeća manifestacija istog fenomena. Preporuka je da se EKG snima duplom brzinom (50mm/s) i dvostrukom amplitudom (20mm/mv) da bi se povećala senzitivnost za detekciju epsilon talasa. Poboljšanje uočljivosti epsilon talasa može se postići stavljanjem perifernih odvoda na grudni koš i to tako, što se odvod za levu ruku stavi na xyphoidni nastavak, a odvod za desnu ruku na manubrium sterni, a odvod za levu nogu na rebro između V4 i V5. Dalje poboljšanje snimka može se dobiti postavljanjem filtera EKG signala sa postojećih 150 na 40 Hz. Wicher je sa saradnicima pronašao epsilon talas prisutan kod 22.5% u seriji 151 pacijenta, a kasne potencijale u istoj grupi 41%.

pozitivni kasni potencijali i zakasnela aktivacija komorskog miokarda^[102,103,104] su odlična podloga za re-entry tahiaritmije^[105]. Po raznim autorima oni su prisutni u opsegu 41-81%. Nazir je predložio metod povećanja filtriranja EKG signala na 25Hz i posebno traganje za promenama u Z ravni^[106].

QT disperzija (koju je prvi opisao Fontaine) predpostavlja udružnost dva mehanizma koji vode pojavi komorskih aritmija i ISS: promene depolarizacije posredstvom simpatetičkog mehanizma i repolarizacione promene koje su uzrokovane parasimpatetičkim dražvom. Cut-off vrednost za QT disperziju veća od 65msec je udružena sa visokim rizikom od ISS sa senzitivnošću 85%, i specifičnošću 75%.

Vektorkardiografija (VKG) je praktično transformacija elektrokardiogramskog zapisa u 2D prikaze pojedinih ravni: frontalne: dole-gore (F), horizontalne: desno-levo (H) ili sagitalne: napred-nazad (S) ravni. Vektorkardiografska petlja ima izgled isprekidanih linija, crtica koje se upisuju jedna za drugom. Trajanje crtica može biti različito. Savremeni aparati tipa Schiller, Philips ili GE mere dužinu trajanja petlje od 2,5ms. Broj crtica

određuje vreme trajanja petlje, čijim određivanjem možemo uočiti nepravilnosti u njenoj putanji. Najčešće se primenjuje sistem po Franku (1956). Fontaine je 1996. predložio modifikaciju postavljanja perifernih odvoda tako da bi se dobila augmentacija blagih kašnjenja u sprovođenju impulsa kod pacijenata sa ARVC/D, koja se sastoji u postavljanju elektrode desne ruke na manubrijum sterni, a leve ruke na ksifoidni nastavak grudne kosti. Povećanjem brzine snimanja na 50mm/sec otkrivaju se mali epsilon talasi koji postaju vidljivi.

Najčešće se primenjuje sistem Franka (1956). Po ovom sistemu elektrode se postavljaju na sledeći način:

- U visini četvrtog desno i levo parasternalno V1 i V2, odnosno, petog međurebarnog prostora grudnog koša, i to na mestu preseka sa zamišljenom srednjom sternalnom linijom levo V3, na mestu preseka sa zamišljenom srednjom pazušnom linijom levo V6, na mestu preseka sa zamišljenom mamilarnom linijom levo V4, između V4 i V6 na sredini u visini petog međurebarnog prostora V5.
- Osim ovih, elektrode se stavljaju na: zadnju stranu vrata H i levu nogu F.

Bolesnik se putem kablova priključuje za aparat.

Svakog minuta deo predkomorskog i komorskog miokarda proizvodi malu količinu električne sile koja se kreće u prostoru a njen zbirni vektor predstavlja dipol. Vektorkardiografska petlja ima izgled isprekidanih linija, crtica koje se upisuju jedna za drugom. Trajanje crtica može biti različito. Broj crtica određuje vreme trajanja petlje, čijim određivanjem možemo uočiti nepravilnosti u njenoj putanji.

Prilikom analize vektorkardiografske petlje, standardno se utvrđuju sledeći elementi:

- P petlja;
- pravac početnog vektora QRS petlje;
- pravac maksimalnog vektora;
- voltaža maksimalnog vektora;

- postojanje nenormalnog upisivanja i usporavanje u upisivanju pojedinih delova petlji;
- smer rotacije QRS petlje;
- pravac ST-T petlje;
- smer upisivanja ST-T petlje;
- ugao između maksimalnog vektora QRS-petlje i maksimalnog vektora ST-T petlje;
- T petlja.

U Srbiji, rezultati prvih istraživanja pomoću vektorkardiografije saopšteni su između 1973-1977. Pr Lambić je prvo saopštenje objavio u Medicinskim istraživanjima 1973 Supp I str 109. Prof Hadžagić je 1975. godine zajedno sa Prof Lambićem objavio svoja zapažanja kroz „Doprinos vektorkardiografskog ispitivanja razumevanju hipoksičnih promena u miokardu za vreme stres-testa“, u knjizi „Fizička aktivnost u kardiovaskularnim bolestima“. Prof Nagulić je 1977. objavio poglavlje „Osnovi vektorkardiografije“ u knjizi „Neinvazivne metode u kardiovaskularnim bolestima“.

Iako multipotentna dijagnostička alatka, vektorkardiografija je zbog svoje složenosti za interpretaciju napuštena duži niz godina od strane velikog broja lekara kod nas i u svetu.

Većina kliničkih lekara je verovalo da da se gornji deo leve strane septuma prvi depolariše, ali Durrer je dokazao da je središnji deo interventrikularnog septuma depolariše prvi stvarajući električnu silu koja je usmerena blago gore i unapred. Verovatno je da transmiodalni gradijent pritiska koji je veći u endokardu, nego u epikardu, mora igrati ulogu u repolarizujućem procesu koji se kreće od epikarda ka endokardu, obrnutim redom tako formirajući pozitivan T talas. Što je veći pritisak na endokard javlja se kašnjenje u repolarišućem procesu.

Vektorkardiografski aparat je osetljiv na visoke frekvencije koje su sastavni deo EKGa. Zbog toga, u slučaju da postoje žarišna oštećenja (nekroza, ožiljak) u miokardu, QRS omča koja je inače, normalno kružna pokazuje naglo “ulegnuće” koje je nazvano “ožiljak” ili “bite” u anglosaksonskoj literaturi. Smatra se da je “ogrizak” posledica nenormalnog

širenja aktivacije duž izmenjenog miokardnog vlakna, tj. da se aktivacija sa vlakna na vlakno pre širi poprečno nego uzdužno. Saopštena su i stroga VKG merila koja utvrđuju da "žarište" u miokardu postoji. Prema jednim trajanje "ogriska" treba da je 6ms, a amplituda 0,06mV. Po najnovijim shvatanjima koje je objavio Edenbrandt na velikom broju ispitanika u normalnoj, zdravoj populaciji trajanje "ogriska" iznosi 22ms, a amplituda 0,08mV.

Izgled vektorske petlje u poznatim stanjima kao što su opterećenje desne komore volumenom izaziva kašnjenje u propagaciji električnih impulsa u depolarizaciji desne komore, što se manifestuje rastućim dipolom u desno i dole, a u težim slučajevima nakon uvećanja desne komore i rotacijom srčane ose u celini. Slična vektorska petlja beleži se i kod plućne hipertenzije, Eisenmenger-ovog sindrom-a i bloka desne grane. ASD predstavlja jedan zajednički uzrok izolovanog dijastolnog opterećenja desne komore pritiskom u odraslih osoba. Čak i kod ovih pacijenata kod velikog levo-desnog šanta, može postojati udruženi porast sistolnog pritiska u pulmonalnoj arteriji a samim tim i desnoj komori.

Heart rate variability- Varijabilnost srčane frekvence

Kontrola nad kardiovaskularnim sistemom se postiže delom uticajem autonomnog nervnog sistema (ANS), koji obezbeđuje aferentna i eferentna nervna vlakna ka srcu u formi simpatičke inervacije srca i parasimpatičke inervacije sinusnog čvora, predkomorskog mišića i atrioventrikularnog čvora. Uticaj ANSa na srce se sprovodi kroz informacije dobijene od baroreceptora, hemoreceptora, atrijalnih receptora, ventrikularnih receptora, promena u respiratornom sistemu, vazomotornom sistemu, renin-angiotenzin-aldosteron sistemu i u termoregulatornom sistemu, između ostalog.

Ova neuralna kontrola je blisko vezana za srčanu frekvenciju (HR) i baroreceptorsku refleksnu aktivnost^[107]. Od aferentnih informacija, kroz kompleksne interakcije između stimulacije i inhibicije, odgovori simpatičkih i parasimpatičkih puteva se formulišu i menjaju kroz srčanu frekvenciju, prilagođavanjem potrebama svakog trenutka.

Porast srčane frekvence je posledica povećane aktivnosti simpatičkog puta i snižene parasimpatičke aktivnosti, ili vagusne inhibicije, gde njeno smanjenje zavisi uglavnom od dominacije vagusne aktivnosti.

HRV odlikava sposobnost srca da reaguje na mnogostruke fiziološke i spoljne uticaje, između ostalog, disanje, fizički napor, mentalni stres, hemodinamske i metaboličke promene, spavanje i ortostatika, kao i kompenzatorne poremećaje uzrokovane bolestima.

Uopšte, HRV opisuje oscilaciju između intervala uzastopnih srčanih otkucaja (RR intervala) u zavisnosti od uticaja ANS na sinusni čvor, koja je neinvazivni parametar u identifikaciji fenomena koji se odnose na ANS zdravih osoba, atletičara ili bolesnih osoba^[108].

Promene u obrascu HRV obezbeđuju osetljiv i rani pokazatelj zdravstvenih poboljšanja. Visok stepen HRV pokazuje znak dobre adaptacije i odlikavaju osobu koja ima efikasnu autonomnu kontrolu. Nasuprot tome, nizak stepen HRV je često pokazatelj patološke ili nedovoljne adaptacije ANS, koji može ukazati na nizak stepen fiziološke disfunkcije, koji zahtevaju dalje pretrage da bi se došlo do sigurne dijagnoze^[109].

Široka mogućnost primene i jednostavnost prikupljanja podataka karakterišu ovu metodu. Ograničavajući faktor predstavlja prisustvo velikog broja ekstrasistola, jer one interferiraju sa rezultatima dobijenim u analizi regularnosti RR intervala.

Indeksi merenja varijabilnosti srčane frekvence se dobijaju linearnim metodama, domen analizi vremena i frekvencije, kao i merama nelinearne analize^[110].

Linearne metode se dele u dve podgrupe: vremenska domen analiza, a izvode se uz pomoć statističkih ili geometrijskih indeksa, kao i domen analizi frekvencije.

Mere HRV linearne analize obuhvataju: SDNN (standardnu devijaciju svih sinusnih NN intervala snimljenih u vremenskom intervalu izraženom u milisekundama ms); SDANN (standardnu devijaciju svih sinusnih NN interval na svakih 5min); SDNNi (središnja vrednost svih sinusnih NN intervala svakih 5 min izraženom u milisekundama ms); rMSSD (kvadratni koren razlika između susednih sinusnih NN interval u vremenu posmatranja izraženom u milisekundama ms); pNN50 (predstavlja procenat susednih NN interval sa razlikom trajanja većom od 50ms).

SDNN, SDANN i SDNNi se dobijaju nakon dugotrajnih merenja i odlikavaju simpatičku i parasimpatičku aktivnost, ali oni ne omogućavaju razlikovanje kada su promene u HRV izazvane povećanom simpatičkom ili sniženom parasimpatičkom aktivnosti.

Druga mogućnost da se ispituju RR intervali u vremenskom domenu stoji kroz geometrijske metode, gde su trouglasti indeks i Lorencov nacrt (ili Poincareov nacrt) najpoznatiji. Geometrijske metode imaju nekoliko varijanti za grafički prikaz, kao i mogućnost izvedenih metoda.

Sledeća linearna metoda je oblast merenja frekvencija, gde spektralna gustina jačine je najčešće korišćena koja se tiče merenja u miru. Visoko frekventna komponenta HF ima opseg od 0.15-0.4Hz, koja korespondira sa respiratornim promenama i pokazatelj je vagusnog uticaja na srce.

Nisko frekventna komponenta LF ima opseg od 0.04-0.15Hz, koja predstavlja udruženo dejstvo vagusne i simpatičke komponente srca sa predominantnim simpatičkim uticajem.

Komponente veoma niske frekvencije VLF i ultra niske frekvencije ULF. Ovi pokazatelji se ređe koriste, njihova uloga se vezuje za renin-angiotenzin-aldosteron sistem, termoregulaciju i periferni vazomotorni tonus. Odnos LF/HF odlikava apsolutne i relativne promene između simpatičkih i parasimpatičkih komponenta ANS koju karakteriše simpatikovagalna ravnoteža srca.

Da bi se dobili spektralni indeksi, tahogram frekvencija se matematički obrađuje, što proizvodi poseban tahogram grafikon varijacija RR intervala u vremenu. Ovakav tahogram sadrži signal koji je očigledno periodičan koji se razlikuje u vremenu a prerađen matematičkim algoritmima, kao što je Brza Furijeova Transformacija (FFT) ili autoregresivni modeli (AR).

FFT model se koristi da bi se dobila snaga spectra HRV za vreme stacionarnih ispitivanja. To takođe omogućava da se tahogram signal oporavi čak i posle FFT obrade, što dokazuje objektivnost tehnike obzirom da se informacije ne gube posle obrade.

Jednostavnost primene ove metode i dobar prikaz su glavni razlozi za njenu široku primenu. U AR modelima, procena parametara se vrši jednostavno rešavanjem linearnih jednakosti. Na taj način spektralne komponente se mogu razlikovati i bez podešavanja opsega frekvencije, a snaga se nalazi u vrškovima koji ne zahtevaju predefinisane spektralnih opsega. Normalizacijom podataka iz spektralne analize može se minimizirati efekat promena iz VLF opsega. Ovo se određuje deljenjem snage sa datom komponentom (LH ili HF) ukupnog spektruma snage, minus VLF komponenta i množenjem sa 100.

U analizi indeksa koriste se linearne i multiple metode, softverske metode za HRV analizu koji se mogu preuzeti besplatno sa Interneta: <http://physionet.org/tutorials/hrv-toolkit/>.

Nelinearne metode

Nelinearno ponašanje je predominantno u humanim sistemima, zbog njihove dinamičke i složene strukture, a koje se ne mogu precizno i lepo opisati linearnim metodama. Teorija haosa opisuje elemente koji manifestuju ponašanje koje je ekstremno senzitivno u odnosu na inicijalne uslove koje je nemoguće ponoviti na isti način, ali su u svakom slučaju određujući elementi.

Teorije nelinearnih sistema se sve više primenjuju u obrazlaganju, objašnjenju i predviđanju ponašanja bioloških fenomena. Ovi parametri su se pokazali kao dobri pokazatelji morbiditeta i mortaliteta u kliničkoj sferi, bez upuštanja u naučno produblivanje sa ekspresivnim uzorcima i prolongiranim praćenjem.

Među nelinearnim metodama u HRV analizi pominju se netrendovana fluktuaciona analiza, funkcija korelacije, Harst-ov eksponent, frakturna dimenzija i Lyapunov eksponent. Za analizu indeksa kroz domen haosa najmanji broj od 1000 RR intervala mora biti obuhvaćen analizom.

Ehokardiografske manifestacije ARVC/D

Ultrazvuk srca igra glavnu ulogu u evaluaciji pacijenata sa sumnjom na ARVC/D^[111,112,113,114]. Primenjena procedura pregleda mora biti reproducibilna i relevantna

u kontekstu kliničke slike^[115,116,117,118]. Zbog toga se predloženi protokol usredsređuje na ona mesta koja se smatraju predilekcionim za bolest, i to prevashodno vrh desne komore, ulazni i izlazni trakt desne komore, tkz. “trougao displazije”^[119]. Step en proširenja DK može se opisati u odnosu na levu komoru kao: blagi (povećan, ali ne prelazi dijametar LK); srednje težak (isti dijametar kao LK); i težak (DK veća od LK). Nove metode uključuju tkivni kolor dopler i 3D^[120,121,122,123].

Dimenzije regiona od interesa desne komore: RVIT ulazni trakt DK, RVOT izlazni trakt DK kao i samo telo DK; moraju se meriti iz dve različite ravni preseka: RVIT1 i RVIT3, RVOT1 i RVOT3, i RV SAx i RV LAx^[124,125,126].

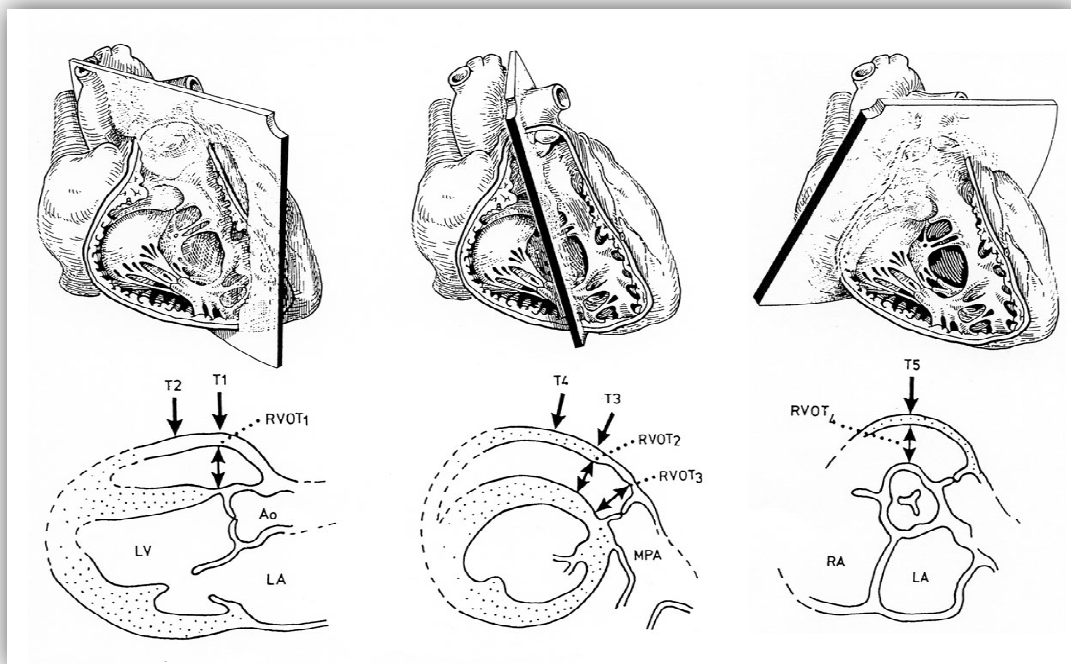
Na već standardan način, UZ pregled srca se vrši sa ispitanikom koji leži u levom bočnom položaju tela. Najmanje tri sinusna otkucaja srca su neophodna za vreme tihe (mirne) respiracije ili na kraju izdaha. Ukoliko je pacijent u atrijalnoj fibrilaciji, najmanje pet otkucaja moraju biti merena i zabeležena.

Za svaki pojedinačan presek, gain i kompresija komanda na UZ aparatu, moraju biti podešeni tako da se dobije najbolja moguća slika sa delijenacijom endokarda. Izbor harmonične ili osnovne frekvence snimanja, treba da zavisi od toga koja od njih daje najbolju definisanost strukture miokarda. Komandu dubina snimanja (depth), treba odabrati tako da omogući precizniju vizualizaciju svih struktura od interesa. Sve slike moraju imati EKG zapis u sinhronicitetu sa vremenom (real-time) i jasne kalibracione oznake. Ukoliko je vizualizacija DK, neadekvatna, intravenski dat kontrast može biti dat radi razgraničenja unutrašnjeg zida DK^[127].

Oblik DK je kompleksan, a njen ulazni i izlazni trakt kao i telo DK ne mogu se videti iz jedne ravni. Zbog toga je neophodno da pregled bude iz nekoliko preseka DK, a po standardno utvrđenoj proceduri:

1. Parasternalni uzdužni presek;
2. Parasternalni uzdužni presek na nivou trikuspidne valvule (RVIT);
3. Parasternalni poprečni presek (više njih i RVOT);
4. Apikalni četvorošupljinski presek;
5. Apikalni dvošupljinski presek (LK i DK posebno);
6. Subkostalni uzdužni presek;
7. Subkostalni poprečni presek RVOT i RVIT.

Parasternalni uzdužni presek je prvi ehokardiografski prozor od koga se počinje UZ pregled srca. UZ sonda se postavlja u treći ili četvrti interkostalni prostor neposredno uz



Slika 3: Uzdužni dvošupljinski presek desne komore, izlazni trakt DK levu ivicu sternuma. Sonda treba da bude postavljena tako da se njenim podešavanjem u adekvatan ugao dobije: aortna valvula, mitralna valvula i LK se nalaze u dugoj osovini (slika 3). Ovaj vizuelni prostor treba gledati na odgovarajućoj dubini, koja omogućava vizuelizaciju svih struktura, a onda na plićoj dubini fokusirajući se na DK. Strukture od interesa u ovom položaju sonde su sledeće:

1. LV- dimenzije i kinetika zidova
2. Leva predkomora - veličina
3. Mitralna valvula - struktura i funkcija
4. Aortna valvula - struktura i funkcija
5. Desna komora – dimenzija, morfologija i kinetika zidova.

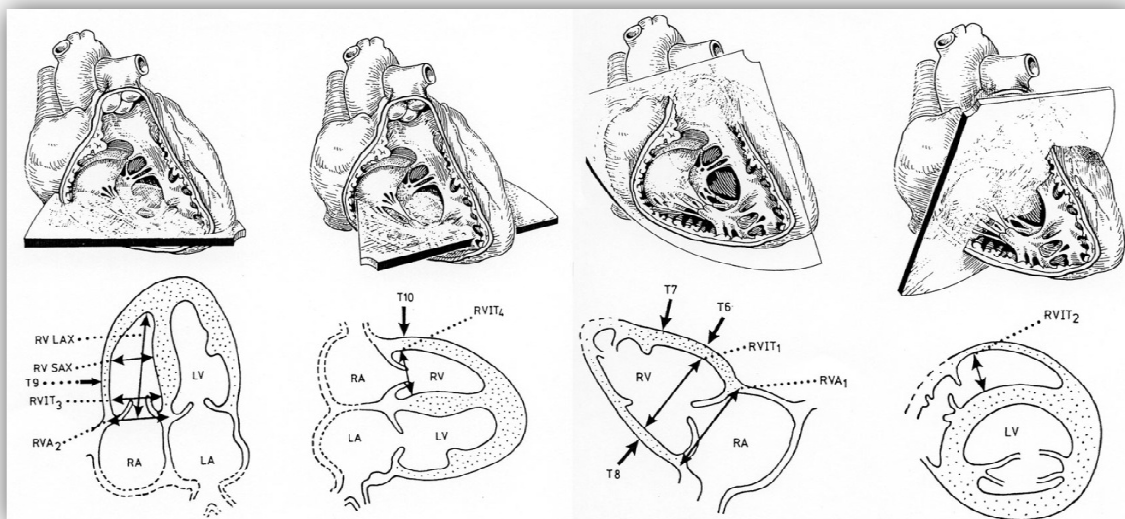
U ovoj ravni, M- mod leve komore treba tražiti na najbržem sweep speed-u. Linija ispitivanja treba da bude na vrhu kuspisa i ortogonalno na uzdužnu osu LV. Kolor Dopler mitralne valvule i aortne valvule treba da se uradi u ovom položaju sonde.

Parasternalni uzdužni presek na nivou trikuspidne valvule (RVIT), je drugi po redu presek koji omogućava vizuelizaciju trikuspidne valvule (RVIT). Ovo se dobija

postavljenjem sonde više udesno, iz predhodno opisanog položaja i blagim rotiranjem sonde. Inferoposteriorni zid RVIT (ispod trikuspidne valvule) je najvažniji deo za vizuelizaciju, zato što je obo često zahvaćen region. Da bi se dobro uočio ovaj deo, sonda se angulira ka donjoj šupljoj veni (v. cava inferior) ili ka jetri. Kod ARVC/D ovaj deo može izgledati kao istanjen ili imati bulging (eng. ispupčenje) ili ispade u kinetici zidova (hipokineziju, akineziju ili diskineziju). Kod pacijenata sa ARVC/D inferoposteriorni zid ima generalno poremećenu kinetiku u poređenju sa kontrolnom grupom zdravih. U teškoj formi ARVC/D jedino kretanje ovog dela su kuspisi trikuspidne valvule. Kolor Dopler trikuspidne valvule treba uraditi u ovom delu.

Parasternalni poprečni presek (više njih i RVOT) na nivou aortne valvule se dobija angulacijom sonde za 90% u odnosu na parasternalnu dugu osovinu LV. Ova ravan preseka obezbeđuje informaciju o izlaznom traktu DK. Kod mnogih pojedinaca odnos između izlaznog trakta DK i Aorte (u sistoli) će biti povećan. RVOT je jedno od mesta gde će se pojaviti sakularna proširenja i poremećaji u kinetici zidova. Prednji zid, posebno u svom apikalnom delu, može često biti zahvaćen fibrozno-masnim degenerativnim procesom. Zbog toga je neobično važno da se ovaj deo pogleda iz nekoliko uglova, uključujući središnji i apikalni. Ovo se postiže pomeranjem sonde više prema vrhu srca, pokušavajući da se zadrži tomografski presek LV. Ovi preseki srca su važni za analizu LV i izgleda septuma. Kolor Dopler pulmonalne regurgitacije i maksimalna brzina trikuspidnog regurgitacionog mlaza mereno CW Dopler signalom mora se ovde odraditi iz poprečnog preseka RVOT i RVIT podjednako.

Apikalni četvorošupljinski presek omogućava značajne informacije uključujući i poređenje veličine DK i LK (slika 4). Četvorošupljinskim presekom se dobijaju maksimalni dijometri LK i DK kao i dimenzije mitralne i trikuspidne valvule. U ovom preseku može se izučavati maksimalna pokretljivost oba navedena anulusa, takođe može se uočiti morfološki izgled i kretanje LK i DK. Da bi se postigla vidljivost trabekularnog izgleda DK, sliku treba dobiti pomeranjem sonde prema središnjoj liniji i povećanjem DK. U apikalnom četvorošupljinskom preseku, color Dopler mitralne regurgitacije i trikuspidne regurgitacije treba da se snimi najbržom komandom sweep speed da bi se odredila dijastolna funkcija. Pulsni talasni Dopler pulmonalnih vena treba snimiti kad god je to moguće. Poslednje, treba uraditi cw Dopler trikuspidne regurgitacije da bi se odredio maksimalni sistolni



Slika 4: Uzdužni četvorošupljinski presek desne komore, ulazni trakt DK

pritisak u DK.

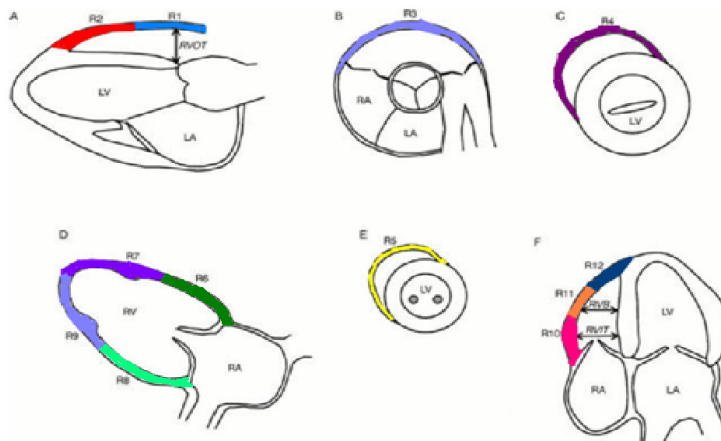
Obzirom da je inferoposteriorni zid DK često zahvaćen u ARVD, neobično je važno ispitati ovaj deo sa što više preseka, i ukoliko je moguće apikalni dvošupljinski presek DK. Počevši od apikalnog četvorošupljinskog preseka, sonda se pozicionira na apeksu DK, a potom se rotacijom angulira da bi se video inferoposteriorni zid DK i njenog vrha. Kod ispitivanja ovih zidova uočavamo njihovu kinetiku i trabekulaciju vrha DK.

Ehokardiografski pregled se dalje nastavlja proučavanjem subkostalnog uzdužnog preseka. Ovaj presek se dobija sa sondom postavljenom u subksifoidni prostor i usmerenom nagore i nalevo. Presek se izravna tako da orijentacija LK i DK izgledaju slično onoj u četvorošupljinskom preseku. Od ovog subkostalnog uzdužnog preseka može se dobiti informacija o veličini DK i kretanju njenih slobodnih zidova kao i samog vrha. Sonda se zatim zakrivi nagore da bi se videli oblik i kretanje RVOT i da bi se pristupilo sakularnim proširenjima i poremećajima kretanja njenih zidova.

Konačno, sondu rotiramo u subkostalni poprečni presek. Iz ove projekcije mogu se videti i ulazni i izlazni trakt DK. Takođe, iz ovog preseka traže se ključne stvari vezane za ARVD: poremećaj kinetike (kao što su bulgings tj. dijastolna ispupčenja) ili promene kinetike RVIT i povećanje njenog dijametra i sakularna proširenja RVOT.

Ispunjenje ovih položaja pri ehokardiografskom pregledu će omogućiti sledeća merenja:

1. Dimenzije srčanih šupljina (LK, leva predkomora, DK, desna predkomora);
2. Izračunavanje površine i zapremine DK;
3. Funkciju DK: sistolnu (uvlačenje baze srca) promena površine i zapremine DK; dijastolnu (E/A talas, vreme deceleracije i dP/dT);
4. Merenje debljine zidova DK;
5. Procenu težine trikuspidne regurgitacije;
6. Procenu sistolnog pritiska u DK;
7. Regionalnu funkciju DK;
8. Pronalaženje prisustva i lokaliteta aneurizmi DK.



Slika 5: Regionalni delovi zidova desne komore po Lindström-u

Nove ehokardiografske perspektive u ranoj dijagnostici ka ISS sklonih osoba

U predhodnih par godina autor je objavila svoja zapažanja koja karakterišu patognomoničan znak na UZ srca kod ARVC/D pacijenata. Ovo se posebno odnosi na skrivene forme bolesti, kada nedostaju klinički znaci i subjektivni simptomi. Naime, reč je o znaku koji se najranije javlja (o čemu se kasnije razvilo i patofiziološko objašnjenje-videti diskusiju) a koji je nazvan „V“ (od anglosaksonske reči „visual“) znak. Potvrda prisustva ovog znaka u pacijenata sa ARVD vidljiva je u svakoj fazi bolesti a njegovo prisustvo se može dokazati novim ehosonografskim tehnikama kao što su: tkivni dopler, color M mode,

tkivni tracking i sl. Detaljan postupak u traženju ovog znaka prevazilazi okvire ovog uvoda i dat je u literaturi.

Međutim, već posle desetak godina bavljenja ovim problemom autor je otkrila još jedan znak u bliskoj vezi sa predhodnim, a koji je nazvan T znak (od latinske reči „talis” - takav). Ovaj znak je takođe patognomoničan za ARVD pacijente a odnosi se na promenu kretanja septalnog kuspisa trikuspidne valvule u ranoj fazi bolesti. Objašnjenje za ovaj znak je usko povezano sa predhodnio opisanim V znakom, o čemu će biti govora kasnije u ovom radu.

Magnetna rezonanca (MR) i kompjuterizovana tomografija (CT)

Aritmogena displazija/kardiomiopatija desne komore je veoma retka bolest čija se prevalenca procenjuje na 1/5000 u globalnoj populaciji^[128]. Veoma je širok spektar kliničke prezentacije i samog toka bolesti zahvaljujući njenoj genetskoj heterogenosti^[129]. Mutacije u genima koji kodiraju plakoglobin (koji je vezujući protein u “*junc junction*” vezama) su udružene sa stanjem poznatim kao palmoplantarna keratoderma (bolest sa ostrva Naxos u Grčkoj) i vunasta kosa^[130]. Mutacije u genu za plakofilin, desmozomski protein je udružena sa ranom prezentacijom povećane incidence za nastanak komorskih aritmija. Dijagnoza ARVC/D je često zahtevno teška i složena, jer zahvaćenost DK u ranoj fazi bolesti može biti fokalnog karaktera sa očuvanom sistolnom funkcijom. Dijagnoza se postavlja po algoritmu koji je predložila Radna grupa za kardiomiopatije koju je formirala Svetska Zdravstvena Organizacija 1994. godine. Ovi kriterijumi doprinose električnom^[131], anatomskom i funkcionalnom poremećaju koje su posledica fibrozno-masne infiltracije, koja rezultuje u gubitku miocita DK. Strukturalno, ovo se manifestuje kao regionalno smanjenje u debljini zida i hipertrofija zida DK kao posledica masne infiltracije. Fokalni ili globalni poremećaj u kontraktilitetu^[132], povećanje dimenzija komora, povećanje dijametara izlaznog trakta DK i aneurizme DK su opisani^[133,134].

Konvencionalna snimanja i njihovi modaliteti su ograničeni u evaluaciji kompleksne strukture desne komore. Magnetna rezonanca i CT sken^[135,136,137] su moćna oruđa u ispitivanju DK kod pacijenata sa ARVD, obzirom da obe metode obezbeđuju direktan dokaz masne infiltracije i strukturalne promene DK. Neinvazivna priroda ovih ispitivanja, multiplanarna sposobnost izvođenja i jedinstvena mogućnost prepoznavanja tkivnih

svojstava su idealni za procenu ARVC/D. Među dosadašnjom primenom NMR u kardiologiji, dijagnostički potencijal u određivanju kardiomiopatija, najveći potencijal i najveći izazov predstavlja ARVC/D. NMR omogućava i kvalitativnu i kvantitativnu analizu funkcije DK^[138,139,140]. NMR ima svojstvo detekcije prisustva intramuralne masti, a skorije vreme zakasnelo pojačanje signala omogućava detekciju fibroze u DK ARVC/D pacijenata. Poslednjih 10 godina postignute su izuzetne promene u tehničkim karakteristikama NMR u smislu poboljšanja signala sa ogromnim poboljšanjem prijema istih i njihovom analizom dobijanjem mnogo kvalitetnije slike^[141,142]. Sinhronizacija sa EKG signalom, omogućila je snimanje istih preseka u realnom vremenu, i mogućnost preciznog razgraničenja endomiokardne granice omogućavajući precizna i reproducibilna volumetrijska merenja. Zato je MR uzeta kao zlatni standard za dijagnozu ARVC/D. Najšire gledano, poremećaji koji se mogu uočiti ovom metodom su: morfološke i funkcionalne promene. Morfološke su: depoziti intramiokardne masti, fokalna istanjenja zida, hipertrofija zida, trabekularni nered i povećanje izlaznog trakta DK. Funkcionalni obuhvataju: poremećaje u regionalnoj kontraktilnosti, aneurizme, globalno uvećanje i disfunkciju DK i poremećaj dijastolne funkcije DK. Mesta na kojima je zahvaćenost ovim promenama vidljiva se zovu "trouglom displazije" koji čine donji subtrikuspidni deo, vrh DK i infundibulum DK. Cilj NMR ispitivanja je da potvrdi ili isključi ove poremećaje u smislu dijagnoze ARVC/D i njenog lečenja. Takođe, njena prednost je u smislu minimuma zračenja.

Kompjuterizovana tomografija (CT) je doživela ekspanzivni razvoj (pogotovu u domenu srca) i korišćena je naširoko za unakrsne preseke tela, čiju osnovu čini rendgensko ili x zračenje. Najnovija generacija CT skenera, tkz. multidetektor pružaju odličnu prostornu rezoluciju i omogućavaju preciznu visoko-rezolativnu procenu morfoloških detalja obe komore. Intravenska injekcija nejonskog kontrasta omogućava odličnu rezoluciju sa preciznim razgraničenjem komorskog endokarda. Mogućnosti ove tehnike su identične predhodno opisanoj, a njene prednosti se odnose na pacijente koji imaju ugrađene implantate ili pejsmejker, kao i klaustrofobične pacijente ili one koji imaju sumnju na sarkoidozu pluća koja često maskira ARVC/D. Mana je svakako visoka doza zračenja koja ima index 2 u odnosu na vreme ekspozicije standardnom rendgenografijom.

Dijagnostička uloga angiografije

Uprkos svojoj invazivnosti, angiografija desne komore i dalje biva referentna vizuelna tehnika za dijagnozu ARVC/D^[143,144]. Ovo uglavnom stoga što selektivna kineangiografija prikazuje ne samo unutrašnjost šupljine, već i sve strukture konture DK bolje od drugih tehnika. Međutim, sobzirom na složenost građe i geometrijaski oblik DK, angiografska definicija normalnosti u morfološkom i funkcionalnom smislu je teška obzirom na širok opseg dobijenih vrednosti.

Angiografske karakteristike strukture DK i njene funkcije kod pacijenata sa ARVC/D uključuju regionalnu i globalnu dilataciju i aneurizme sa poremećajima kinetike zidova, pražnjenje kontrasta, veličini i strukturi trabekula^[145]. Obzirom na subjektivnost metode, važno je da se ona izvodi po standardizovanom protokolu snimanja DK.

Skup različitih angiografskih (morfoloških i strukturalnih) karakteristika se vezuju za ARVC/D. Ove obuhvataju globalnu i regionalnu dilataciju, dilataciju izlaznog trakta DK, lokalizovane akinetičke ili diskineetičke bulging-e (ispupčenja u sistoli), policistične konture “izgled karfiola” i trabekularnu hipertrofiju i/ili nered dubokih horizontalnih fisura “red tanjira” kao i zadržavanje kontrasta zbog njegovog usporenog pražnjenja.

Skraćenje osnove baza - vrh DK igra glavnu ulogu u kontrakciji i pražnjenju DK. Hebert je pokazao snažnu korelaciju između TAPSE (ortogonalno skraćenje trikuspidnog anulusa i odklon po osi ka vrhu srca) i EF DK. Senzitivnost i specifičnost TAPSE<12mm u prepoznavanju EF DK<35% je bila 96% i 78% podjednako.

Nasuprot regionalnoj hipokineziji, lokalizovane akinetične ili diskineetične regije, prikazivale su se kao aneurizmatska proširenja, bulging, ispupčenja ili kesasta proširenja (sakulacije). Ove promene su usko specifične za ARVC/D i vrhovima trougla displazije.

Trikuspidna regurgitacija se javlja kao rezultat dva različita mehanizma: proširenja anulusa trikuspidne valvule kao posledica proširenja desne komore i zahvaćenosti fibrozom trikuspidnih papilarnih mišića. Na taj način, trikuspidno značajna regurgitacija se javlja kod pacijenata sa poodmaklim stadijumom bolesti.

Zahvaćenost leve komore u ARVC/D je češće prisutna nego što se o tome razmišlja a pogotovu klinički utvrđuje. Osnovni nalaz su lokalizovani poremećaji u kinetici zidova LK

(hipokinezija, lokalizovana diskinezija) u prednjem, bazalnom i apikalnom zidu. Međutim, globalna sistolna funkcija LK je retko kad poremećena.

Da bi se ispunio imperativ regionalne kvantifikacije funkcije DK, novi kompjuterski softver slika za slikom (frame-by-frame) se trenutno razvija u Arizoni. Ova nova kvantitativna analiza bi trebalo značajno da popravi detekciju blage do umerene hipokinezije zidova DK. Ona će moći da uporedi konture kretanja kroz kontrakciju (sistolne faze) u bilo kom određenom delu antero-posteriornog, lateralnog, RAO i LAO preseka.

MUGA scintigrafija- ventrikulografija nuklearnim izotopima

Nuklearna ventrikulografija desne komore je relativno nov i pouzdan metod za detekciji ARVC/D pacijenata i njihovo praćenje^[146,147].

Ekvilibrirumska (gated) radionuklidna ventrikulografija je angioventrikulografska metoda nuklearne kardiologije kojom se vizualizuje krvni depo („blood pool“) srčanih šupljina i velikih krvnih sudova srca, što omogućava kvalitativnu i kvantitativnu procenu globalne i regionalne funkcije obe srčane komore. Zasniva se na činjenici da je srce pokretan organ koji se periodično kontrahuje. Kao radioobeleživač koriste se eritrociti koji se obeleže 99mTc-om na jedan od tri moguća načina: in vitro, in vivo ili invivtro (kombinacijom predhodna dva). Obeleženi eritrociti vrlo brzo postižu ekvilibrium dilucijom u cirkulaciji, i ostaju u intravaskularnom prostoru određeno vreme. Promene u broju impulsa izmerenih u srcu odražavaju ciklične promene srčanog volumena. Ovo se postiže „EKG multigating“ procedurom koja vezuje određene predefinisane frejmove na EKGu, a uz pomoć višekanalnog analizatora a omogućava sinhronizovano posmatranje nekoliko stotina srčanih ciklusa odjednom.

Metode izvedene iz nelinearne dinamike u analizi srčane frkvenca

Srčana frekvenca je rezultat multifaktorijalnih uticaja i njena varijabilnost zavisi od zbira moždane aktivnosti hiptalamusa, kao i sprege parasimpatikusa i simpatikusa sa medulomoblomatom, tj. uticajem disanja, fizičke aktivnosti, srčanog preload-a kao i položaja tela. Iz ovoga se vidi da je regulacija srčane frkvenca najkompleksniji regulatorni sistem kod ljudi^[148].

Ovaj pojednostavljeni model regulacije srčane frekvence (Hejfel, Gal 2001) pokazuje daje sinusni čvor kao generator srčanih otkucaja prvi fiziološki pacemaker inervisan od strane simpatičkih i parasimpatičkih eferentnih vlakana i podložan uticaju nekolicine humoralnih faktora . Sinusni čvor se ponaša kao krajnji sumirajući element simpatičkih i parasimpatičkih posredovanih stimulusa , a njihov odnos je reflektovan kroz stvarno rastojanje između susednih otkucaja.

Regulatorni podsistemi rezultuju u nelinearnoj srčanoj kontroli, kroz različite vremenske skale , čime prikazuju dugoročne koleracije sa tipičnim parametarskim ponašanjem . U tom smislu, da bi se izdvojila relevantna svojstva NLD sistema , klasične metode linearne analize signala su često nedovoljne ^[149] . Najveći broj fizioloških sistema kao što je: nastanak ili geneza srčanih otkucaja- pokazuju veoma kompleksno ponašanje , koje je daleko od obične periodičnosti . Takva kompleksnost određenih biosignala (ovde, frkvencije vremenskih serija) je uzrokovana različitim komponentama dinamičnosti unutrašnjih sistema posebno njihovom međuzavisnošću.

Mogući izvori koji dovode do nelinearnog ponašanja bioloških sistema i različiti stepeni biološke složenosti su :

-Različiti podsistemi (tkz. kontrolne petlje) koje se ponašaju kao mreža sa povratnim informacijama i pomažu stalnu adaptaciju sistema u odnosu na fiziološke potrebe i zahteve ;

-U slučajevima patofizioloških procesa kao npr. starenje , adaptacija podsistema je promenjena u osnovnim uslovima / potrebama celokupnog sistema (tj.promene operativnih tačaka);

-U slučajevima teških patofizioloških stanja razvijaju se kompenzatorni mehanizmi poremećenih ili oslabljenih podsistema od strane jednog ili više interreagujućih podsistema .

Ova postavka vodi objektivnom kvantifikovanju složenosti fiziološke dinamike uz pomoć različitih parametara. Međutim, ne postoji opšte prihvaćena definicija za složenost. U analizi signala različitih bioloških sistema termin ili koncept složenosti se najviše koristi

odnosu na njihovu dinamičku i/ili strukturnu pojavu uključujući značajne karakteristike kao što su nelinearnost, vremenska ireverzibilnost, fraktelnost i dugoročna korelacija. Složeni fiziološki signali su tipično nestacionarni, ali nisu nasumični.

Istaknute mere nelinearnosti sa naglaskom na njihove glavne osobenosti i primenljivost se mogu podeliti u četiri familije A-D.

Familija A: frakterne mere

Osnovni koncept je procena sopstvene sklonosti ka promenama srčane frekvence kroz više vremenskih intervala:

- 1) Korelacija zakona snage – frekvencija zavisi od fluktuacija RR intervala;
- 2) Detrendovana fluktuaciona analiza (DFA) – kojom se određuju vremenski nestacionarni podaci u kraćim vremenskim intervalima sa eksponencialnim proračunima;
- 3) Multifraktalna analiza – opisuje još složenije signale od prethodna dva.

Familija B: mere entropije

Osnovni koncept je procena regularnosti/iregularnosti ili nasumičnosti fluktuacija srčane frekvence:

- 1) Aproksimativna/uzorkovana entropija (ApEn/SampEn) – ApEn određuje verovatnoću ponavljanja delova obrazaca, dok SampEn poboljšava prethodnu u smislu određivanja kondicionalne verovatnoće da će dva reda određenih podataka tačaka ostati slična u narednim ponavljanjima;
- 2) Višeskalarna entropija – procenjuje više vremenskih intervala u smislu određivanja povećane regularnosti/smanjene varijabilnosti što rezultuje smanjenju složenosti usled gubitka regulatornog svojstva;
- 3) Kompresiona entropija – odslikava najmanji algoritam kojim se može proizvesti određeni tekst.

Familija C: mere simboličke dinamike

Osnovni koncept je procena grubo filtrovane dinamike u fluktuaciji srčane frekvence zasnovanoj na simbolizaciji:

- 1) Simbolična dinamika (entropija i verovatnoća) SDyn – omogućava jednostavnu deskripciju dinamike sistema sa ograničenom količinom simbola. Najčešće je u pitanju četiri simbola alfabeta koji obeležavaju dinamičke promene u vremenskim serijama. Tri uzastupna simbola formiraju 64 različite reči. Rezultujući histogram sadrži verovatnoću učestalosti svake pojedinačne reči u nizu reči. SDyn istražuje kratkoročne fluktuacije koje su pre svega uzrokovane vagusnom i barorefleksivnom aktivnošću.

