

УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ

СТУДИЈЕ ПРИ УНИВЕРЗИТЕТУ

МУЛТИДИСЦИПЛИНАРНЕ ДОКТОРСКЕ СТУДИЈЕ

Зоран А. Матић

**Испитивање интеракција срчаног и  
респираторног ритма код физиолошких  
пертурбација респирације**

докторска дисертација

Београд, 2021

UNIVERSITY OF BELGRADE

STUDIES AT THE UNIVERSITY  
MULTIDISCIPLINARY POSTGRADUATE STUDIES

Zoran A. Matic

**Exploration of interaction between cardiac  
and respiratory rhythm in physiological  
perturbation of respiration**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2021

## **ПОДАЦИ О МЕНТОРМА И ЧЛАНОВИМА КОМИСИЈЕ**

### **Ментори:**

Др Тијана Бојић, научни саветник, Институт за нуклеарне науке „Винча“ - Институт од националног значаја за Републику Србију - Универзитет у Београду

Проф. др Михаило Лазаревић, редовни професор, Универзитет у Београду – Машински факултет

### **Чланови комисије:**

Проф. др Љубица Константиновић, редовни професор, Универзитет у Београду – Медицински факултет

Проф. др Синиша Павловић, редовни професор, Универзитет у Београду – Медицински факултет

Проф. др Вања Ковић, ванредни професор на Филозофском факултету Универзитета у Београду; Ужа област научно-истраживачког рада: неурокогниција и примењена когниција.

Датум одбране: \_\_\_\_\_

*Једно и једно је једно - није два*  
Арво Пärt

## Захвалница

Када у неко летње предвечерје посматрамо речни прелив, падину озелењеног брда или топло стеновито приобаље морског залива, можемо осетити у њима, у природи уопште, а нарочито у организмима који је настањују како *живот ври*<sup>1</sup> - *спонтано осцилује*<sup>2</sup>; осцилује у својој свеукупности постојања и у многим својим пројавама, сваког трена, у садашњем стању, кроз еволуциони ток и историју, на друштвеном и индивидуалном плану. Пажљиво сагледавање и посвећено истраживачко проницање побуђују свест да је у досадашњу суптилност животних ритмова уграђено много труда прилагођавања која су, одвијајући се еонима година, *временски неизмерна*<sup>3</sup>. Стога, напослетку наслеђени капацитет високософистицираног функционисања (у склопу тога и осећај за ритам) јесте свеукупни дар... У том смислу, веома сам благодаран што ми се кроз рад на докторској дисертацији указала привилегија да проучавам динамизам примарних животних ритмова, пулса срца и дисања, као и њиховог међусобног усаглашавања у специфичним физиолошким стањима. Тешко ми је да пронађем речи којима бих прикладно заблагодарио што ми се у тези „отворило“ да се бавим и животном темом, а уједно и веома актуелним научним трендом - *утицајем успореног (резонантног) дисања на срчани ритам*. Током докторских студија и израде тезе живот ми је пролазио кроз егзистенцијалне плиме и осеке, разне пертурбације, укључујући и оне везане за нове цивилизацијске услове изазване пандемијом корона вируса. У тим драматичним околностима још очевидније је дошло до изражаја да су ритам срца и дисање веома посебни дарови. За све научне и животне спознаје у вези споменутих ритмова током рада на тези осећам дубоку благодарност. Најпре, мојој менторки професорници др Тијани Бојић и њеном Институту за нуклеарне науке „Винча“ захваљујем на великој подршци током студија. Проф. Тијани посебно благодарим што ме је у маниру великих физиолога, стрпљиво упутила у приступ научног тумачења резултата кардиореспираторног спрезања, неуронаука, интегративне физиологије. Затим, много сам захвалан што ми је кроз доста неуморних сугестија изоштрила усредсређеност на чисто научне спознаје (осећај за научну строгост), што је извршила многе подстицаје мог усавршавања умећа обраде, анализе сигнала и спровођења напредне статистичке обраде резултата истраживања. Веома ми је драгоцено заједничко писање научних радова. У њима смо се стваралачки надопуњавали и надовезивали и увиђали преимућства заједничког посвећивања кроз која настају виши и квалитетнији научни увиди. Надасве, ту су и дијалози о научним темама којима смо се бавили. Доста изражених мисли и

---

<sup>1</sup> Да „живот ври“ је општи утисак о разноликим активностима живих створења у биосфери, о њихом динамизму, тежњи ка ширењу до потпуне ‘посвудашњености’... (Владимир Вернадски, *Биосфера и ноосфера*, Логос и Службени гласник, Београд, 2012, стр. 67, 93).