Familija D: prikaz Poincare-ovog grafika (PPA)

Osnovni koncept je procena dinamike srčane frekvence zasnovane na pojednostavljenom fazno-prostornom okruženju:

- 1) Analiza Poincare-ovog grafika je kvantitativna vizuelna tehnika u kojoj oblik dobijenog prikaza se kategoriše u funkcionalne klase sa proračunima standardne devijacije u kratkotrajnim RR intervalima varijabilnosti (SD1) i dugotrajnim RR intervalima varijabilnosti (SD2), kao i njihovim odnosom.

Primena metoda nelinearne dinamike u analizi HRV

Dosadašnji rezultati u literaturi ukazuju na to da postoji veća složenost (iregularnost) koja se javlja kod fiziološki očuvanih sistema tj. zdravih osoba. Ustaljena hipoteza je da je organizam visoko složen adaptivni sistem, a da je složenost njegovog ponašanja omogućena usled najšireg spektra adaptivnih odgovora sa različitih nivoa fizioloških upliva.

- 1) Efekti starenja – numerički podaci dobijeni jednofaktorskom ANOVA-om zasnovanom na Mann-Whitney U-testu generiše tahograme koji se razlikuju po starosnoj strukturi. Naime, SDyn je snižena u starijim grupama ispitanika. Ovaj gubitak složenosti u starijih osoba održava promenu u adaptivnoj sposobnosti;
- 2) Efekti pola – uočeni su konzistentni rezultati kada je reč o autonomnoj kontroli srčanog ritma, gde se benefaktorska komponenta uočava kod ženskog pola bez obzira na starost.

Sa druge strane, uočen je značajan pad složenosti HRV kod pacijenata sa srčanim oboljenjima, pri čemu se posebno mesto daje metodama nelinearne dinamike. Zanimljivo je da su podaci dobijeni iz literature slični kada je reč o ishemijskoj bolesti srca, dilatativnoj kardiomiopatiji ili postinfarktnim stanjima.

Prilaz u proceni ovih patoloških stanja podrazumeva kombinaciju svih opisanih HRV parametara svih domena (vremenskog i frekvencijskog domena, kao i NLD) što povećava dijagnostičku preciznost više od dva puta. U literaturi se pominje da su parametri HRV snažni predskazatelji smrtnosti pacijenata sa blagom ili izraženom srčanom insuficijencijom.

Iz svega iznetog može se zaključiti da promena HRV kao i dinamike srčane frekvence ima prognostički značaj u nastanku progresije bolesti (npr. koronarne bolesti) ili smrtnosti (npr. nakon akutnog infarkta).

Istraživanje NLD-a uvođenjem parametara za kvantifikovanje frakterne dinamike kod pacijenata sa ARVC/D može biti od posebnog interesa sa aspekta procene potencijalnog nastanka težih poremećaja ritma kao i progresije bolesti. U skorijoj literaturi spominje se primenljivost ovih metoda u prediktivnom prepoznavanju pacijenata sa rizikom od iznenadne srčane smrti.

Elektrofiziološka studija i elektroanatomsko obeležavanje karte električnih potencijala

Nalaz značajnog gubitka miokarda rezultira nisko voltažnim električnim signalima, koji su mestimično fragmentovani (odsutni) što je ustanovljeno intraoperativnim obeležavanjem i preslikavanjem karte i 3D elektroanatomskom mapping tehnikom kod pacijenata sa preležanim infarktomiokarda koji imaju komorski ožiljak. Slični rezultati su postignuti i kod pacijenata sa ARVC/D kod kojih 3D elektroanatomsko obeležavanje karte električnih potencijala sa CARTO programom može odvojiti regione u DK sa ožiljkom i bez njih^[150]. Osnovna patološka lezija u ARVC/D je gubitak miocita i zamena sa fibrozno-masnim tkivom slobodnog zida DK sa poštedom endokarda. Miokardna atrofija doprinosi različitom stepenu istanjenja zida DK, sa delovima zida koji je toliko istanjen da izgleda kompletno bez muskulature kada se posmatra transluminacijom. 3D elektroanatomsko

voltažno obeležavanje ima mogućnost da prepozna delove koji su atrofični ili degenerisali u fibrozno-masno tkivo, snimanjem koje je posebno udruženo sa generisanjem nisko-amplitudnih EKGova koji softver onda pretvara iste u 3D elektroanatomsku voltažnu mapu DK^[151,152,153]. Ova tehnika ima potencijal da precizno identifikuje prisustvo, lokaciju i obim patološkog supstrata kod ARVC/D pacijenata, prikazivanjem nisko voltažnih regiona, tkz. elektroanatomskih ožiljaka^[154]. Kod ARVC/D pacijenata, elektroanatomski ožiljci u DK odgovaraju delovima miokardne deplecije i koreliraju sa histopatološkim nalazom zamene miocita fibrozno-masnim tkivom na rutinskoj miokardnoj biopsiji sa uzorcima uzetim na spoju septuma i prednjeg zida DK^[155]. Nadalje, dobijanjem električne slike gubitka miocita DK (pre nego mehaničke) elektroanatomsko voltažno obeležavanje miokarda može ublažiti ograničenja u analizi kinetike zidova DK tradicionalnim snimanjem ehokardiografski ili angiografski, i mogu popraviti senzitivnost u prepoznavanju inače skrivene forme ARVC/D.

Osnovni cilj ove metode je prevencija električne ISS. Nakon ove metode moguće je proceniti rizik od iste i odrediti pravu terapiju u smislu medikamentozne ili ugradnja pejsmekera sa defibrilatorom. Takođe, važno je spomenuti mogućnost lečenja fluguracijom ili radiofrekventnom ablacijom onih žarišta opasnih i ugrožavajućih aritmija. Obzirom na degenerativnu prirodu bolesti ovaj način je kratkotrajnog uspeha.

Klinički profil onih koji umiru naprasno na terenu

Rana identifikacija atletičara koji nose gen za ARVC/D igra ključnu ulogu u prevenciji ISS tokom sportskih aktivnosti^[156]. Najčešće kliničke manifestacije bolesti su depolarizaciono-repolarizacione promene u EKGu, koje su najčešće lokalizovane u desnim prekordijalnim odvodima, globalnom ili regionalnom morfološkom i funkcionalnom promenom DK i aritmijama porekla iz DK.

Na bolest treba posumnjati čak i u asimptomatskog pojedinca na osnovu EKG promena i komorskih aritmija. Na kraju, dijagnoza se postavlja na osnovu vizuelizacije morfofunkcionalnih promena DK imidžing tehnikama (kao što su ehokardiografija, angiografija i CT), i u posebnim slučajevima histopatološkim (endomiokardna biopsija) nalazom zamene kardiomiocita, fibrozno-masnim tkivom.

Cilj rada

Na osnovu svega iznetog u predhodnom delu vidi se da dosadašnja medicinska ispitivanja fenomena iznenadne ili naprasne srčane smrti, nisu ni blizu ispitana u smislu prevencije, odnosno prepoznavanja osoba sa visokim rizikom.

U tom smislu, polazeći od pretpostavke da postoji mikroskopski obrazac ponavljanja, cilj rada je bio da se ustanovi da li svi dijagnostikovani pacijenti sa aritmogenom displazijom desne komore, imaju zajednički imenitelj prepoznatljiv neinvazivnim dijagnostičkim metodama i to pre svega vektorkardiografijom, a zatim i holter EKG monitoringom, odnosno, varijabilnošću srčane frekvence kao i njenom turbulencijom. U ovom smislu nisu postojali publikovani rezultati u svetu, a ni u našoj zemlji.

Obzirom da se najviše nade polagalo u genetska istraživanja ove oblasti, zaključak dosadašnjih ispitivanja je pokazao izuzetnu mutantnost gena za ARVC/D tako da je do danas opisana čak 21 klinička forma bolesti. Iz ovoga se vidi da bi ispitivanja opšte populacije u smislu detekcije bolesti bila izrazito skupa i neodrživa i za ekonomski bogate zemlje.

Predmet ovog rada je bilo utvrđivanje mogućnosti ranog otkrivanja ARVC/D u ranoj, nemanifestnoj fazi, kada uobičajeni klinički pokazatelji i dijagnostičke metode deluju bez osobitosti, kao i mogućnosti daljeg kliničkog praćenja progresije bolesti u daljem toku.

Ispitivanje u ovom radu se fokusiralo na eventualno novopronađene kliničke znake u ARVC/D populaciji bolesnika, prostim upoređivanjem sa drugim srčanim oboljenjima, kao i kontrolnom grupom zdravih (profesionalnih sportista), sa dosada poznatim kliničkim znacima na elektrokardiogramu, vektorkardiogramu, kasnim komorskim potencijalima i ehokardiografskim pokazateljima od značaja za urođene i stečene bolesti miokarda.

Takođe, razmatrana je mogućnost praćenja progresije bolesti neinvazivnim dijagnostičkim metodama novijeg datuma: holter EKG monitoringom, tj. varijabilnošću srčane frekvence, turbulencijom i matematičkim modelima u transformacijama kao što je simbolična dinamika (teorija haosa).

Ispitivanje je trebalo da utvrdi eventualno postojanje PATOGNOMONIČNOG OBRASCA koji bi kvantitativno i kvalitativno mogao da se prepozna neinvazivnim dijagnostičkim metodama. Takav obrazac bi bio jasno prepoznatljiv u ranoj klinički-nemanifestnoj fazi bolesti.

Nulta hipoteza

Nulta hipoteza glasi:

H_0 : Nema značajne razlike između pacijenata u ranoj nemanifestnoj fazi bolesti (ARVD) u odnosu na zdrave ispitanike (profesionalne sportiste-fudbalere) i/ili pacijente sa atrijalnim septum defektom (ASD-om) u hemodinamski nesignifikantnoj formi. Ukoliko bi nulta hipoteza bila potvrđena, ne bi postojala značajna razlika te ne bi bilo moguće prepoznati pacijente sa urođenim rizikom za naprasnu smrt.

Radna hipoteza

Radna hipoteza glasi:

H_1 : Postoji značajna razlika između pacijenata u ranoj nemanifestnoj fazi bolesti (ARVD) u odnosu na zdrave ispitanike (profesionalne sportiste-fudbalere) i/ili pacijente sa atrijalnim septum defektom (ASD-om) u hemodinamski nesignifikantnoj formi. U tom slučaju radna hipoteza bi bila potvrđena i definisale bi se diferencijalno dijagnostičke vrednosti koje obezbeđuju obrazac ponašanja kao PATOGNOMONIČAN, tj usko specifičan dijagnostički prodrom bolesti.

Metod rada

Etički komitet Medicinskog fakulteta u Beogradu odobrio je izvođenje ovako koncipirane kliničke studije 2006. godine. Dizajn je predviđao pribavljanje predhodne pismene saglasnosti svakog pojedinca radi uključivanja u studiju u formi obrasca sa detaljno iznetim objašnjenjima.

U studiju su uključeni svi pacijenti kojima je postavljena klinička dijagnoza ARVC/D; njih 70 je sačinjavalo bazu podataka za Srbiju koju je osnovao autor ovog rada. U periodu od januara 1998. do kraja 2010. godine sakupljen je uzorak pacijenata koji je podvrgnut praćenju i upoređivanju, obzirom da je bolest retka i teško prepoznatljiva po važećim kriterijumima SZO iz 1994. godine. Dakle, celokupno vreme ispitivanja koje je dovelo do određenog broja pacijenata iznosilo je 13 godina.

Studija je kontrolisana sa dve različite grupe kontrolnih ispitanika: profesionalnih sportista (koji imaju zdravo srce) i bolesnika sa urođenom srčanom manom- atrium septum defekt (ASD). Prva kontrolna grupa je izabrana usled volumen opterećenja desne komore viškom šantovane krvi iz leve predkomore, a druga kontrolna grupa je izabrana zbog maksimalnog fizičkog opterećenja sportskim zahtevima profesionalnog sportiste a radi uočavanja finijih razlika vezanih za desno srce, obzirom da ispitivana grupa ima problem koji je vezan za desnu komoru, odnosno da bi se mogle otkloniti razlike koje pripadaju isključivo volumen opterećenju i/ili fizičkom opterećenju. Na ovaj način se dobila precizna informacija o tome kakve razlike postoje na elektrokardiogramu, vektorkardiogramu, kasnim komorskim potencijalima i ehokardiografskim pokazateljima od značaja i njihov međusobni odnos. Ova studija nije predviđala invazivno ispitivanje biopsijom septuma, obzirom na udruženi rizik od nastanka opasnih poremećaja ritma po pacijenta, tako da nejasni slučajevi nisu obuhvaćeni ovim ispitivanjem, ali je obezbeđeno njihovo dalje praćenje na redovnim kardiološkim kontrolama svaka 3 meseca.

Za udaljeno praćenje ispitanika i obe kontrolne grupe korišćena je analiza Holter EKGa i varijabilnosti srčane frekvence (HRV) kao i nastanka turbulencije (TO) posmatranih poremećaja ritma.

Radna hipoteza

U ovom slučaju, radna hipoteza je bila pretpostavka da, po dobro poznatom Trećem zakonu dinamike i smelom razmatranju autora ove teze :

- postoji tačka maksimalnog opterećenja srca- figurativno *crux cordis*- obzirom na kretanje i kontrahovanje kroz sve tri dimenzije (dakle, planarno), kao i traktionih sila suprotnog smera (u sve tri ravni) koje u tome učestvuju, tačka koja čini uvremenjeni presek istih;

koje generiše primarno mesto apoptoze (čak 10 puta sklonije apoptozi u odnosu na zdravu populaciju) ili fibrozno-masne degeneracije kardiomiocita zbog istezanja i/ili kontrahovanja što onda predstavlja potencijalno patognomonično mesto koje je moguće tražiti. Dalje, postojanje predilekcionog mesta primarne apoptoze kod ARVC/D pacijenata, otvara mogućnost ranog prepoznavanja bolesti, posebno imajući u vidu propagaciju električnog impulsa kroz srce i mogućnosti njegovog snimanja neinvazivnim dijagnostičkim metodama, kao i posledice istog na kretanje (kontrahovanje) tkiva miokarda.

Ovim se predpostavlja da bi futurističan matematički model bio izvodljiv, a ukoliko bi radna hipoteza bila prihvaćena kao tačna, to bi u kliničkoj praksi doprineo savršenijoj dijagnostici, kao i praćenju ovih pacijenata (u smislu težine bolesti).

Demografske karakteristike pacijenata

Od opštih biometrijskih podataka korišćeni su BMI, BSA koji su izvedeni indeksi po formulama koje uključuju visinu i telesnu težinu pacijenata (obzirom da iste koreliraju sa veličinom, odnosno, masom srca). Takođe, uzeti su podaci: godine u momentu uključenja u studiju dakle godine starosti kada je postavljena dijagnoza ARVC/D i pol.

BMI kategorije:

- Podhranjenost = <18.5
- Normalna težina = 18.5–24.9
- Prekomerna težina = 25–29.9
- Gojaznost = BMI of 30 i više.

$$\text{BMI} = \text{masa/visina}^2 \text{ [m/kg}^2\text{]}$$

značajna korelacija BMI i % BF

BMI pokazuje značajnu korelaciju sa procentom telesne masti (BF).

BSA kategorije:

Normalne vrednosti su 1.73 m² za odraslu osobu, odn. 1.9 m² za muškarce, a 1.6 m² za žene.

Mosteller formula

$$BSA (m^2) = ([Height(cm) \times Weight(kg)] / 3600)^{1/2}$$

$$BSA = \text{SQRT}((cm * kg) / 3600)$$

BSA je značajan za određivanje adekvatnog udarnog volumena srca, koji se smatra normalnim za datu osobu, a sa druge strane neophodan je za izračunavanje normalne EF ejekcione frakcije srca.

Od ostalih osnovnih podataka iz anamneze uzet podatak o pozitivnoj porodičnoj anamnezi za naprasnu smrt, iz laboratorije nivo K⁺ (kao i sve osnovne analize krvi), zatim subjektivne tegobe: palpitacije, sinkopa, atipičan bol u grudima, klinički znaci slabosti DK, dispnea (NYHA > I), povišen krvni pritisak, nizak krvni pritisak, aritmije, prekinuta električna srčana smrt DC šok-reanimacija.

Elektrokardiogram-EKG

Svi pacijenti kao i obe kontrolne grupe ispitani su na aparatu marke Shiller CS 200. Za analizu je korišćeno snimanje površinskim kožnim bipolarnim (perifernim) odvodima i unipolarnim (prekordijalnim) elektrodama po Franku. Bipolarni odvodi su D_I, D_{II}, D_{III}; a unipolarni odvodi su aVR, aVL, aVF, V₁, V₂, V₃, V₄, V₅ i V₆. Odvodi: aVR, aVL i aVF su poznati kao izvedeni iz D_I, D_{II}, D_{III}, a nazivaju se Goldbergerovi, jer predstavljaju vektore posmatranja (uglove). Takođe, u otkrivanju potencijalno prisutnog epsilon talasa (lokalizovana proširenja QRS kompleksa u V₁, V₂ i V₃ >110ms) korišćena je metoda

modifikovanih augmentovanih odvoda po Fontaine-u: koje čine periferna elektroda (desna ruka) koja se plasira na manubrium sterni, i periferna elektroda (leva ruka) koja se plasira na ksifoidni nastavak. Ovim postupkom uz neophodno povećanje brzine snimanja EKG zapisa na 50mm/sec dobija se uveličana slika finalne oscilacije QRS kompleksa i preciznija analiza ST segmenta. Promene na EKGu klasifikovane su kao repolarizacione i depolarizacione.

Promene u repolarizaciji su bili negativni T talasi od V_1 do V_3 kod odraslih osoba u odsustvu bloka desne grane (major znak), odnosno negativni T talasi u V_1 i V_2 kod odraslih osoba u odsustvu bloka desne grane ili negativni T talasi od V_4, V_5 i V_6 ili negativni T talasi od V_1 do V_4 u prisustvu bloka desne grane (minor znak). Promene u sprovođenju su bile prisustvo epsilon talasa (major znak).

Vektorkardiografija-VKG

Svi pacijenti kao i obe kontrolne grupe ispitani su na aparatu marke Shiller CS 200. Snimanje je vršeno u tri ravni: horizontalnoj, frontalnoj i sagitalnoj. Zabeležene su sve numeričke vrednosti odklona vektora kao i njihov polaritet u vremenu. U follow up periodu praćene su sukcesivne promene izgleda vektorske petlje na svakih 6 meseci, obzirom na progresivnu prirodu bolesti, kao i što je vršeno poređenje sa ASD kontrolnom grupom.

Takođe, sam aparat imao je softver koji je omogućavao 3D real time EKG sinhronizovanu animaciju propagacije vektorske petlje i mogućnost analize trodimenzionalnog prikaza u planarnoj verziji svih 360 stepeni u svim ravnima. Ovo je omogućavalo precizniju analizu pojedinih segmenata EKGa uvremenjeno sa propagacijom impulsa kroz miokard. Time je omogućen apsolutni uvid u prisustvo mikroožiljaka koji su se manifestovali kao „bite“ (eng. ogrizak) petlje.

Kasni komorski potencijali-SAEKG ili KKP

Svi pacijenti kao i obe kontrolne grupe ispitani su na aparatu marke Shiller CS 200. Kasni komorski potencijali (KKP) su određivani preklapanjem svih QRS kompleksa

snimljenih tokom zadatog perioda posmatranja sa istim maksimalnim otklonom R zubca u prostoru, analizirani visokorezolutivnom digitalnom obradom akvizitovanih signala, uvećanim preko 100 puta. EKG signal je uvećan i profiltriran na frekvenciji 40Hz, a 250 sledstvenih normalnih QRS kompleksa je uprosečen da se dobije profiltriran QRS kompleks.

Test je smatran tačno urađenim ako je nivo buke bio $\leq 0.3 \mu\text{V}$. KKP su smatrani prisutnim ukoliko su najmanje 2 od ukupno 3 parametra bila pozitivna (ili van opsega normalnih vrednosti) : 1. QRS trajanja (normalne vrednosti $< 114 \text{ ms}$) , 2. srednji kvadratni koren naponske amplitude od najmanje 40 ms (normalne vrednosti $> 20 \mu\text{V}$) , 3. trajanje potencijala $< 40 \mu\text{V}$ u finalnoj oscilaciji profiltriranog QRS-a (normalne vrednosti $< 39 \text{ ms}$).

Ehokardiografija-EHO

Svi pacijenti kao i obe kontrolne grupe ispitani su na ehosonografskom aparatu ACUSON Sequoia™ C512 ehokardiografski sistem i ACUSON Cypress CV Siemens. Osnovna merenja vršena su procenom globalne funkcije desne komore , pri čemu su uzimani parametri normalnosti koji su iznosili 8-10 % umanjene globalne funkcije leve komore SD $\pm 2\%$.

Kvantifikacija globalne funkcije desne komore je na taj način kategorisana : kao normalna $> 40\%$, blago redukovana 30 – 35 % i teško redukovana $< 30\%$. Nadalje su procenjivani poremećaji u regionalnoj pokretljivosti zidova desne komore procenom segmenata od 1 do 12 i ocenjivanjem pokretljivosti : 0 normalan , 1 blago hipokinetičan , 2 jako hipokinetičan I 3 diskinetičan .

Traženi su znaci : hiperrefleksivne moderatorne trake i obimne nenormalne trabekulacije kao i sakulacije . U proceni dijametara šupljine desne komore korišćene su preporuke iz izveštaja konsenzusa američkog, evropskog i kanadskog ehokardiografskog udruženja kao i parametri koji se smatraju normalnim i patološkim vrednostima dobijeni u opštoj populaciji. Tako npr. su određivani RVOT, RVIT, RVB, TAPSE koji su upoređivani sa istim u obe kontrolne grupe.

Radionuklidna ventrikulografija desne i leve komore

Za ovu metodu ispitivanja korišćeni su *in vivo* obeleženi eritrociti ^{99m}Tc , pomoću kalajnih jona (Sn^{2+}) standardnom metodom, a nakon postizanja ekvilibrijuma obeleživača u krvi.

Radionuklidna ventrikulografija je rađena uz pomoć pokretne Siemens gama kamere „LEM“ uskog vidnog polja, prostorne rezolucije 3mm, koja je on-line povezana sa računarnom Siemens Micro Delta Plus, operativne memorije 2MByte i periferne memorije u vidu Winchester diska kapaciteta 60 Mbyte, sa kolor monitorom visoke rezolucije 256*256. Fotopik višekanalnog analizatora je bio postavljen na 140 KeV (kilo elektron volti) sa prozorom od 20%. Radi dobijanja što većeg broja impulsa, u toku akvizicije je korišćen LEAP kolimator (low energy all purpose: nisko energetska kolimator opšte namene).

Pacijent je postavljan u poluležeći položaj sa elektrodama EKGa u tri modifikovana standardna odvoda. Glava kamere je postavljena perpendikularno na septum srca, u levom prednjem kosom položaju (LAO), pod uglom od 30°-45° prema pacijentu, tako da se jasno odvoji desna od leve komore.

Kvalitativna procena funkcije srca vršena je u „cine mode“ tehnici. Kvantitativna procena je ostvarena na osnovu određivanja globalnih i regionalnih parametara funkcije leve i desne komore. Za izračunavanje globalnih parametara funkcije leve i desne komore služi volumna kriva „vreme-aktivnost“ koja odslikava različite faze srčanih ciklusa: sistolu i dijastolu. Regionalne ejskione frakcije su dobijene uz pomoć kompijuterskog programa koji desnu i levu komoru deli na devet cirkumferentnih regiona, nalik „kišobranu“.

Magnetna rezonanca srca-NMR

ARVC/D pacijenti ispitani su na KCS Beograd i Institutu za KVB Sremska Kamenica, standardnom metodom. Detalji metodologije opisa prevazilaze obim ovog rada.

Holter EKGa, HRV, simbolična dinamika (teorija haosa)

Svi pacijenti kao i obe kontrolne grupe ispitani su na aparatu marke Shiller CS 200. Dobijeni parametri su bili izvedeni matematičkim proračunima osnovnog rastojanja između normalnih QRS kompleksa, merama izraženim kao učestalost promena frkvencije (frequency domain) i vremenske distribucije intervala QRS učestalosti (time domain). Komplikovanim matematičkim transformacijama dobijene su mere entropije i simbolična dinamika .

Statistički metod

Podaci koji su dobijeni tokom ovog višegodišnjeg ispitivanja i praćenja pacijenata su obrađeni sa IBM SPSS statističkim paketom (verzija 21).

U analizi dobijenih rezultata korišćene su metode deskriptivne statistike: diskontinuirana obeležja posmatranja su prikazana kao procentne vrednosti [%], dok su kontinuirana obeležja izražena kao središnje vrednosti sa njihovim odstupanjima kroz standardnu devijaciju [$x \pm SD$] ili medijane i kvartilne opsege za neravnomernu raspodelu podataka (Kolmogorov-Smirnovljevim testom).

Za parametre čija distribucija nije bila normalna, urađena je logaritamska transformacija dobijenih vrednosti da bi se primenili parametarski testovi: Studentov T test, Mann Withni-jev U test i Hi kvadrat test.

Razlike između ispitivanih grupa utvrđivane su analizom varijanse, po čemu je usledila Bonferroni-jeva post hoc multipla analiza rangova. Korišćene su dvofaktorska (Fridman-ov test u analizi HRV, Kohranov Q test u vektorskoj analizi) i višefaktorska ANOVA za dobijanje preciznijih rezultata.

Za ispitivanje korelacija korišćene su Pearson-ov i Spearman-ov test. Za definisanje nezavisne od zavisne varijable korišćen je Theil-Dietz-ov test. Za poređenje proporcija korišćen je Fisher exact test.

Normalne vrednosti svih posmatranih obeležja (dobijenih iz kontrolne grupe zdravih sportista) su korišćene za dobijanje senzitivnosti, specifičnosti, kao i pouzdanosti neinvazivnih dijagnostičkih metoda.

Rezultati rada

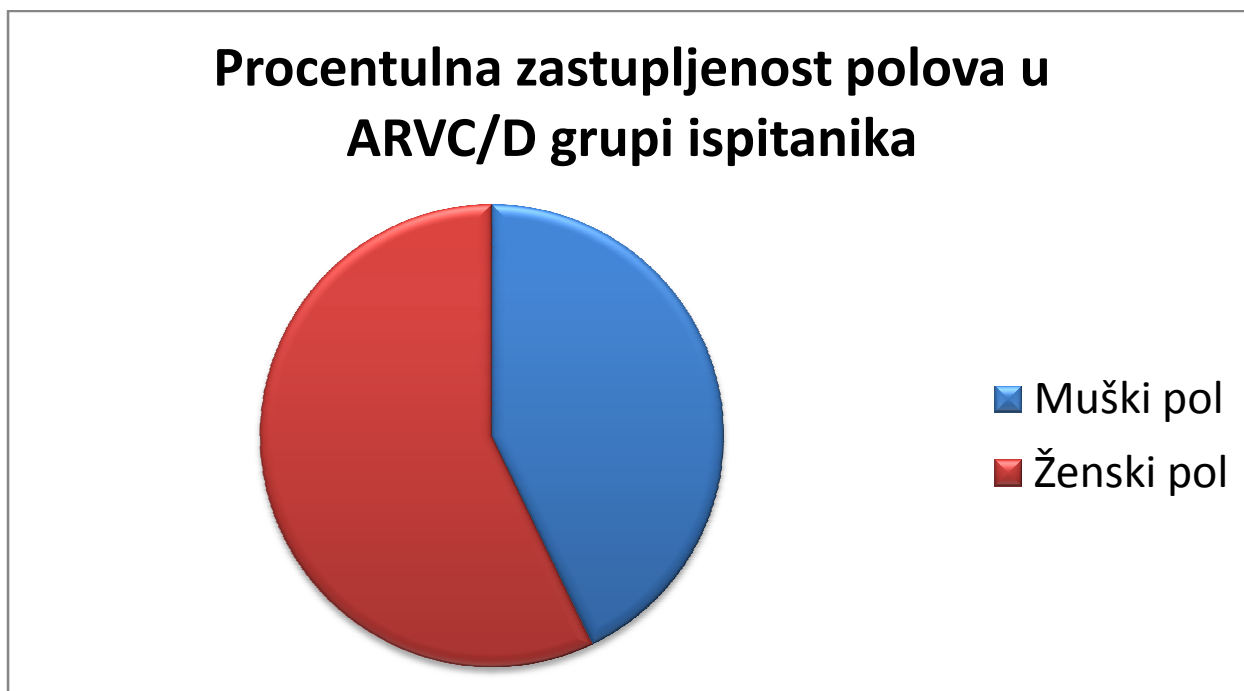
Tabela 1

Ukupan broj ARVD/C pacijenata: % zastupljenost polova

	Učestalost	%	Stvarni %	Kumulativni %
Pol	Ž	40	57,1	57,1
	M	30	42,9	100,0
	Ukup.	70	100,0	100,0

Tabela 1 pokazuje da je u ispitivanoj grupi bila veća zastupljenost ženskog pola u odnosu na muški pol. Ukupan broj pacijenata N 70.

Grafikon 1



Grafikon 1 pokazuje vizuelni odnos izračunate procentualne vrednosti i to veće zastupljenosti ženskog pola u odnosu na muški pol. Ukupan broj pacijenata N 70.

Tabela 2**Kontrola 1: Ukupan broj ASD pacijenata po učestalosti pola izraženo %**

	Učestalost	%	Stvarni %	Kumulativni %
Pol	Ž	36	54,5	54,5
	M	30	45,5	100,0
	Ukup.	66	100,0	100,0

Tabela 3**Kontrola 2: Ukupan broj fudbalera po učestalosti pola izraženo %**

	Učestalost	%	Stvarni %	Kumulativni %
Pol	Ž	0	0,00	0,00
	M	70	100,0	100,0
	Ukup.	70	100,0	100,0

Tabele dva i tri prikazuju zastupljenost ženskog pola u odnosu na muški pol u obe kontrolne grupe. Ukupan broj pacijenata, kontrolna grupa 1 = N 66. Ukupan broj fudbalera, kontrolna grupa 2 = N 70.

Vidi se da je sličan odnos zastupljenosti polova u kontrolnoj grupi 1, kao i u ispitivanoj grupi ARVC/D pacijenata. ASD je izabran za kontrolu jer najviše odslikava volumen opterećenje desne komore koje se približno dešava i kod ispitivane grupe pacijenata, samo iz drugih osnova.

Kontrolna grupa 2 je izabrana kao grupa predpostavljeno zdravih osoba, koje imaju specifično opterećenje fizičkim naporom, pošto je to vrsta treninga na srcu izaziva maksimalno dinamičko opterećenje usled naglih promena kretanja igrača po terenu i iznenadnih kretanja tela u smislu skokova, sudara kao i redistribucije sile teže (gravitacije) u odnosu na položaj tela gledano u smislu opterećenja srca momentom sile, odnosno samog trčanja koje naglo započinje ili se naglo zaustavlja.

Tabela 4**Prva podgupa ARVD/C pacijenata: % zastupljenost polova**

	Učestalost	%	Stvarni %	Kumulativni %
Vrednovan	Ostali	49	70,0	70,0
	Muški	4	5,7	75,7
	Ženski	17	24,3	100,0
	Ukupno	70	100,0	100,0

Tabela 5**Druga podgupa ARVD/C pacijenata: % zastupljenost polova**

	Učestalost	%	Stvarni %	Kumulativni %
Vrednovan	Ostali	40	57,1	57,1
	Muški	15	21,4	78,6
	Ženski	15	21,4	100,0
	Ukupno	70	100,0	100,0

Tabela 6**Treća podgupa ARVD/C pacijenata: % zastupljenost polova**

	Učestalost	%	Stvarni %	Kumulativni %
Vrednovan	Ostali	51	72,9	72,9
	Muški	11	15,7	88,6
	Ženski	8	11,4	100,0
	Ukupno	70	100,0	100,0

Tabele 4,5 i 6 prikazuju distribuciju pola (izraženo u procentima) po pojedinim kategorijama i stepenu kliničke slike odnosno, težine ARVC/D. Sa grafikona broj 2 se vidi da je više zastupljen ženski pol u ranoj fazi bolesti, što ukazuje na veću spremnost da se jave lekaru nakon određenih tegoba. Sa druge strane muški pol je zastupljeniji u trećoj podgrupi, što govori o tome da su oni fizički opterećeniji naporom u odnosu na žene, tj imaju bržu progresiju bolesti, obzirom da se zna da fizički napor nepovoljno deluje u tom pravcu.

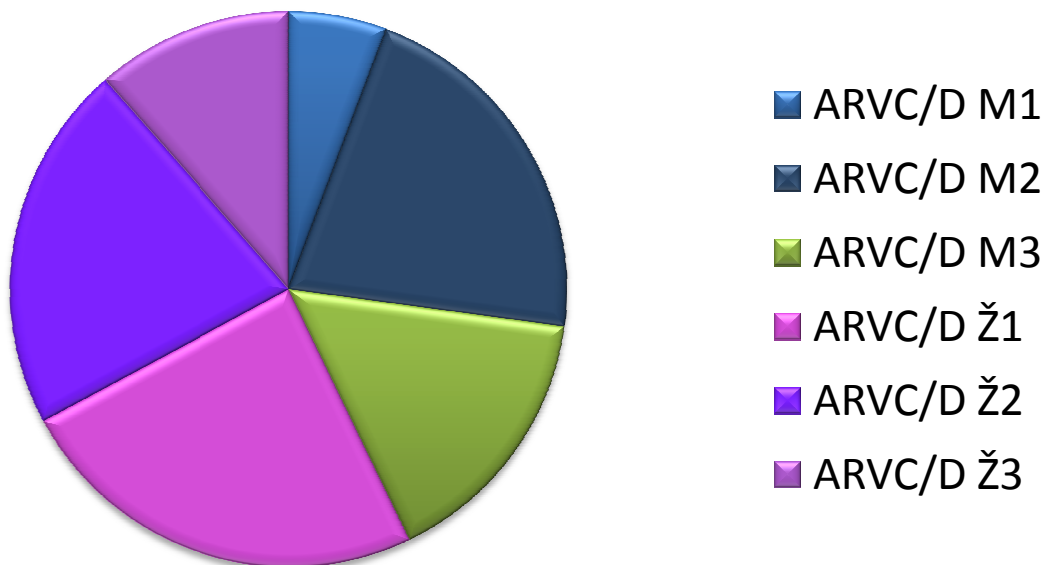
Tabela 7

Ukupan broj ASD pacijenata po učestalosti pola izraženo %

		Pol		%	Ukupno
		Ženski (%)	Muški (%)		
Vektor	1,00	8 (44)	10 (56)	28	18
	2,00	13 (54)	11 (46)	36	24
	3,00	15 (62)	9 (32)	36	24
Ukupno		36	30	100	66

Grafikon 2

Ukupan broj ARVD/C pacijenata po podgrupama



Grafikon 3

Ukupan broj ASD pacijenata po učestalosti pola

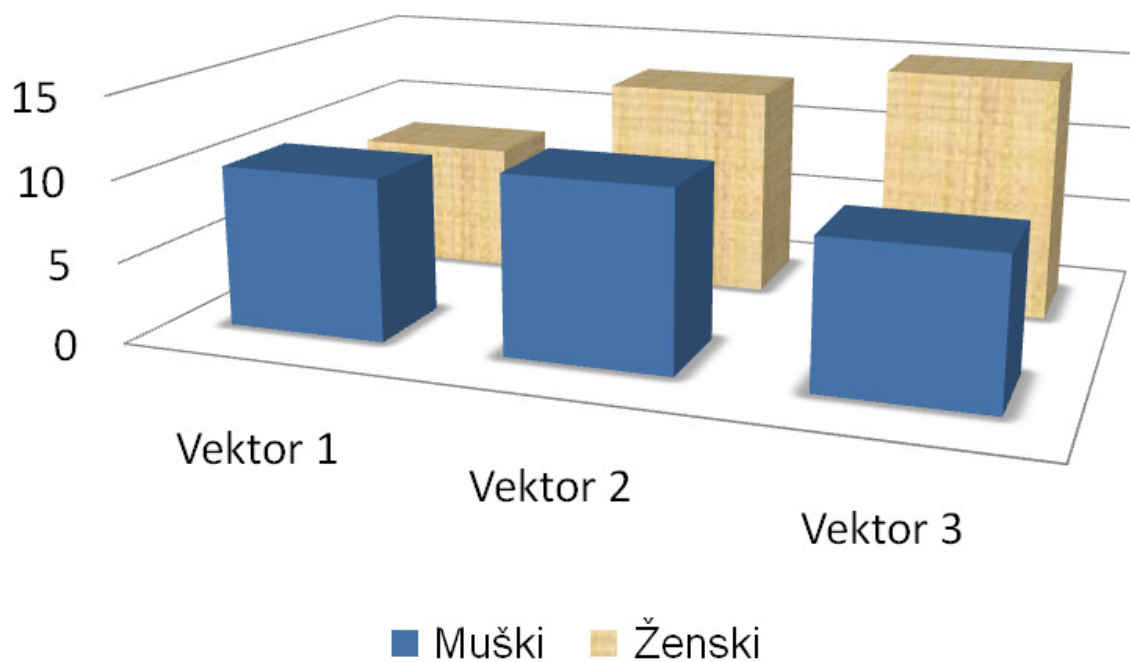


Tabela 7 i grafikon 3 pokazuju stepen opterećenja desne komore volumenom kod sve tri podgrupe kontrole ASD, po polu, izražene kroz izgled vektorske petlje (promene na EKGu).

Tabela 8

Deskriptivna statistika ARVC/D sve podgrupe I, II, III.

ARVC/D (sve podgrupe)	N	Minimum	Maximum	Srednja vrednost	Standardna devijacija [SD]
Starost	70	18,00	77,00	42,0429	13,68108
BSA	70	1,23	2,73	2,0451	0,32086
BMI	70	18,50	30,50	23,9590	1,89586
Ukupan br. N	70				

Grafikon 4

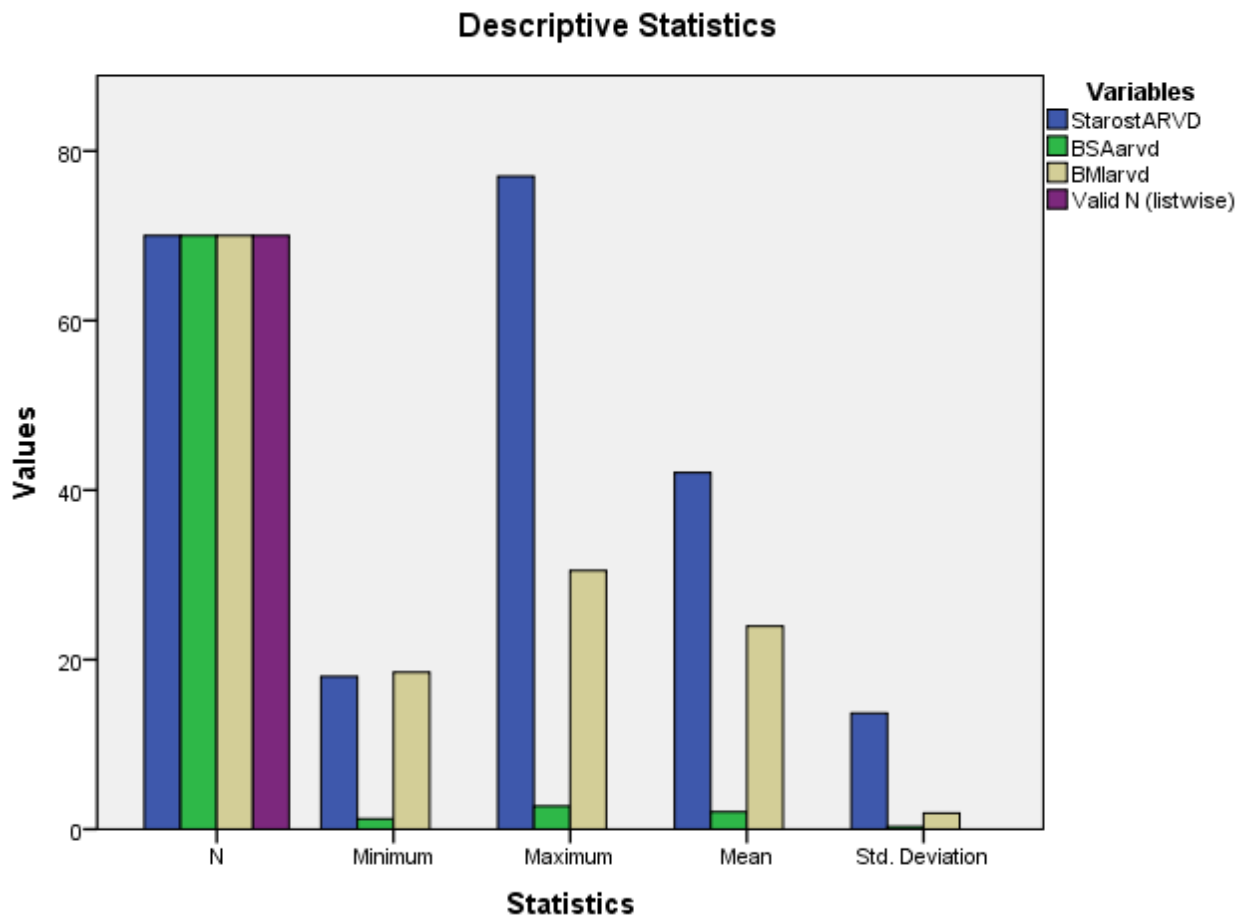
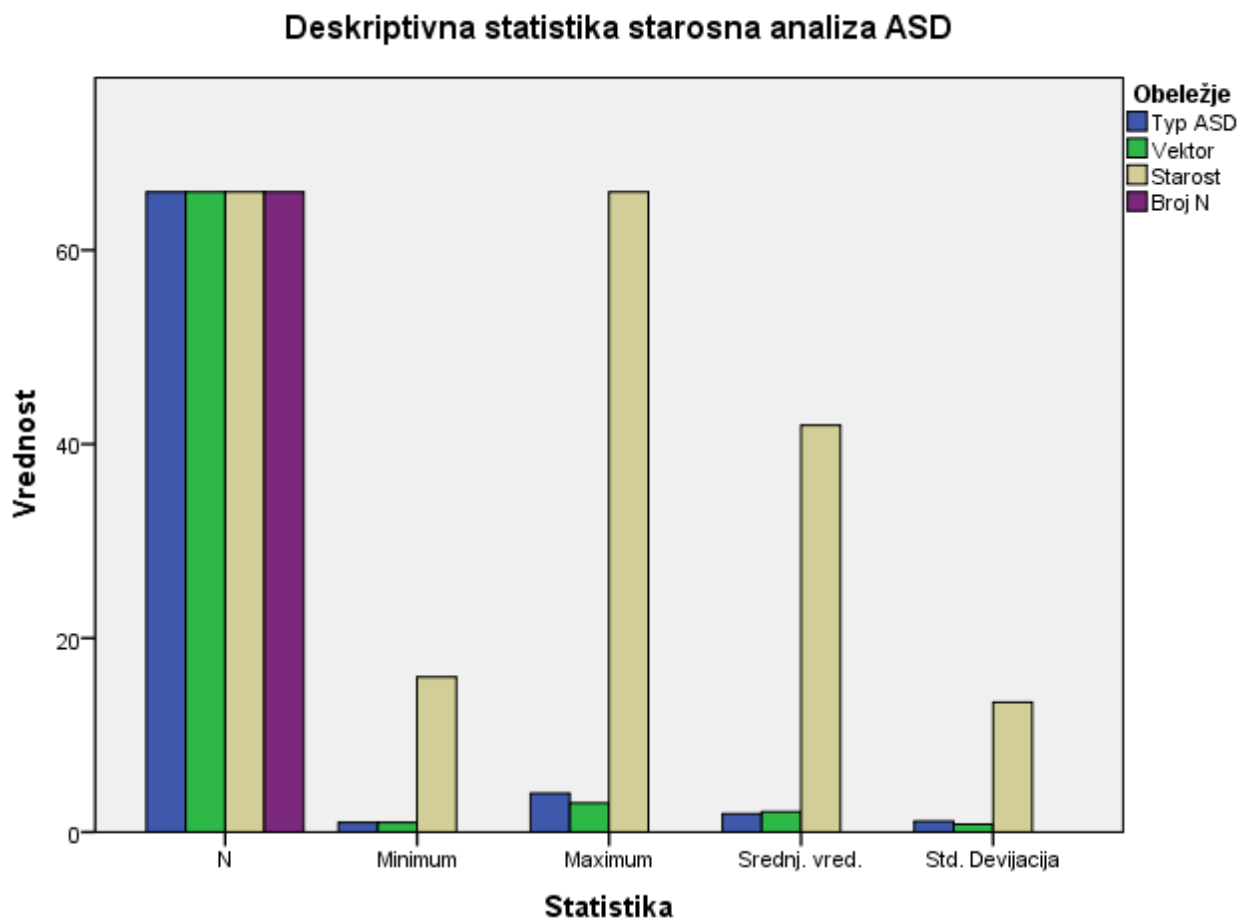


Tabela 8 i grafikon 4 pokazuju da je srednja vrednost starosne dobi u ARVC/D grupi $42 \pm SD 14$. BSA srednja vrednost $2,05 \pm 0,32$. BMI srednja vrednost $23,96 \pm 1,90$. Normalna raspodela po godinama starosti i antropometrijskim parametrima.

Grafikon 5



Grafikon 5 pokazuje da je srednja vrednost starosne dobi u ASD grupi $42 \pm SD 14$, dakle identična ispitivanoj populaciji. BMI srednja vrednost $26,52 \pm 4,26$. Normalna raspodela po godinama starosti i antropometrijskim parametrima.