<sup>2</sup> Moser M, Frühwirth M, Pentner R, Winker R. Why life oscillates - From a topographical towards a functional chronobiology. *Cancer Causes and Control* 2006; 17:591–9.

<sup>3</sup> „Сви наши експерименти на живим организмима обављају се на телима која су се у *неизмерном времену* прилагодила на услове који их окружују...“, фуснота 26: „‘неизмерност’ је антропоцентрични појам. Заправо, ту очевидно постоје за сада неутврђене законитости – одређено трајање еволуције живе материје у биосфери...“, Вернадски, нав. дело, стр. 129.

закључака из тих дијалога пренело се и у текстове наших заједничких научних радова, нарочито у текст саме тезе. Ти дијалози су и те како били мотивишући за истраживачки рад. Захвалан сам и за много поука, за један нарочит приступ учења и докторанског „каљења“ који се своди на следеће: на написану радну верзију текста научног рада, као докторанд, добијао сам мноштво сугестија и исправки, конструктивних критичких опаски које се сажето могу окарактерисати као менторска позитивна повратна спрега.<sup>4</sup> Био сам привилегован докторанд који има ментора који примењује приступ са споменутом повратном спрегом. То је квалитативно плодотворнији приступ (модел) од оног који се своди само на „полагање испита из прве“ и завршавање обавеза класично школски или факултетски.<sup>5</sup> Прихватајући ову спрегу докторанд добија све боље и боље текстове, а на личном плану напредује, усавршава се<sup>6</sup>, постаје истрајнији<sup>7</sup>, проницљивији, обазривији на ‘бајас’ (истраживачке грешке које настају, најпре, услед пристрасности).<sup>8</sup> Веома ми је драгоцено што сам од менторке научио да је осим идеја и увида, значајно имати стрпљење, истрајност и непосуштајање до коначне реализације. Више пута су се менторско стрпљење и упорност показали плодотворним. Благодарим јој на снази. Верујем да би многи други на њеном месту одавно посустали. Благодарим и ментору професору др Михајлу Лазаревићу са Машинског факултета Универзитета у Београду који је испратио читаве моје студије биомедицинског инжењерства (БМИ). На Машинском факултету у Београду, у оквиру основних и мастер студија, испредавао ми је читав низ стручних БМИ предмета кроз које сам добио опширно познавање савремених трендова БМИ. Веома сам захвалан што је подржавао моја интересовања и што се живо интересовао за моје усмерење, што је увек био рад да продискутујемо теме које су нас дотицале. Захвалан сам веома на његовом искреном и благонаклоном залагању за мене у мастер раду, нарочито на одбрани мастер рада, а за који је био ангажован као члан комисије. И на крају што је прихватио менторство за моју докторску тезу; затим и што је у више наврата улагао иницијативу и подстицање око завршавања текста докторске тезе, при чему је сваки пут исказивао солидарност и разумевање у вези отежаних услова истраживања. Захвалан сам нарочито и проф. Александру Калаузију, као члану комисије за израду моје докторске тезе. Од проф. Калаузија сам много научио. Веома сам захвалан на његовим исцрпним сугестијама и једној потпуно беспрекорној сарадњи и несебичном личном односу. Изнад

---

<sup>4</sup> Roche A. How ballet prepared me for research, *Nature*, Vol. 592, p. 316, April, 2021.

<sup>5</sup> Исто.

<sup>6</sup> Исто.

<sup>7</sup> Исто.

<sup>8</sup> Овај приступ дорађивања радне верзија текста на основу сугестија ментора (супервизора) и сарадника карактеристичан је за докторске студије... такође, тај приступ присутан је и у процесима рецензије научних радова коју спроводе стручни тимови међународних научних (peer review) часописа. Рецензије помажу уредницима часописа не само да донесу одлуку о прихватању или одбијању објављивања текста, већ и значајном унапређењу научног квалитета текста. На Западу се овај приступ примењује чак и приликом израде важних стратешких докумената у науци и образовању. Осим стручних рецензија у дорађивању текста споменутих докумената важну улогу придају рецепцији/рефлексији документа... повратна спрега кроз рецепцију је препозната као фундаментални чинилац у процесу доласка до завршне, задовољавајуће верзије документа.

свега, до неба благодарим за његову математичку и програмерску ингениозност која је подигла наше истраживање на много виши ниво. Преписке са проф. Калаузијем сам сакупљао у посебне документе... Из њих сам буквално учио као из јединствених инжењерских приручника. Било их је толико и на тако високом нивоу да су изискивале пажљиво удубљивање и проучавање, али на један веома интересантан начин, тако да ми је све то побудило велику интелектуалну наклоност ка инжењерском приступу у биомедицини. Захваљујем се и професорици др Љубици Константиновић са Медицинског факултета, Универзитета у Београду, што је прихватила да буде у комисији за моју докторску дисертацију, што је налазила времена за консултације које су биле веома садржајне и кроз које ми је дала доста практичних сугестија и идеја у вези БМИ истраживања. Благодарим проф. Константиновић и на енергичној подршци и благонаклоности, нарочито приликом извођења више предмета на докторским студијама и у вези израде прве верзије концепта предлога докторске тезе. Захваљујем се професору др Синиши Павловићу са Медицинског факултета Универзитета у Београду, кога веома ценим као изврсног научника и лекара, човека који пише налив пером. Захваљујем му се од срца на пристанку да буде члан комисије за израду моје докторске тезе, на стручним сугестијама и подршци приликом писања текста докторске тезе, на његовом изузетно достојанственом, благонаклоном и харизматичном ставу који ме је веома одобробољавао у нашим сусретима. Велику захвалност дугујем професорици др Мирјани Платиша са Института за биофизику Универзитета у Београду, која је заједно са проф. Тијаном Бојић осмислила концепт експерименталног истраживања за моју докторску тезу; која је, затим, руководила протоколом експерименталне студије који је изведен у њеној лабораторији за биосигнале; захвалан сам и што ме је веома стрпљиво упутила у методологију снимања сигнала ЕКГ-а и дисања и у њихову обраду, уопште у теоријско и експериментално истраживање кардиореспираторног спрезања и мултискалирајуће анализе, на сугерисању и штампању мноштва актуелних радова везаних за кардиореспираторно спрезање. За кратко време од проф. Платиша сам много научио. Њен приступ биофизичке анализе ми је био веома надањујућ и узорит. И професорици Платиша сам од срца благодаран за повратну спрегу у виду конструктивних критичких сугестија. Захвалан сам и њеним сарадницима из лабораторије за срдачан однос, драговољну и предусретљиву помоћ око разних техничких детаља у току експерименталног истраживања. На великом стрпљењу и пожртвованости захваљујем се и свим сарадницима из Института за нуклеарна истраживања „Винча“ и Медицинског факултета, као и осталим пријатељима који су учествовали у експерименталном истраживању у својству добровољних испитаника. Захваљујем се професору Др Браниславу Миловановићу са Медицинског факултета Универзитета у Београду (члану Европске Академије Наука и Уметности) за непроцењиво драгоцену вишегодишњу сарадњу у његовој *Лабораторији за неурокардиологију* Клиничко-Болничког Центра „Бежанијска Коса“. Проф. Миловановић ми је веома великодушно пренео много његових клиничких и научних увида и идеја; примио ме је у свој мултидисциплинарни тим, увео ме је у свет интегративне медицине, медицине