Tabela 9

Incidenca morfološki typ ASDa, izraženo u procentima

	Učestalost	%	Stvarni %	Kumulativni %
Typ ASD	1,00	37	56,1	56,1
	2,00	8	12,1	68,2
	3,00	13	19,7	87,9
	4,00	8	12,1	100,0
	Ukupno	66	100,0	100,0

Tabela 9 pokazuje zastupljenost vrste ASD: Typ 1 Atrium septum defect secundum, Typ 2 Atrium septum defect primum, Typ 3 Atrium septum defect sinus venosus i Typ 4 Atrium

septum defect cribrosum. U zavisnosti od volumen opterećenja plućne cirkulacije, kao i dužine trajanja tog opterećenja, u odnosu na godine starosti, kontrolna grupa 1 je podeljena u tri podgrupe (ili stepena opterećenja desne komore volumenom) a pacijenti su klasifikovani po izgledu vektora na 1,2 i 3. Diskretna razlika u zastupljenosti vektora po tipu ASD (tabela 7) se javila zbog različite dužine trajanja volumen opterećenja desne komore, te tako broj pacijenata u podgrupi 1 nije isti broju zastupljene vektorske petlje 1 (izražen odnosom $N1/Nv'$ koji je 26/18); broj pacijenata u podgrupi 2 (izražen odnosom $N2/Nv''$ koji je 17/24); broj pacijenata u podgrupi 3 (izražen odnosom $N3/Nv'''$ koji je 23/24). Suština uporedljivosti sa ispitivanom grupom se ogledala upravo u promeni izgleda EKGa, te su i pacijenti obe kontrolne grupe tako raspoređeni po izgledu vektora (1,2 i 3).

Grafikon 6

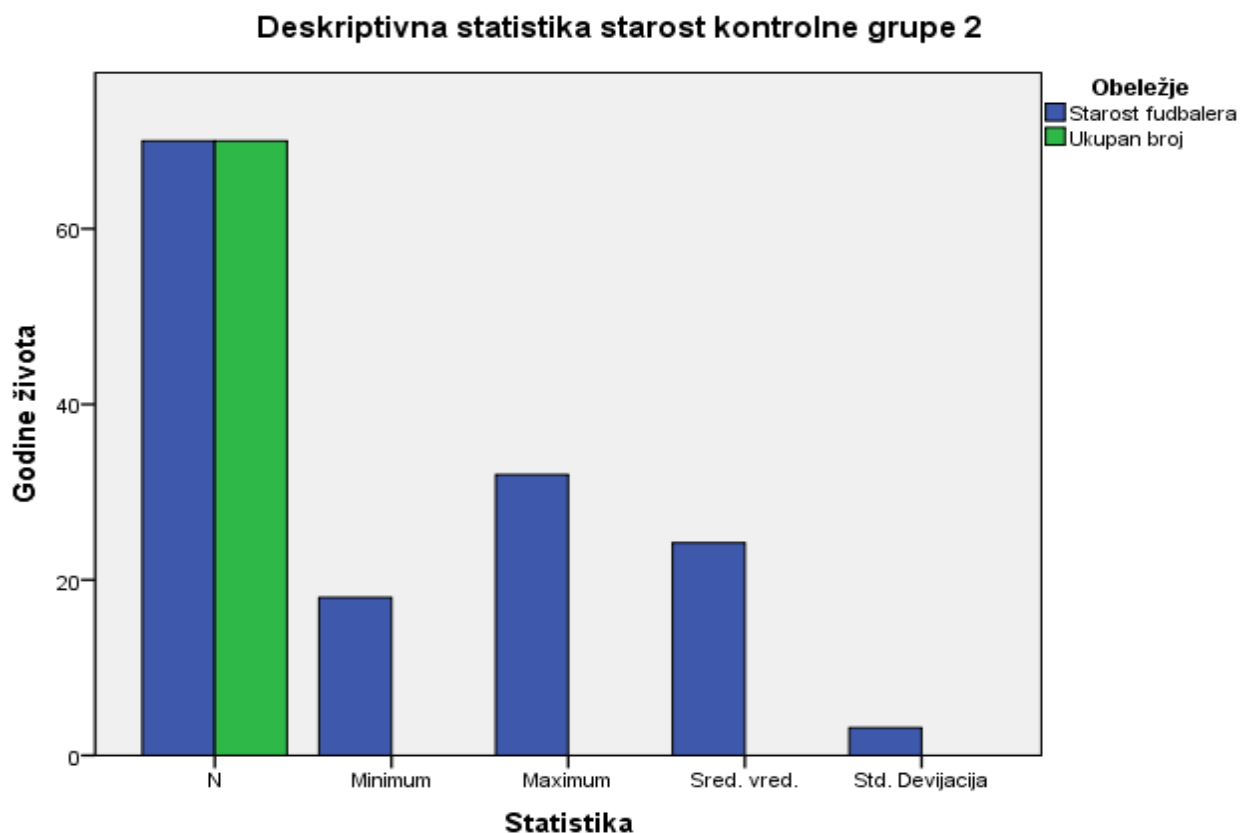


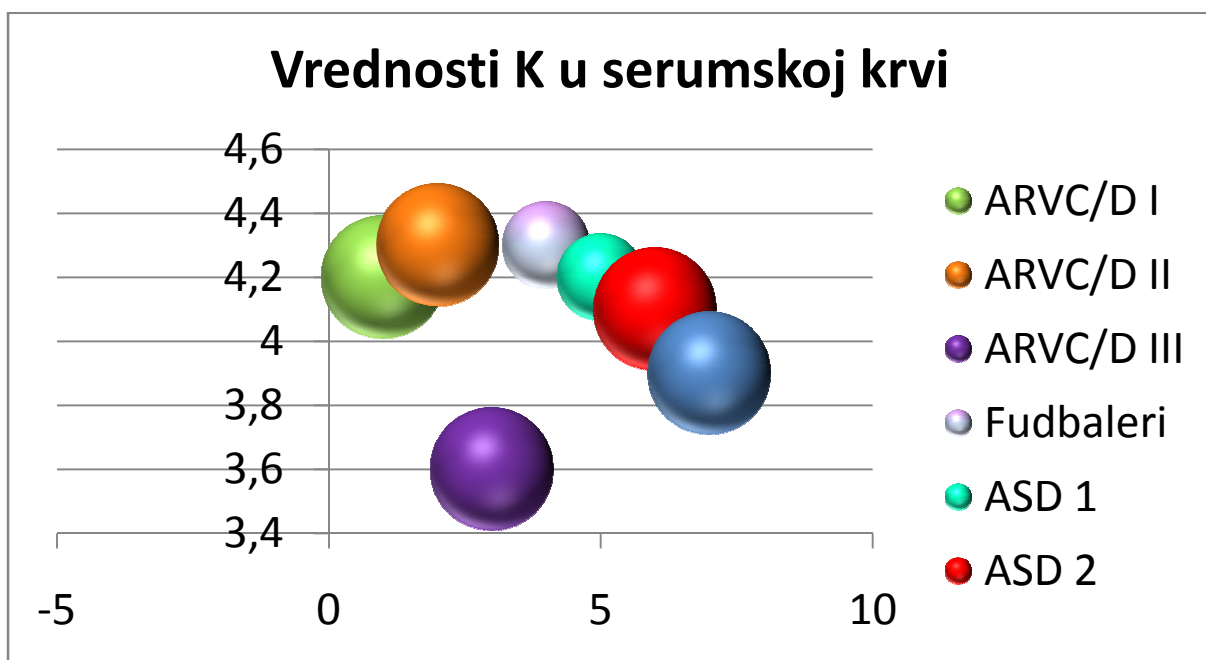
Tabela 10

Deskriptivna statistika: godine starosti u kontrolnoj grupi fudbalera

Kontrola 2	N	Minimum	Maximum	Srednja vrednost	Standardna devijacija [SD]
Starost fudbalera	70	18	32	24,23	3,140
Ukupan broj N	70				

Grafikon 6 i tabela 10 pokazuju da je srednja vrednost starosne dobi u kontrolnoj grupi 2: $24 \pm SD 3$. BMI srednja vrednost $22,07 \pm 1,25$. BSA srednja vrednost $2,37 \pm 0,23$. Normalna raspodela po godinama starosti i antropometrijskim parametrima.

Grafikon 7



Vrednosti kalijuma su merene u ispitivanoj grupi, kao i u obe kontrolne grupe određivanjem koncentracije jona $[K^+]$ u serumu, mereno iz venske krvi. Ovo je između ostalog bilo značajno zbog provere funkcije bubrega, odnosno očuvanja regulacije balansa tečnosti u organizmu.

Tabela 11

Učestalost HTA kod svih ARVC/D ispitanika u svim podgrupama

	Učestalost	Procenat	Pravi %	Kumulativni procenat	
Obeležje posmatranja	Nizak KP	23	32,9	32,9	32,9
	Normalan	37	52,9	52,9	85,7
	Visok KP	10	14,3	14,3	100,0
	Ukupno	70	100,0	100,0	

Grafikon 7

Raspodela učestalosti krvnog pritiska u ispitivanoj grupi

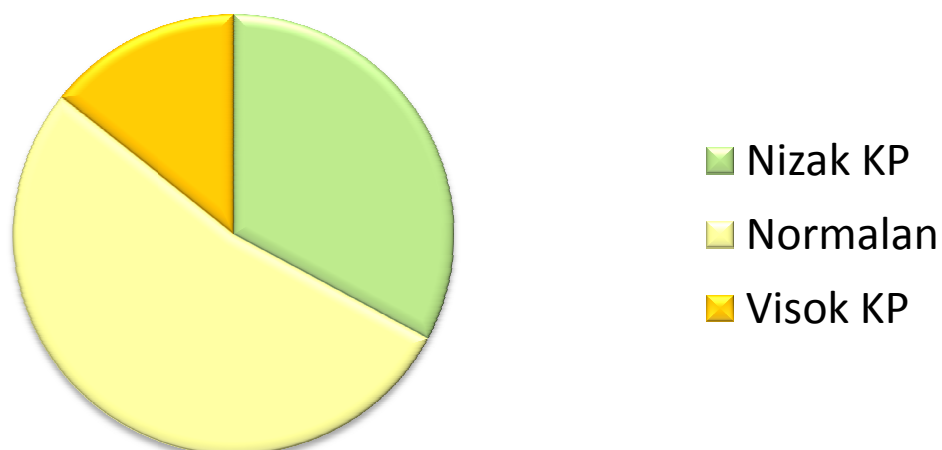


Tabela 12

Učestalost HTA kod ARVC/D ispitanika u I podgrupi

	Učestalost	Procenat	Pravi %	Kumulativni procenat	
Obeležje	Nizak KP	10	47,6	47,6	47,6
	Normalan	9	42,9	42,9	90,5
	Visok KP	2	9,5	9,5	100,0
	Ukupno	21	100,0	100,0	

Grafikon 8

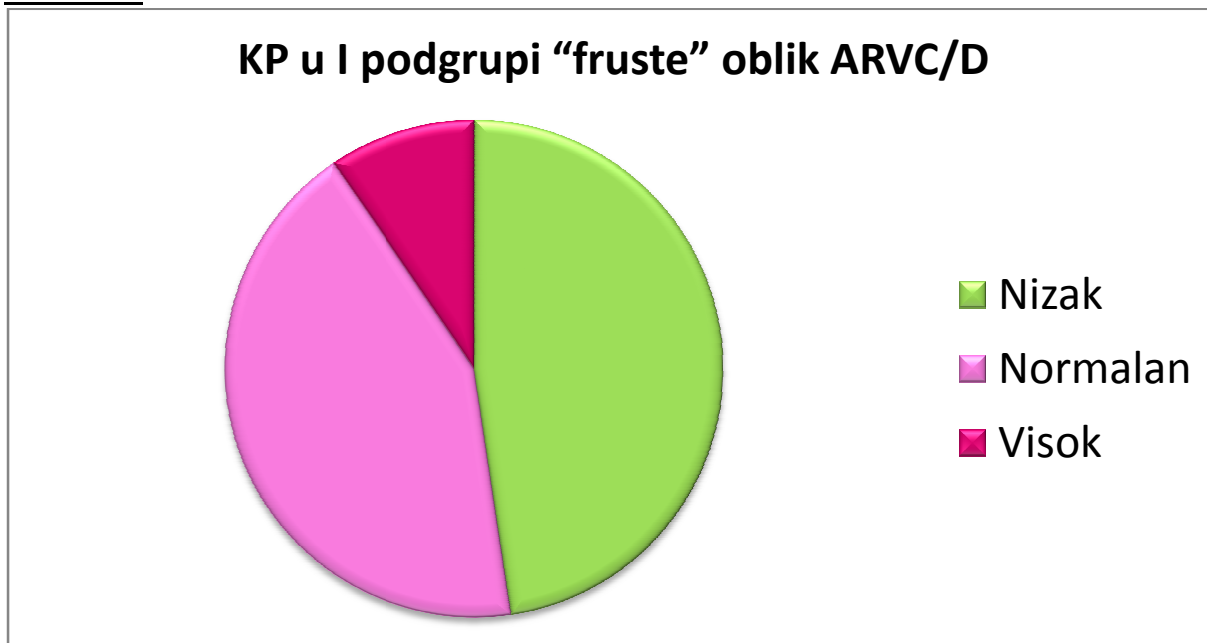


Tabela 13

Učestalost HTA kod ARVC/D ispitanika u II podgrupi

	Učestalost	Procenat	Pravi %	Kumulativni procenat
Nizak KP	8	26,7	26,7	26,7
Normalan	18	60,0	60,0	86,7
Visok KP	4	13,3	13,3	100,0
Ukupno	30	100,0	100,0	

Vrednosti KP su klasifikovane u tri podkategorije: nizak, normalan i visok. Normalnim vrednostima se smatrao niži od 130 mmHg za sistolne vrednosti, odnosno niži od 80 mmHg za dijastolne vrednosti. Nizak krvni pritisak je bio ispod 100 mmHg za sistolne vrednosti, odnosno niži od 70 mmHg za dijastolne vrednosti. Visok krvni pritisak je bio iznad 130 mmHg za sistolne vrednosti, odnosno iznad 90 mmHg za dijastolne vrednosti. Najčešće niske merene vrednosti bile su 90/60mmHg ili 80/50 mmHg. Vrednosti visokog krvnog pritiska nisu prelazile 150/90mmHg.

Grafikon 9



Tabela 14

Učestalost HTA kod ARVC/D ispitanika u III podgrupi

	Učestalost	Procenat	Pravi %	Kumulativni procenat
Nizak KP	5	26,3	26,3	26,3
Normalan	10	52,6	52,6	78,9
Visok KP	4	21,1	21,1	100,0
Ukupno	19	100,0	100,0	

Izmerene vrednosti krvnog pritiska (tabela 11, grafikon 7) pokazuju da je preovladavao nizak krvni pritisak (KP) među ispitanicima iz ARVC/D grupe. Analizirano po podgrupama, može se videti da je u prvoj podgrupi (tabela 12, grafikon 8) najzastupljeniji nizak KP, a da se u drugoj podgrupi (tabela 13, grafikon 9) smanjuje njegov udeo na račun normalnog KP, kao i da u trećoj podgrupi (tabela 14, grafikon 10) raste udeo visokog KP na račun predhodna dva: niskog i normalnog KP. Iz ovoga se, uporednom analizom prirode aritmogene displazije desne komore i kompenzatornim mehanizmima leve komore (koja vuče desnu), može videti da se sledstvenom progresijom bolesti u naredne faze (zbog napredovanja apoptoze i fibrozno-masne infiltracije u desnoj komori) raste i KP.

Grafikon 10



Od interesa je i činjenica da KP ne prelazi 150/90mmHg.

Tabela 15

Učestalost zamaranja kod svih ARVC/D ispitanika

	Učestalost	Procenat	Pravi %	Kumulativni procenat
Ima	24	34,3	34,3	34,3
Obeležje Nema	46	65,7	65,7	100,0
Ukupno	70	100,0	100,0	

NYHA klasa I je najzastupljenija forma dispnee kod bolesnika sa ARVC/D u ranoj fazi, zbog čega je zamaranje vrlo čest symptom kod ovih pacijenata. Kasnije se javlja NYHA klasa II, praćena otocima gležnjeva i podkolenica; a u terminalnoj fazi bolesti i NYHA klasa III i/ili NYHA klasa IV. Pacijenti iz terminalne faze najčešće umiru zbog insuficijencije desnog srca. Danas ovaj problem premošćava kardiohirurgija tkz. mioplastikom.

Tabela 16**Učestalost gušenja kod svih ARVC/D ispitanika**

	Učestalost	Procenat	Pravi %	Kumulativni procenat
Ima	9	12,9	12,9	12,9
Obeležje Nema	61	87,1	87,1	100,0
Ukupno	70	100,0	100,0	

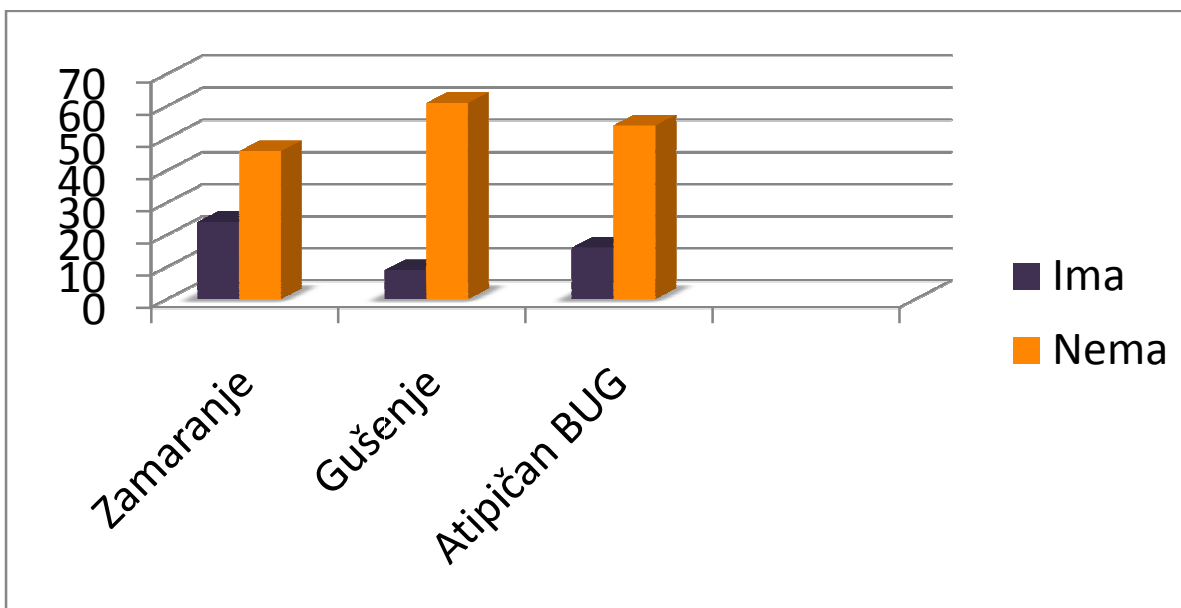
Tabela 17**Učestalost atipičnog bola u grudima kod svih ARVC/D ispitanika**

	Učestalost	Procenat	Pravi %	Kumulativni procenat
Ima	16	22,9	22,9	22,9
Obeležje Nema	54	77,1	77,1	100,0
Ukupno	70	100,0	100,0	

Bol koji opisuju pacijenti sa ARVC/D je atipičan po svojoj lokalizaciji, intenzitetu i trajanju. Lokalizacija je, tipično, 5 međurebarni prostor, ispod leve mamile. Najčešće se opisuje kao žestok probadajući bol, jačine 9-10 i kratkotrajan (par sekundi do nekoliko minuta). Javlja se na nagle vremenske i atmosferske promene. Praćen je povremeno subjektivnim osećajem pacijenata da ne mogu dovoljno duboko da udahnu "kao ribe na suvom".

Zanimljivo je, međutim, da se ovaj symptom javlja samo u 23% slučajeva svih ARVC/D pacijenata i da nije praćen EKG promenama, kao ni promenama u standardnim biohemijskim faktorima krvi. Ukoliko se radi koronarografija- ona je najčešće potpuno normalna, bez aterogenih naslaga na koronarnom arterijskom stablu. Bol je verovatno reumatske etiologije, a vezan je za cepanje dezmozomalnih veza i otpuštanje faktora citosola koji uzrokuju kontrakciju terminalnih arteriola i venula srca, praveći transitornu hipoksiju, čija tranzitornost je posledica oslobađanja medijatora vazodilatacije iz intaktnog endotela.

Grafikon 11



Sa grafikona 11 se vidi da je zamaranje najčešće prisutan symptom u čak 34% slučajeva uz predominaciju ženskog pola. Žene imaju antropološki slabiju srčanu snagu izraženu kroz EF.

Tabela 18

Učestalost miokardita kod svih ARVC/D ispitanika

	Učestalost	Procenat	Pravi %	Kumulativni procenat
Ima	4	5,7	5,7	5,7
Obeležje Nema	66	94,3	94,3	100,0
Ukupno	70	100,0	100,0	

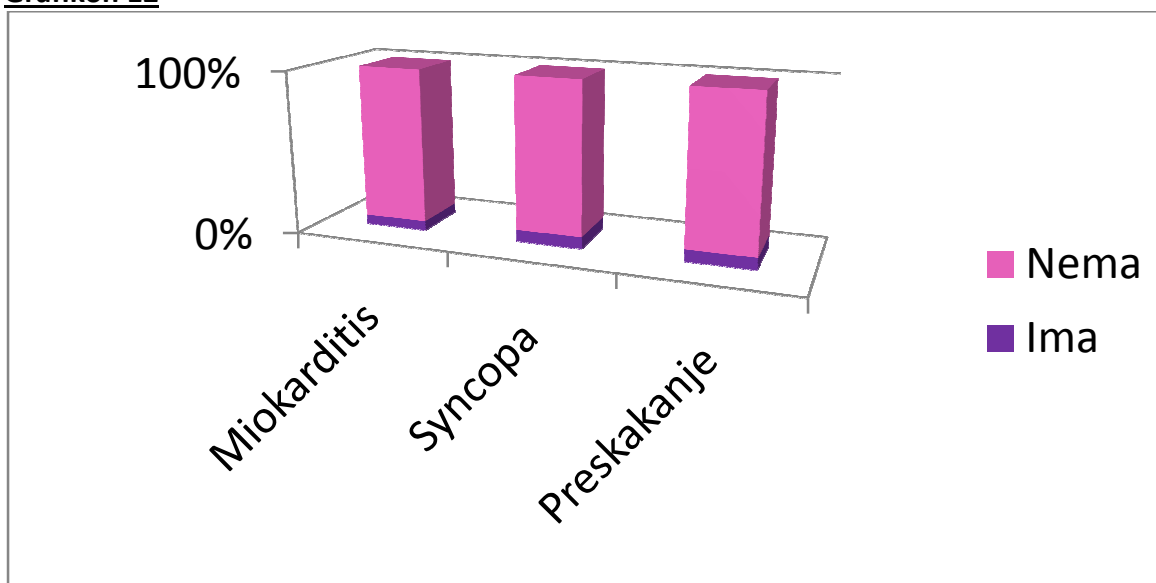
Tabela 19

Učestalost sinkope kod svih ARVC/D ispitanika

	Učestalost	Procenat	Pravi %	Kumulativni procenat
Ima	5	7,1	7,1	7,1
Obeležje Nema	65	92,9	92,9	100,0
Ukupno	70	100,0	100,0	

Tabela 20**Učestalost preskakanja kod svih ARVC/D ispitanika**

	Učestalost	Procenat	Pravi %	Kumulativni procenat
Ima	5	7,1	7,1	7,1
Obeležje Nema	65	92,9	92,9	100,0
Ukupno	70	100,0	100,0	

Grafikon 12**Tabela 21****Učestalost izostanka svih simptoma kod svih ARVC/D**

	Učestalost	Procenat	Pravi %	Kumulativni procenat
Bez simptoma	20	28,6	28,6	28,6
Obeležje Simptom bilo koji	50	71,4	71,4	100,0
Ukupno	70	100,0	100,0	

Učestalost myocarditisa (tabela 18, grafikon 12) u ovom radu je procenjena na 7% svih pacijenata ARVC/D. Ranije pominjana teza da je myocarditis superimponovan fenomen (nadovezano stanje) se pokazala kao netačna kroz analizirane rezultate ovog rada. Syncopa i preskakanje su zastupljeni u istom procentu (tabele 19 i 20, grafikon 12).

Značajno je i to da 70% pacijenata ipak ima neke simptome koji mogu da privuku pažnju na postojanje bolesti (tabela 21, grafikon 13).

Tabela 22

Učestalost oticanja nogu kod svih ARVC/D ispitanika

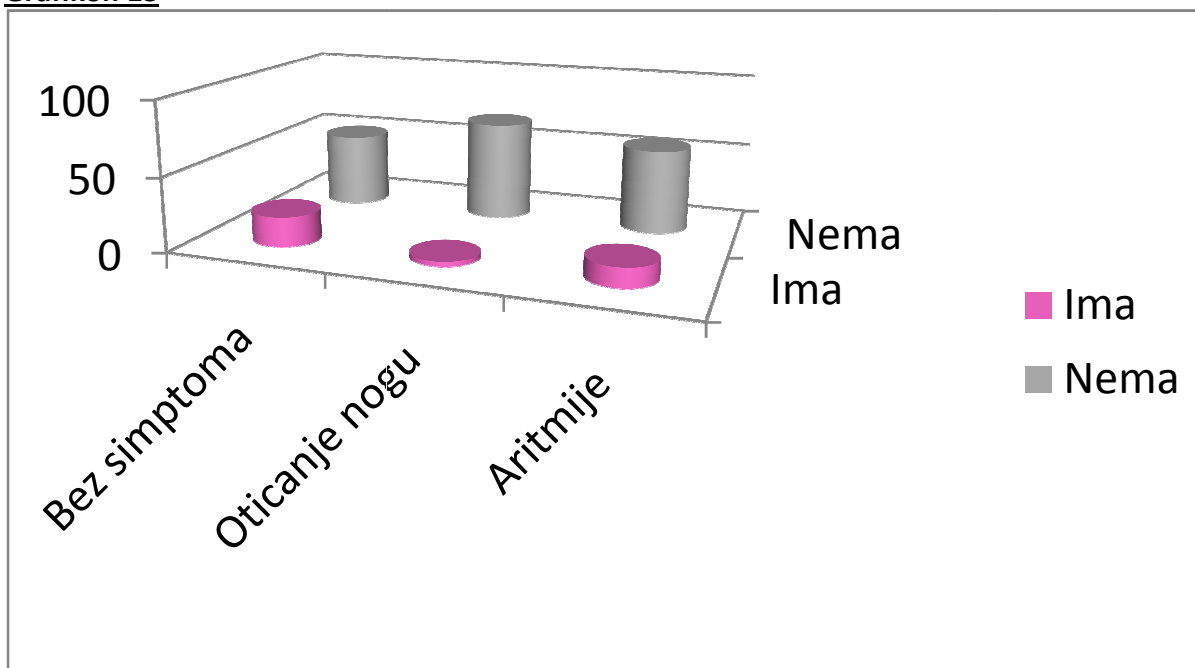
	Učestalost	Procenat	Pravi %	Kumulativni procenat
Ima	3	4,3	4,3	4,3
Obeležje Nema	67	95,7	95,7	100,0
Ukupno	70	100,0	100,0	

Tabela 23

Učestalost aritmija kod svih ARVC/D ispitanika

	Učestalost	Procenat	Pravi %	Kumulativni procenat
Ima	13	18,6	18,6	18,6
Obeležje Nema	57	81,4	81,4	100,0
Ukupno	70	100,0	100,0	

Učestalost oticanja nogu kod svih ispitanika je bila mala 4%, uz značajno prisutne aritmije skoro petina svih (tabela 21 i 23, grafikon 13). Oticanje nogu je pripisano slabljenju funkcije leve komore (po mišljenju autora ovog rada) jer bi se u momentima popuštanja leve komore a nakon dužeg perioda trajanja insuficijencije desne komore isti ispoljavali. Značajno je da su aritmije bile viđene povremeno ali su pacijenti tokom follow up-a prolazili i faze visokog broja ES (preko 5000 VES po tipu LBBB poreklom iz desne komore), zatim SVES, VT i mešanih ritmova. Najteže aritmije su se javljale nevezano za stepen bolesti. Zbog toga je i u velikoj većini slučajeva ISS prvi symptom bolesti. Sve poremećaje ritma bilo je moguće kontrolisati jedno vreme određenim antiaritmikom, ali bi pacijenti kroz vreme menjali senzitivnost ka određenom leku i morala bi se primenjivati alternativna ili dvojna terapija lekovima C1 klase i betablokatorima iz grupe sotalol. Kalcijumski antagonisti u malim dozama povoljno su delovali na razređenje navedenih aritmija.

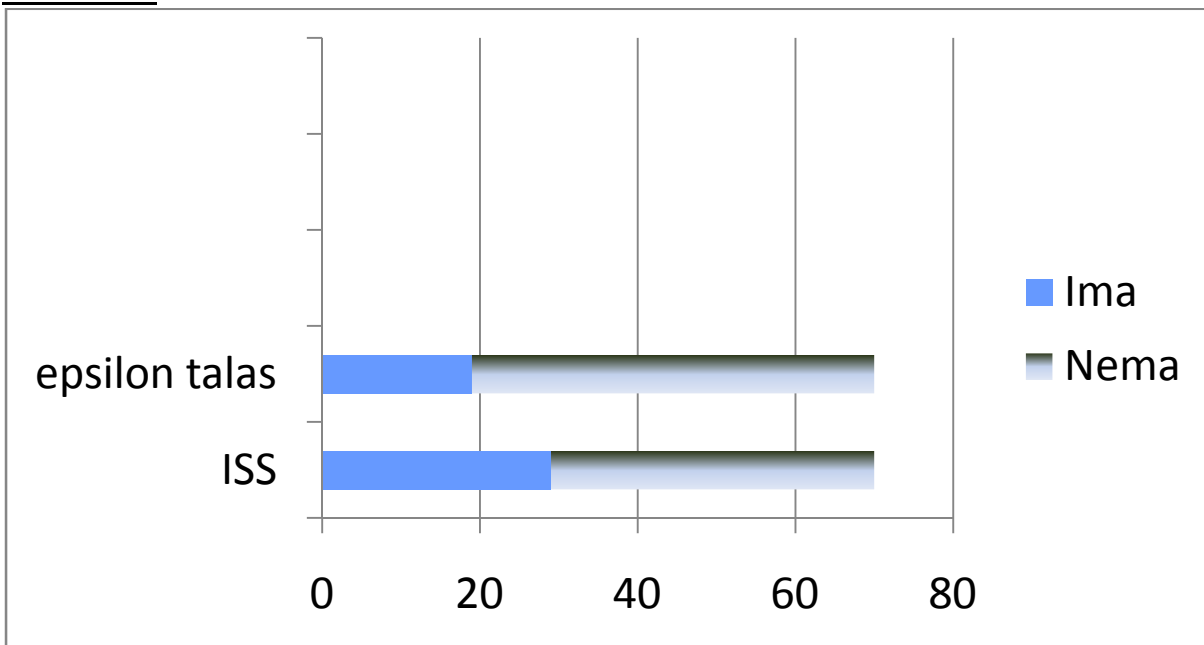
Grafikon 13**Tabela 24****Učestalost naprasne smrti (ISS) kod svih ARVC/D ispitanika**

	Učestalost	Procenat	Pravi %	Kumulativni procenat
Ima	29	41,4	41,4	41,4
Obeležje Nema	41	58,6	58,6	100,0
Ukupno	70	100,0	100,0	

Tabela 25**Učestalost epsilon talasa na EKGu kod svih ARVC/D ispitanika**

	Učestalost	Procenat	Pravi %	Kumulativni procenat
Ima	19	27,1	27,1	27,1
Obeležje Nema	51	72,9	72,9	100,0
Ukupno	70	100,0	100,0	

Grafikon 14



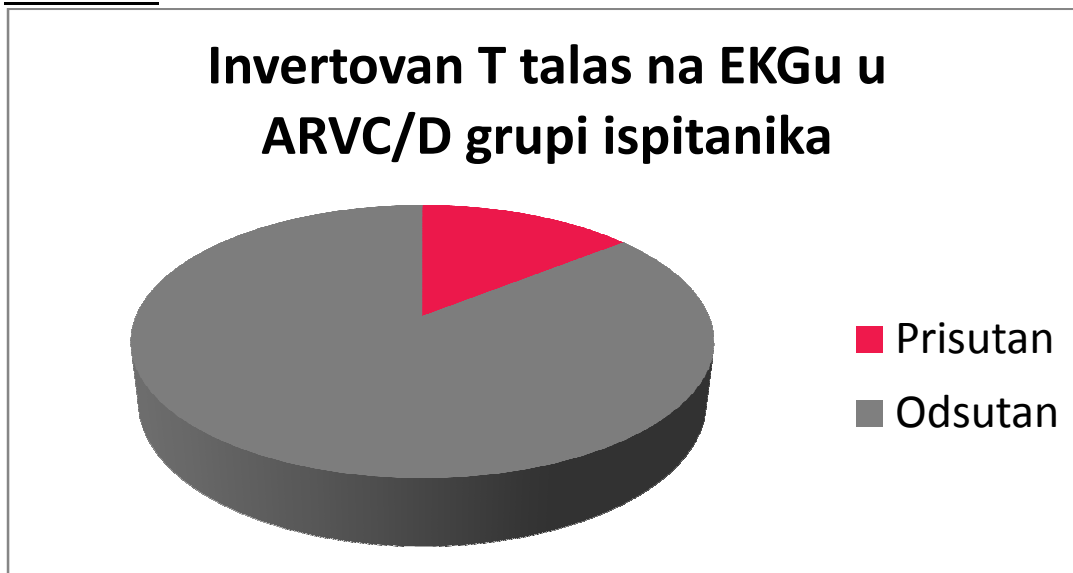
Učestalost ISS je bila značajno veća u odnosu na prisustvo epsilon talasa (tabela 24 i 25, grafikon 14). Epsilon talas, iako opisan od strane G. Fontaine-a nije bio značajnije analiziran. Naime, njegovo prisustvo je, potvrđuje značajnog ožiljka ili ogriska u delu interventrikularnog septuma, čime nastaje hemiblok i određeno kašnjenje u aktivaciji (depolarizaciji) leve komore. Epsilon talas je preteča komorskih ekstrasistola poreklom iz desne komore, jer u periodu repolarizacije (relativne nepodražljivosti kardiomiocita) zaostaju impulsi iz faze depolarizacije proksimalnog dela interventrikularnog septuma koji odgovaraju T talasu. Zato je "R na T" tako opasan fenomen koji uvodi u VT i VF (komorsku fibrilaciju) tj asistoliju.

Tabela 26

Prisustvo invertovanog T talasa ispod V2 odvoda na EKGu

	Učestalost	Procenat	Pravi %	Kumulativni procenat
Ima	10	14,3	14,3	14,3
Obeležje Nema	60	85,7	85,7	100,0
Ukupno	70	100,0	100,0	

Grafikon 15



Učestalost invertovanog T talasa je opisano u literaturi, ali mu se nije moglo odrediti poreklo. Konstatovano je da je pozitivan invertovan T (tabela 26, grafikon 15) ispod odvoda V2 visoko senzitivnan za ARVC/D, ali nisko specifičan. Rezultati u ovom radu pokazuju njegovo prisustvo u 14% pacijenata. On se pokazao kao dobar follow up parameter u praćenju toka bolesti u smislu progresije (obzirom na činjenicu da je sama bolest degenerativnog karaktera) jer svi pacijenti kroz vreme razvijaju ovaj znak. Njegovo poreklo je diktirano progresivnom apoptozom visokog septuma u delu V2 prekordijalnog odvoda, a kasnije proširenje na V3-V6 je diktirano zahvaćenošću leve komore apoptozom.

Tabela 27

Učestalost SAECG kod svih ARVC/D ispitanika

	Učestalost	Procenat	Pravi %	Kumulativni procenat
Ima	51	72,9	72,9	72,9
Obeležje Nema	19	27,1	27,1	100,0
Ukupno	70	100,0	100,0	

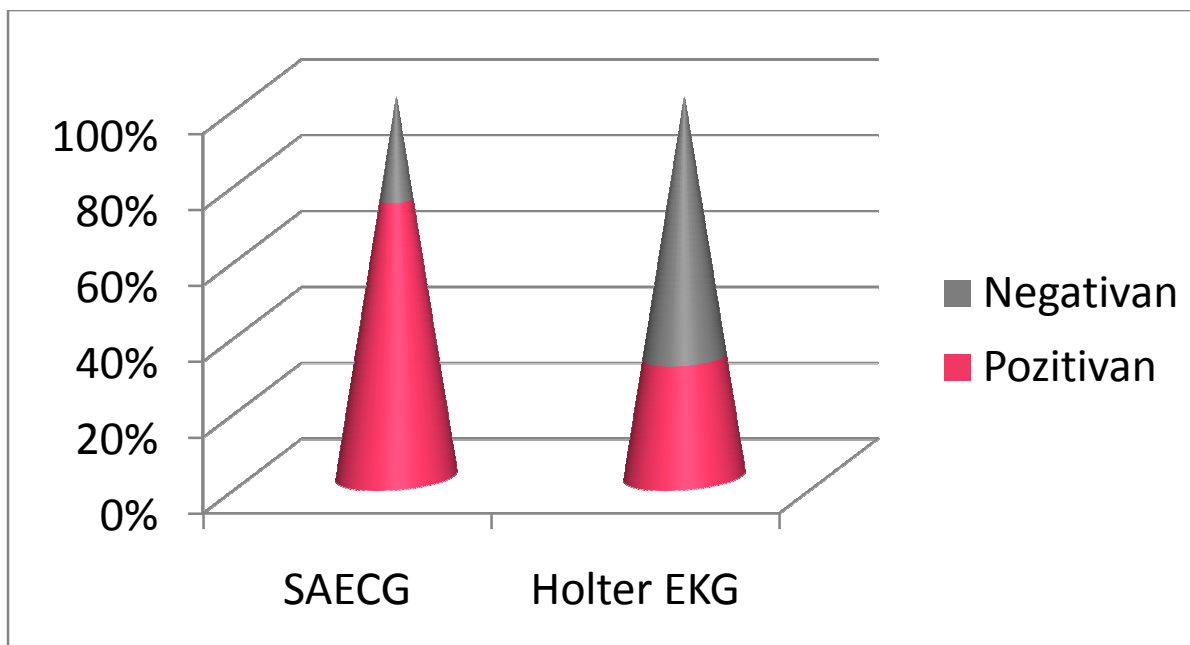
Učestalost pozitivnih kasnih potencijala (tabela 27, grafikon 16) je registrovano kod 73% svih ARVC/D pacijenata, što ukazuje na visoku senzitivnost uz nisku specifičnost. Njihovo prisustvo se menja sa ordiniranom terapijom i/ili progresijom bolesti.

Tabela 28

Učestalost pozitivnog nalaza Holtera EKGa kod ARVC/D ispitanika

	Učestalost	Procenat	Pravi %	Kumulativni procenat
Ima	22	31,4	31,4	31,4
Obeležje Nema	48	68,6	68,6	100,0
Ukupno	70	100,0	100,0	

Grafikon 16



Učestalost velikog broja VES na Holteru EKG tokom 24 časovnog monitoring snimanja (tabela 28, grafikon 16) pokazuje da nešto manje od trećine pacijenata ima pozitivan nalaz.

Grafikon 17

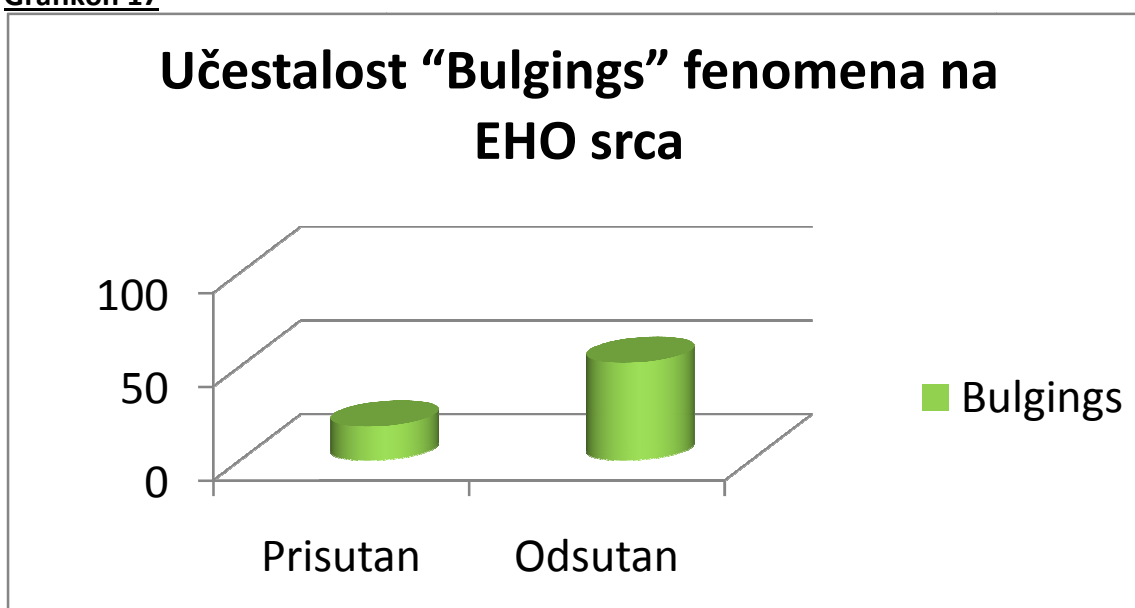


Tabela 29

Učestalost pozitivnog “bulging” znaka kod ARVC/D ispitanika

	Učestalost	Procenat	Pravi %	Kumulativni procenat
Ima	18	25,7	25,7	25,7
Nema	52	74,3	74,3	100,0
Obeležje Ukupno	70	100,0	100,0	

Sa grafikona 17, tabela 29, vidi se da je “bulging fenomen” kao kardinalni znak prepoznavanja pacijenata sa ARVC/D na ehokardiografskom pregledu prisutan samo kod 26% pacijenata i da kao takav ima nisku senzitivnost uz 100% specifičnost. Razlog za to je njegovo odsustvo u prve dve faze bolesti sa podjednakom učestalosti. Bulging fenomen odgovara diskinetičnim regionima koji se javljaju na predilekcionim mestima tkz. trougla displazije desne komore koji se najčešće dešava tek u podmakloj fazi bolesti.

Tabela 30

Deskriptivna statistika kontinuiranih obeležja ARVC/D svi pacijenti po podgrupama: blagi, umereni i težak stepen bolesti

	N	Minimu m	Maximu m	Srednja vrednost	Standardna devijacija [SD]	Asimetričnost	
	Statisti čka	Statistička	Statistička	Statistička	Statistička	Statističk a	Standardna greška
StarostARVDf	21	21	60	39,10	11,428	,133	,501
BSAarvdf	21	1,45	2,65	2,2033	,28161	-,753	,501
BMIarvdf	21	20,54	26,71	23,9767	1,61961	-,520	,501
LVdARVDf	21	40	54	46,86	3,785	,098	,501
LVsARVDf	21	27	39	31,71	2,452	1,085	,501
EFLVarvdf	21	50	70	59,76	6,016	-,472	,501
RVITarvdf	21	20	37	31,05	5,399	-,855	,501
RVOTdARVDf	21	17	35	28,00	5,357	-,981	,501
RVOTsARVDf	21	11	21	16,05	3,369	,267	,501
RVBarvdf	21	24	41	29,24	4,085	1,167	,501
TAPSEarvdf	21	9	18	14,00	2,793	-,107	,501
EFRVarvdf	21	25	40	33,81	4,155	-,082	,501
Ukupan N	21						
starostARVDm	30	18	69	39,73	12,440	,796	,427
BSAarvdm	30	1,23	2,73	1,9257	,32835	,212	,427
BMIarvdm	30	18,50	26,60	23,4267	1,95532	-,526	,427
LVdARVDm	30	40	57	47,43	3,910	,392	,427
LVsARVDm	30	29	42	33,97	3,662	,773	,427
EFLVarvdm	30	40	70	58,00	7,497	-,831	,427
RVITarvdm	30	26	44	34,77	4,673	,052	,427
RVOTdARVDm	30	25	44	32,17	4,713	,854	,427
RVOTsARVDm	30	8	27	17,33	6,211	-,037	,427
RVBarvdm	29	28	50	35,48	5,654	,770	,434
TAPSEarvdm	30	9	20	13,87	2,874	,255	,427
EFRVarvdm	30	15	40	32,53	6,574	-1,074	,427
Ukupan N	30						
starostARVDs	19	18	77	48,95	15,929	-,076	,524
BSAarvds	19	1,61	2,47	2,0589	,28221	-,198	,524
BMIarvds	19	21,75	30,50	24,7800	1,87609	1,509	,524
LVdARVDs	19	44	63	54,47	5,379	-,673	,524
LVsARVDs	19	31	51	39,63	6,291	,523	,524
EFLVarvds	19	20	70	56,58	11,187	-2,140	,524
RVITarvds	19	24	63	39,42	8,507	,667	,524

RVOTdARVDs	19	20	53	35,84	9,459	,582	,524
RVOTsARVDs	19	0	39	20,68	9,475	,336	,524
RVBarvds	19	9	60	35,58	11,573	-,494	,524
TAPSEarvds	19	0	30	13,32	7,064	1,179	,524
EFRVarvds	19	0	45	28,95	10,617	-,782	,524
Ukupan N	19						

Tabela 30 i 31 prikazuju deskriptivnu statističku obradu kontinuiranih obeležja ARVC/D, čiji merni rezultati pokazuju homogenu, pravilnu distribuciju po Gausovoj raspodeli. Uočava se da su funkcionalni i morfološki parametri desne komore određivani ultrazvučno, vrlo slični i osim diskretnih razlika ne ukazuju na značajne razlike. Primenjen je uparen T test koji nije pokazao značajnost između posmatranih podgrupa pacijenata sa ARVC/D. Kruskal-Wallis Test je korišćen za analizu između podgrupa ARVC/D.