програмираног плацебо ефекта и фасцинантних истраживања неурокардиологије којих је један од „очева“ (заснивача) у свету и на нашим просторима (у Србији и Босни и Херцеговини) и на Универзитету у Београду. Од срца му се захваљујем на очинској бризи и благонаклоности нештедимице изливаним према мени чега сам понекад био и недостојан. Морам да споменем да је од стране проф. Миловановића потекло много пожртвоване подршке и препорука током докторских студија. У лабораторији проф. Миловановића имао сам привилегију да анализирам сигнале снимљене експертском медицинском инструментацијом као што су Таск Форс монитор, Портапрес, холтерима ЕКГ-а и крвног притиска. Проф. Миловановић ме је укључио и у развој софтвера ANSA SCAN, захваљујући чему сам овладао ефективним програмерским методом обављања статистике, кластеризација и класификација резултата истраживања. Нарочито сам захвалан што ме је неколико година заредом ангажовао у организовању јединственог међународног симпозијума неурокардиологије (Neurocard), током чега сам био привилегован очевидац и скромни суделатник једне научне традиције и *заједнице научника* који се са задивљујућим научним ентузијазмом баве проучавањем ‘свемира у нама’ - неурокардиологијом. Захваљујем се сарадницима проф. Миловановића, професорици др Драгани Бајић са Факултета техничких наука Универзитета у Новом Саду на многобројним сугестијама у вези обраде сигнала; г. Милану Предићу, директору компаније Codesynapses, на пословном ангажовању у оквиру пројекта развоја софтвера ANSA SCAN; докторандима др Татјани Глигоријевић, др Славици Мутавцић, др Анђели Станимировић и медицинском особљу у лабораторији за неурокардиологију на професионалној и благопријатној сарадњи у лабораторији за неурокардиологију. Захваљујем се професору др Дејану Раковићу за демонстрирање једне посебне ерудиције и енциклопедијског приступа у интегративној медицини који се плодотворно материјализовао и у сарадњи на изради заједничких радова. У току вишегодишњег познанства, још од мојих основних студија биомедицинског инжењерства, пренео ми је интересовања за интегративни мултидисциплинарни приступ у биомедицини, за утврђивање и моделирање биофизичких механизма акупунктуре и метода квантне медицине и веза аутономног нервног система и акупунктурног нервног система; захваљујем му се и на многим усменим и писменим препорукама које је учинио за мене; захваљујем му се и за много књига и радова које ми је ставио на располагање и препоручио. Захваљујем се сараднику др Бојић, др Стефану Мандић-Рајчевић који ми је дао много корисних сугестија и смерница у вези статистичке анализе примењене у савременим биомедицинским истраживањима, а нарочито што ме је препоручио и упознао са др Бојић. Неизмерну захвалност упућујем професорици др Мирјани Поповић и академику др Дејану Поповић што су осмислили јединствен програм докторских студија биомедицинског инжењерства и технологија (БМИТ) при Универзитету у Београду у којем је сваком докторанду омогућено да се целокупне студије и сви предмети прилагођавају теми интересовања. Благодарим им и на веома стручном руковођењу и организовању програма докторских студија, консултативној и експерименталној



орјентисаности истраживања у оквиру БМИТ курсева (предмета) код наших најбољих универзитетских професора. Такође и што су издејствовали финансирање БМИТ студија из буџета републике Србије, захваљујући чему сам био привилегован и као први БМИТ докторанд коме је омогућен буџетски статус, тј. покривање школарине, и бенефицирање смештаја у студентском дому и исхране у студентској мензи. Захвалан сам и свим БМИТ професорима код којих сам обавио теоријска и експериментална истраживања у оквиру споменутих БМИТ курсева. Захваљујем се и госпођи Јасмини Јокић-Крајиновић, стручној БМИТ сарадници на подршци која је много значила, добронамерности, љубазности, предусретљивости, бројним консултовањима, саветима, упућивањима и обављању администрације у вези БМИТ докторских студија. Захваљујем се библиотекарима Универзитетске библиотеке „Светозар Марковић“ на разним трудољубивим услугама везаним за изналажење часописа и књига које су често превазилазиле форму уобичајених библиотечких претраживања и добављања, постајући мале књижевне авантуре, које су још уз то биле праћене дивним и узвишеним манирима у опхођењу, пријатним односом, љубазношћу и толерантношћу прекорачења рокова за враћање књига. Захваљујем се ученику Михајлу Стојковићу за сарадњу у процесу рачунања параметра „пулс-респираторни количник“. Захваљујем се професорици Марини Поп-Цанић и *Друштву Далеки Исток* на ентузијастичном подучавању кинеског језика; познавање основа кинеског језика ми је омогућило увид у концепте традиционалне кинеске медицине. Благодарим др Ани Жикић, лекару традиционалне кинеске медицине на сарадњи у истраживањима на почетку мојих докторских студија, на многобројним интелектуалним подстицајима, несебичном преношењу својих клиничких увида (нарочито о срцу и хрономедицинским аспектима ТКМ и мајанског календара) уз велику и харизматичну срдчаност. Благодарим и др Татјани Мишић на посвећености експерименталним истраживањима на почетку мојих докторских студија и великој подршци у мојим почетним истраживачким активностима. Захваљујем се професору др Максимилијану Мозеру са Медицинског Универзитета у Грацу на врло великодушном гостопримству и надахњујућој кореспонденцији на симпозијуму „Биолошке осцилације и здравље“ одржаном у Бечу 2018. године. Боравак на овом симпозијуму био је веома стимулативан за истраживања у мојој тези, означавајући и прекретницу на мом биомедицинско-инжењерском путу самоспознаје. Од проф. Мозера сам усвојио концептуални оквир хронобиологије и проучавања биолошких осцилација као узор за лични инжењерски приступ у биомедицини. Захваљујем се и свим другим учитељима, наставницима, професорима, асистентима, сарадницима, колегама и колегиницама за преношење знања и помоћ у учењу, почевши од основне и средње школе до факултета и докторских студија. Благодарим стрицу Цветку и стрини Драгици Матић за многе мудре савете, моралну и материјалну подршку. Топло благодарим блиским особама Обраду Карановићу, докторанду теологије у Солуну и Златку Вујановићу, мастер студенту теологије у Женеви, Марији Миловановић, докторанткињи на Факултету за медицију и комуникацију у Београду и Јасмини Новаковић, докторанткињи на Филозофском факултету и кустосу

Народног музеја на многим препискама, разговорима и дружењима кроз која сам добијао охрабрења, интелектуалне подстицаје, моралну подршку, саосећање и академско сатрудничко солидарисање. Веома је тешко изразити те осећаје пријатељске повезаности са њима и колико је само значило споменуто солидарисање. Велику благодарност и нешто посебно осећам баш у томе што смо факултетске студије завршавали у исто време, па се то исто поновило и на постдипломским студијама, те смо могли да размењујемо наша актуелна одушевљења, утиске али и стање меланхоличне замишљености око наших животних перспектива које су и даље отворене. За много надахњујућих запажања, сугестија и препорука у вези науке и уметности, за дељење енергије озарености над научним сазнањима особито благодарим Катарини Ћосић. На великој пријатељској подршци и помоћи током докторских студија благодарим и срцу милим особама Велимиру Јанеском, Александру Вујановићу, Драгану Будимлији, Дарку Николићу, Вуку Беговићу, Михајлу Јовишевићу, Марку Делићу, Вукоману Миленковићу, Немањи Аврамовићу, Милошу Миловановићу, Милосаву Ђоковићу, Ивану Недићу, Јовану Радуловићу, протојереју Дарку Ђурђевићу, Адини Мунтеану, Даници Милошевић, Весни Скоруп, Андријани Младеновић, Тијани Миљковић, Мили Боснић, Тијани Башић, Владици Микић, Милицы Живковић, Снежани Бојић, Наташи Мишић, Драгану и Татјани Шилјут, Ненаду Миловановићу. Благодарим госпођи Љиљани Аврамовић код које сам становао почетком докторских студија на веома љубазном гостопримству. Исто тако, благодарим и господину Драгану Ракићу, моме станодавцу последње четири године, на константно извршним условима и гостопримству. Благодарим протојереју Миленку Секулићу из мог родног места Козјака на великој очинској подршци мојој породици и мени. Исто тако и комшији Мирославу Станковићу и његовој породици. Благодарим епископу захумско-херцеговачком Димитрију Рађеновићу на финансијској и духовној подршци при крају докторских студија. Благодарим епископу источно-америчком Максиму Васиљевићу на духовној подршци, као и јеромонасима Кипријану из манастира Крушедол и Нектарију из манастира Средиште, монаху Макарију из манастира Рача, протојереју Милораду Нишкићу, јереју Игору Батесу, јереју Димитрију Касапису, јереју војном Александру Затезалу. Благодарност упућујем и архимандриту Тихону Ракићевићу са братством манастира Студенице на вишегодишњој духовној и материјалној подршци. Један део истраживања у току докторских студија обавио сам боравећи у врло надахњујућем амбијенту манастира Студенице, где су услови за научни рад били изузетно погодни. Незаобилазано благодарим студеничком пароху јереју Александару Бојићу на великој моралној подршци, исцрпним духовним разговорима, исповестима, саветима и шетњама у Студеници. Такође, у манастиру Студеници сам успоставио бројна познанства и контакте и са многим научницима који су долазили у посету, а са којима сам касније сарађивао и од којих сам добијао разне подстицаје. Између многих, не могу да не споменем професорицу др Вању Ковић и њену породицу. Благодарим јој на доста знаменитих увида које смо размењивали, нарочито о кардиоцентричној антропологији и спрезнању мозга и срца. Благодарим и Недељку и Марији из фирме ‘Путеви – Ивањица’ за