Tabela 31

Testiranje nulte hipoteze u grupi ARVC/D				
	Nulta hipoteza	Test	p	Odluka
1	Distribucija LVd ARVC/D je ista po kategoriji vektor.	Nevezani parametri Kruskal-Wallis Test	,000	Odbaciti Ho.
2	Distribucija LVs ARVC/D je ista po kategoriji vektor.	Nevezani parametri Kruskal-Wallis Test	,000	Odbaciti Ho.
3	Distribucija EF LV ARVC/D je ista po kategoriji vektor.	Nevezani parametri Kruskal-Wallis Test	,544	Zadržati Ho.
4	Distribucija RVIT ARVC/D je ista po kategoriji vektor.	Nevezani parametri Kruskal-Wallis Test	,001	Odbaciti Ho.
5	Distribucija RVOTd ARVC/D je ista po kategoriji vektor.	Nevezani parametri Kruskal-Wallis Test	,010	Odbaciti Ho.
6	Distribucija RVOTs ARVC/D je ista po kategoriji vektor.	Nevezani parametri Kruskal-Wallis Test	,134	Zadržati Ho.
7	The distribution of RVB ARVC/D je ista po kategoriji vektor.	Nevezani parametri Kruskal-Wallis Test	,000	Odbaciti Ho.
8	Distribucija TAPSE ARVC/D je ista po kategoriji vektor.	Nevezani parametri Kruskal-Wallis Test	,245	Zadržati Ho.
9	Distribucija EFRV ARVC/D je ista po kategoriji vektor.	Nevezani parametri Kruskal-Wallis Test	,113	Zadržati Ho.

Asimptotske razlike su prikazane. Nivo značajnosti je 0,05.

Tabela 32**Učestalost aritmija kod svih ASD tipova**

	Učestalost	Procenat	Pravi %	Kumulativni procenat
Ima	11	16,7	16,7	16,7
Obeležje Nema	55	83,3	83,3	100,0
Ukupno	66	100,0	100,0	

Kod kontrolne grupe 1, jedna šestina pacijenata je imala neke forme aritmija verifikovane na EKGu (Tabela 32). Učestalost aritmija nije imala nikakve veze sa typ-om ASD-a, niti volumen opterećenjem desne komore, niti izgledom vektora. Podjednako je bila zastupljena kod oba pola.

Prisustvo ISS u porodicama pacijenata sa ASD-om nije registrovano.

Tabela 33**Učestalost trikuspidne regurgitacije ASD**

	Učestalost	Procenat	Pravi %	Kumulativni procenat
0,00	40	60,6	60,6	60,6
TKV	4	6,1	6,1	66,7
stepen	2	3,0	3,0	69,7
regurgitacije	14	21,2	21,2	90,9
3,00	6	9,1	9,1	100,0
Ukupno	66	100,0	100,0	

Usled volumen opterećenja desne komore javlja se regurgitacija izvesnog stepena u desnu predkomoru i to na nivou trikuspidne valvule usled dilatacije fibroznog anulusa (usled konstantnog priliva viška krvi iz leve predkomore kroz anomalni otvor na međupredkomorskoj pregradi), što se dešava posebno u većim defektima pregrade i $Qp/Qs > 2$. (Tabela 33)

Takođe, kasnije usled nastanka rezistencije plućnog vaskularnog korita javlja se i pulmonalna regurgitacija nad plućnom valvulom, određenog stepena, zavisno od razvoja iste, što se dešava posebno u većim defektima pregrade i $Qp/Qs > 2$. (Tabela 34)

Tabela 34**Učestalost pulmonalne regurgitacije ASD**

	Učestalost	Procenat	Pravi %	Kumulativni procenat
PV stepen regurgitacije	0,00	42	63,6	63,6
	0,50	2	3,0	66,7
	1,00	12	18,2	84,8
	2,00	8	12,1	97,0
	3,00	2	3,0	100,0
	Ukupno	66	100,0	100,0

Tabela 35**Prisustvo epsilon talasa ASD**

	Učestalost	Procenat	Pravi %	Kumulativni procenat
Obeležje	Ima	1	1,5	1,5
	Nema	65	98,5	100,0
	Ukupno	66	100,0	100,0

Tabela 36**Prisustvo invertovanog T talasa ASD**

	Učestalost	Procenat	Pravi %	Kumulativni procenat
Obeležje	Ima	9	13,6	13,6
	Nema	57	86,4	100,0
	Ukupno	66	100,0	100,0

Zanimljivo je da je prisustvo epsilon talasa (kao major znaka za ARVC/D) imalo skoro 2% kontrolnih ispitanika iz ASD grupe (Tabela 35). Takođe, prisustvo invertovanog T talasa u ASD grupi zaokupljalo je skoro 14% kontrolnih osoba (Tabela 36). Iz ovoga se da zaključiti da je prisustvo epsilon talasa ipak moguće i u nekim drugim srčanim bolestima i da nije strogo specifičan znak za ARVC/D.

Tabela 37**Prisustvo kasnih komorskih potencijala ASD**

	Učestalost	Procenat	Pravi %	Kumulativni procenat
Ima	7	10,6	10,6	10,6
Obeležje Nema	59	89,4	89,4	100,0
Ukupno	66	100,0	100,0	

Prisustvo kasnih komorskih potencijala je registrovano u nešto više od 10% slučajeva pacijenata sa ASD (Tabela 37), što ukazuje na relativnu sklonost ka aritmijama, koje su i nađene u određenom procentu (Tabela 32) skoro 17%.

Prisustvo hipertenzije je registrovano u oko petine kontrolnih ispitanika grupe 1 (Tabela 38).

Vektorska petlja 2 i 3 su bile isto zastupljene, nešto više od petlje 1 (Tabela 39).

Tabela 38**Prisustvo hipertenzije ASD**

	Učestalost	Procenat	Pravi %	Kumulativni procenat
Ima	15	22,7	22,7	22,7
Obeležje Nema	51	77,3	77,3	100,0
Ukupno	66	100,0	100,0	

Tabela 39**Incidenca oblika vektora ASD**

	Učestalost	Procenat	Pravi %	Kumulativni procenat
1,00	18	27,3	27,3	27,3
2,00	24	36,4	36,4	63,6
3,00	24	36,4	36,4	100,0
Oblik Ukupno	66	100,0	100,0	

Stepen opterećenja desne komore i plućne cirkulacije volumenom bio je najzastupljeniji u prvoj zatim u trećoj a najposle u drugoj ASD podgrupi. Ova distribucija odgovarala bi kompenzatornim mehanizmima tokom adaptacije plućnog vaskularnog korita na stepen i dužinu trajanja volume opterećenja.

Tabela 40**Distribucija stepena opterećenja desne komore ASD**

	Učestalost	Procenat	Pravi %	Kumulativni procenat
Oblik	1,00	26	39,4	39,4
	2,00	17	25,8	65,2
	3,00	23	34,8	100,0
	Ukupno	66	100,0	100,0

Tabela 41

Testiranje nulte hipoteze u kontrolnoj grupi ASD				
	Nulta hipoteza	Test	p	Odluka
1	Kategorija Typ ASD se javlja sa podjednakom učestalošću.	Test slaganja jedan uzorak χ^2 test	0,000	Odbaciti Ho.
2	Kategorija Muški/Ženski pol se javlja sa podjednakom učestalošću.	Jedan uzorak Binomna raspodela	0,538	Zadržati Ho.
3	Kategorija Aritmije: da ili ne javlja sa podjednakom učestalošću.	Jedan uzorak Binomna raspodela	0,000	Odbaciti Ho.
4	Kategorija TKR javlja sa podjednakom učestalošću.	Test slaganja jedan uzorak χ^2 test	0,000	Odbaciti Ho.
5	Kategorija PR javlja sa podjednakom učestalošću.	Test slaganja jedan uzorak χ^2 test	0,000	Odbaciti Ho.
6	Kategorija epsilon: da i ne javlja sa podjednakom učestalošću.	Jedan uzorak Binomna raspodela	0,000	Odbaciti Ho.
7	Kategorija inv. T talas: ne i da javlja sa podjednakom učestalošću.	Jedan uzorak Binomna raspodela	0,000	Odbaciti Ho.
8	Kategorija LP: da i ne javlja sa podjednakom učestalošću.	Jedan uzorak Binomna raspodela	0,000	Odbaciti Ho.
9	Kategorija TA: ne i da javlja sa podjednakom učestalošću.	Jedan uzorak Binomna raspodela	0,000	Odbaciti Ho.
10	Kategorija Vektor javlja sa podjednakom učestalošću.	Test slaganja jedan uzorak χ^2 test	0,580	Zadržati Ho.
11	Kategorija Stepen Vol. Op. javlja sa podjednakom učestalošću.	Test slaganja jedan uzorak χ^2 test	0,385	Zadržati Ho.
12	Raspodela Starost je normalna uz sred. vred. 41,955 i standardnu devijaciju 13,39.	Jedan uzorak Kolmogorov-Smirnov Test	0,332	Zadržati Ho.

13	Raspodela LVd je normalna uz sred. vred. 49,773 i standardnu devijaciju 7,96.	Jedan uzorak Kolmogorov-Smirnov Test	0,483	Zadržati Ho.
14	Raspodela LVs je normalna uz sred. vred. 36,712 i standardnu devijaciju 7,10.	Jedan uzorak Kolmogorov-Smirnov Test	0,599	Zadržati Ho.
15	Raspodela EFLV je normalna uz sred. vred. 52,864 i standardnu devijaciju 9,25.	Jedan uzorak Kolmogorov-Smirnov Test	0,095	Zadržati Ho.
16	Raspodela RVIT je normalna uz sred. vred. 43,318 i standardnu devijaciju 8,12.	Jedan uzorak Kolmogorov-Smirnov Test	0,924	Zadržati Ho.
17	Raspodela RVOTd je normalna uz sred. vred. 44,379 i standardnu devijaciju 10,84.	Jedan uzorak Kolmogorov-Smirnov Test	0,518	Zadržati Ho.
18	Raspodela RVOTs je normalna uz sred. vred. 22,424 i standardnu devijaciju 5,58.	Jedan uzorak Kolmogorov-Smirnov Test	0,472	Zadržati Ho.
19	Raspodela RVB je normalna uz sred. vred. 30,939 i standardnu devijaciju 8,07.	Jedan uzorak Kolmogorov-Smirnov Test	0,320	Zadržati Ho.
20	Raspodela TAPSE je normalna uz sred. vred. 18,348 i standardnu devijaciju 3,07.	Jedan uzorak Kolmogorov-Smirnov Test	0,002	Odbaciti Ho.
21	Raspodela EFDK je normalna uz sred. vred. 43,561 i standardnu devijaciju 7,22.	Jedan uzorak Kolmogorov-Smirnov Test	0,000	Odbaciti Ho.
22	Raspodela QpQs je normalna uz sred. vred. 1,047 i standardnu devijaciju 0,74.	Jedan uzorak Kolmogorov-Smirnov Test	0,000	Odbaciti Ho.
Asimptotske razlike su prikazane. Nivo značajnosti je 0,05.				

Tabela 41 pokazuje statistički metod kojim su analizirani potaci kontrolne grupe 1.

Vidi se da su parametri (dobijeni ehokardiografskim merenjima) desne komore slični podacima iz ispitivane grupe, što čini ove dve grupe uporedive po vektorskim petljama (anuliranjem nastalih proširenja dijametara šupljine i funkcije desne komore).

Vidi se, takođe, da je grupa šarolika kada se radi o ostalim parametrima posmatranja, što je takođe čini uporedivom sa ispitivanom grupom ARVC/D koja pokazuje različite karakteristike i zastupljenosti parametara posmatranja kod svakog pojedinačnog pacijenta sa ARVC/D.

Kontrolnu grupu 2 činili su zdravi sportisti (fudbaleri).

Tabela 42**Učestalost aritmija fudbaleri**

	Učestalost	Procenat	Pravi %	Kumulativni procenat
Obeležje	Ima	10	14,3	14,3
	Nema	60	85,7	85,7
	Ukupno	70	100,0	100,0

Tabela 43**Učestalost naprasne smrti (ISS) fudbaleri**

	Učestalost	Procenat	Pravi %	Kumulativni procenat
Obeležje	Ima	3	4,3	4,3
	Nema	67	95,7	95,7
	Ukupno	70	100,0	100,0

Tabela 44**Učestalost trikuspidne regurgitacije fudbaleri**

	Učestalost	Procenat	Pravi %	Kumulativni procenat
Obeležje	0,00	64	91,4	91,4
	0,50	3	4,3	95,7
	1,00	2	2,9	98,6
	2,00	1	1,4	100,0
	Ukupno	70	100,0	100,0

Tabela 45**Učestalost pulmonalne regurgitacije fudbaleri**

	Učestalost	Procenat	Pravi %	Kumulativni procenat
Obeležje	0,00	65	92,9	92,9
	0,50	2	2,9	95,7
	1,00	3	4,3	100,0
	Ukupno	70	100,0	100,0

Tabela 46**Prisustvo epsilon talasa fudbaleri**

	Učestalost	Procenat	Pravi %	Kumulativni procenat
Ima	3	4,3	4,3	4,3
Obeležje Nema	67	95,7	95,7	100,0
Ukupno	70	100,0	100,0	

Tabela 47**Prisustvo invertovanog T talasa fudbaleri**

	Učestalost	Procenat	Pravi %	Kumulativni procenat
Ima	3	4,3	4,3	4,3
Obeležje Nema	67	95,7	95,7	100,0
Ukupno	70	100,0	100,0	

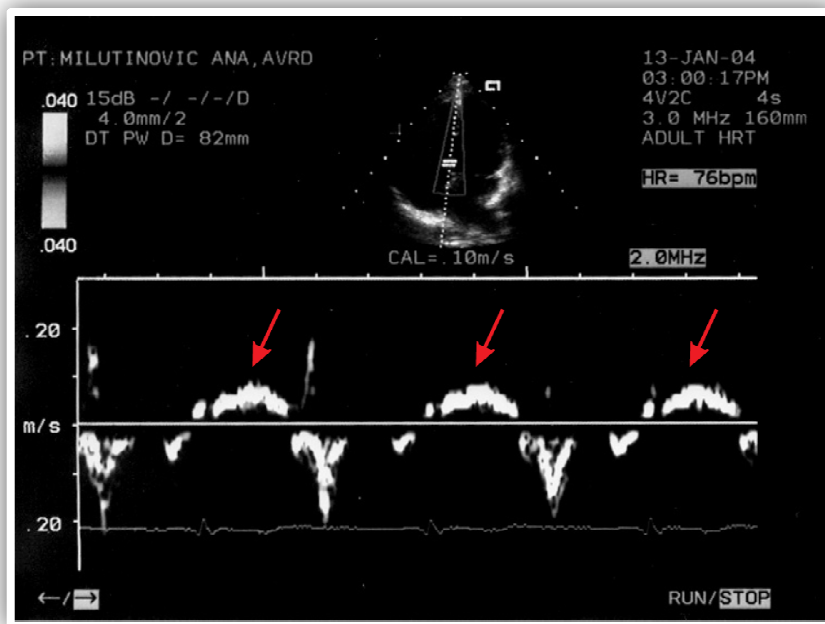
Tabela 48**Prisustvo kasnih komorskih potencijala fudbaleri**

	Učestalost	Procenat	Pravi %	Kumulativni procenat
Ima	5	7,1	7,1	7,1
Obeležje Nema	65	92,9	92,9	100,0
Ukupno	70	100,0	100,0	

Tabela 49**Incidenca oblika vektora fudbaleri**

	Učestalost	Procenat	Pravi %	Kumulativni procenat
Stepen 0	66	94,3	94,3	94,3
Stepen 1	1	1,4	1,4	95,7
Obeležje Stepen 2	1	1,4	1,4	97,1
Stepen 3	2	2,9	2,9	100,0
Ukupno	70	100,0	100,0	

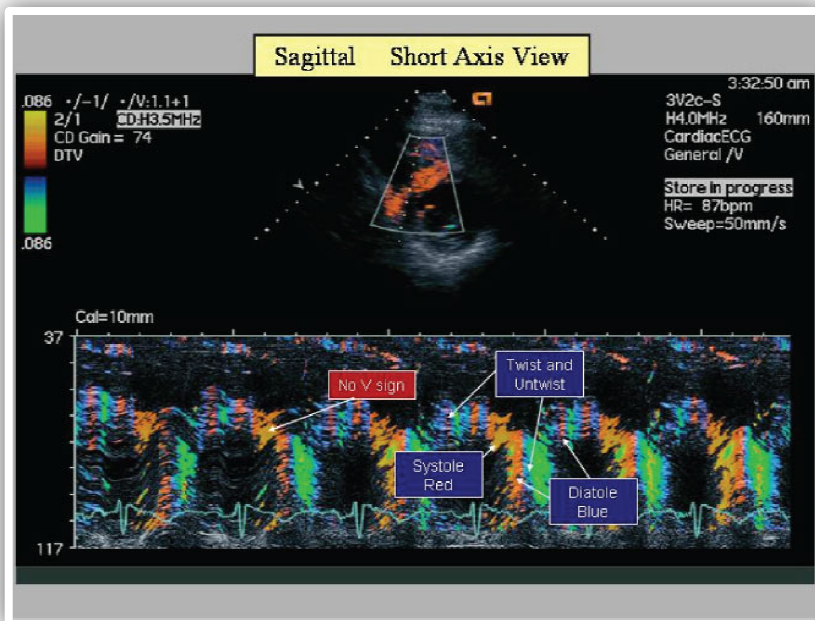
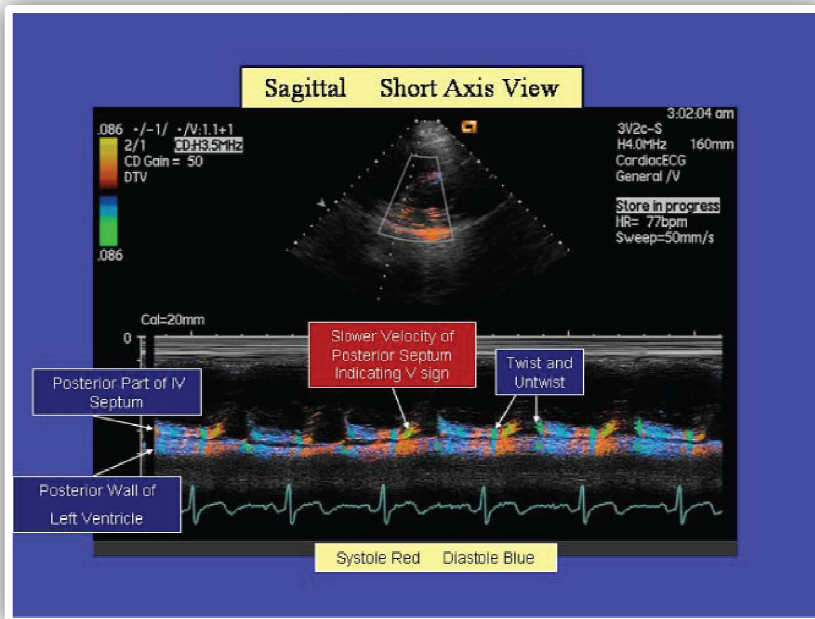
Kontrolna grupa 2 je uzeta za poređenje zbog velikog fizičkog napora kojem su izloženi fudbaleri. Interesantno je da je i među njima nađen određeni stepen aritmija skoro 14%, po 4% pozitivan T talas ili prisustvo epsilon talasa, nešto veći procenat pozitivnih kasnih potencijala oko 7%.



Slika 6: "V" znak obeležen vrhom strelice predstavlja aplatiran twist-untwist talas

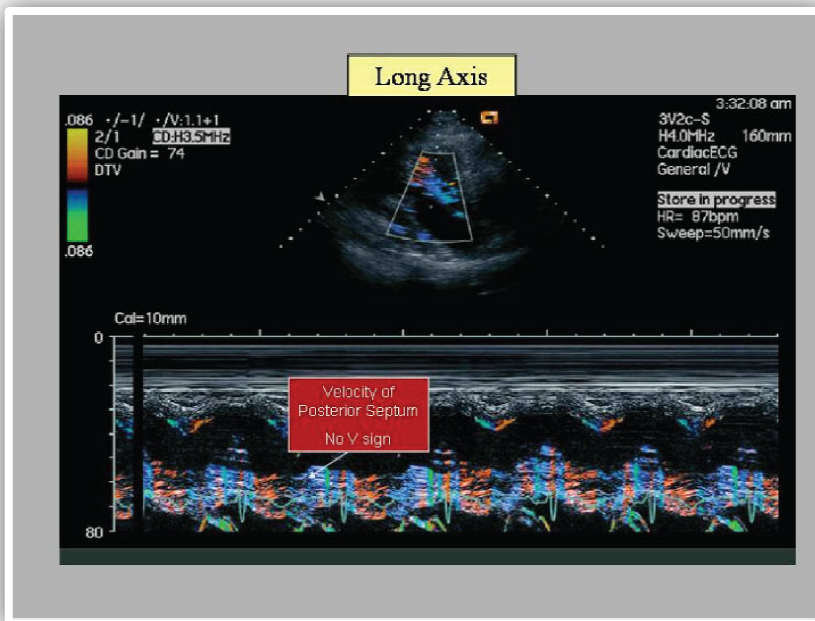
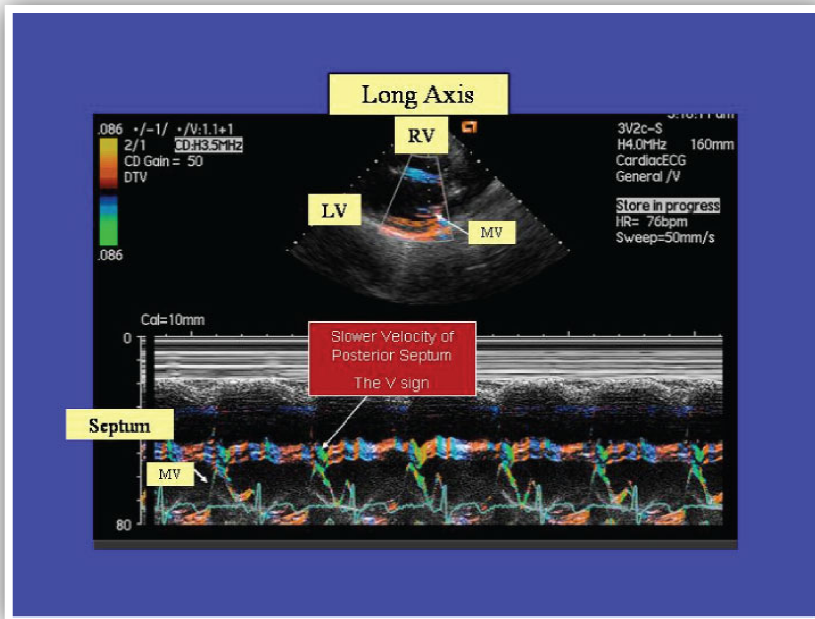


Slika 7: Normalan twist-untwist talas na tkivnom dopleru poklapa se sa QRS kompleksom



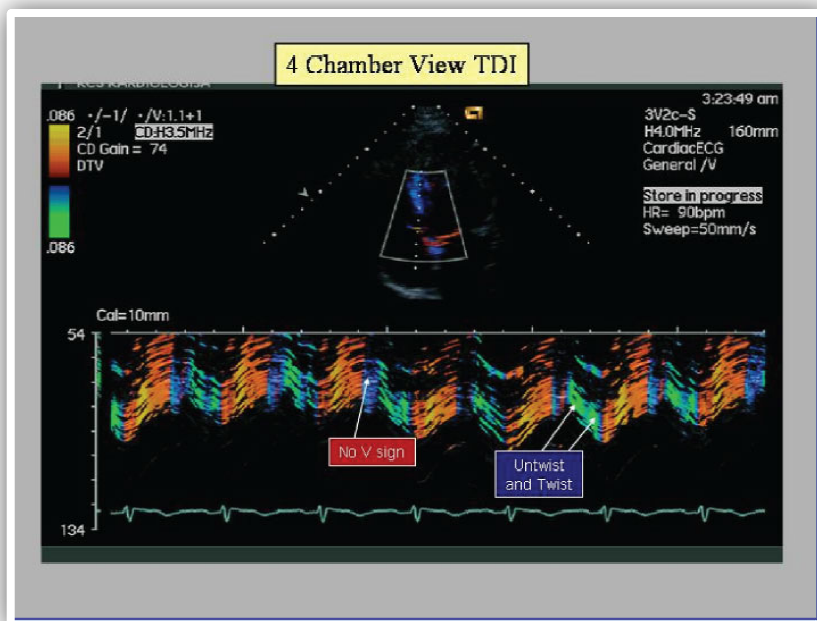
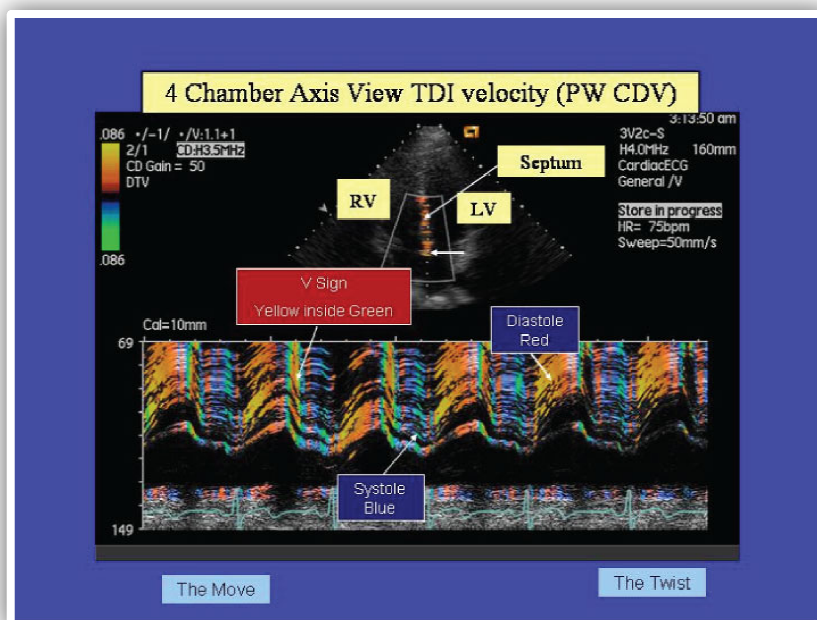
Slika 8a i 8b: "V" znak u kolor M mod tehnici obeležen žuto-zelenom bojom, odnosno odsustvo ovog znaka kod zdrave osobe u sagitalnom preseku srca u nivou mitralne valvule

Slike 6 i 7 pokazuju rano mesto primarne apoptoze u desnom srcu vezano za T tačku. Izvedena ehokardiografska metoda je tkivni dopler 2D tehnika. Postojanje ovog regiona je potvrđeno kod svih ARVC/D pacijenata i u kasnijim fazama bolesti.



Slika 9a i 9b: “V” znak u kolor M mod tehnici obeležen žuto-zelenom bojom, odnosno odsustvo ovog znaka kod zdrave osobe u longitudinalnom preseku srca

Da bi neki znak bio verodostojan na ehokardiografskom zapisu on mora biti registrovan iz tri različita preseka srca, što je u ovom radu i pokazano.



Slika 10a i 10b: "V" znak u kolor M mod tehnici obeležen žuto-zelenom bojom, odnosno odsustvo ovog znaka kod zdrave osobe u četvorošupljinskom uzdužnom preseku

Slike 8,9 i 10 (pod a i pod b) pokazuju potvrđeno prisustvo ranog apoptotičnog regiona (pod a) tkz. "T" tačku (iz 3 različita preseka srca) u poređenju sa normalnom osobom (pod b) kod koje postoji odsustvo "V" znaka. Izvedena ehokardiografska metoda je tkivni dopler kolor M mod tehnika.

Tabela 50

Učestalost kasnih komorskih potencijala po grupama ARVC/D, p value>0,05

	A: SAECG +	B: SAECG -	Ukupno
Podgrupa 1	13	8	21
Podgrupa 2	25	5	30
Podgrupa 3	13	6	19
Ukupan br N	51	19	70

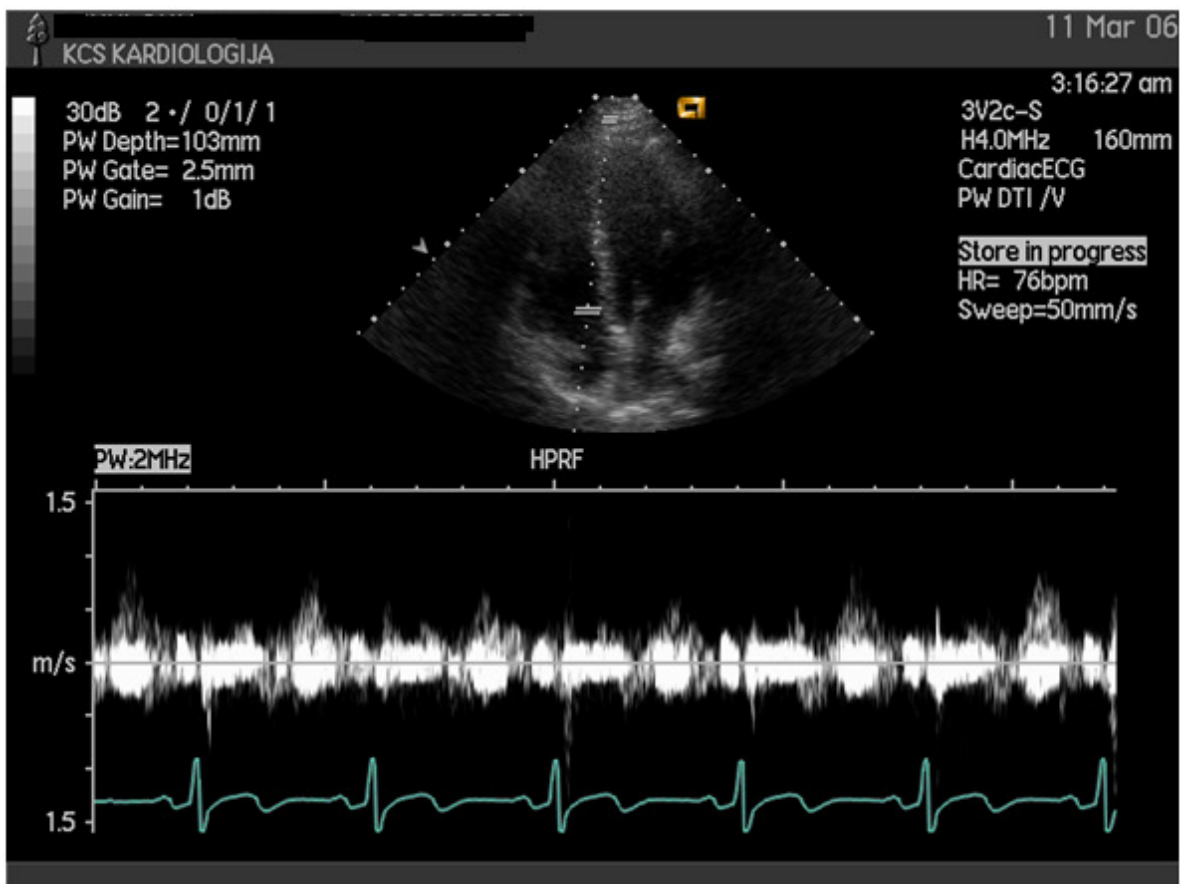
SAECG: kasni komorski potencijali

Tabela 27 pokazuje zastupljenost SAECG u populaciji ispitivanih pacijenata sa ARVC/D 73%. Iz tabele 50 se vidi distribucija pozitivnih kasnih potencijala po podgrupama. Nije nađena statistički značajna razlika između podgupa ARVC/D kada je reč o ovoj dijagnostičkoj metodi. Sezitivnost ove dijagnostičke metode iznosi 72,85% a specifičnost 98,33% u komparaciji sa kontrolnom grupom ASD (Tabela 51).

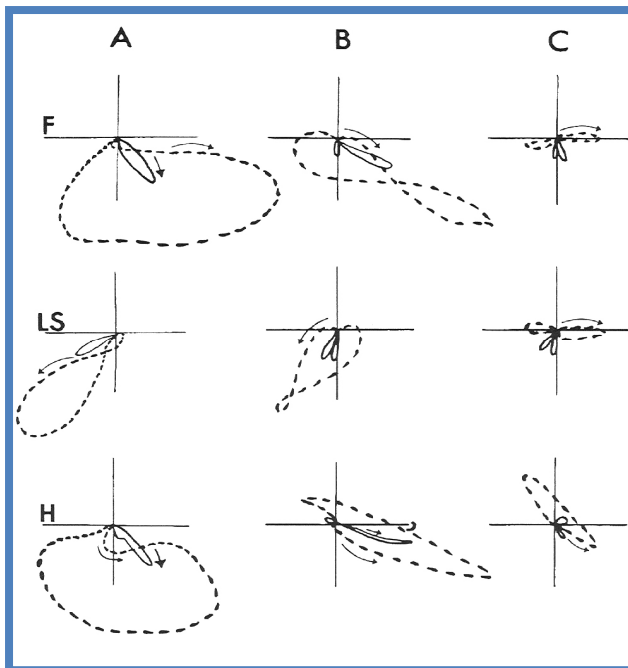
Tabela 51

	Zlatni standard korisnosti dijagnostičkih metoda		
	Bolest	Odsustvo bolesti	Ukupno
SAECG +	51	7	58
SAECG -	19	59	78
Ukupno	70	60	130

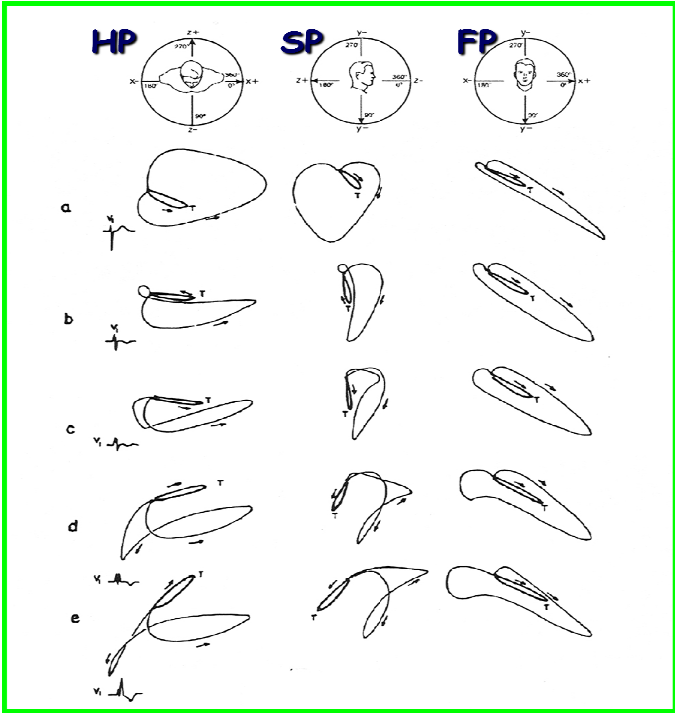
LR (verovatnoća za pozitivan rezultat) 43,62%



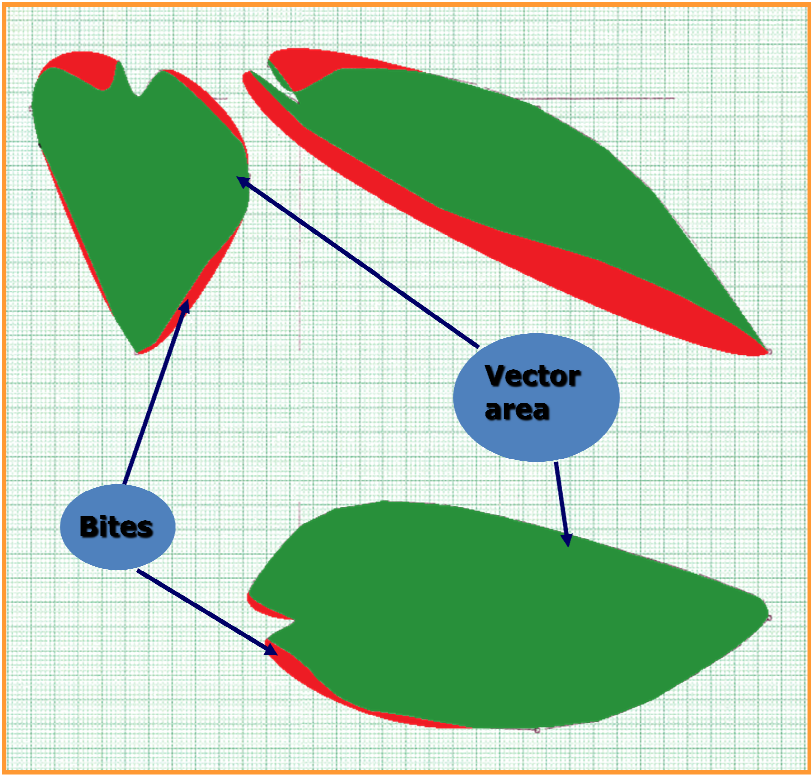
Slika 11: Kretanje septalnog kuspisa trikuspidne valvule sa iregularnim talasom E/A u ritmičnim ciklusima usled diskinetične kretnje T tačke kao oslonca



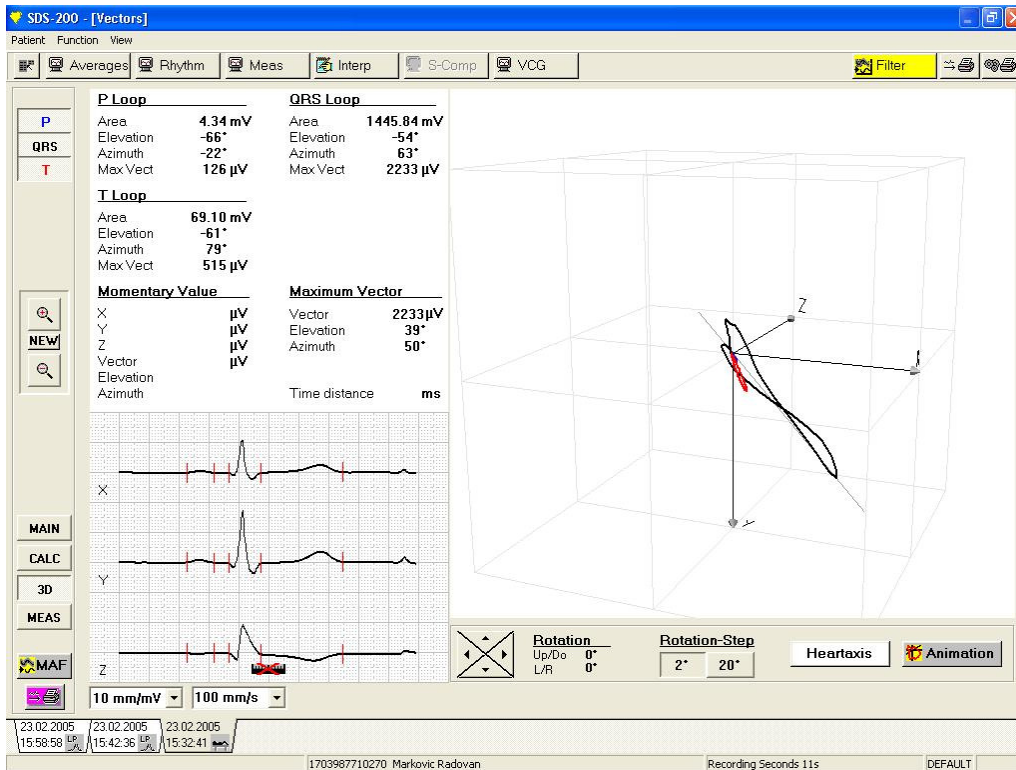
Slika 12: Shematski prikaz vektorske petlje A, B volumen opterećenje DK, C kod ARVC/D



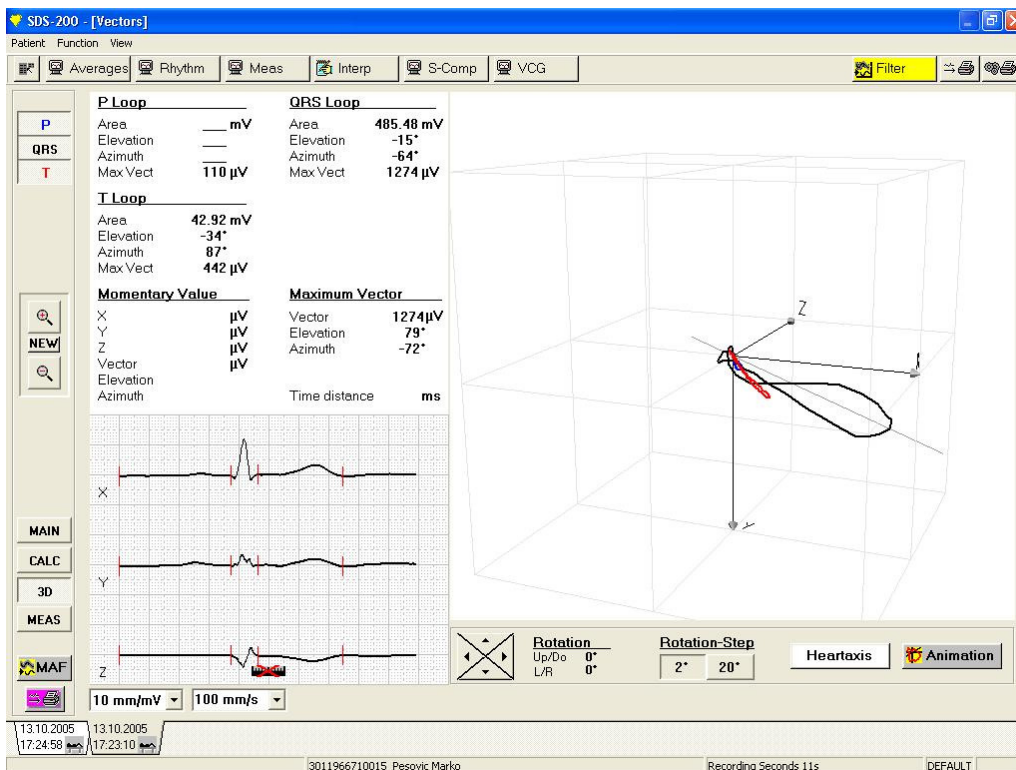
Slika 13: Shematski prikaz vektorske petlje kod različitog stepena bloka desne grane



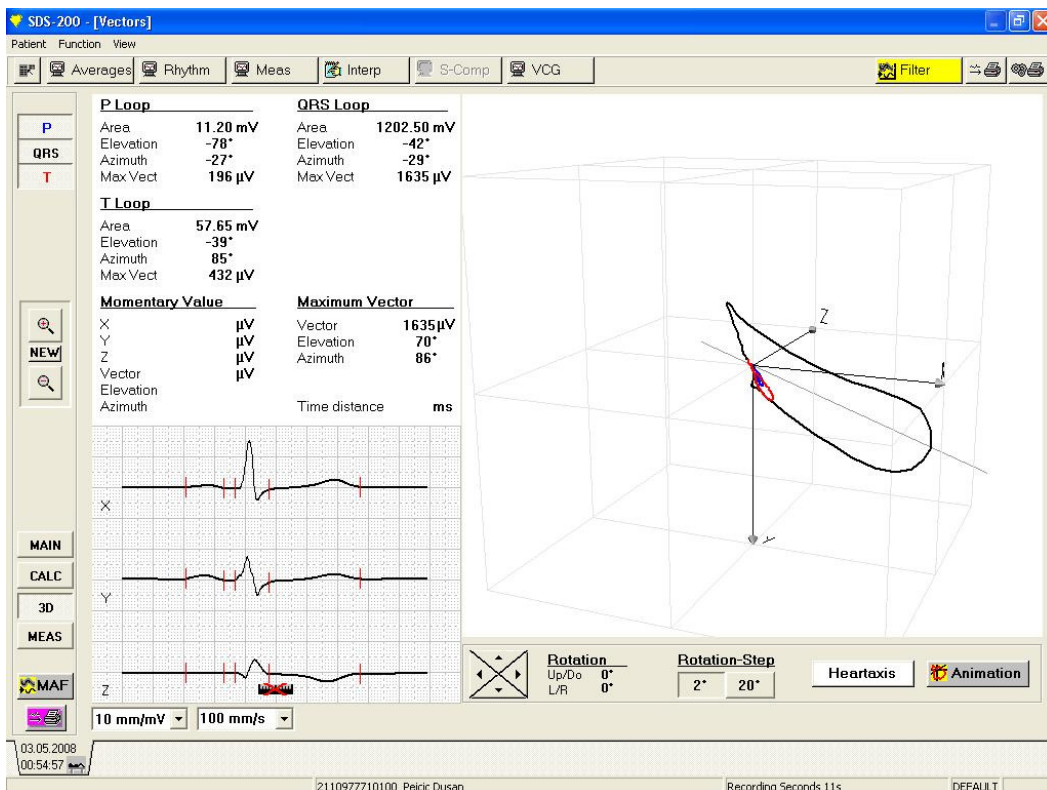
Slika 14: Obojen real time vektorkardiogram sa prikazom ogrizaka koji su posledica displazije kod pacijenta sa ARVC/D



Slika 15: ASD typ secundum



Slika 16: ASD typ cribrosum



Slika 17: ASD tip primum

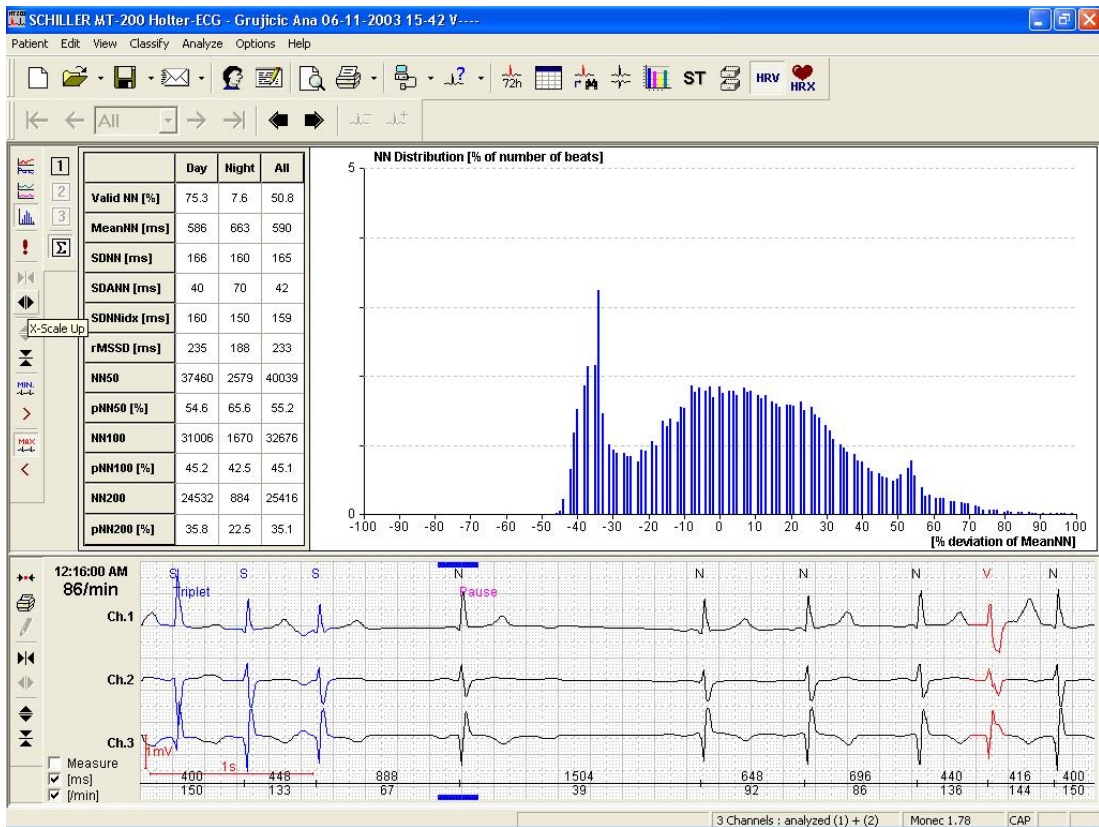
U kontrolnoj grupi ASD, bez obzira na volumen opterećenje desne komore ili vrstu tip ASD-a, nije primećen karakterističan nedostatak u vektorskoj petlji (slike 15,16 i 17), koji bi odgovarao mikro ožiljku u nivou "T" tačke.