велику духовну и финансијску подршку. Захвалност упућујем старешини јереју Панајотису Каратасиосу, Марини Савић, Цвети Ресић, Луки Вујасиновићу, Радету Шалипуровићу, Милану Исаиловићу, Богдану Станковићу, Игору Ферендину, Славиши Јокановићу и народу из манастира Светог Архангела Гаврила у Земунском парку на усрдној подршци и предусретљивости последње четири године, где су ми омогућени услови за научни рад и током мојих смена у цркви и након смена у манастирском конаку. Много пута су ми излазили у сусрет, давали слободне дане, мењали смене, драговољно радили и прековремено и вишедневно приликом мојих одсуствовања због научних конференција и обавеза на студијама, праштали су и толерисали моје грешке и заборавности, оправдавајући ме замишљеношћу над науком. Дубоко, дубоко благодарим јереју Вуку Матијашевићу за саосећајан духовни приступ, умносрдачна ослушкивања и уздисања кроз који сам добијао не малу утеху и подршку... исповести и духовни разговори код о. Вука су ме много пута окрепили и ублажили ми јад срца... тај саосећајни и састрадални приступ одобровољавао ме је да у потпуности отварам срце... након чега се оно више пута репрограмирало, добијало нове стимулусе елана и духовне снаге и постајало неприступно приземним помислима бар на кратко време... Спомињем ово јер сам био у таквим стањима потонулости целокупног бића и осећаја трагизма да сам постајао ослабљен за интелектуални напор и научни рад. Просто речено, код о. Вука сам долазио сав „искривљен“<sup>9</sup> у бићу. Захваљујући споменутој духовној саосећајности успевао сам брзо да се повратим. Може зазвучати као претеривање, али изгледа да то што још увек претрајавам у овом виду људског постојања дугујем управо поменутој духовној помоћи, те ми је незаобилазно да је споменем и у захвалници научног рада. У том смислу, осећам потребу да заблагодарим и естонском композитору Арво Перту. Након заморног рада, кроз препуштање Пертовој музици, мисли су ми се успоравале, разбистривале, ум ми се *успокојавао*<sup>10</sup>; уз благотворне одјеке спрегнутих тонова и гласова, читаво устројство организма ми се опорављало... Пертов *Покајни канон* и тинтинабули мелодије највише су ми сабирале пажњу и вољу, спасавале од расејаности, надахњивале на понирање у дубине бића, на контемплацију „хомеодинамике“ Универзума, спрезања ума и срца, дисања и срца... таква „утоњена“ удубљивања, у затишју бића када се *задржи дах и зажмури у мрак*<sup>11</sup>, досежу до поимања тананих суптилности постојања, осетљивих спона живота, мета-физиолошких претпоставки и стимулуса која се свде на то да заправо „скривена таласања духа присиљавају наше телесно срце да куца“.<sup>12</sup> Напоследку, пошто смо се показали рањивим и slabим... повративши се, у сопствено име и у спомен оних који су отишли, преостаје благодарно, смирено уздисање и успокојено прихватање свега што се збило, у складу са песничким саветом: „Ваздуху узврати мир и лишћу одај признање за