Sa druge strane, različiti stepen bloka desne grane menja oblik petlje (slika 13), ali na drugačiji način, čime se takođe ne uočava mikroožiljak karakterističan za region "T" tačke.

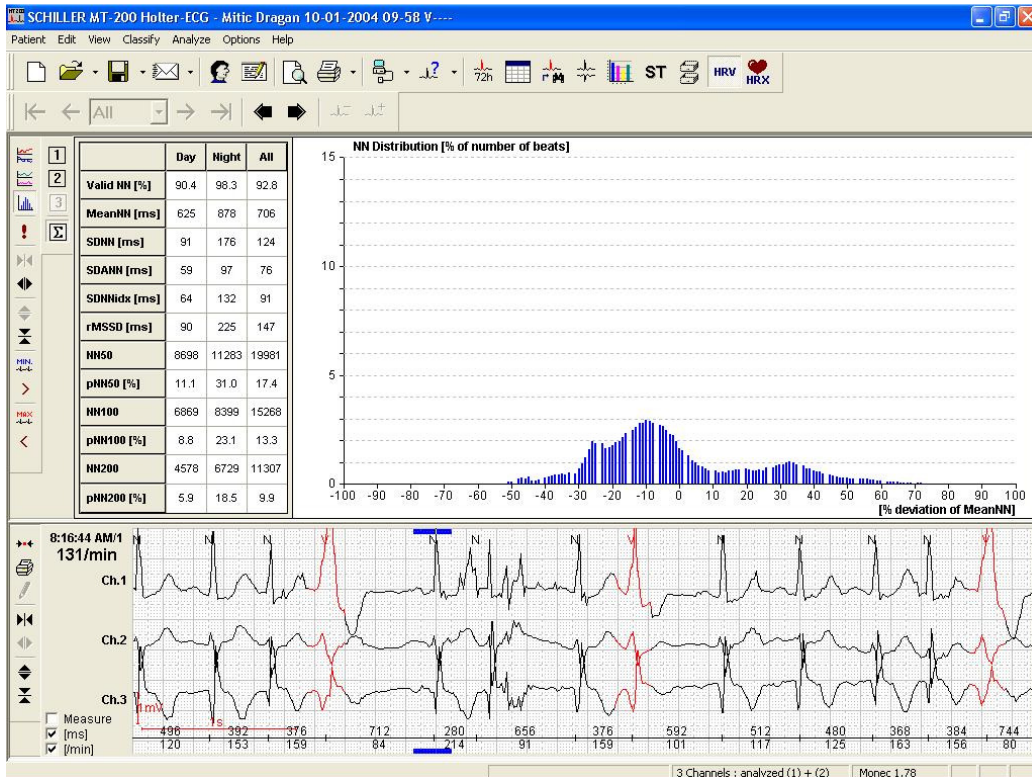
Progresija ARVC/D bolesti dovodi do sve većeg broja mikroožiljaka koji u zbiru daju vektor kao na slici 12 C. Međutim u toj fazi, bolest se lako može prepoznati po drugim kliničkim parametrima koje je definisala Radna grupa 1994. (McKenna i saradnici) i 2010. (Marcus i saradnici).

Izvedene metode iz Holter EKG-a 24h kao što su: vremenska i spektralna analiza RR intervala, različiti grafički prikazi dobijenih analiza i njihova pojednostavljena šematska obrada dali su nove matematičke modele koji se lako mogu primeniti u kliničkoj praksi. Softverski paketi za obradu podataka u tom smislu mogu se naći besplatno na Internetu.

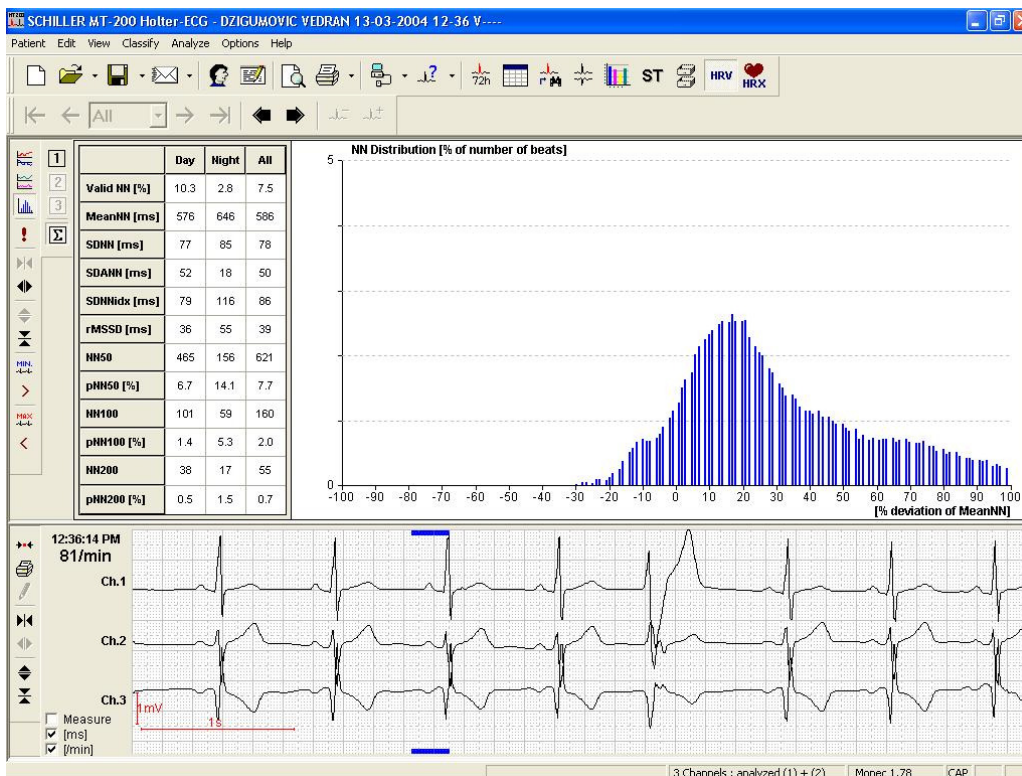
Jedan od takvih inovativnih pristupa je interpolacija učestalosti odstupanja od središnjih NN intervala za posmatrani period vremena (koji mora biti isti, da bi bio uporediv) u odnosu na zastupljenost broja srčanih otkucaja. Vidi se da postoji izrazita nehomogenost.



Slika 18: ARVC/D



Slika 19: ARVC/D

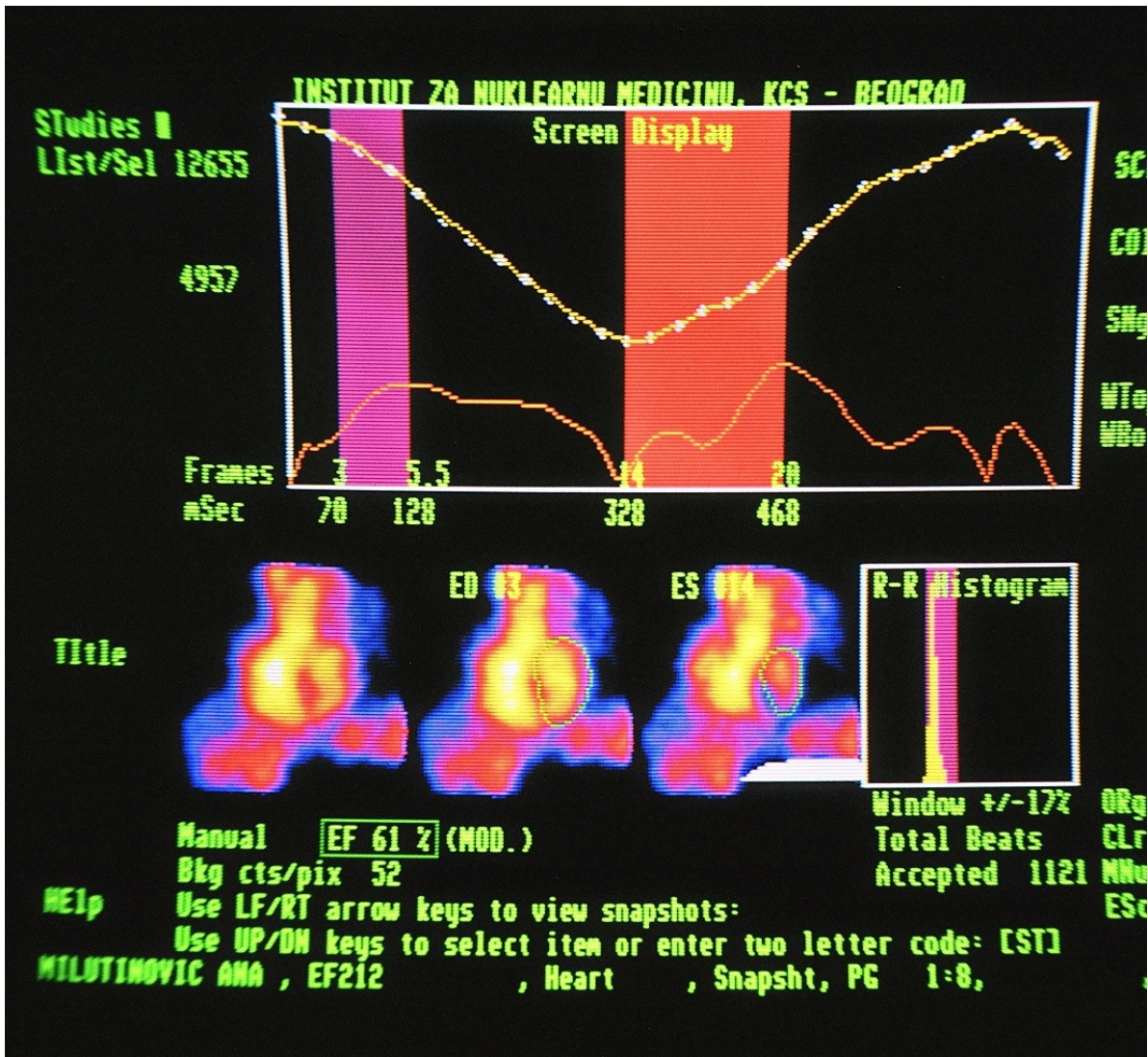


Slika 20: ARVC/D

Već je rečeno da autonomni nervni sistem kontroliše rad sinusnog čvora. Mnogobrojni uticaji pre svega ka kori velikog mozga i hipotalamusu (a preko parasimpatičkih i simpatičkih vlakana, i humoralnih faktora u krvi) deluju na rad sinusnog čvora. Ovde se pre svega misli na fizičku aktivnost, disanje, preload i položaj tela.

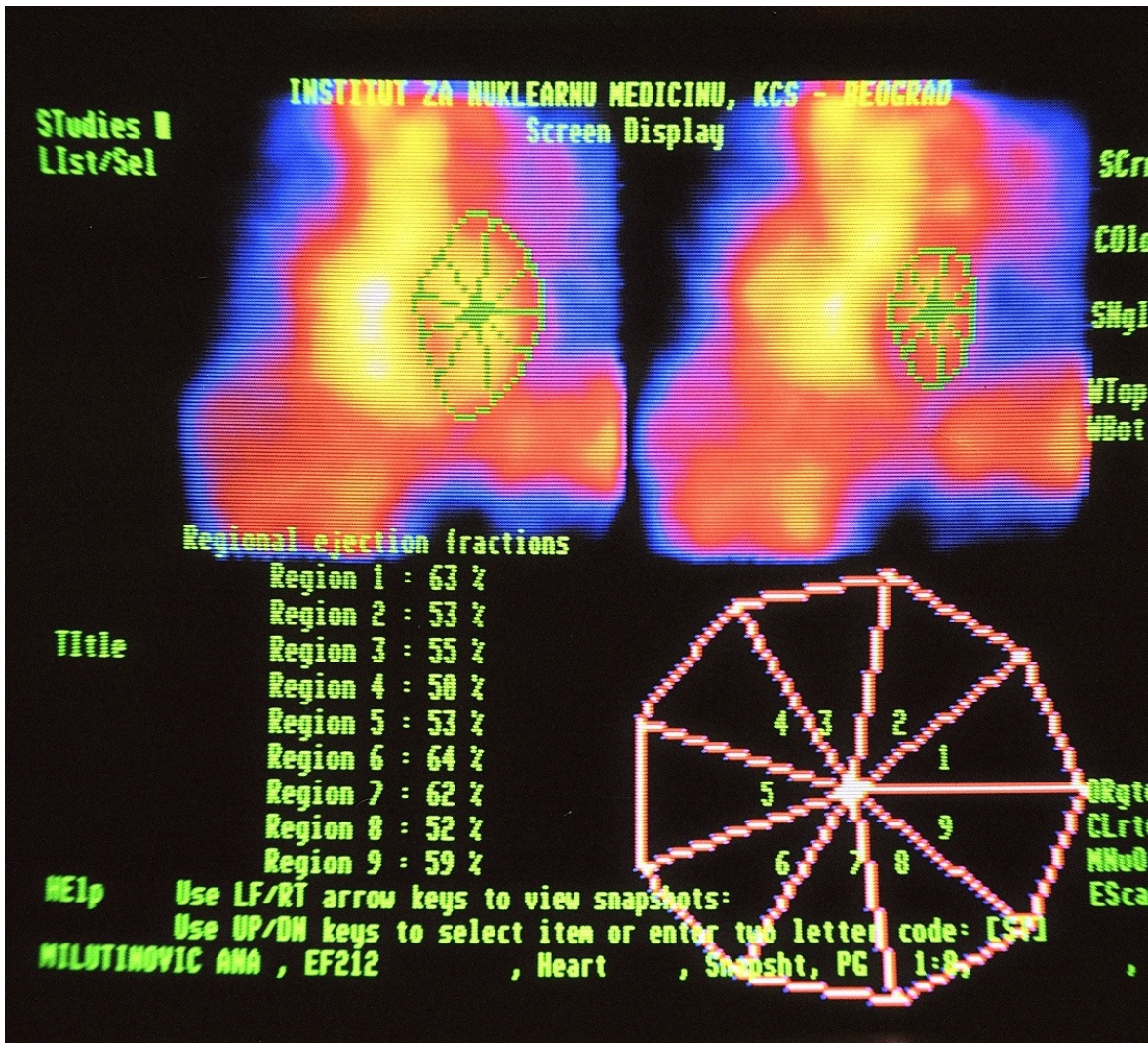
Sa druge strane udarni volumen, arterijski pritisak i aritmija (preko baroreceptora u srcu) dovode do korekcije input signala ka SA čvoru. Činjenica da u ARVC/D postoji disrupcija desmozomskih spojeva u neujednačenom smislu kroz središnji sloj mišića koji čini desnu komoru (predominantni, mada se nekada intramuralni apoptotični proces širi i na levu komoru) vrlo je verovatno da postoji poremećaj funkcije baroreceptora koji sada šalju vremenski i prostorno različite informacije.

Osnov za ovakvo razmišljanje potvrđen je i u najskorije objavljenom radu autora ove teze (grafikoni 18,19,20 i 21). Primenom metoda simbolične dinamike odnosno teorije haosa, kao čisto matematičkih modela analize ponašanja srčane frekvence bilo je moguće ustanoviti i potvrditi predhodno iznete postulate. Metode entropije i zabranjenog sleda su pokazale statistički nivo značajnosti u proceni opasnih poremećaja ritma u smislu procene rizika za ISS, što se pokazalo važnim za praksu.



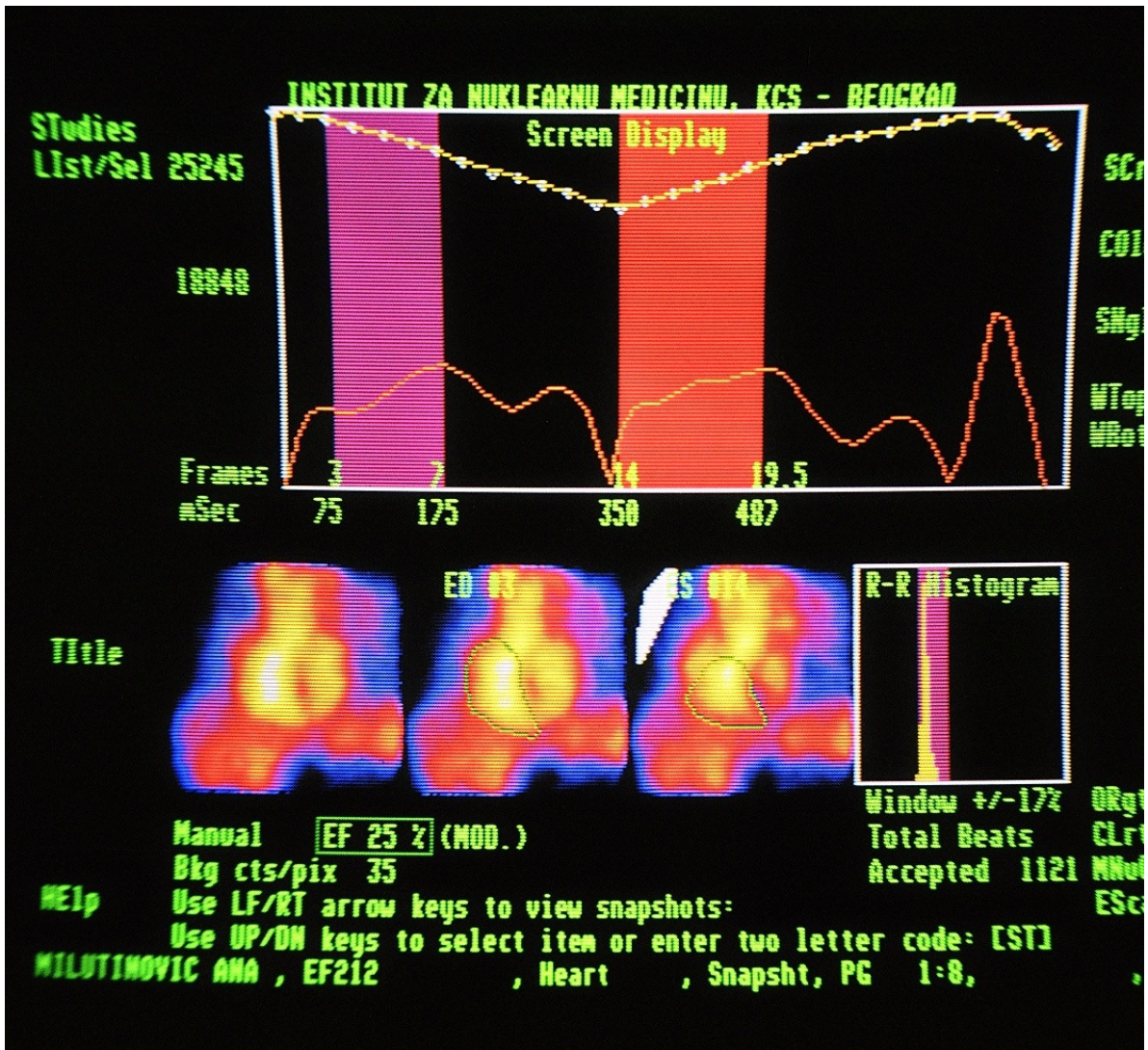
Slika 21: ARVC/D

Leva komora EF 61%



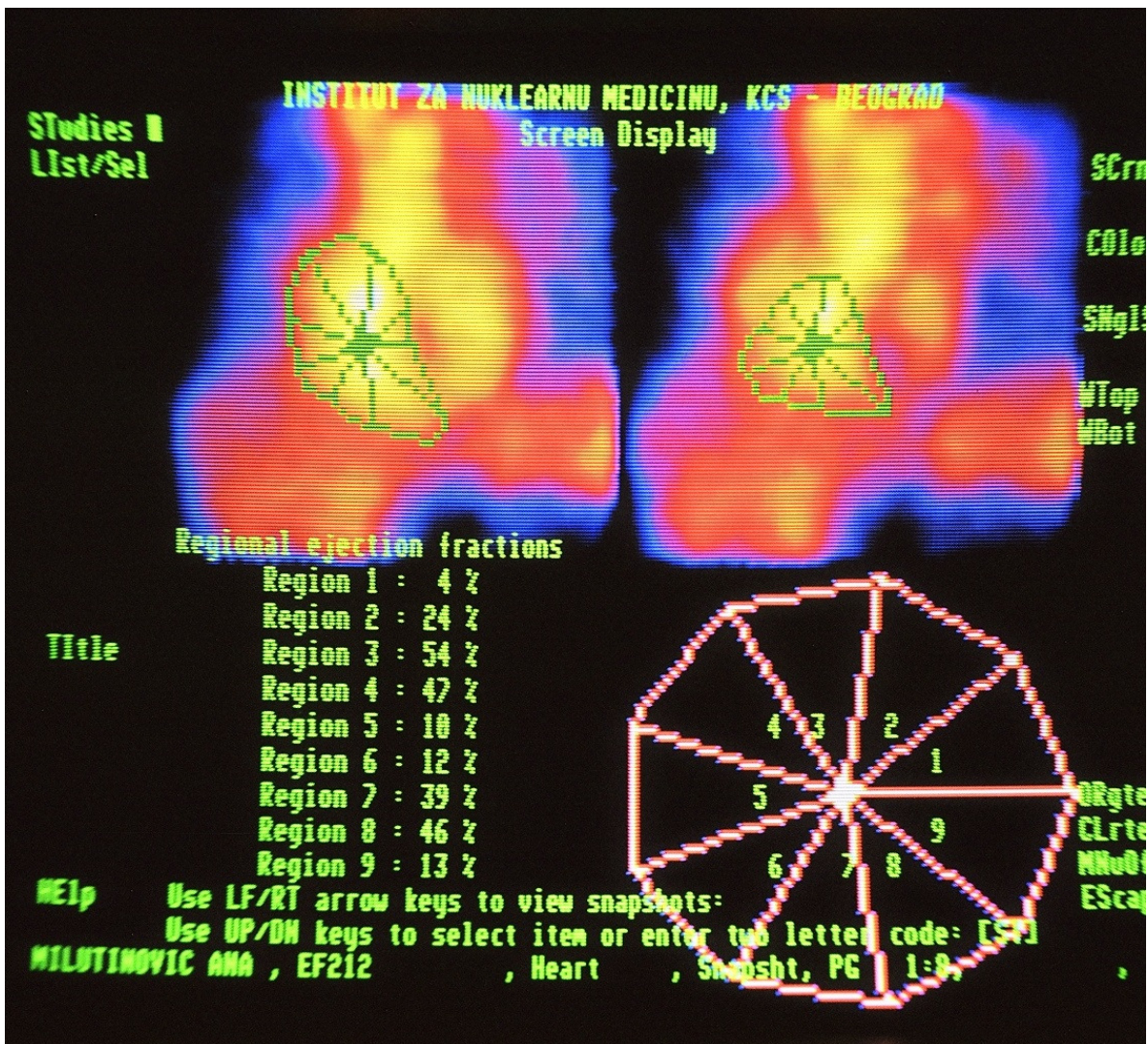
Slika 22: ARVC/D

Regionalne EF leve komore



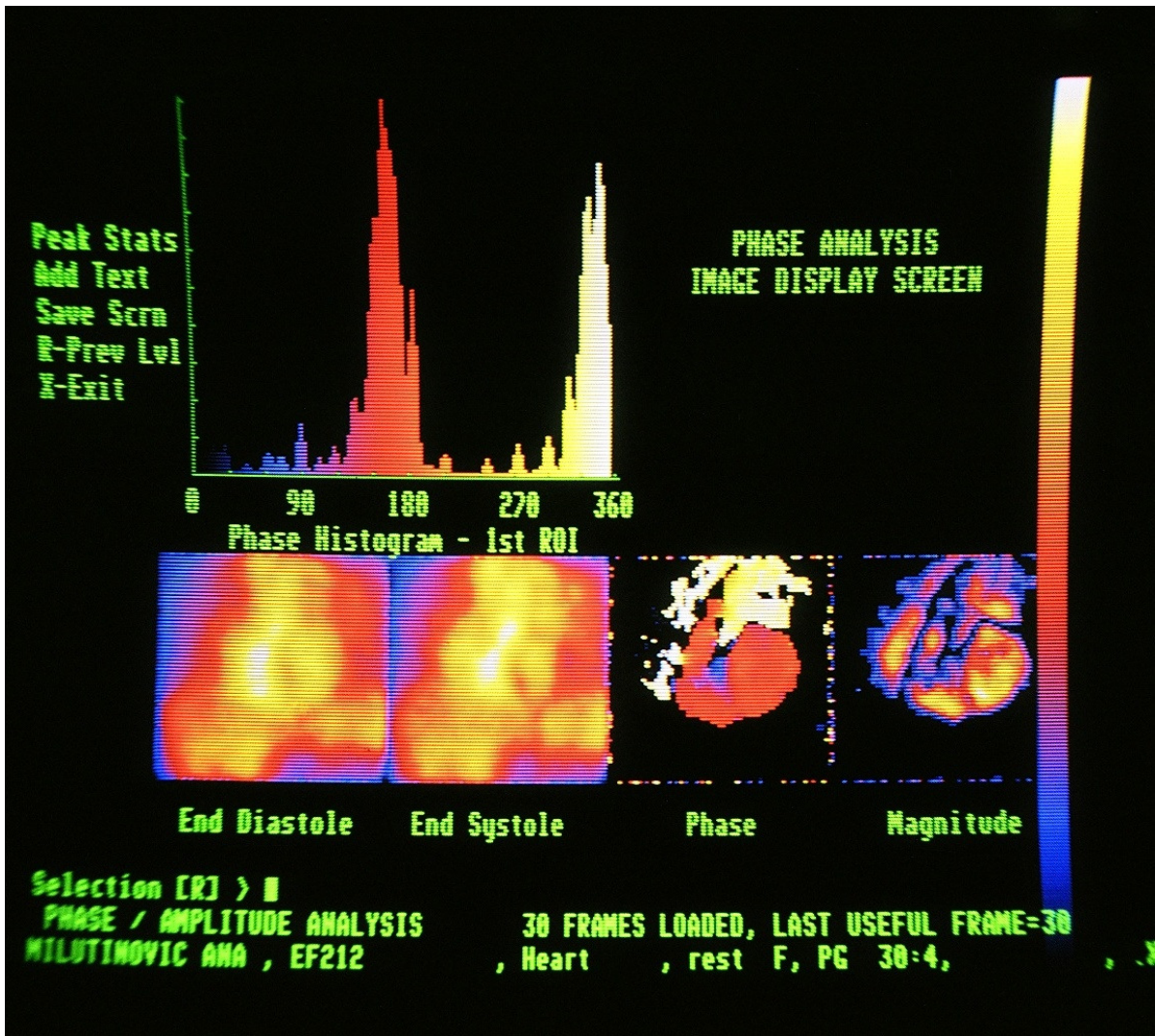
Slika 23: ARVC/D

Desna komora EF 25%



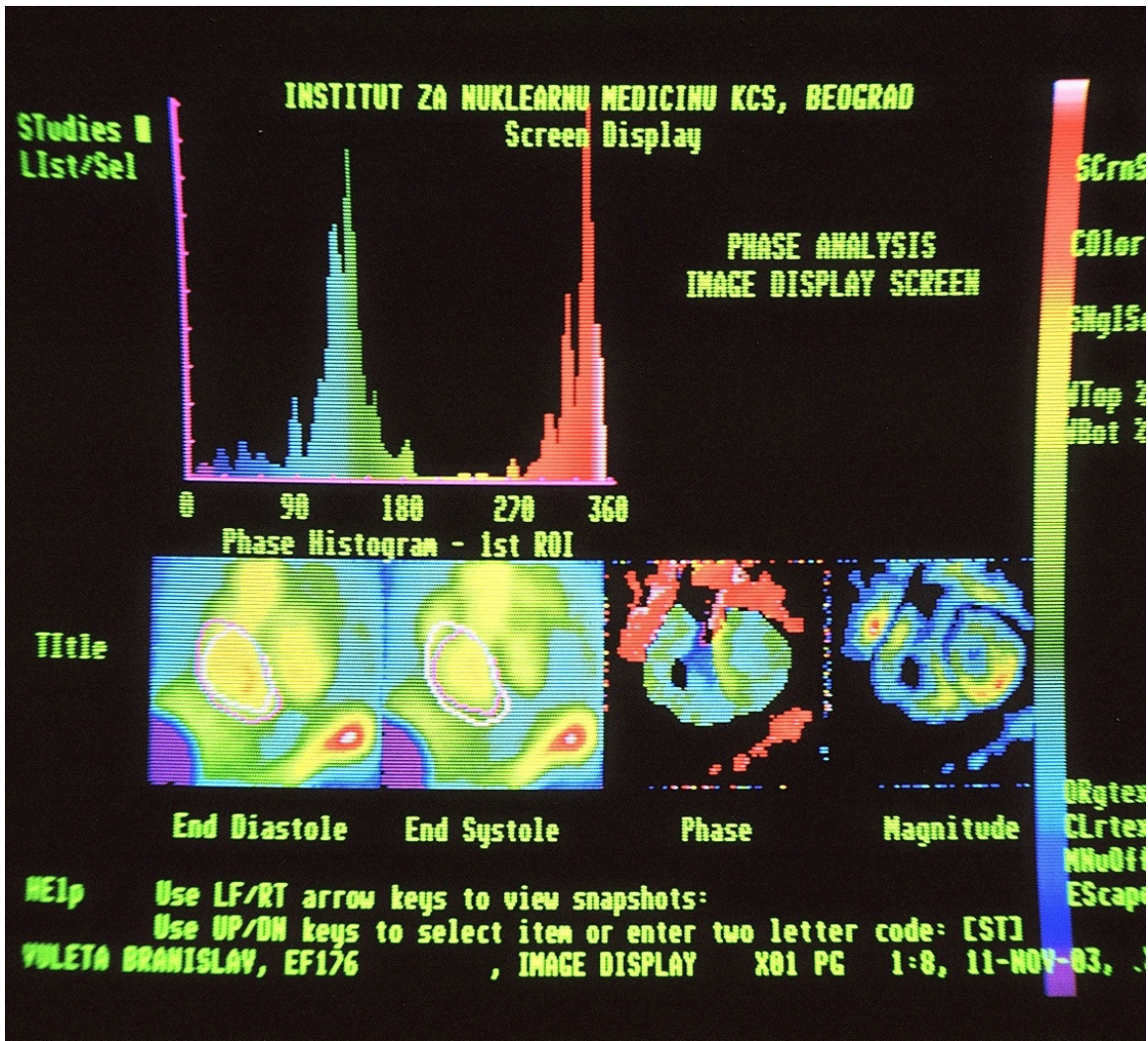
Slika 24: ARVC/D

Regionalne EF desne komore



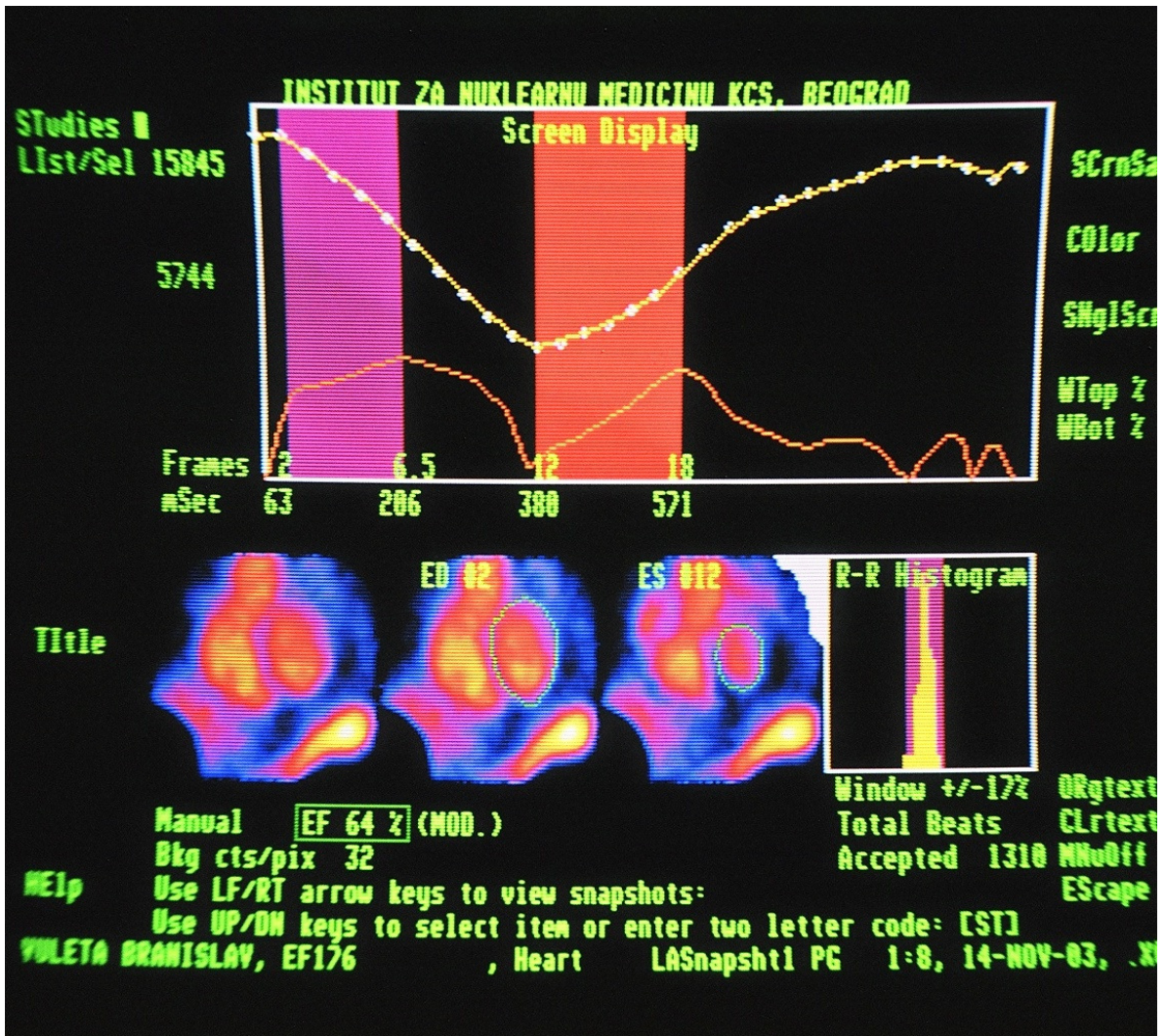
Slika 25: ARVC/D

Analiza faze end dijastola i end sistola



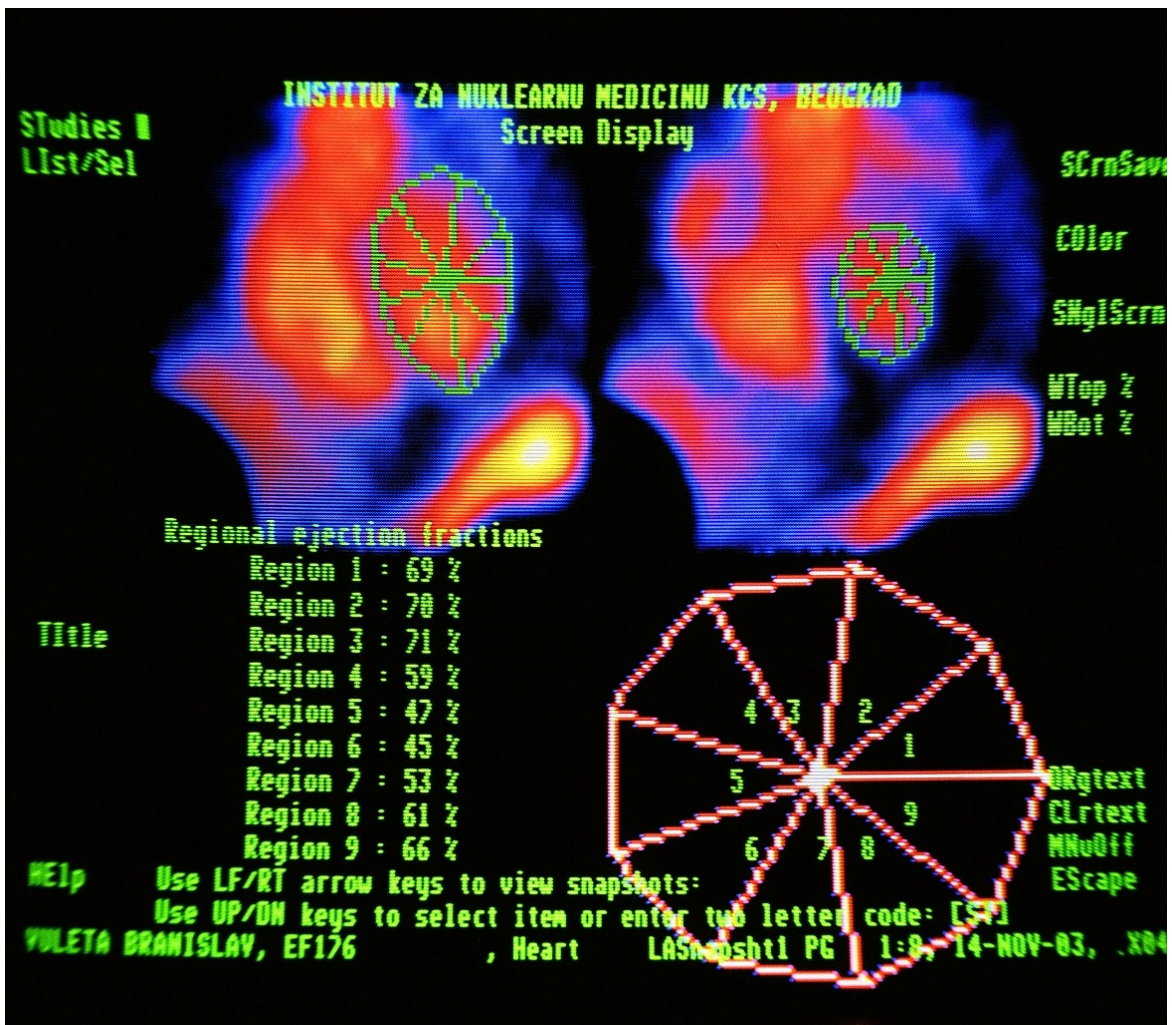
Slika 26: ARVC/D

Analiza faze end dijastola i end sistola



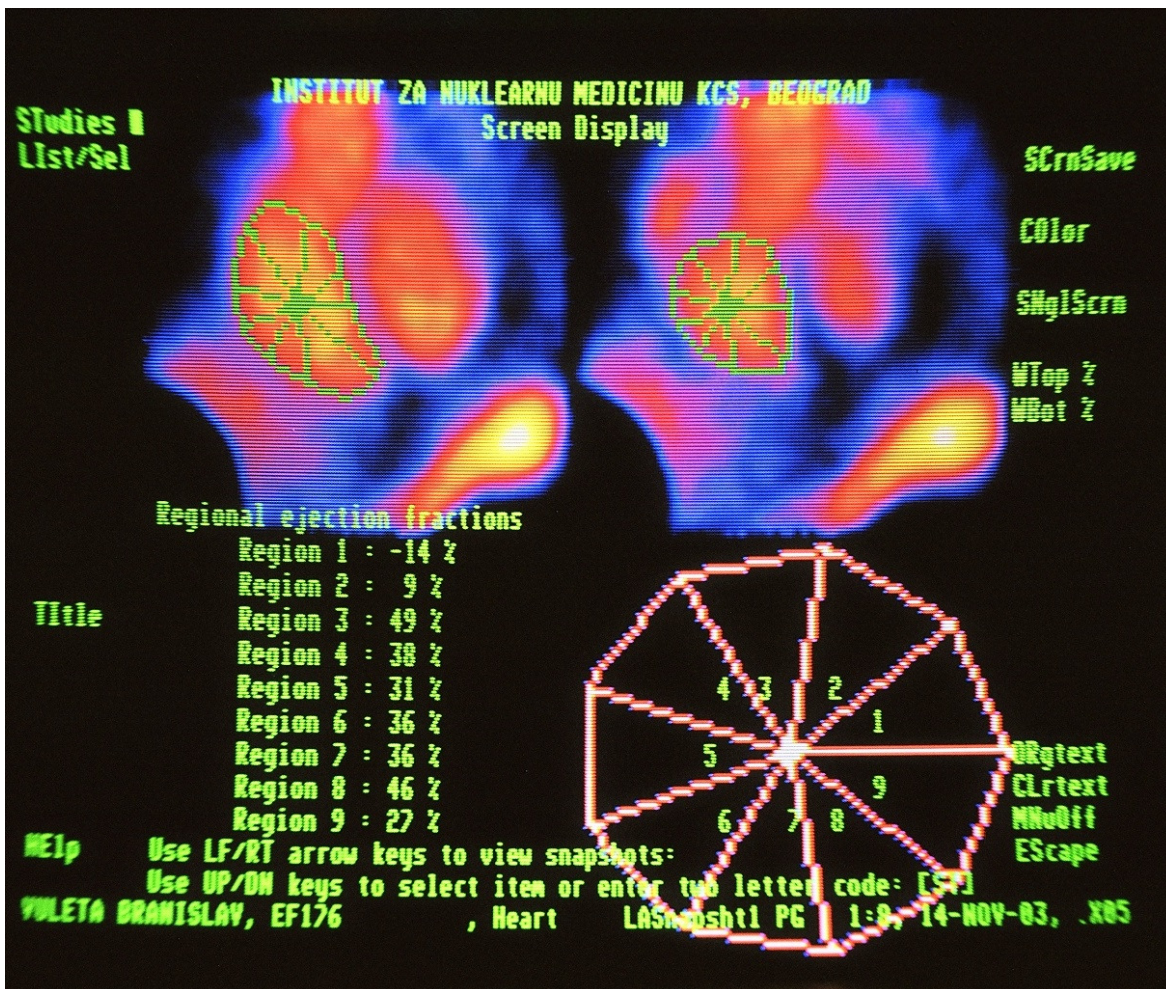
Slika 27: ARVC/D

Leva komora EF 64%



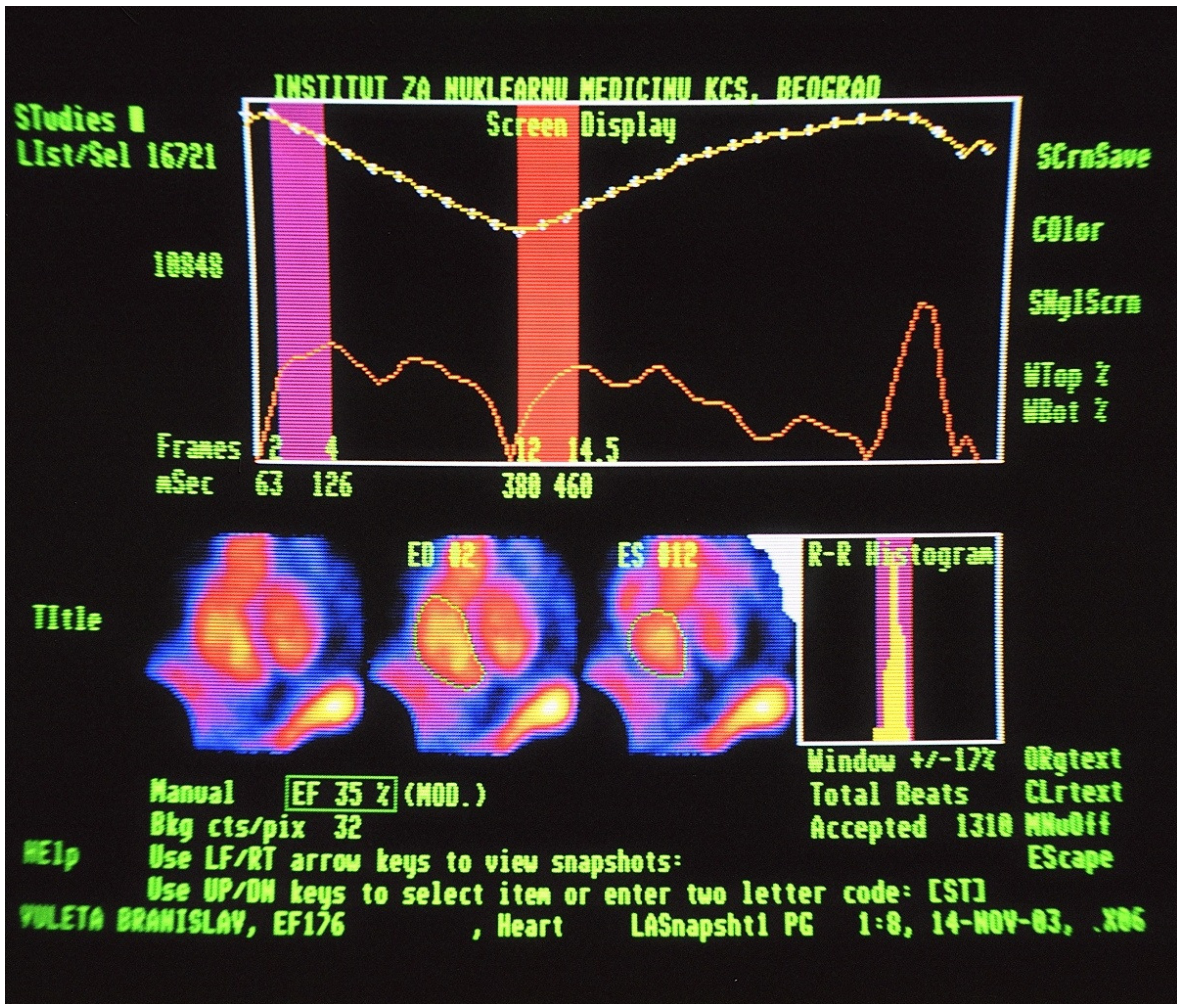
Slika 28: ARVC/D

Regionalne EF leve komore



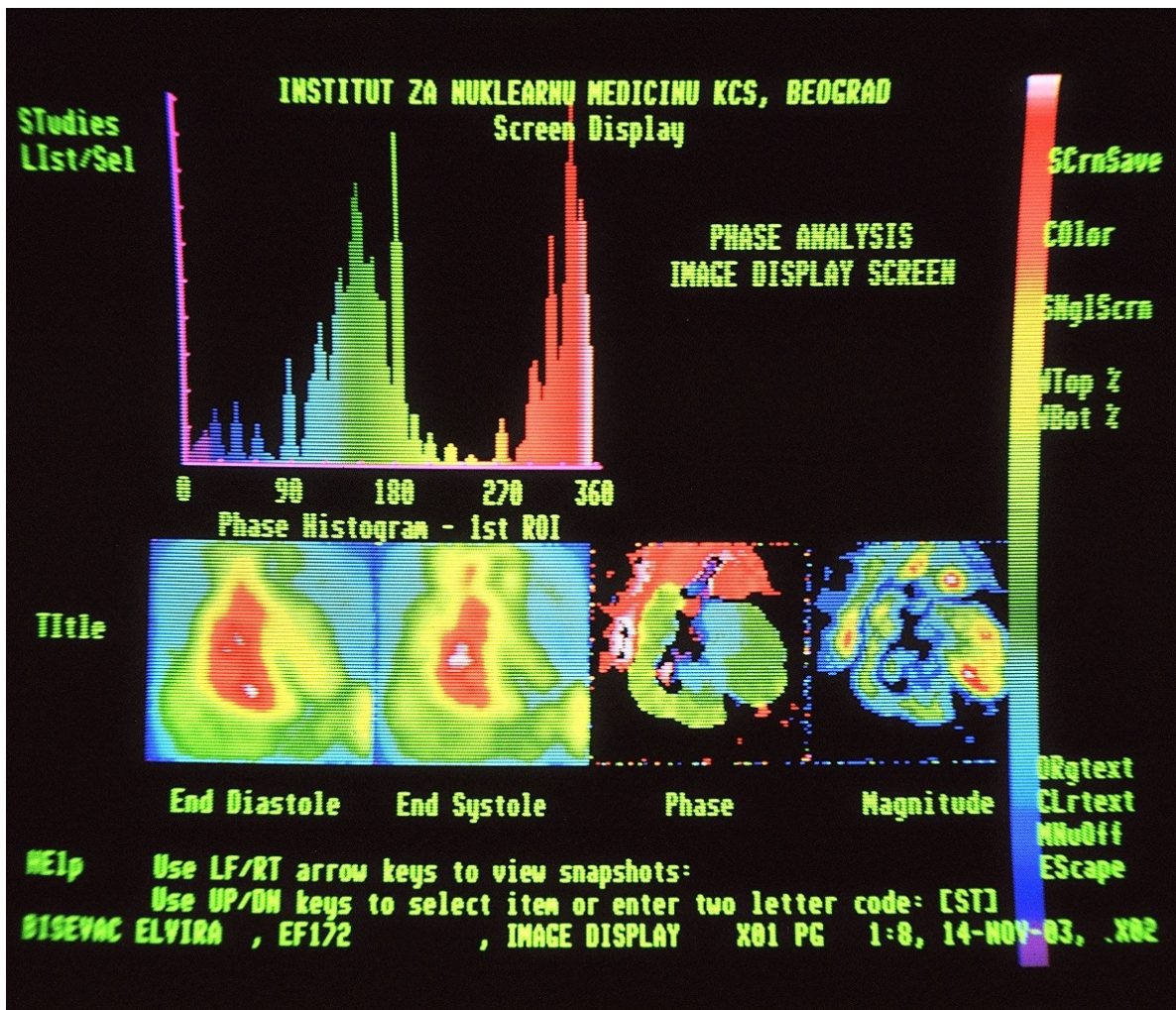
Slika 29: ARVC/D

Regionalne EF desne komore



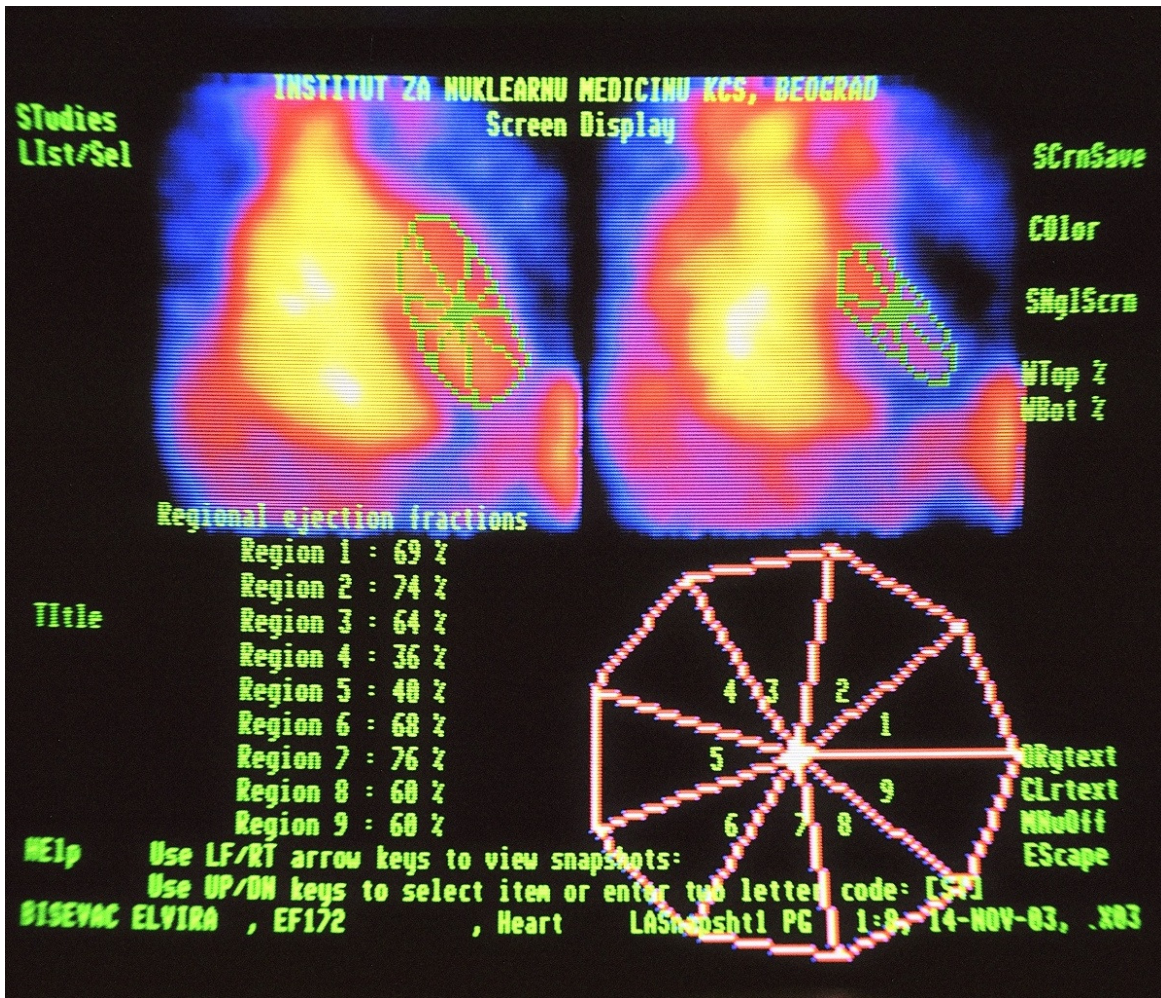
Slika 30: ARVC/D

Desna komora EF 35%



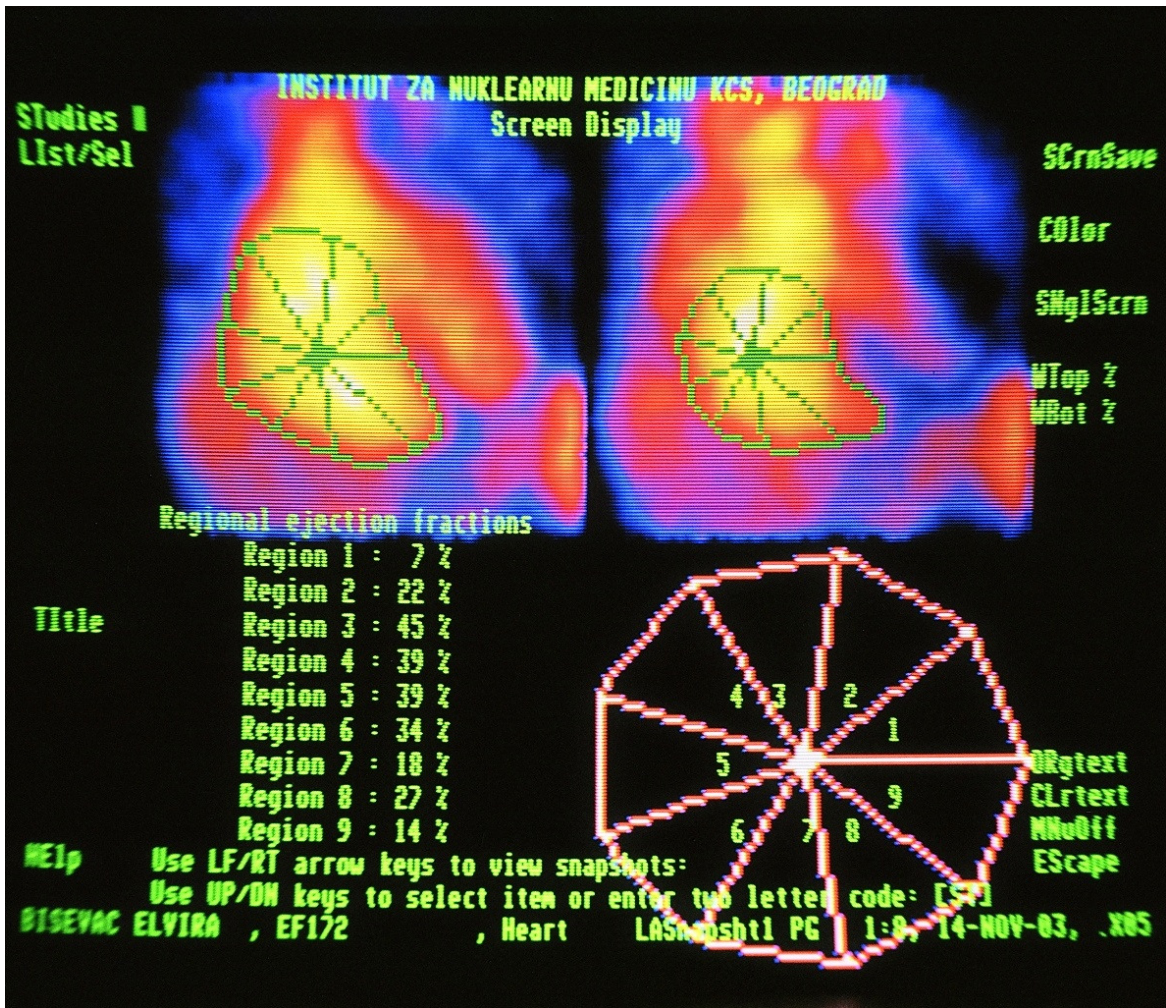
Slika 31: ARVC/D

Analiza faze end dijastola i end sistola



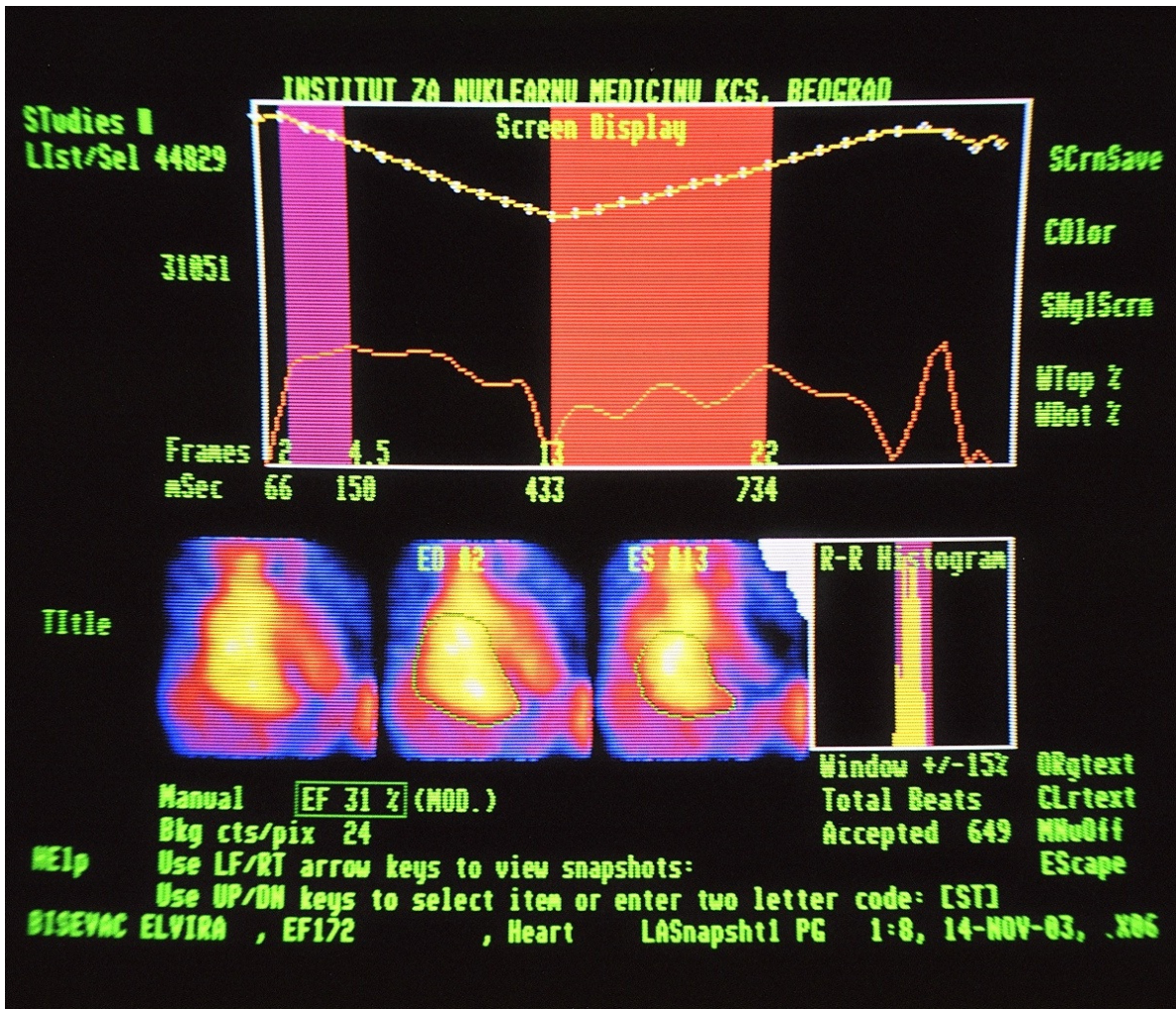
Slika 32: ARVC/D

Regionalne EF leve komore



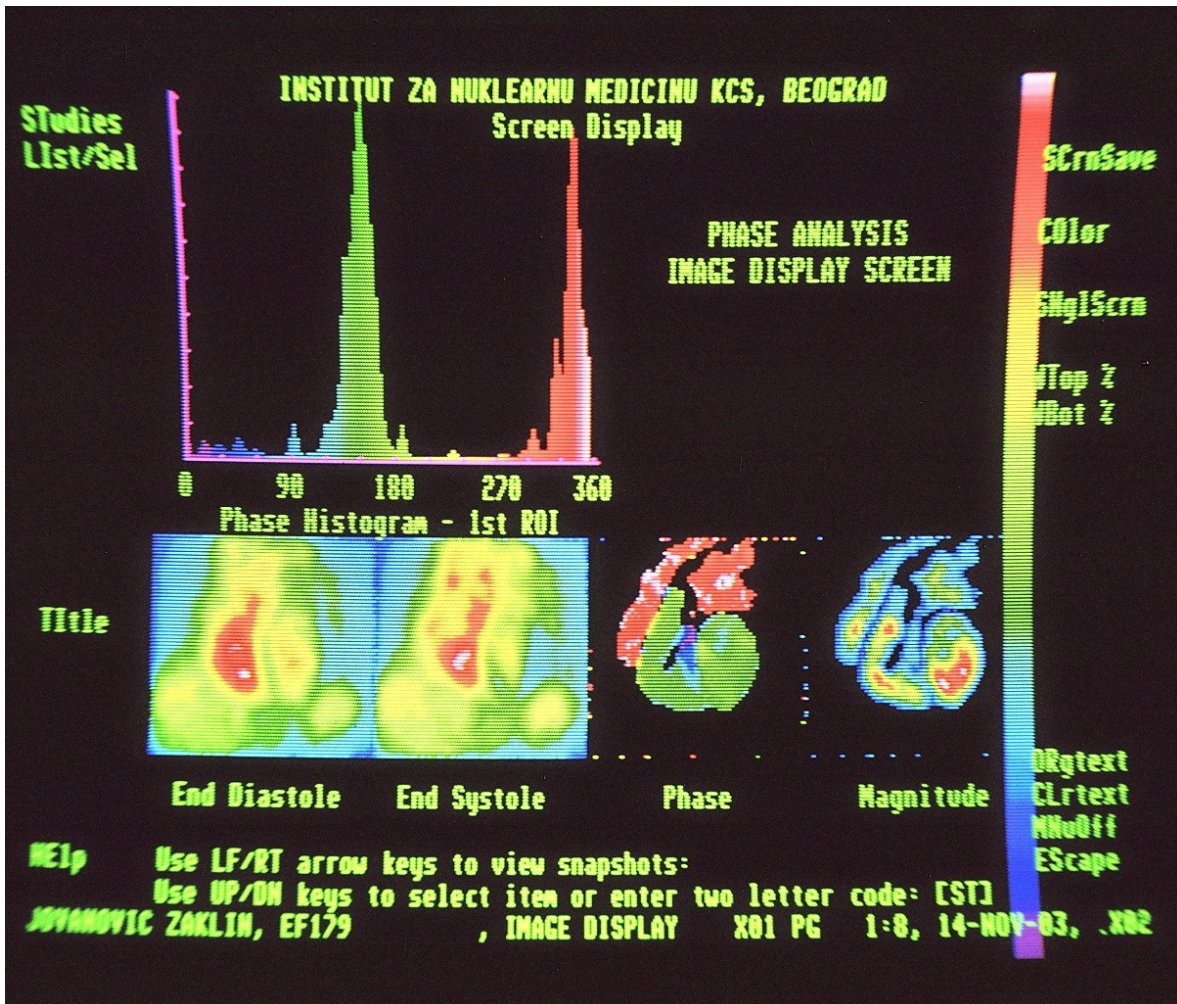
Slika 33: ARVC/D

Regionalne EF desne komore



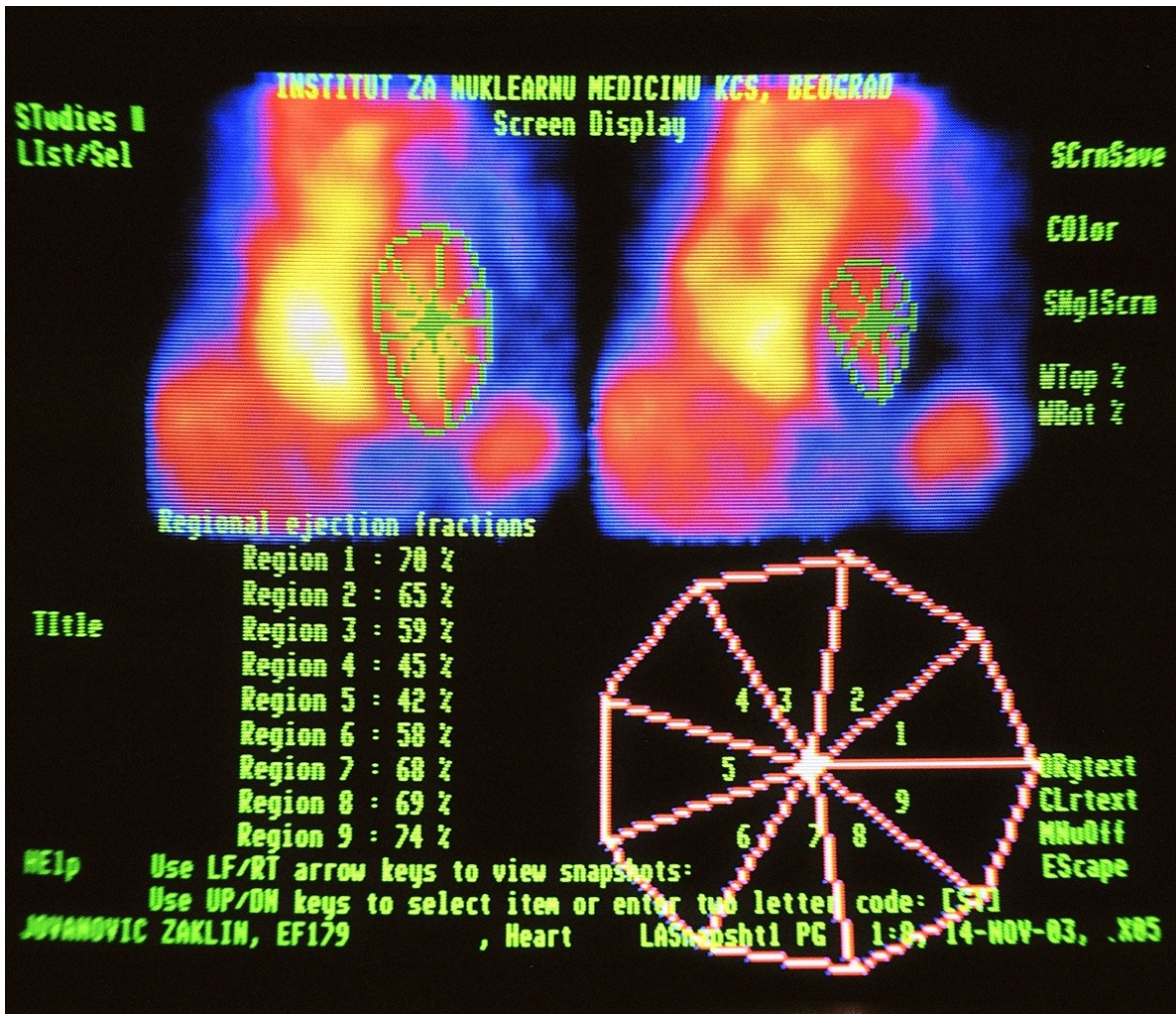
Slika 34: ARVC/D

Desna komora EF



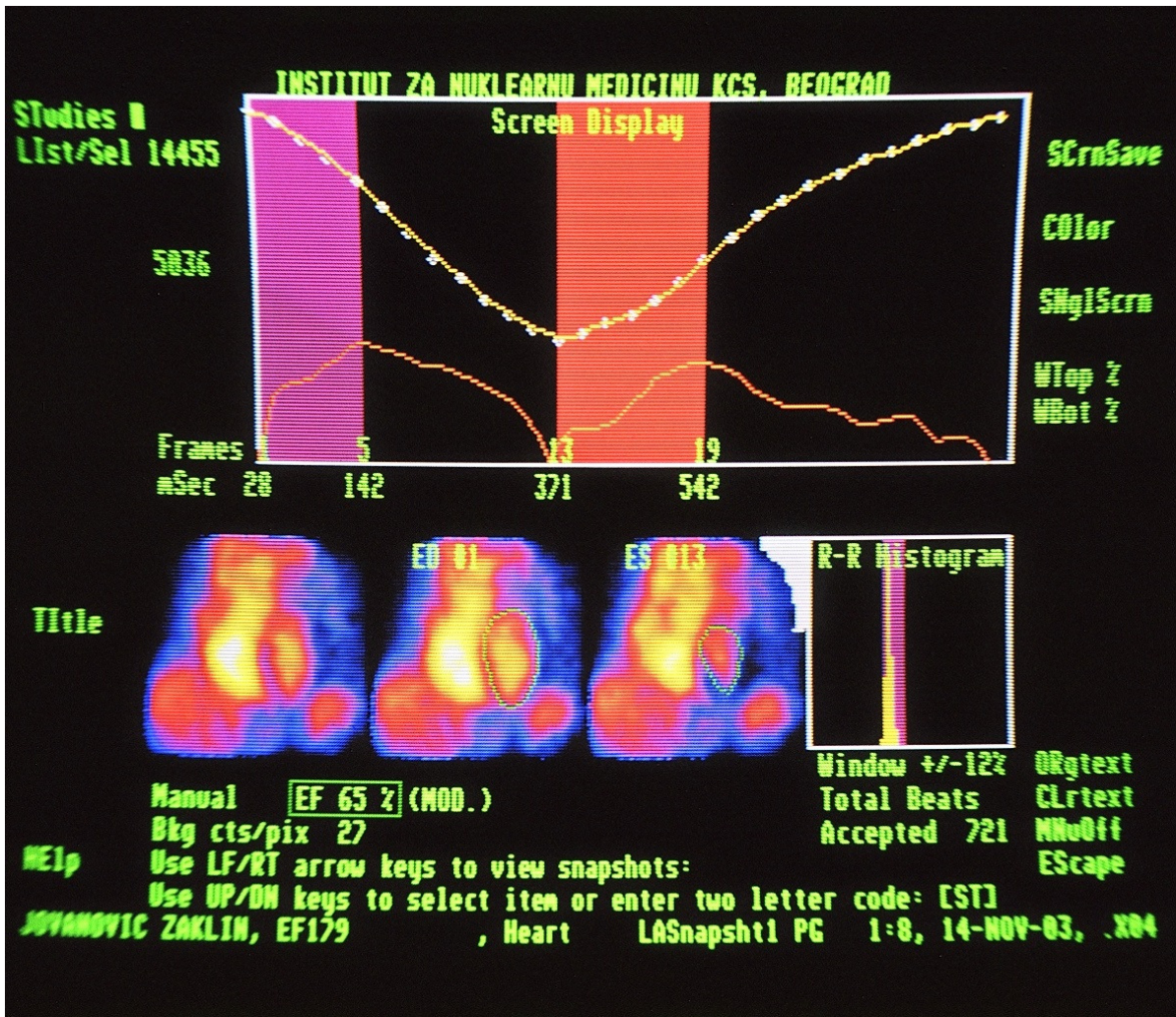
Slika 35: ARVC/D

Analiza faze end dijastola i end sistola



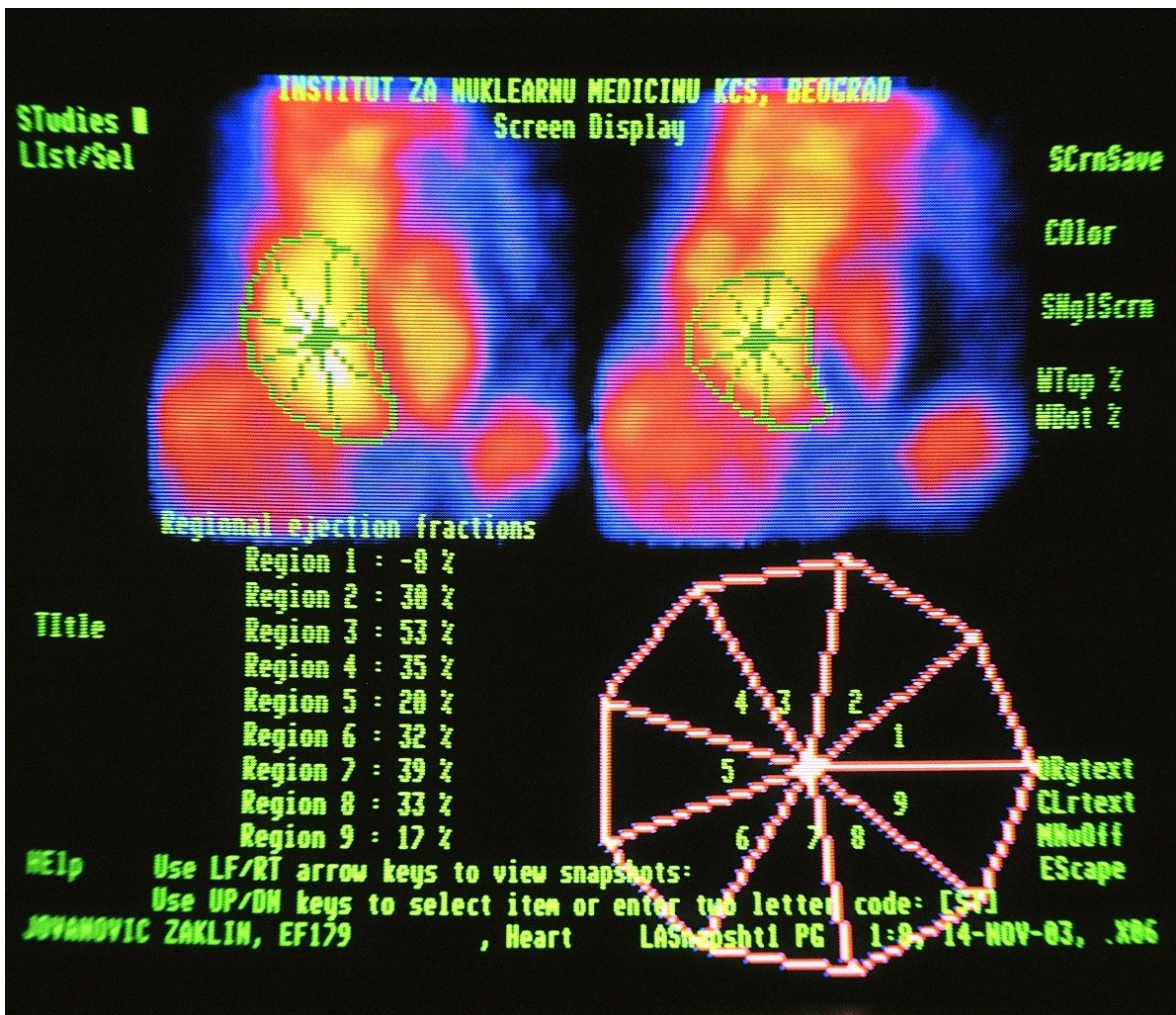
Slika 36: ARVC/D

Regionalne EF leve komore



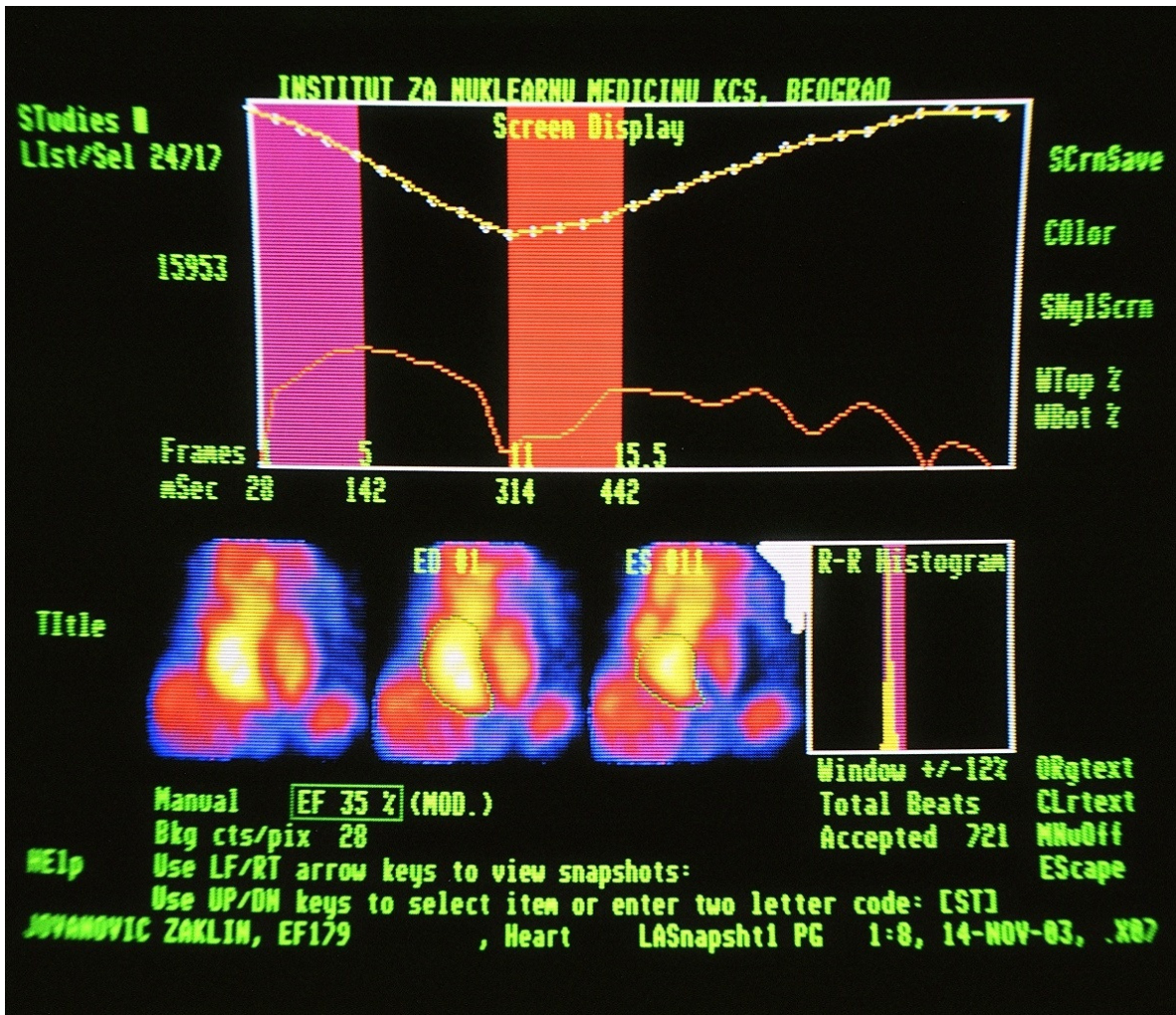
Slika 37: ARVC/D

Leva komora EF 65%



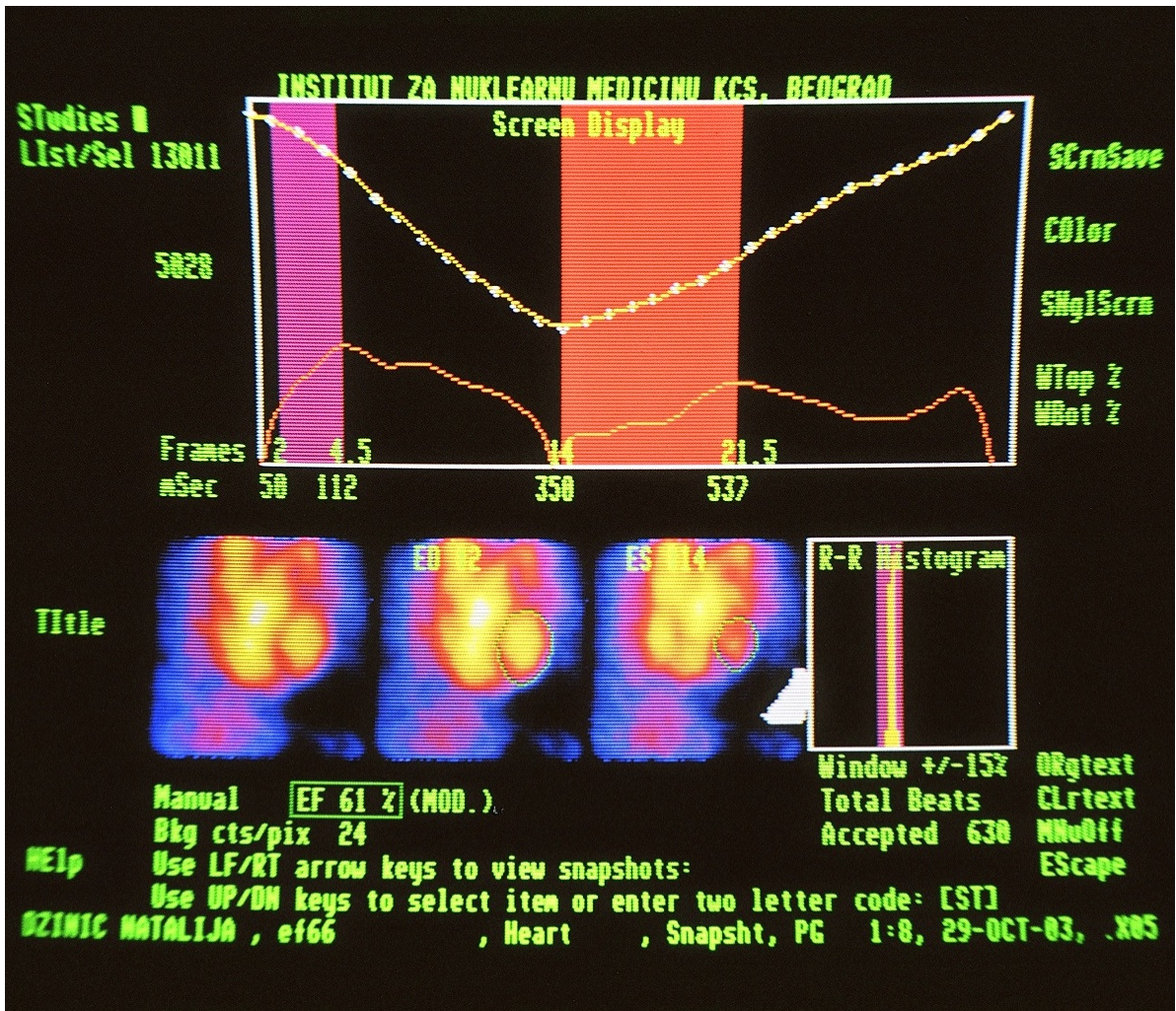
Slika 38: ARVC/D

Regionalne EF desne komore



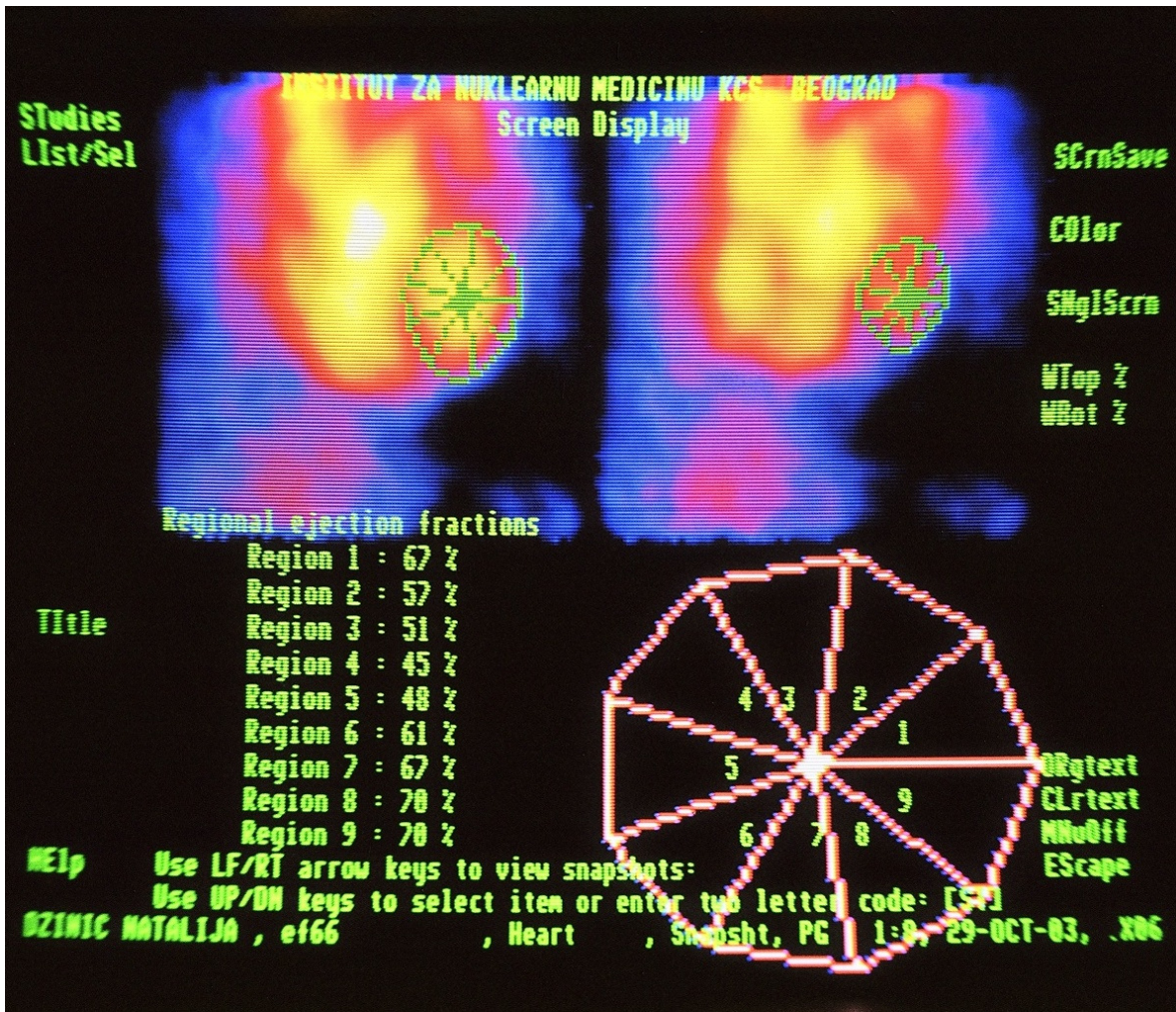
Slika 39: ARVC/D

Desna komora EF 35%



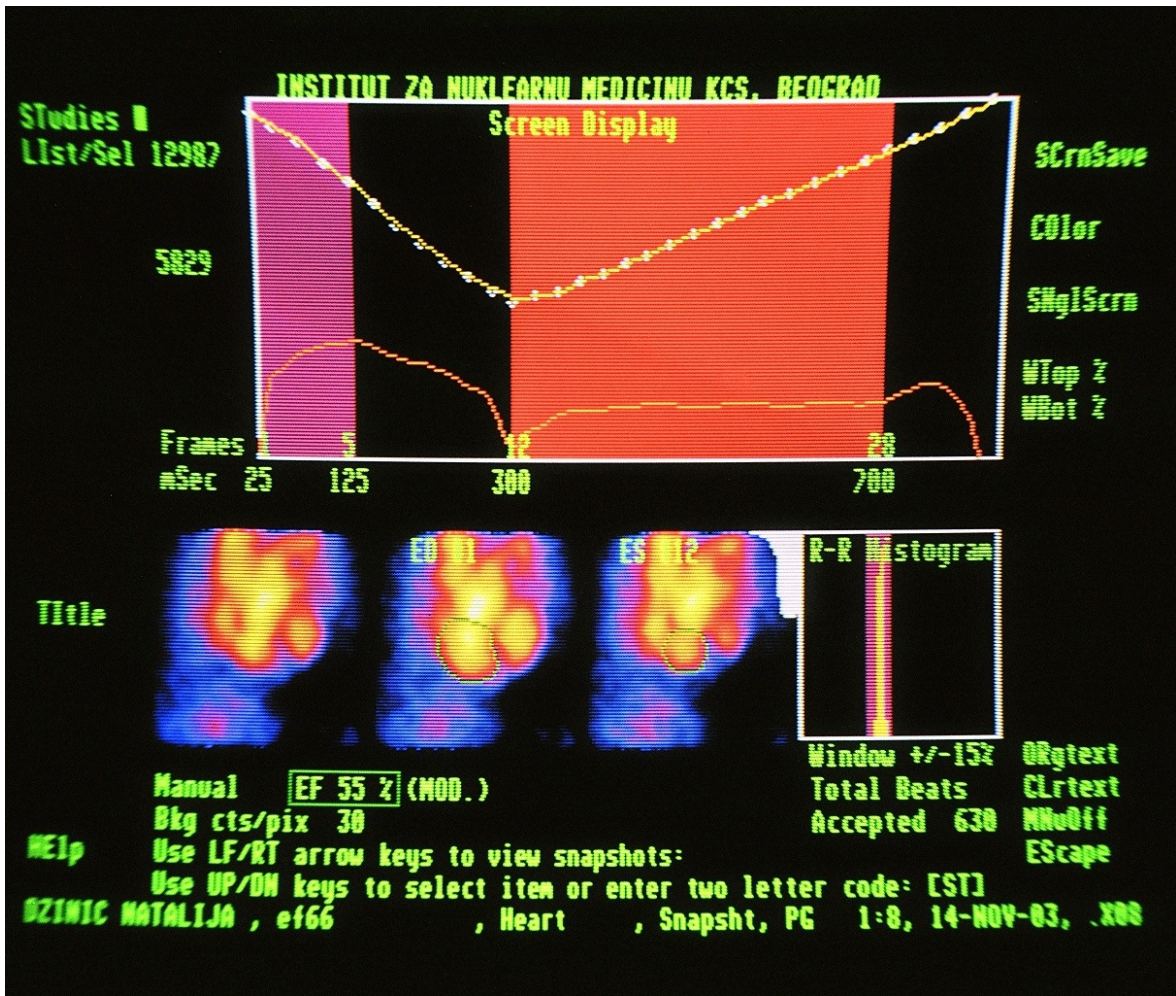
Slika 40: Zdrava kontrola

Leva komora EF 61%



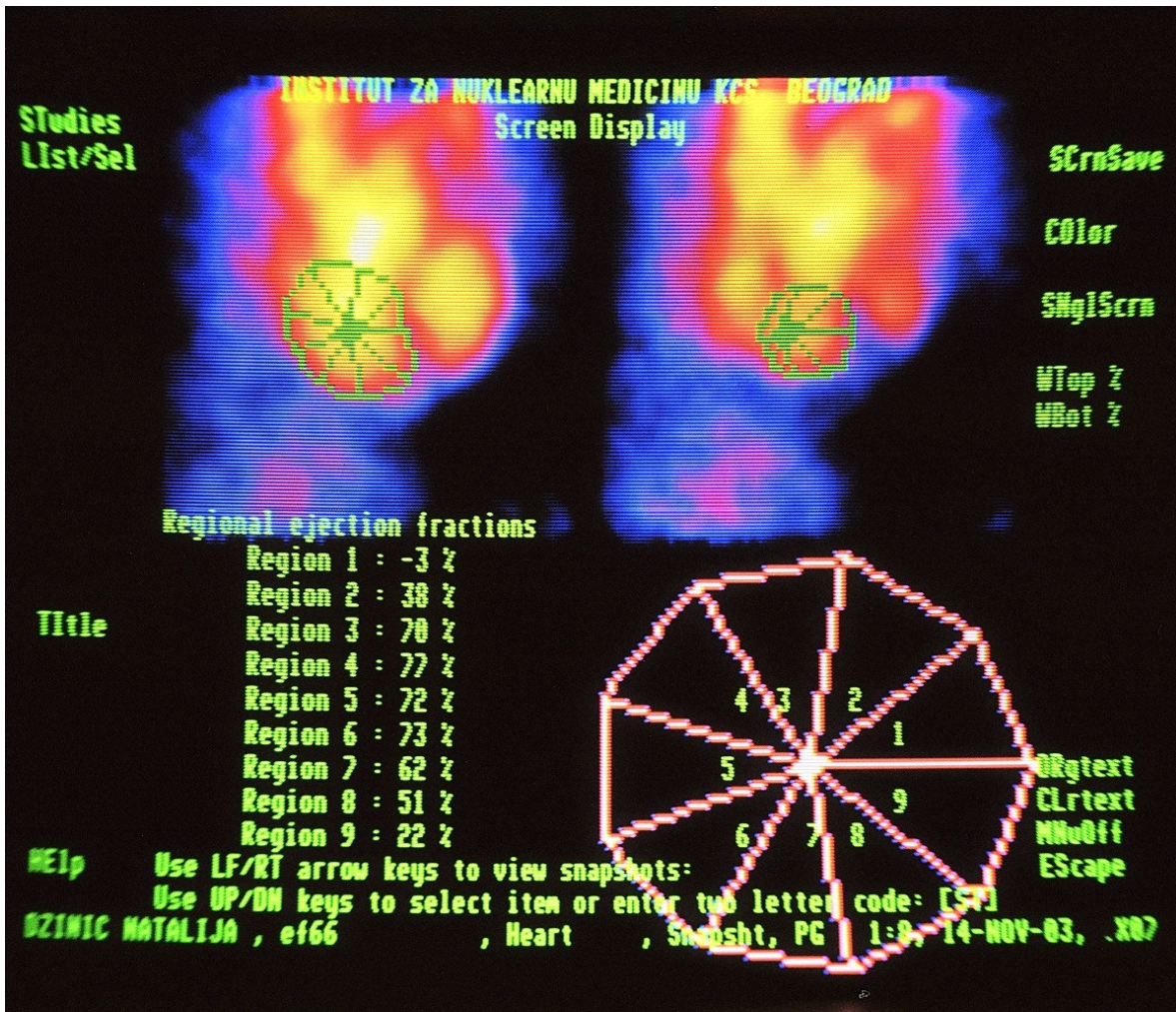
Slika 41: Zdrava kontrola

Regionalne EF leve komore



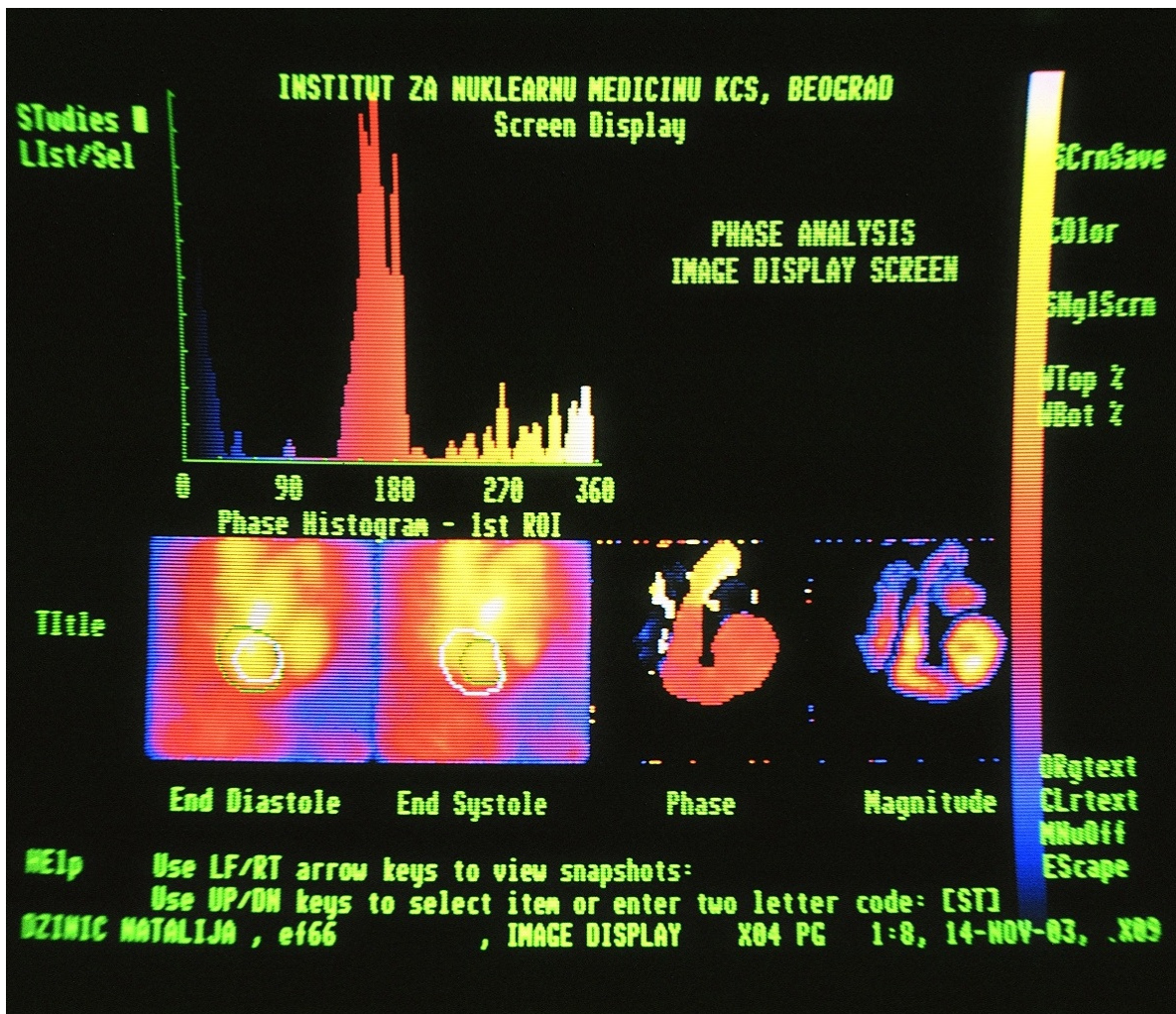
Slika 42: Zdrava kontrola

Desna komora EF 55%



Slika 43: Zdrava kontrola

Regionalne EF desne komore



Slika 44: Zdrava kontrola

Analiza faze end dijastola i end sistola

Tabela 52: Vremenski domen prosečne NN varijabilnosti kod ARVC/D pacijenata (Podgrupe 1, 2) u odnosu na kontrolnu grupu

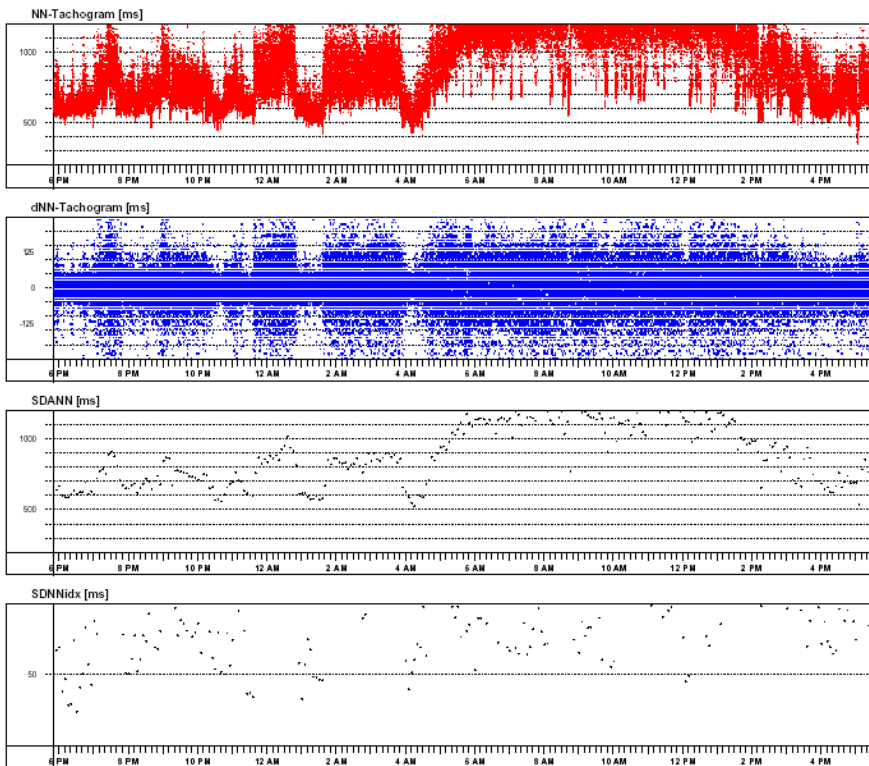
	Podgrupa 1	Podgrupa 2	Kontrolna grupa
Mean 24 hour NN	807±63	844±72	756±29
24 hour SDNN	140±52	180±39	98±12
24 hour SDANN	120±46	165±35	83±13
24 hour SDNN idx	31±28*	62±8	53±26
24 hour rMSSD	37±22*	40±13*	27±13
24 hour pNN50(%)	1.3±0.9‡	13±7‡	6.1±2.3

Legenda * ($p < 0.05$) , ‡($p < 0.005$)

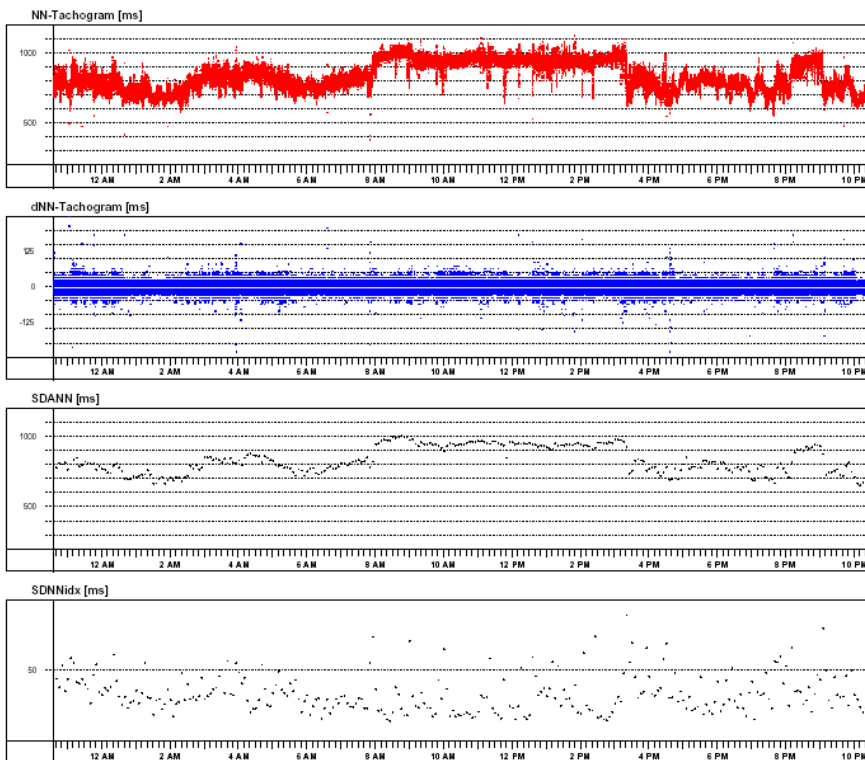
Tabela 53: Nelinearna dinamika kod ARVC/D (Podgrupe 1, 2) u poređenju sa kontrolom

	Podgrupa 1	Podgrupa 2	Kontrolna grupa
LF (ms)	17± 8 *	31± 13 ‡	13.6 ± 1.3
HF (ms)	8.2 ± 5 *	23 ± 12 ‡	5.4 ± 4.0
LF/HF	1.89 ± 0.1 *	1.34 ± 0.4 *	2.4 ± 1.8
Sym Dyn EN	4.07 ± 0.32	3.78 ± 0.69	3.24 ± 0.49
Sym Dyn FW	48.9 ± 17.5 ‡	43.7 ± 17.5 ‡	63.4 ± 7.9

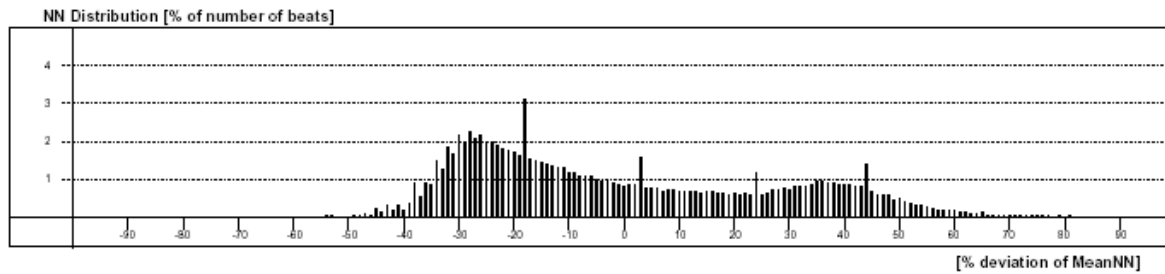
Legenda * ($p < 0.05$) , ‡($p < 0.005$)



Grafik 18: dNN Tachogram (ms) kao simbolična dinamika, vs. SDNNidx (ms) kao renormalizovana entropija kod ARVC/D pt



Grafik 19: dNN Tachogram (ms) kao simbolična dinamika, vs. SDNNidx (ms) kao renormalizovana entropija kod zdrave osobe

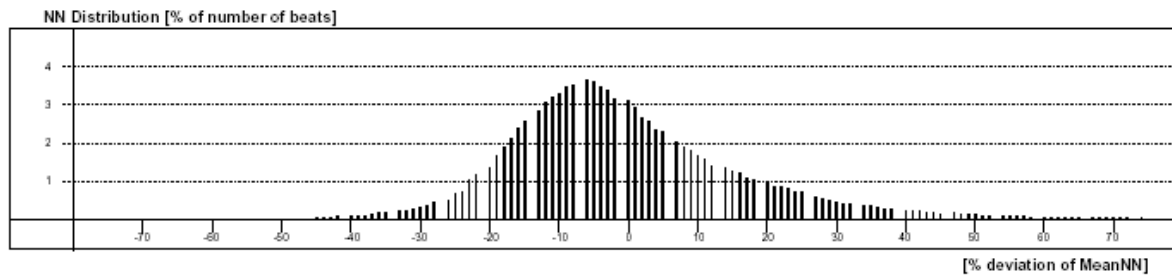


Printed : 1/4/2011 11:52:59 AM

SCHILLER MT-200 Holler-ECG V 2.10 SR1

33

Grafik 20: ARVC/D pacijent-NLD izvedene iz vremenskog domena



Printed : 1/4/2011 12:00:21 PM

SCHILLER MT-200 Holler-ECG V 2.10 SR1

22

Grafik 21: Zdrava osoba- Gausova raspodela učestalosti NLD iz parametara vremenskog domena

Tabela 52 pokazuje tabelarno prikazane rezultate parametara varijabilnosti srčane frekvencije (heart rate variability) iz koje se vidi da samo rMSSD pokazuje $p < 0.05$ između podgrupa ARVC/D i kontrole, a pNN50(%) pokazuje $p < 0.005$ između podgrupa ARVC/D i kontrole.

Tabela 53 pokazuje tabelarno prikazane rezultate parametara analize spectra niskih i visokih frekvencija dobijenih Holter monitoringom EKG-a kao i izvedenih mera iz domena vremenske analize tkz. simboličke dinamike (mere entropije i zabranjenog sleda).

Grafikoni 18 i 19 vizuelno odslikavaju postignute rezultate, pri čemu se lako uočavaju razlike između normalne osobe i ARVC/D afektovane osobe. Grafikoni 20 i 21 pokazuju raspodelu odstupanja srednjih NN intervala u odnosu na frekvencu, pri čemu se lako uočava odsustvo normalne raspodele kod ARVC/D afektovane osobe.

Samo su mere entropije i zabranjenog sleda (kao simbolična dinamika) imale prediktivan potencijal u proceni rizika od ISS. Ostale studije koje su ispitivale njihov potencijal u proceni rizika od ISS bavile su se drugim kardiomiopatijama, miokarditisima ili infarktom miokarda, međutim, ovo je prva studija čiji su rezultati dobijeni u populaciji pacijenata sa ARVC/D.

Diskusija

Sprovedeno ispitivanje je pokazalo da postoji veća zastupljenost bolesti kod osoba ženskog u odnosu na muški pol. Kontrolnu grupu sportista činili su muškarci, odgovarajuće starosne dobi koja je uparena sa ispitivanom populacijom. Kontrolnu grupu srčanih bolesnika koja je (hemodinamskim promenama vezanim za desnu komoru po EHO parametrima merenih dimenzija i indirektno izračunatom pritisku u DK uparena je sa ispitivanom populacijom ARVC/D pacijenata) činili su ASD pacijenti čiji odnosi polova M:Ž = 11:9 nisu bili značajne razlike, kao i starosne dobi prema ispitivanoj grupi. Takođe nije nađena statistički značajna razlika na nivou BSA ili BMI, u sve tri grupe ($p > 0,1$). Biohemijski parametri od interesa za ovo ispitivanje dobijeni analizom venepunktirane krvi bili su normalni kod svih ispitanika. Ove analize se prvo i pre svega odnose na nivoe: kalijuma, natrijuma, magnezijuma, kalcijuma od elektrolita; holesterol i trigliceride od lipida; kardiospecifične enzime: CK, CK-MB, troponin; nivo glukoze kao i Hg A1C; visinu sedimentacije u krvi i CRP.

ARVC/D pacijenti su pokazali širok spektar subjektivnih tegoba nespecifičnog karaktera, ali je gotovo trećina njih bila bez subjektivnih smetnji (asimptomatski 29%) u komparaciji sa sportistima kod kojih je registrovano kompletno odsustvo subjektivnih smetnji (a pri znatno većem fizičkom opterećenju u odnosu na ostatak zdrave populacije) i/ili ASD kontrolnu grupu (srčani bolesnici) koji su bili asimptomatski u dve trećine slučajeva (68%).

Od ukupnih subjektivnih tegoba koje su bile zastupljene u ispitivanoj grupi su: atipičan bol u grudima kod četvrtine pacijenata (23%) u odnosu na obe kontrolne grupe kod kojih je ovaj simptom bio odsutan (sportisti) ili zanemarljivo prisutan (7% ASD III podgrupa); dispneja kod osmine (13%) ARVC/D ispitanika u odnosu na obe kontrolne grupe kod kojih je ovaj simptom bio odsutan (sportisti) ili prisutan kod petine bolesnika (25% ASD); zatim slede sa istom zastupljenošću: palpitacije (19%), sinkopa (7%) i nizak krvni pritisak (33%) ARVC/D ispitanika u odnosu na obe kontrolne grupe kod kojih je ovaj simptom bio odsutan ili gotovo odsutan sa izuzetkom palpitacija (3% ASD III podgrupa); klinički znaci slabosti desne komore i povišen krvni pritisak kod 14% ARVC/D bolesnika u odnosu na obe kontrolne grupe kod kojih je ovaj simptom bio odsutan (sportisti) ili delimično prisutan (samo povišen KP) kod 23% bolesnika sa ASD-om.

Radi finije analize podataka ARVC/D i ASD bolesnici su podeljeni u tri podgrupe po težini kliničke slike i afektaciji DK usled uznapredovale bolesti i/ili opterećenja povećanim volumenom i pritiskom. Tako je ARVC/D grupa podeljena u: A) klinički nemanifestnu formu (30%); B) klinički izraženu formu (43%); C) terminalnu fazu bolesti (27%); a ASD kontrolna grupa podeljena (po ehokardiografskim mernim kriterijumima) u: A) klinički manji ASD-

promera ispod 1cm i QP/QS<1,5 (39%); B) klinički srednji ASD- promera ispod 2cm i QP/QS<2 (26%); C) klinički veliki ASD- promera preko 2cm i QP/QS>2 (35%).

Dobijeni rezultati su pokazali da je asimptomatskih pacijenata u ispitivanoj grupi bilo gotovo podjednako u odnosu na ukupan broj, kao i da su oni bili nejednako raspoređeni u sopstvenim podgrupama A) 29%; B) 20%; ili C) 42 %. Sa druge strane ASD kontrolna grupa A) skoro dve petine (68%) ukupnog broja kontrolne grupe, odnosno, 100% svoje podgrupe; B) 32% ukupnog broja kontrolne grupe, odnosno, 42% svoje podgrupe; C) 0% u oba slučaja.

Atipičan bol u grudima bio je prisutan u značajno opadajućem stepenu prema ispitivanoj grupi u celini i to: A) 38%; B) 20%; ili C) 63% a ASD kontrolna grupa: A) 0% u oba slučaja; B) 0% u oba slučaja; C) 3% ukupnog broja kontrolne grupe, odnosno, 8% svoje podgrupe.

Dispneja je pokazala zastupljenost na sličan način po opadajućem stepenu, i to: A) 24%; B) 13%; ili C) 0% a ASD kontrolna grupa: A) 0% u oba slučaja; B) 0% u oba slučaja; C) 25% ukupnog broja kontrolne grupe, odnosno, 50% svoje podgrupe.

Invertovan T talas je prisutan u 14% svih ARVC/D pacijenata, ali je podjednako zastupljen u sve tri podgrupe. ISS je bila prisutna u 41%, u podgrupi I 43%, u podgrupi II 52%, u podgrupi III 47%.

Ehokardiografski parametri od značaja u proceni morfologije i funkcionalnosti desne komore procenjivani su u ARVC/D grupi ispitanika kao i u obe kontrolne grupe: ASD i fudbaleri. Radi delikatnijeg uvida u strukturalne i funkcionalne promene koje pogađaju desnu komoru prva grupa je podeljena na tri podgrupe, kao i kontrolna grupa ASD. Kontrolna grupa ASD je podeljena u tri podgrupe po težini volumen opterećenja i stepenu indeksa Qp/Qs. Na ovaj način bilo je moguće uporediti vektorske razlike u obe ispitivane populacije bez obzira na morfološku izmenjenost desne komore, u smislu uparivanja na osnovu dijametara proširenosti desne komore. Ehokardiografski parametri nisu pokazali značajnije razlike kada je reč o EF LV zatim EF RV, kao i RVIT. Jedine uočene razlike bile su : odsustvo „bulging“ fenomena u ASD kontrolnoj grupi i odsustvo „V“ znaka. „V“ znak je otkriven kod svih ARVC/D pacijenata, a predstavlja diskinetičan mikro segment u središtu krsta srca. Prisutan je čak i kod operisanih pacijenata (metodom mioplastike desne komore) što potvrđuje da je reč o makro apoptotičnom mestu koje pripada unutrašnjem zadnjem zidu desne komore. Usled postojanja „V“ znaka, po autoru ovog rada, uočen je i specifičan obrazac kretanja septalnog kuspisa trikuspidne valvule koji potvrđuje postojanje „V“ znaka i predstavlja njegov nadovezani fenomen. Pomenuti fenomen podrazumeva smanjenje E talasa i povećanje A talasa i *vice versa* tokom pet srčanih ciklusa. Patofiziološko objašnjenje ovog fenomena leži u hemodinamici tj. količini regurgitacionog mlaza koji nastaje na trikuspidnoj valvuli. Naime, zbog različite koaptacije septalnog kuspisa uslovljene varijabilnim interventrikularnim otporom na apoptotični region u zavisnosti od kardiorespiratornog pritiska koji se generiše kroz disanje i atmosferski pritisak, zaostaje manja ili veća količina krvi u desnoj pretkomori. Po autoru Lindström iz

2001 god. desna komora je segmentisana na 12 regiona čiju pokretljivost treba ispitati kod pacijenata sa ARVC/D. Dobijeni rezultati u ispitivanoj grupi i to podgrupa 1 (klinički nemanifestna faza) su pokazali da su najčešće pogođeni region 1 sa najvećim skor sistemom R4,R5,R10,R12; a u drugoj podgrupi (klinički manifestna faza) su region 1 osim pobrojanih i R6 i R7; a u trećoj podgrupi (teška faza bolesti) osim predhodno pobrojanih i region R3. Stepen poremećaja kinetike navedenih regiona varira, tako da u ukupnom zbiru po predloženom scoring sistemu, ne postoji statistički značajna razlika između ovih podgrupa. U odnosu na kontrolnu grupu fudbalera, i pacijenti sa ARVC/D-om i pacijenti sa ASD-om su pokazali značajnu razliku u posmatranim ehokardiografskim parametrima.

ARVC/D pacijenti su ispitivani pomoću metode koja se zove radionuklidna ventrikulografija desne komore (određivano standardnom metodom). Sve tri podgrupe su pokazale pad regionalnih ejectionnih frakcija posmatrano od regiona 1 do regiona 9, i to pre svega u regionima 1, 2, 5 i 9 sa podjednakom verovatnoćom. Isti region 1 su korespondirali patomorfološkim predilekcionim mestima fibrozno masne infiltracije, poznate kao „trougao displazije“. Interesantno je međutim, da su region 1 i 2 pokazivali ranu diskinetičnu oblast desne komore, koja je pripadala zadnjem septumu. Od mesta na kome je viđen „V“ znak, diskinetična zona bi se spuštala skroz pozadi i naniže zahvatajući ove dve pomenute zone, međutim, osim dopunskog dijagnostičkog potencijala sama metoda nije imala ni specifičan, ni prognostički značaj.

Vektorkardiografija kao dijagnostička metoda nosi u sebi potencijal za prepoznavanje minimalnih odstupanja u propagaciji električnog impulsa srca, kao i u praćenju progresije pojedinih bolesti srca. U ovom radu dobijena je značajna razlika u ispitivanoj grupi među podgrupama kao i u odnosu na obe kontrolne grupe. Sve tri podgrupe ARVC/D su pokazale prepoznatljiv distinktivan znak na vektorskoj petlji koji je strogo specifičan i visoko senzitivna za pomenutu dijagnozu. Ovo je posebno važno zbog toga što bi vektor u tom smislu mogao poboljšati elektrokardiografsku interpretaciju i ukazati na one pacijente koji nose rizik od iznenadne srčane smrti. Ove promene su se pre svega ogledale u prepoznavanju „ogrizaka“ definisane amplitude i trajanja u određenim delovima depolarizacionog talasa propagacije srčanih impulsa. Za razliku od stanja nakon miokarditisa gde su mikro ožiljci razbacani po celoj levoj komori, u ranoj fazi ARVC/D mikroožiljak nastaje uvek na istom mestu, koje korespondira tau tački po autoru ovog doktorata, onosno već opisanom „V“ znaku na EHOu srca. Znak viđen vektorom nije moguće uočiti na standardnom ekg zapisu.

Varijacija srčanog ritma kroz vremenski interval uzastopnih srčanih otkucaja, naziva se heart rate variability (HRV) ili varijabilnost srčane frekvence. Na HRV pored unutrašnjih (kao što su hormoni, telesna temperatura i razna patološka stanja organizma), direktno utiču i spoljašni stimuli okoline (klimatski faktori, atmosferski pritisak, temperatura i vlažnost). Autonomni nervni sistem (ANS) igra važnu ulogu u regulaciji fizioloških procesa u ljudskom organizmu. To je mera kojom se vrši procena ANS tj. njegovih modulacija u fiziološkim i patofiziološkim stanjima. Među tehnikama koje se koriste u proceni uticaja ANS, jednostavna neinvazivna mera koja najviše pruža nade je HRV. HRV analiza je vrlo kompleksna za interpretaciju, posebno u poslednje vreme kada je prisutan sve veći broj matematičkih modela testiranja koja se navode u literaturi, što

otvara nove horizonte u kliničkim ispitivanjima. Simbolična dinamika, teorija haosa ili tkz. metode nelinearne dinamike, odličan su pokazatelj procene izražajnosti srčane frekvence oko središnje vrednosti i reflektuju kardiorespiratorni kontrolni sistem. Delimična informacija ovih fenomena može se dobiti iz vremenski zavisne spektralne analize koristeći talasnu transformaciju kojom se može detektovati poremećaj u sprovodljivosti električnih impulsa. Dobijeni rezultati su pokazali da standardne metode HRV imaju nisku stopu senzitivnosti i specifičnosti u analizi ARVC/D pacijenata u odnosu na obe kontrole. Nasuprot tome, metode simbolične dinamike ispoljile su statističku značajnost u prognozi ozbiljnih aritmija. Takođe, bilo je moguće odrediti prisutan rizik za nastanak fatalnih aritmija. Dobijeni rezultati se značajno razlikuju od rezultata dobijenih u drugim kardiomiopatijama obzirom da je patohistološki supstrat – rana apoptoza predilekciono vezan za desnu komoru. Ovo istraživanje je pokazalo da postoji značajna disproporcija u komunikaciji između ANS i srca. S jedne strane na ANS utiču mnogobrojna fiziološka (starosna dob, trudnoća, pol ...) i patofiziološka stanja (razne bolesti, sepsa ...) čiji uticaj na srce zavisi od adekvatne informacije dobijene od strane baroreceptora , hemoreceptora , pretkomorskih i komorskih receptora . Obzirom na razasutu intramuralnu apoptozu koja pogađa desnu komoru postoji prekid veze sa ovim receptorima. Ovo ispitivanje je prvi put, na populaciji pacijenata sa ARVC/D dokazalo dijagnostičku i prognostičku vrednost HRV.

Kasni komorski potencijali koji su ispitivani u sve tri grupe nisu pokazali strogu specifičnost kao ni statističku značajnost među ispitivanim podgrupama pacijenata sa ARVC/D, a njihovo prisustvo nađeno je i u određenom procentu u obe kontrolne grupe. Međutim, u kombinaciji sa HRV povećavali su specifičnost i senzitivnost za nastanak iznenadne srčane smrti.

Magnetna rezonanca srca, nekada smatrana zlatnim standardom za procenu morfoloških promena pokazala je nisku senzitivnost i specifičnost u detekciji ARVC/D pacijenata. Postignuti rezultati u ovom radu su potvrdili podatke iz literature u tom smislu što je ova metoda u 50 % slučajeva bila lažno negativna .

Radionuklidna ventrikulografija desne komore kao jedna veoma skupa i retka metoda (isključivo tercijalni centri – najčešće glavni grad ili samo jedan centar u državi) dala je mnogo preciznije i validnije rezultate, ali je zavisila od ljutskih resursa, specifičnosti problema analize (desna komora – koja se ne radi rutinski) i ponovljivosti analize što bi zavisilo od softverskih programa koji su trpeli izmene kroz vreme. Rezultati dobijeni u ovom radu dokazali su ekskluzivnu vrednost ove metode kada je reč o proceni regionalnih ejekcionih frakcija desne komore bez premca. Nadalje, dobijeni rezultati su urađeni prvi put u populaciji pacijenata sa ARVC/D i pokazali su visok stepen korelacije sa pretpostavljenim obrascem propadanja funkcije desne komore poznatim kao trougao displazije .

Zaključak

Predmetni rad je pokazao sledeće:

- Potvrđena je radna hipoteza da **postoji značajna razlika između pacijenata u ranoj nemanifestnoj fazi bolesti (ARVD) u odnosu na zdrave ispitanike (profesionalne sportiste-fudbalere) i/ili pacijente sa atrijalnim septum defektom (ASD-om) u hemodinamski nesignifikantnoj formi.**
- Patomorfološki supstrat bolesti počinje ranom apoptozom (uvek na istom mestu) koje je moguće detektovati ehokardiografski, vektorkardiografski i nelinearnom metodom transformacije informacija koje daje varijabilnost srčane frekvence.
- Ostale dijagnostičke metode RNV DK, KKP i dobro uzeta anamneza povećavaju stepen efektivnosti rane dijagnostike uz gore navedene metode, koje svaka pojedinačno imaju svoje značajno mesto.
- Definisana su dva patognomonična znaka: V znak, vektorkardiografski ogrizak na depolarizacionom delu QRS kompleksa, a HRV simbolična dinamika sama ima prognostički značaj u proceni rizika za ISS.
- ASD kontrolna grupa je pokazala da u sličnoj funkcionalnoj i morfološkoj situaciji postoji odsustvo svih navedenih znaka u detekciji bolesti ARVC/D, a kao posledica intaktne sprovodljivosti u fazama depolarizacije i repolarizacije na EKGu.
- Kontrolna grupa fudbalera koja je uzeta zbog visokog hemodinamskog opterećenja srca usled maksimalnog dinamičkog opterećenja fizičkim zahtevima sporta, bila je adekvatna u smislu poređenja sa nižim EF LV usled utreniranosti sportista.
- Na osnovu prezentovanih rezultata može se pretpostaviti da bi primenom označenih neinvazivnih metoda u kliničkoj praksi u budućnosti rizik od ISS mogao biti snižen u značajnom procentu. Sophie metodologija koja je proizašla iz ovog rada je prva postavila temelje u tom pravcu.

Reference

1. Corrado D, Pelliccia A, Bjornstad HH et al. Cardiovascular pre-participation screening of young competitive athletes for prevention of sudden death: Proposal for a common European protocol. Consensus Statement of the Study Group of Sport Cardiology of the Working Group of Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology and the Working Group of Myocardial and Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2005; 26: 516-24.
2. Corrado D, Basso C, Pavei A et al. Trends in sudden cardiovascular death in young competitive athletes after implementation of preparticipation screening program. *JAMA.* 2006; 296: 1593-1601.
3. Pelliccia A, Fagard R, Bjornstad HH et al. Recommendations for competitive sports participation in athletes with cardiovascular disease. *Eur Heart J.* 2005; 26:1422-45.
4. Maron BJ, Chaitman BR, Ackerman MJ et al. Recommendations for physical activity and recreational sports participation for young patients with genetic cardiovascular diseases. *Circulation.* 2004; 109: 2807-16.
5. Elger BS, Michaud K, Fellmann F et al. Sudden death: ethical and legal problems of post-mortem forensic genetic testing for hereditary cardiac diseases. *Clin Genet.* 2009 Oct; 23.
6. Thiene G, Corrado D, Basso C. Cardiomyopathies: is it time for molecular classification? *Eur Heart J.* 2004; 25:1772-5.
7. Basso C, Czarnowska E, Della Barbera M et al. Ultrastructural evidence of intercalated disc remodeling in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: An electron microscopy investigation of endomyocardial biopsies. *Eur Heart J.* 2006; 27: 1845-7.
8. Marcus F, Towbin JA. The mystery of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. From observation to mechanic explanation. *Circulation.* 2006; 114:1794-5.
9. Basso C, Wichter T, Danieli GA et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: Clinical registry and database, evaluation of therapies, pathology registry, DNA banking. *Eur Heart J.* 2004; 25:531-4.

10. Marcus F, Towbin JA, Zareba W et al. ARVD/C investigators. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy (ARVC/D): A multidisciplinary study: Design and protocol. *Circulation*. 2003; 107:2975-8.
11. Peters S, Selbig D. Early repolarization phenomenon in arrhythmogenic right ventricular dysplasia-cardiomyopathy and sudden cardiac arrest due to ventricular fibrillation. *Europace*. 2008 Dec; 10(12):1447-9.
12. Sen-Chowdhry S, McKenna WJ. Sudden cardiac death in the young: a strategy for prevention by targeted evaluation. *Cardiology*. 2006; 105(4):196-206.
13. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G et al. Contemporary definitions and classification of cardiomyopathies: An American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; quality of care and outcomes research and functional genomics and translational biology interdisciplinary working groups and council on epidemiology and prevention. *Circulation*. 2006; 113: 1807-16.
14. Corrado D, Thiene G. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: Clinical impact on molecular genetic studies. *Circulation*. 2006; 113: 1634-7.
15. Fujita S, Terasaki F, Otsuka K et al. Markedly increased intracellular lipid droplets and disruption of intercellular junctions in biopsied myocardium from a patient with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Heart Vessels*. 2008 Nov; 23(6):440-4.
16. Basso C, Ronco F, Marcus F et al. Quantitative assessment of endomyocardial biopsy in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: an in vitro validation of diagnostic criteria. *Eur Heart J*. 2008 Nov;29(22):2760-71.
17. Maron BJ. Sudden death in young athletes. *New Engl J Med*. 2003; 349:1064-75.
18. Corrado D, Basso C, Fontaine G et al. Clinical profile of young competitive athletes who died suddenly of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: A multicenter study. *PACE*. 2002; 24: 544 (abstract).
19. Baucé B, Frigo G Md Phd, Benini G et al. Differences and similarities between Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and athlete's heart adaptations. *Br J Sports Med*. 2008 Jul 4.

20. Hedrich O, Estes NA 3rd, Link MS. Sudden cardiac death in athletes. *Curr Cardiol Rep*. 2006 Sep; 8(5):316-22.
21. Moric-Janiszewska E, Markiewicz-Loskot G. Review on the genetics of arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Europace*. 2007 May; 9(5):259-66.
22. Afzal S, Kristensen IB. Characterization of cardiomyopathy cases at a forensic institute in the period 1992-2006 and perspectives for screening. *Forensic Sci Med Pathol*. 2008; 4(2):108-12.
23. Pankuweit S, Richter A, Ruppert V .et al. Classification of cardiomyopathies and indication for endomyocardial biopsy revisited]. *Herz*. 2009 Feb; 34(1):55-62. German.
24. Lobo FV. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy /dysplasia: Issues in diagnosis. *Pathology Case Reviews*. 2001; 6:287-96.
25. Marcus FI, Zareba W, Calkins H et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia clinical presentation and diagnostic evaluation: results from the North American Multidisciplinary Study. *Heart Rhythm*. 2009 Jul;6(7):984-92.
26. Bauce B, Frigo G, Marcus FI et al. Comparison of clinical features of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in men versus women. *Am J Cardiol*. 2008 Nov 1; 102(9):1252-7.
27. Cho Y, Park T, Shin D et al. Clinical manifestations of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in Korean patients. *Int J Cardiol*. 2007 Nov 15; 122(2):137-42.
28. Basso C, Thiene G. Adipositas cordis, fatty infiltration of the right ventricle and arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. Just the matter of fat? *Cardiovasc Pathol*. 2005; 14:37-41.
29. Irsqusi M, Vogt S, Nimphius W et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy as lethal complication factor after cardiac surgery. *Herz*. 2009 Sep; 34(6):485-8.
30. Gilljam T, Bergh CH. Right ventricular cardiomyopathy: timing of heart transplantation in Uhl's anomaly and arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*. 2009 Jan; 11(1):106-9.

31. Chimenti C, Pieroni M, Maseri A et al. Histologic findings in patients with clinical and instrumental diagnosis of sporadic arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 43: 2305-13.
32. Calabrese F, Thiene G. Myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: Microbiological and molecular biological aspects. *Cardiovasc Res*. 2003; 60:11-25.
33. Bowles NE, Ni J, Marcus F et al. The detection of cardiotropic viruses in the myocardium of patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 39: 892-5.
34. Noutsias M, Fechner H, de Jonge H et al. Human coxsacki-adenovirus receptor is colocalized with integrins alpha(v)beta(3) and alpha(v)beta(5) on the cardiomyocyte sarcolemma and upregulated in dilated cardiomyopathy: Implications for cardiotropic viral infections. *Circulation*. 2001; 104:275-80.
35. Pieroni M, Dello Russo A, Marzo F et al. High prevalence of myocarditis mimicking arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy differential diagnosis by electroanatomic mapping-guided endomyocardial biopsy. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Feb 24; 53(8):681-9.
36. H Fischer A, van der Loo B, M Shär G et al. Serological evidence for the association of *Bartonella henselae* infection with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Clin Cardiol*. 2008 Oct; 31(10):469-71.
37. Calabrese F, Basso C, Carturan E et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: Is there a role for viruses? *Cardiovasc Pathol*. 2006; 15:11-7.
38. Wentzensen N, Vinokurova S, von Knebel Deoberitz M. Systematic review of genomic integration sites of human papillomavirus genomes in epithelial dysplasia and invasive cancer of the female lower genital tract. *Cancer Res*. 2004; 64:3878-84.
39. Fechner H, Noutsias M, Tschoepe C et al. Induction of coxsackievirus-adenovirus receptor expression during myocardial tissue formation and remodeling: Identification of a cell-to-cell contact-dependent regulatory mechanism. *Circulation*. 2003; 107:876-82.

40. Deonarain R, Cerullo D, Fuse K et al. Protective role for interferon-beta in coxsackie viruses B3 infection. *Circulation*. 2004; 110:3540-3.
41. Xiong D, Lee GH, Bardoff C et al. Dystrophin deficiency markedly increases enterovirus-induced cardiomyopathy: A genetic predisposition to viral heart disease. *Nat Med*. 2002; 8:872-7.
42. Fox PR, Maron BJ, Basso C et al. Spontaneously occurring arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in the domestic cat: A new animal model similar to the human disease. *Circulation*. 2000; 102:1863-70.
43. McCauley MD, Wehrens XH. Animal models of arrhythmogenic cardiomyopathy. *Dis Model Mech*. 2009 Nov-Dec; 2(11-12):563-70.
44. Hulot JS, Jouven X, Empana JF et al. Natural history and risk stratification of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Circulation*. 2004; 110:1879-84.
45. Lemola K, Brunckhorst C, Helfenstein U et al. Predictors of adverse outcome in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: Long term experience of a tertiary care centre. *Heart*. 2005; 91:1167-72.
46. van den Berg MP, Haaksma J, Veeger NJ et al. Diurnal variation of ventricular repolarization in a large family with LQT3-Brugada syndrome characterized by nocturnal sudden death. *Heart Rhythm*. 2006 Mar; 3(3):290-5.
47. Nakazawa K, Sakurai T, Takagi A et al. Autonomic imbalance as a property of symptomatic Brugada syndrome. *Circ J*. 2003 Jun; 67(6):511-4.
48. Peters S, Selbig D. Early repolarization phenomenon in arrhythmogenic right ventricular dysplasia-cardiomyopathy and sudden cardiac arrest due to ventricular fibrillation. *Europace*. 2008 Dec; 10(12):1447-9.
49. Maron BJ, Semsarian C, Shen WK et al. Circadian patterns in the occurrence of malignant ventricular tachyarrhythmias triggering defibrillator interventions in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart Rhythm*. 2009 May; 6(5):599-602.
50. Savopoulos C, Ziakas A, Hatzitolios A et al. Circadian rhythm in sudden cardiac death: a retrospective study of 2,665 cases. *Angiology*. 2006 Mar-Apr; 57(2):197-204.
51. Otto ME, Svatikova A, Barretto RB et al. Early morning attenuation of endothelial function in healthy humans. *Circulation*. 2004 Jun 1; 109(21):2507-10.

52. Lateef F, Ong ME, Alfred T et al. Circadian rhythm in cardiac arrest: the Singapore experience. *Singapore Med J*. 2008 Sep; 49(9):719-23.
53. Syrris P, Ward D, Evans A et al. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy associated with mutations in the desmosomal gene desmocollin-2. *Am J Hum Genet*. 2006; 79: 978-84.
54. Beffagna G, De Bortoli M, Nava A et al. Missense mutations in desmocollin-2 N-terminus, associated with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy, affect intracellular localization of desmocollin-2 in vitro. *BMC Med Genet*. 2007 Oct 26; 8:65.
55. Heuser A, Plovie ER, Ellinor PT et al. Mutant desmocollin-2 causes arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Am J Hum Genet*. 2006 Dec;79(6):1081-8.
56. Syrris P, Ward D, Asimaki A et al. Desmoglein-2 mutations in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: a genotype-phenotype characterization of familial disease. *Eur Heart J*. 2007 Mar; 28(5):581-8.
57. Hamid MS, Norman M, Quraishi A et al. Prospective evaluation of relatives for familial arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia reveals a need to broaden diagnostic criteria. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 40:1445-50.
58. Barahona-Dussault C, Benito B, Campuzano O et al. Role of genetic testing in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: experience from a single center prospective cohort. *Clin Genet*. 2009 Oct; 23.
59. van der Zwaag PA, Jongbloed JD, van den Berg MP et al. A genetic variants database for arrhythmogenic right ventricular dysplasia/ cardiomyopathy. *Hum Mutat*. 2009 Sep; 30(9):1278-83.
60. Moric-Janiszewska E, Markiewicz-Loskot G. Review on the genetics of arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Europace*. 2007 May; 9(5):259-66.
61. Rampazzo A, Nava A, Malacrida S et al. Mutation in human desmoplakin domain binding to plakoglobin causes a dominant form of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Am J Hum Genet*. 2002; 71:1200-06.
62. Pilichou K, Nava A, Basso C et al. Mutations in desmoglein-2 gene are associated with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Circulation*. 2006; 113: 1171-9.

63. Fidler LM, Wilson GJ, Liu F et al. Abnormal connexin43 in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy caused by plakophilin-2 mutations. *J Cell Mol Med.* 2008 Jul 26.
64. Mc Koy G, Protonotarios N, Crosby A et al. Identification of a deletion in plakoglobin in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy with palmoplantar keratoderma and woolly hair (Naxos disease). *Lancet.* 2000; 355: 2119-24.
65. Gerull B, Heuser A, Wichter T et al. Mutations in the desmosomal protein plakophilin-2 are common in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Nat Genet.* 2004; 36:1162-4.
66. Joshi-Mukherjee R, Coombs W, Musa H et al. Characterization of the molecular phenotype of two arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (ARVC)-related plakophilin-2 (PKP2) mutations. *Heart Rhythm.* 2008 Dec; 5(12):1715-23.
67. Huang H, Asimaki A, Lo D et al. Disparate effects of different mutations in plakoglobin on cell mechanical behavior. *Cell Motil Cytoskeleton.* 2008 Dec; 65(12):964-78.
68. Asimaki A, Syrris P, Wichter T et al. A novel dominant mutation in plakoglobin causes arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Am J Hum Genet.* 2007 Nov;81(5):964-73.
69. Marcus FI. Prevalence of T-wave inversion beyond V1 in young normal individuals and usefulness for the diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Am J Cardiol.* 2005; 95:1070-1.
70. Watkins DA, Hendricks N, Shaboodien G et al. ARVC Registry of the Cardiac Arrhythmia Society of Southern Africa (CASSA). Clinical features, survival experience, and profile of plakophilin-2 gene mutations in participants of the arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy registry of South Africa. *Heart Rhythm.* 2009 Nov; 6(11 Suppl):S10-7.
71. Maithili D, Pamuru PR, Mohiuddin K et al. Clinical picture of arrhythmogenic right ventricular dysplasia / cardiomyopathy patients from Indian origin. *Indian Pacing Electrophysiol J.* 2009; 9(1):5-14.
72. Simpson MA, Mansour S, Ahnood D et al. Homozygous mutation of desmocollin-2 in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy with mild palmoplantar keratoderma and woolly hair. *Cardiology.* 2009; 113(1):28-34.

73. Inama G, Pedrinazzi C, Gazzaniga P et al. Current limitations and new perspectives in the diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *G Ital Cardiol (Rome)*. 2008 Oct; 9(10 Suppl 1):83S-89S. Italian.
74. Sequeira IB, Kirsh JA, Hamilton RM et al. Utility of exercise testing in children and teenagers with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2009 Aug 1;104(3):411-3.
75. van Tintelen JP, Hauer RN. Cardiomyopathies: New test for arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Nat Rev Cardiol*. 2009 Jul; 6(7):450-1.
76. Asimaki A, Tandri H, Huang H et al. A new diagnostic test for arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2009 Mar 12; 360(11):1075-84.
77. Sen-Chowdhry S, Syrris P, McKenna WJ. Role of genetic analysis in the management of patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Nov 6; 50(19):1813-21.
78. Pankuweit S, Richter A, Ruppert V .et al. Classification of cardiomyopathies and indication for endomyocardial biopsy revisited]. *Herz*. 2009 Feb; 34(1):55-62. German.
79. Gandjbakhch E, Fressart V, Bertaux G et al. Sporadic arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia due to a de novo mutation. *Europace*. 2009 Mar;11(3):379-81.
80. Song ZZ. A combination of right ventricular hypertrabeculation/ noncompaction and arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: a syndrome? *Cardiovasc Ultrasound*. 2008 Dec 23;6:63.
81. Peters S, Trummel M. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia-cardiomyopathy: Value of standard ECG revisited. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2003; 8:238-45.
82. Saffitz JE, Asimaki A, Huang H. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: new insights into disease mechanisms and diagnosis. *J Investig Med*. 2009; 57(8):861-4.
83. Tops LF, Prakasa K, Tandri H et al. Prevalence and pathophysiologic attributes of ventricular dyssynchrony in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Jul 28; 54(5):445-51.

84. O'Donnell D, Cox D, Bourke J et al. Clinical and electrophysiological differences between patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia and right ventricular outflow tract tachycardia. *Eur Heart J*. 2003; 24:801-10.
85. Indik J, Dallas W, Ovitt T et al. Do patients with right ventricular outflow tract ventricular arrhythmias have normal right ventricular wall motion? A quantitative analysis compared to normal subjects. *Cardiology*. 2005; 104:10-5.
86. Mizobuchi M, Enjoji Y, Ejima E et al. An unmappable ventricular tachycardia in the arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: elucidation of critical isolated delayed components with high-resolution electroanatomical mapping. *Europace*. 2009; Nov 27.
87. Prasad S, Pillarisetti J, Vanga S et al. AV Nodal Reentrant Tachycardia Causing Inappropriate ICD Shocks In A Patient With Arrhythmogenic RV Dysplasia. *Indian Pacing Electrophysiol J*. 2009; 9(1):60-3.
88. Arruda M, Armaganijan L, Fahmy T et al. Catheter ablation of ventricular tachycardia in arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *J Interv Card Electrophysiol*. 2009 Aug;25(2):129-33.
89. Whyte GP, Stephens N, Senior R et al. Differentiation of RVOT-VT and ARVC in an elite athlete. *Med Sci Sports Exerc*. 2008 Aug; 40(8):1357-61.
90. Corrado D, Basso C, Leoni L et al. Three-dimensional electroanatomical voltage mapping and histologic evaluation of myocardial substrate in right ventricular outflow tract tachycardia. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Feb 19; 51(7):731-9.
91. Pezawas T, Stix G, Kastner J et al. Ventricular tachycardia in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: Clinical presentation, risk stratification and results of long-term follow up. *Intl J Cardiol*. 2006; 110:279-87.
92. Ainsworth CD, Skanes AC, Klein GJ et al. Differentiating arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy from right ventricular outflow tract ventricular tachycardia using multilead QRS duration and axis. *Heart Rhythm*. 2006; 3:416-23.
93. Marcus FI, Fontaine G. Prevalence of T wave inversion beyond V1 in young normal individuals and usefulness for the diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Am J Cardiol*. 2005; 95:1070-1.

94. Nasir K, Bomma C, Tandri H et al. Electrocardiographic features of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy according to disease severity. *Circulation*. 2004; 110:1527-34.
95. Wu S, Wang P, Hou Y et al. Epsilon wave in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2009 Jan; 32(1):59-63.
96. Marcus FI, Zareba W, Sherrill D. Evaluation of the normal values for signal averaged electrocardiogram. *J Cardiovascul Electrophysiol*. 2007; 18:231-3.
97. Kies P, Boostma M, Bax JJ et al. Serial reevaluation for ARVD/C is indicated in patients presenting with left bundle branch block ventricular tachycardia and minor ECG abnormalities. *J Cardiovascul Electrophysiol*. 2006; 17:586-93.
98. Cox MG, van der Smagt JJ, Wilde AA et al. New ECG criteria in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2009 Oct; 2(5):524-30.
99. Steriotis AK, Bauce B, Daliento L et al. Electrocardiographic pattern in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2009 May 1; 103(9):1302-8.
100. Jain R, Dalal D, Daly A et al. Electrocardiographic features of arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Circulation*. 2009 Aug 11; 120(6):477-87.
101. Marcus FI, Zareba W. The electrocardiogram in right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. How can the electrocardiogram assist in understanding the pathologic and functional changes of the heart in this disease? *J Electrocardiol*. 2009 Mar-Apr; 42(2):136.e1-5.
102. Peters S, Trümmel M, Koehler B. QRS fragmentation in standard ECG as a diagnostic marker of arrhythmogenic right ventricular dysplasia-cardiomyopathy. *Heart Rhythm*. 2008 Oct; 5(10):1417-21.
103. Furushima H, Chinushi M, Okamura K et al. Comparison of conduction delay in the right ventricular outflow tract between Brugada syndrome and right ventricular cardiomyopathy: investigation of signal average ECG in the precordial leads. *Europace*. 2007 Oct; 9(10):951-6.

104. You CC, Tseng YT, Hsieh MH. An epsilon wave in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Int J Cardiol.* 2007 Jul 10; 119(2):e63-4. Folino AF, Bauce B, Frigo G et al. Long-term follow-up of the signal-averaged ECG in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: correlation with arrhythmic events and echocardiographic findings. *Europace.* 2006 Jun; 8(6):423-9.
105. Folino AF, Bauce B, Frigo G et al. Long term follow-up of the signal averaged ECG in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: Echocardiographic findings. *Europace.* 2006; 8:423-9.
106. Turrini P, Corrado D, Basso C et al. Dispersion of ventricular depolarization-repolarization: A noninvasive marker for risk stratification in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Circulation.*2001; 103: 3075-80.
107. Xhyheri B, Manfrini O, Mazzolini M, Pizzi C, Bugiardini R. Heart rate variability today. *Prog Cardiovasc Dis.* 2012 Nov-Dec;55(3):321-31.
108. Haapalahti P, Viitasalo M, Kaartinen M et al. Electrocardiographic ventricular repolarization during cardiovascular autonomic function testing in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Scand Cardiovasc J.* 2008 Dec; 42(6):375-82.
109. Van der Bom T, Bouma BJ, Meijboom FJ, Zwinderman AH, Mulder BJ. The prevalence of adult congenital heart disease, results from a systematic review and evidence based calculation. *Am Heart J.* 2012 Oct;164(4):568-75.
110. Nicolini P, Ciulla MM, De Asmundis C, Magrini F, Brugada P. The prognostic value of heart rate variability in the elderly, changing the perspective: from sympathovagal balance to chaos theory. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2012 May;35(5):622-38.
111. Blomstrom-Lindqvist C, Beckman-Suurkula M, Wallentin I et al. Ventricular dimensions and wall motion assessed by echocardiography in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Eur Heart J.* 1988; 9: 1291-302.
112. Lindstrom L, Wilkenshoff UM, Larsson H et al. Echocardiographic assessment of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Heart.* 2001; 86: 31-8.
113. Henriksen E, Kangro T, Jonason T et al. An echocardiographic study of arrhythmogenic right ventricular adaptation to physical exercise in elite male orienteers. *Clin Physiol.* 1998; 18:498-503.

114. Lang RM, Bierig M, Devereux RB et al. Recommendations for chamber quantification: A report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, branch of ESC. *J Am Soc Echocardiogr.* 2005; 18:1440-63.
115. Nemes A, Vletter WB, Scholten MF et al. Contrast echocardiography for perfusion in right ventricular cardiomyopathy. *Eur J Echocardiogr.* 2005; 6: 470-2.
116. Burgess MI, Bright-Thomas RJ, Ray SG. Echocardiographic evaluation of right ventricular function. *Eur J Echocardiogr.* 2002; 3: 252-62.
117. Park Y, Cho Y, Lee DY et al. Correlation between the parameters of signal-averaged ECG and two-dimensional echocardiography in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2009 Jan; 14(1):50-6.
118. Teske AJ, Cox MG, De Boeck BW et al. Echocardiographic tissue deformation imaging quantifies abnormal regional right ventricular function in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/ cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr.* 2009 Aug;22(8):920-7.
119. Yoerger DM, Marcus F, Sherrill D et al. Echocardiographic findings in patients meeting task force criteria for arrhythmogenic right ventricular dysplasia: New insights from the multidisciplinary study of right ventricular dysplasia. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 45: 860-5.
120. Aneq MA, Lindström L, Fluor C et al. Long-term follow-up in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy using tissue Doppler imaging. *Scand Cardiovasc J.* 2008 Dec; 42(6):368-74.
121. Prakasa KR, Wang J, Tandri H et al. Utility of tissue Doppler and strain echocardiography in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/ cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2007 Aug 1; 100(3):507-12.
122. Kjaergaard J, Hastrup Svendsen J, Sogaard P et al. Advanced quantitative echocardiography in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr.* 2007 Jan; 20(1):27-35.

123. Prakasa KR, Dalal D, Wang J et al. Feasibility and variability of three dimensional echocardiography in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2006 Mar 1; 97(5):703-9.
124. Eidem BW, Tei C, O'Leary PW et al. Nongeometric quantitative assessment of right and left ventricular function: Myocardial performance index in normal children and patients with Ebstein anomaly. *J Am Soc Echocardiogr.* 1998; 11: 849-56.
125. Yoerger DM, Marcus F, Sherrill D et al. Right ventricular myocardial performance index in probands from the multicenter study of arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 45: 147A.
126. Lopez-Fernandez T, Garcia-Fernandez MA, Perez David E et al. Usefulness of contrast echocardiography in arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *J Am Soc Echocardiogr.* 2005; 17:391-3.
127. Song ZZ. A combination of right ventricular hypertrabeculation/ noncompaction and arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: a syndrome? *Cardiovasc Ultrasound.* 2008 Dec 23;6:63.
128. Imada M, Funabashi N, Asano M et al. Epidemiology of fat replacement of the right ventricular myocardium determined by multislice computed tomography using a logistic regression model. *Int J Cardiol.* 2007 Jul 31; 119(3):410-3.
129. Dalal D, Tandri H, Judge DP et al. Morphologic variants of familial arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy a genetics-magnetic resonance imaging correlation study. *J Am Coll Cardiol.* 2009 Apr 14; 53(15):1289-99.
130. Gandjbakhch E, Fressart V, Bertaux G et al. Sporadic arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia due to a de novo mutation. *Europace.* 2009 Mar;11(3):379-81.
131. Gaita F, Giustetto C, Di Donna P et al. Long term follow-up of right ventricular monomorphic extrasystoles. *J Am Coll Cardiol.* 2001; 38:364-70.
132. Sievers B, Addo M, Franken U et al. Right ventricular wall motion abnormalities found in healthy subjects by cardiovascular magnetic resonance imaging and characterized with a new segmental model. *J Cardiovasc Magn Res.* 2004; 6:601-8.

133. Mariano-Goulart D, Déchaux L, Rouzet F et al. Diagnosis of diffuse and localized arrhythmogenic right ventricular dysplasia by gated blood-pool SPECT. *J Nucl Med*. 2007 Sep;48(9):1416-23.
134. Lindström L, Nylander E, Larsson H et al. Left ventricular involvement in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy - a scintigraphic and echocardiographic study. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2005 May; 25(3):171-7.
135. Soh EK, Villines TC, Feuerstein IM. Sixty-four-multislice computed tomography in a patient with arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2008 May-Jun;2(3):191-2.
136. Bomma C, Dalal D, Tandri H et al. Evolving role of multidetector computed tomography in evaluation of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2007 Jul 1; 100(1):99-105.
137. Jacobi AH, Gohari A, Zalta B et al. Ventricular myocardial fat: CT findings and clinical correlates. *J Thorac Imaging*. 2007 May; 22(2):130-5.
138. Baumwart RD, Meurs KM, Raman SV. Magnetic resonance imaging of right ventricular morphology and function in boxer dogs with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J Vet Intern Med*. 2009 Mar-Apr; 23(2):271-4.
139. Kellman P, Hernando D, Shah S et al. Multiecho dixon fat and water separation method for detecting fibrofatty infiltration in the myocardium. *Magn Reson Med*. 2009 Jan; 61(1):215-21.
140. Jain A, Tandri H, Calkins H et al. Role of cardiovascular magnetic resonance imaging in arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2008 Jun 20;10(1):32.
141. Pereira A, Thomas B, Tavares NJ. Magnetic resonance imaging findings in suspected arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Rev Port Cardiol*. 2007 Mar; 26(3):247-53.
142. Boriani G, Artale P, Biffi M et al. Outcome of cardioverter-defibrillator implant in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Heart Vessels*. 2007 May; 22(3):184-92.

143. Indik JH, Wichter T, Gear K et al. Quantitative assessment of angiographic right ventricular wall motion in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy (ARVD/C). *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2008 Jan;19(1):39-45.
144. Ector J, Ganame J, van der Merwe N, Adriaenssens B et al. Reduced right ventricular ejection fraction in endurance athletes presenting with ventricular arrhythmias: a quantitative angiographic assessment. *Eur Heart J*. 2007 Feb;28(3):345-53.
145. Hebert JL, Chemla D, Gerard O et al. Angiographic right and left ventricular function in arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Am J Cardiol*. 2004; 93:728-33.
146. Mariano-Goulart D, Déchaux L, Rouzet F et al. Diagnosis of diffuse and localized arrhythmogenic right ventricular dysplasia by gated blood-pool SPECT. *J Nucl Med*. 2007 Sep;48(9):1416-23.
147. Lindström L, Nylander E, Larsson H et al. Left ventricular involvement in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy - a scintigraphic and echocardiographic study. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2005 May; 25(3):171-7.
148. Voss A, Kurths J, Kleiner HJ, Witt A, Wessel N, Sapanin P, Osterziel KJ, Schurath R, Dietz R. The application of methods of non-linear dynamics for the improved and predictive recognition of patients threatened by sudden cardiac death. *Cardiovasc Res*. 1996 Mar;31(3):419-33.
149. Voss A, Schulz S, Schroeder R, Baumert M, Caminal P. Methods derived from nonlinear dynamics for analysing heart rate variability. *Philos Trans A Math Phys Eng Sci*. 2009 Jan 28;367(1887):277-96.
150. Marcus GM, Glidden DV, Polonsky B et al. Efficacy of antiarrhythmic drugs in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: a report from the North American ARVC Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Aug 11; 54(7):609-15.
151. Tandri H, Asimaki A, Abraham T et al. Prolonged RV endocardial activation duration: a novel marker of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Heart Rhythm*. 2009 Jun; 6(6):769-75.

152. Proclemer A, Ghidina M, Facchin D et al. Use of implantable cardioverter-defibrillator in inherited arrhythmogenic diseases: data from Italian ICD Registry for the years 2001-6. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2009 Apr; 32(4):434-45.
153. Haapalahti P, Viitasalo M, Kaartinen M et al. Electrocardiographic ventricular repolarization during cardiovascular autonomic function testing in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Scand Cardiovasc J.* 2008 Dec; 42(6):375-82.
154. Avella A, d'Amati G, Pappalardo A et al. Diagnostic value of endomyocardial biopsy guided by electroanatomic voltage mapping in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2008 Nov; 19(11):1127-34.
155. Ejima K, Shoda M, Manaka T et al. Targeted endomyocardial biopsy using electroanatomical voltage mapping in the early stage of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Europace.* 2009 Mar; 11(3):388-9.
156. Peters S, Trümmel M, Koehler B et al. Mechanisms of syncope in arrhythmogenic right ventricular dysplasia-cardiomyopathy beyond monomorphic ventricular tachycardia. *Int J Cardiol.* 2006 Jan 4; 106(1):52-4.



Biografija autora

Dr Ivana (Ilije) Vranić je rođena 13.10.1967. godine u Beogradu. Osnovnu i srednju školu je završila u Beogradu kao vukovac i đak generacije. Medicinski fakultet u Beogradu je upisala školske 1986/7 a diplomirala 1992. godine u aprilskom roku. Magistarski rad "Kontrolni mehanizmi srčane perfuzije u patofiziološkim uslovima razvoja supraventrikularnih aritmija" odbranila je na Medicinskom fakultetu u Beogradu februara 2000. godine sa odličnim uspehom. Obavezni lekarski staž je obavila u DZ Voždovac i položila državni ispit maja 1993. godine. Iste godine započela je sa volonterskim radom u KBC Dr Dragiša Mišović na internom odeljenju, a potom se zaposlila maja 1995. godine u Gradskom zavodu za hitnu medicinsku pomoć u Beogradu. Od oktobra 2001. je radila na Institutu za kardiovaskularne bolesti KCS. Specijalistički ispit iz interne medicine položila je 1997. godine sa odličnim uspehom. Rad uže specijalizacije iz kardiologije "Efekti adenzina u urgentnom terapijskom pristupu akutnom napadu paroksizmalne supraventrikularne tahikardije i WPW sy" odbranila je decembra 2000. sa odličnim uspehom. 2008. godine završila je obuku za transezofagealni ultrazvuk srca u tercijarnom centru za kardiologiju Deutesherzzentrum u Minhenu u Nemačkoj. Za istraživača saradnika iz oblasti kardiologije pri Medicinskom fakultetu u Beogradu izabrana je prvi put juna 2005. godine, a reizabrana u isto zvanje septembra 2008. Član je kardiološke sekcije Srpskog lekarskog društva, Udruženja kardiologa Srbije, Udruženja za ehokardiografiju Srbije i Crne Gore, Udruženja kardiovaskularnih hirurga Srbije, Udruženja kardiorakalnih hirurga Srbije i Crne Gore, Evropskog udruženja kardiologa (ESC) i Evropskog udruženja za ehokardiografiju (EAE).

Stručno interesovanje karakteriše više oblasti: poremećaji srčanog ritma i sprovođenja, miokarditisi, naprasna smrt, kardiovaskularna farmakologija, ehokardiografija, elektrokardiografija, srčana insuficijencija i veštački pejsing sistemi.

Bila je glavni rukovodilac projekta Luminis koji je 2012. godine osvojio grant Svetske Banke.

Dr Ivana Vranić izabrana je 2007. godine među 10 najboljih recenzenata italijanskog časopisa „Cardiovascular Ultrasound” od strane Prof. Dr Eugenio Picano, glavnog urednika i poznatog fiziologa iz Pize.

Imenovana je za stalnog sudskog veštaka za oblast interne medicine i kardiologije 2011. godine od strane Ministarstva pravde Republike Srbije.

Dr Ivana Vranić tečno govori engleski, nemački i ruski jezik, a služi se latinskim, italijanskim, španskim i francuskim jezikom.

B. Objavljeni naučni radovi i saopštenja kandidata

Poglavlje u knjizi izuzetnog međunarodnog značaja

1. Ivana I Vranic, Tijana Simic. Sudden cardiac death syndrome- arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy as most frequent cause of fatal arrhythmias. In: Tarkowicz IR, Editor. Progress in cardiac arrhythmia Research. New York: Novapublishers; 2008. p.207-34.
2. Ivana I Vranic. Sudden Cardiac Death in Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy. In book: Dysplasia: Causes, Types and Treatment options. Eds Sexton LM, Leach HJ, 2012: 129-164. Novapublishers, New York.

Poglavlje u knjizi izuzetnog nacionalnog značaja

3. Radmila Gudović, Ivana Vranić. Krvni sudovi srca. U: Kardiomiopatije i disfunkcija srca. Stamenković Živojin, urednik. Beograd: Elit Medica; 2008. str.19-24.
4. Natalija Stefanović, Ivana Vranić. Funkcija i anatomija srca. U: Kardiomiopatije i disfunkcija srca. Stamenković Živojin, urednik. Beograd: Elit Medica; 2008. str. 25-8.

5. Stevan Milošević, Boško Nedić, Ivana Vranić, Aleksandra Novakov-Mikić, Branko Stanimirović, Anđelija Necin. Kardiomiopatije u trudnoći- kongenitalne i stečene srčane mane u trudnoći. U: Kardiomiopatije i disfunkcija srca. Stamenković Živojin, urednik. Beograd: Elit Medica; 2008. str. 168-82.
6. Živojin Stamenković, Ivana Vranić, Aleksandar Grisser Aleksić. Stenoza mitralnog otvora. U: Kardiomiopatije i disfunkcija srca. Stamenković Živojin, urednik. Beograd: Elit Medica; 2008. str. 215-23.
7. Živojin Stamenković, Ivana Vranić, Tijana Momčilov Popin. Stenoza aortnog otvora. U: Kardiomiopatije i disfunkcija srca. Stamenković Živojin, urednik. Beograd: Elit Medica; 2008. str. 239-46.
8. Živojin Stamenković, Nada Draganić, Tijana Momčilov Popin, Ivana Vranić. Insuficijencija zaliska aorte. U: Kardiomiopatije i disfunkcija srca. Stamenković Živojin, urednik. Beograd: Elit Medica; 2008. str. 247-56.

Rad u celini u časopisu koji je uključen u bazu podataka Current Contents :

9. Ivana I Vranic, Mihailo Matić, Jovan Peruničić, Tijana Simić, Ljiljana Šoskić, Nataša Milić. Adenosine cardioprotection study in clinical setting of paroxysmal supraventricular tachycardia. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 2006 Jun; 74(6):365-71. Epub 2006 May 8.
10. Ivana I Vranic. Signaling prodromes of Sudden Cardiac Death. Bosnian Journal of Basic Medical Sciences. 2013 Feb;13(1):44-9.

Rad u celini u časopisu koji je uključen u bazu podataka MEDLINE :

11. Ljiljana Šoškić, Biljana Miličić, Branko Milaković, Lazar Davidović, Ivana Vranić, Tijana Simić, et al. Uticaj hipertono-hiperonkotskog rastvora na kardiovaskularnu funkciju tokom operacija na abdominalnoj aorti u perioperativnom periodu. Srpski arhiv. 2005 Nov-Dec; 133(11-12):492-7.
12. Dragan Simić, Jovan Peruničić, Ratko Lasica, Branislava Ivanović, Danica Matić, Dimitra Kalimanovska Oštrić, Ivana Vranić, et al. Aktivnost superoksid dizmutaze u plazmi i eritrocitima bolesnika sa različitim stadijumima esencijalne hipertenzije. Medicinski Arhiv. 2005; 59(3):156-9.

Rad u naučnom časopisu međunarodnog značaja

13. Ivana I Vranić. Early detection of sudden cardiac death predisposition among otherwise healthy individuals now achievable by Sophie methodology and vector analysis. Asian Hospital and Healthcare Management. 2008; No 16: 27-30.

Rad u naučnom časopisu nacionalnog značaja

14. Ivana I Vranić, Kovačević SM, Vlajić MS, Anđelković A. Akutna cerebrovaskularna oboljenja: klinička slika, tok, prognoza i značaj diferencijalne dijagnoze. Halo 94. 1998; V(9):47-52.
15. Ivana Vranić, Sanja Tazev, Milka Drezgić. Hipoglikemijska koma kod pacijenta sa nestabilnim dijabetom komplikovan epi napadom. Halo 94. 1997; V (6):37-40.
16. Ivana I Vranić, Kovačević SM, Vesić Dimitrijević M, Dimitrijević N, Vlajić MS, Jovanović D. Epilepsija i trudnoća. Halo 94. 1998; V(10):49-55.
17. Ivana I Vranić, Kovačević SM, Durlević SZ, Macura N. Prehospitalni tretman akutnih cerebrovaskularnih bolesti. Halo 94. 1997; V(10):67-72.
18. Ivana I Vranić, Kovačević SM, Vlajić S, Račić D. Urgentan pristu vrtoglavici kao čestom neurološkom problemu: diferencijalna dijagnoza, tok i tretman. Halo 94. 1998; V (9):39-46.
19. Ivana Vranić. Un nouveau signe echocardiographique pour identifier la DVDA. Cardinale. 2004; 16:22-4. Francuski.

Rad saopšten na skupu međunarodnog značaja štampan u izvodu

20. Vranić II, Matić M, Vlajić MS. Comparative analysis of acute myocardial infarction incidence for January/August seasonal variance. Proceedings of the 16th European conference of the international society of non-invasive cardiology; Kardiologija. 1998 Oct 7-11; Sv. Stefan, SCG. 19 Suppl 2:S16.
21. Vranić II. Corelation of sex and age with the occurrence of lethal arrhythmias during the prehospital phase of acute myocardial infarction. Proceedings of the 16th European conference of the international society of non-invasive cardiology; Kardiologija. 1998 Oct 7-11; Sv. Stefan, SCG. 19 Suppl 2:S17.

22. Vranić I I, Matić M, Vlajić MS. Statistical analysis of acute myocardial infarction distribution in the prehospital setting by characteristic criteria such as sex, age, 24-hour time occurrence and localization. Proceedings of the 16th European conference of the international society of non-invasive cardiology; Kardiologija. 1998 Oct 7-11; Sv. Stefan, SCG. 19 Suppl 2:S30.
23. Ivana I Vranic, Petrovic M, Vujisic-Testic B, Ostojic M, Pavlovic S. Assessment of right ventricular function in ARVC/D patients by 2D ECHO. Proceedings of the EUROECHO 7; Eur J Echocard. 2003 Dec 3-6; Barselona, SP. 4 Suppl 1: S74.
24. Ivana I Vranic, Petrovic M, Vujisic-Testic B, Ostojic M, Ristic M. Pathognomonic sign of ARVC/D by Echo? Proceedings of the EUROECHO 7; Eur J Echocard. 2003 Dec 3-6; Barselona, SP. 4 Suppl 1: S74.
25. Ivana I Vranic, Pavlovic S, Sobic-Saranovic D, Kozarevic N, Simic T. Radionuclide ventriculography of right chamber as a potent diagnostic tool in ARVC/D patients. Proceedings of the EUROPACE; Europace. 2003 Dec 14-17; Pariz, FR. 4 Suppl B: B171-2.
26. Ivana I Vranic, Petrovic M, Vujisic-Testic B, Kozarevic N, Simic T. Pathognomonic sign of ARVC/D by echocardiography? Proceedings of the EUROPACE; Europace. 2003 Dec 14-17; Pariz, FR. 4 Suppl B: B171.
27. Ivana I Vranic, Kocica M, Simic T, Ristic M, Vranes M. Brugada patients a variety of ARVD by echo sign identification. Proceedings of the Cardiostim; Europace. 2004 June 16-19; Nica, FR. 6 Suppl 1: S132.
28. Ivana I Vranic, Ristic M, Simic T, Kocica M. Specific and sensitive enough to reveal the fruste forms of arrhythmogenic right ventricular dysplasia. Proceedings of the ASE; J Am Soc Echocardiog. 2004 June 26-30; San Diego, USA. 17: 524.
29. Ivana I Vranic, Ristic M, Vujisic Testic B, Petrovic M. Septal cusp irregular motion of tricuspid valve in ARVD patients. Proceedings of the 8th World Congress of ECHO; Echocardiog, May 2004; Antalya, TU. 21(4): 358.
30. Ivana I Vranic, M Ristic, B Vujisic Testic, M Petrovic. Follow up of patients with ARVD by echocardiography. Proceedings of the 8th World Congress of ECHO; Echocardiog, May 2004; Antalya, TU. 21(4): 357.

31. Ivana I Vranic, T Simic. Contribution of the crista supraventricularis function in development of heart failure in ARVD patients. Proceedings of the EUROECHO 8; Eur J Echocard. 2004 Dec 1-4; Atina, GR. 5 Suppl 1:S177.
32. Ivana I Vranic, T Simic. Specific for ARVD revealed by echo-phenomenon of Brugada patients. Proceedings of the EUROECHO 8; Eur J Echocard. 2004 Dec 1-4; Atina, GR. 5 Suppl 1:S175.
33. Ivana I Vranic, Simic T, Soskic L. Signal averaged high frequency ECG vs. vector loop in solving a riddle of ARVD. Proceedings of the ISHNE; J Electrocard. 2005 June 2-4; Gdanjsk, POL. 38-Suppl 1:S58.
34. Ivana I Vranic, Matic M. Sudden cardiac death in young athletes- is it preventable? Proceedings of the Cardiostim; Europace. 2005 June 26-29; Prag, CZR. 7 -Suppl 1: S85.
35. Ivana I Vranic, Matic M. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia non qualifying for criteria of WHF but echo positive. Proceedings of the EUROECHO 9; Eur J Echocard. 2005 Dec 6-9; Firenca, IT. 6 Suppl 1: S26.
36. Ivana I Vranic. Another pathognomonic sign in arrhythmogenic right ventricular dysplasia vizualized by pulsed wave doppler in septal cusp of tricuspid valve. Proceedings of the ASE; J Am Soc Echocardiog. 2006 June 3-7; Baltimor, USA. 19(5): 632.
37. Ivana I Vranic, Matic M, Simic T. Heart rate turbulence in arrhythmogenic right ventricular dysplasia estimated higher risk for sudden cardiac death in arrhythmia prone patients. Proceedings of the Cardiostim; Europace. 2006 June 14-17; Nica, FR. 8 -Suppl 1: 28.
38. Ivana I Vranic. Pulsed wave Doppler tissue imaging shows irregular septal cusp motion of tricuspid valve in ARVD patients. Proceedings of the Eur Heart J. 2006 Sept 2-6; Barselona, SP. 27 Suppl: S630.
39. Ivana Vranic, Simic T, Ristic M. Cardiovascular risk as assessed by endogenous adenosine as a good correlating parameter for endothelial function reserve. Proceedings of the IACS; 2007 Maj 24-27; Novi Sad, SCG. str. 94.
40. Ivana I Vranic. Abnormal values of heart rate turbulence in ARVD pts estimated higher risk for sudden cardiac death if coupled with TAPSE. Proceedings of the EHRA; Europace. 2007 June 24-27; Lisabon, POR. 9 -Suppl 3: 89.

41. Ivana I Vranic. Correlation of echo progression parameters to radionuclide ventriculography findings in the follow-up of ARVD pts. Proceedings of the EHRA; Europace. 2007 June 24-27; Lisabon, POR. 9 -Suppl 3: 90.
42. Ivana Vranic, Simic T, Ristic M, Velimirovic D. Where do we stand in the quest for preventing sudden cardiac death and is there a pattern to follow? Proceedings of the MACCS; Lijec Vjesn. 2007 Sept 27-30; Opatija, CRO. 129:123.
43. Ivana I Vranic, Mimic V. Sophie methodology in evaluating those who need eye surgery. Proceedings of the 5th Congress of SEEOS and SOE; May 16-18 2008; Dubrovnik, CRO. str 130.
44. Simic T, Ivana I Vranic. Preoperative evaluation and anaesthesia of patients with syndrome Marphan in ophtalmic surgery. Proceedings of the 5th Congress of SEEOS and SOE; May 16-18 2008; Dubrovnik, CRO. str 131.
45. Tesic S, Ivana I Vranic. Syndrome Marphan in ophtalmic surgery. Proceedings of the 6th Congress of SEEOS and SOE; October 5-7 2012; Dubrovnik, CRO. str 133.
46. Ivana I Vranic. Shape and size of right chamber by vectorcardiogram in ARVC/D. Proceedings of Heart failure 2012, CD P384, Belgrade, Serbia.
47. Ivana I Vranic. Theory of chaos in detecting risk for SCD in ARVD cardiomyopathy. Proceedings of Heart failure 2012, CD P 1050, Belgrade, Serbia.

Rad saopšten na skupu nacionalnog značaja štampan u celini

48. Vlajic MS, Ivana I Vranic, Petrović P, Blagojević Lj. Problem medicinskog zbrinjavanja akutno alkoholisanih lica sa aspekta Gradskog Zavoda za hitnu medicinsku pomoć. Zbornik radova III Jugoslovenskog simpozijuma o bolestima zavisnosti sa međunarodnim učešćem; Oktobar 1.-3.1998; Beograd, SCG. str 64.

Rad saopšten na skupu nacionalnog značaja štampan u izvodu

49. Vlajic MS, Ivana I Vranic. Analiza distribucije cerebrovaskularnih oboljenja po njihovim podvrstama, polu i starosnom dobu bolesnika. Zbornik radova sa IV stručnog skupa Domova Zdravlja Beograda sa međunarodnim učešćem; April 23-25. 1998; Beograd, SCG. str 13.

50. Ivana I Vranić. Značaj prognoze najčešće zastupljenih poremećaja ritma i sprovođenja u početnom periodu akutnog infarkta miokarda. Zbornik radova sa XII kongresa kardiologa Jugoslavije sa međunarodnim učešćem; Kardiologija. 1998 Jun 14-18; Herceg Novi, SCG. str 78.
51. Ivana I Vranić. Poremećaji ritma u akutnoj fazi infarkta miokarda. Zbornik radova inovacije znanja urgentne medicine; 1999 Sept 19-24; Miločer, SCG. str 8.
52. Ivana I Vranić. Analiza svih lekarskih intervencija sa dijagnozom akutni infarkt miokarda za poslednjih 15 godina u Gradskom zavodu za hitnu pomoć Beograd. Zbornik radova inovacije znanja urgentne medicine; 1999 Sept 19-24; Miločer, SCG. str 18.
53. Ivana I Vranić. Hipertenzivna kriza u populaciji hipertoničara kao čest problem lekara u prehospitalnom zbrinjavanju urgentnih stanja. Zbornik radova inovacije znanja urgentne medicine; 1999 Sept 19-24; Miločer, SCG. str 23.
54. Ivana I Vranić. Akutni infarkt miokarda- vrškovi maksimuma i minimuma u incidenci javljanja tokom 24h kao snažna potpora obrascu cirkardijalnosti. Zbornik radova inovacije znanja urgentne medicine; 1999 Sept 19-24; Miločer, SCG. str 12.
55. Ivana I Vranić. Analiza uspešno urađenih reanimacija prehospitalno sa dijagnozom akutni infarkt miokarda. Zbornik radova inovacije znanja urgentne medicine; 1999 Sept 19-24; Miločer, SCG. str.14.
56. Ivana I Vranic. Adenozin kao siguran i efikasan lek u terapiji akutnog napada PSVT i WPW sy. Zbornik radova inovacije znanja urgentne medicine; 1999 Sept 19-24; Miločer, SCG. str. 23.
57. Ivana I Vranić. Usporedna analiza akutnog vestibularnog sindroma u prehospitalnoj populaciji sa hospitalizovanom grupom pacijenata po znacima ispoljavanja, hitnosti zbrinjavanja, godinama starosti i polu pacijenata za dvanaestomesečni period. Zbornik radova inovacije znanja urgentne medicine; 1999 Sept 19-24; Miločer, SCG. str13.
58. Ivana I. Vranić, Arandžević A, Matić D, Kačar S, Simić T. Različiti terapijski pristupi u lečenju akutne hipertenzivne krize. Zbornik sažetaka V simpozijuma urgentne medicine; ABC. 6-9 Juna 2002; Kopaonik, SCG. Suppl str 72.

59. Arandžević A, Stojanov V, Ivana I Vranić. Trosudovna koronarna bolest-hipertenzija kao faktor rizika. Zbornik sažetaka V simpozijuma urgentne medicine; ABC. 6-9 Juna 2002; Kopaonik, SCG. Supl str 71.
60. Ivana I Vranić, Matić M, Simić T, Šoskić Lj. Vektorkardiografski "ogrisci" kao metod detekcije pacijenata sa aritmogenom displazijom desne komore u ranoj fazi bolesti. Proceedings of the UKS; Kardiologija. 2005; Herceg Novi, SCG. supl 81.
61. Ivana I Vranić, Simić T, Ristić M, Velimirović D. Is likelihood to provide insight to preventing sudden cardiac death complete and accurate by vectorcardiography? Proceedings of the UKS; Kardiologija. 2007 Oct 14-17; Beograd, SR. supl 28:S39.
62. Ivana I Vranić. Early manifestation of ARVD presented by Tau sign on vector loop proved to be pathognomonic. Proceedings of the UKS; Kardiologija. 2007 Oct 14-17; Beograd, SR. supl 28:S39.
63. Ivana I Vranić. Heart rate turbulence plus TAPSE estimated higher risk for sudden cardiac death in ARVD pts. Proceedings of the UKS; Kardiologija. 2007 Oct 14-17; Beograd, SR. supl 28:S39.
64. Ivana I Vranić, Simić T, Čvorović V. Peripartal cardiomyopathy complicated by HELP syndrome successfully reversed. Proceedings of the UKS; Kardiologija. 2007 Oct 14-17; Beograd, SR. supl 28:S39.
65. Ivana I Vranić, Mimić V. Severe forms of acute myocarditis caused by Coxsackie virus successfully treated with substitute immune therapy. Zbornik radova Drugog kongresa Jugoslovenskog udruženja za antimikrobnu hemioterapiju; Novi Sad, SR. 2008 oktobar 2-5.
66. Ivana I Vranić, Simić T, Vučićević P, Velinović M, Vraneš M, Velimirović D. 18 Months Mean Follow up by Transthoracic Echocardiography after Mitral Valve Repair with Biodegradable Ring (Bioring) Annuloplasty. Proceedings of the Danubian forum of cardiosurgery; 2008 May 28-30; Osijek, CRO.
67. Ivana I Vranić, Panić G, Ristić S, Velimirović D, Ristić M. Clinical Relevance of Vectorcardiography in the Attempt to Detect the Real time to Operate Haemodynamically Significant Atrial Septal Defect. Proceedings of the Danubian forum of cardiosurgery; 2008 May 28-30; Osijek, CRO.

68. Ivana I Vranić, Simić T, Vučićević P, Ristić M. Mitral Valve Repair with Biodegradable Ring (Bioring) Annuloplasty-18 Months Mean Follow up by Transthoracic Echocardiography. Zbornik sažetaka V kongresa kardiovaskularnih hirurga Srbije; Novi Sad, SR. 2008 okt 24-25; str 37.
69. Ivana I Vranić, Panić G, Ristić M, Velimirović D. Real time to operate haemodynamically significant ASD by vector. Zbornik V kongresa kardiovaskularnih hirurga Srbije; Novi Sad, SR. 2008 okt 24-25; str 100.
70. Ivana I Vranić, Panić G. Promenljivost srčane frekvence (heart rate variability) kao prognostički pokazatelj autonomne funkcije nervnog sistema i fiziološke usklađenosti rada srca kod pacijenata sa ARVD. Zbornik Prvog kongresa privatne lekarske prakse Srbije; 2009 okt 1-2; Beograd, SR. str.33.
71. Ivana I Vranić, Panić G. Biodegradable annuloplasty for mitral valve repair - 18 months mean follow up. Zbornik Prvog kongresa privatne lekarske prakse Srbije; 2009 okt 1-2; Beograd, SR. str.34.
72. Ivana I Vranić, Panić G . Preciznije vremensko određivanje neophodnosti hiruškog zatvaranja ASDa pomoću vektorkardoigrafije. Zbornik radova Prvog kongresa privatne lekarske prakse Srbije; 2009 okt 1-2; Beograd, SR. str.32.
73. Panić G, Ristić M, Babić U, Ivana I Vranić. Nova tehnika u tretmanu prolapsa mitralne valvule. Zbornik radova Prvog kongresa privatne lekarske prakse Srbije; 2009 okt 1-2; Beograd, SR. str.35.

Прилог 1.

Изјава о ауторству

Потписани-а Mr sci Dr Ivana Vranić

број уписа _____

Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом

„Procena efektivnosti neinvazivnih dijagnostičkih metoda u ranom otkrivanju aritmogene displazije desne komore“

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

Потпис докторанда

У Београду, 22.05.2013. godine



Прилог 2.

Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Име и презиме аутора Mr sci Dr Ivana Vranić

Број уписа _____

Студијски програм _____

Наслов рада „Procena efektivnosti neinvazivnih dijagnostičkih metoda u ranom otkrivanju aritmogene displazije desne komore“

Ментор Prof. Dr Mihailo Matic

Потписани Mr sci Dr Ivana Vranić


изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла за објављивање на порталу Дигиталног репозиторијума Универзитета у Београду.

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

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

Потпис докторанда

У Београду, 22.05.2013. godine



Прилог 3.

Изјава о коришћењу

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

„Procena efektivnosti neinvazivnih dijagnostičkih metoda u ranom otkrivanju
aritmogene displazije desne komore“

која је моје ауторско дело.

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

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

1. Ауторство
2. Ауторство - некомерцијално
3. Ауторство – некомерцијално – без прераде
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима
5. Ауторство – без прераде
6. Ауторство – делити под истим условима

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци, кратак опис лиценци дат је на полеђини листа).

У Београду, 22.05.2013. godine

Потпис докторанда