<sup>9</sup> „Искривљен -/ крв ми се слива у главу./ Ништа у срцу./ Срце пумпа ваздух.“ Стихови песме ‘Балон од сапунице’, из збирке песама Николе Врањковића, *Bremeplov*, Nikola Vranjković (autorsko izdanje), Beograd, 2014, str. 25.

<sup>10</sup> Свети Григорије Палама, *Тријаде*, Истина, Београд-Шибеник, 2008, стр. 63.

<sup>11</sup> Стихови из песме ‘Задржи свој дах’, из збирке песама Николе Врањковића, *Bremeplov*, Nikola Vranjković (autorsko izdanje), Beograd, 2014, str. 52; <https://www.youtube.com/watch?v=1xVTFr-70MY>.

<sup>12</sup> Вишеславцев Б. *Срце у индијској и хришћанској мистици*, Логос, Београд, 2008, стр. 31.

чари дисања<sup>13</sup>. Дубоко, дубоко благодарим Миланки Тешовић и њеној породици (Славку, Станки, Ивани, Јовани и Василију), њиховој фамилији и пријатељима на пожртвованој љубави, најдивнијем могућем гостопримству и бризи око мене, колосалној подршци и посебно благопријатним условима у Херцег Новом, граду у којем сам и ја био најсрећнији<sup>14</sup>. Дobar део анализа у мојој тези обавио сам у најдивнијим идилама Бокоторског залива. Душу су ми оплеменили, срце проширили ти дивни људи, умиљата и прелепа деца Боке. Њихове ликове носим у срцу док год дишем. Исто као и призоре са тераса на чудесне преливе непомичног морског азура и хоризонта који су ми се у срце утискивали, док сам се мислима удубљивао у низове бројева који означавају осцилације дисања и срчаног ритма. У мозак ми се угравирала архитектоника знаменитих приморских светилишта и вечних споменика *какве ретко који град свету може показати*.<sup>15</sup> Поетичност Боке ме је задужила за цео живот; сањам је често, кишно, носталгично и мехалнолично, као „изгубљени рај“; благодарим јој што ме је напојила својом благодаћу, зрацима и чистотом морске воде, соковима свога воћа... што ме је огрејала својим стенама, што ме је грлила, одмарала и блажила својим мирисним зеленилом, „плавом тишином“ и ваздухом на скалинама, брдским и морским путевима Игала, шеталишта Пет Даница, Топле, Трга Белависта, Мељина, Манастира Савине, Сушћепана, Зеленике, Роса, Рисна и Његошевог Перчања, острва Мамула и Жањице... О, како само благодарим што сам имао прилике својим грудима дисање морско следити, дивити се његовој заносности, чудесном „глатком течном елементу“<sup>16</sup>. ... о, може ли ме опет захватити „ритам јата, жал за југом“<sup>17</sup> и до залива вишње воље преселити?!<sup>18</sup> На крају, од свег срца и свим дахом свога бића, благодарим моме оцу Андрији, мојој мајци Лели и мојем брату Слободану на благотворној очинској, мајчинској и братској љубави, поверењу, праштању, безусловној

<sup>13</sup> Адам Пуслојић, стихови из песме „Нови годови“, збирке песама *Окајнице*, Књижевно друштво „Свети Сава“, Београд, 2007, стр. 55.

<sup>14</sup> „Место у коме је Андрић био најсрећнији“, ТВ емисија *Око магазин*, 17.03.2015, <https://www.youtube.com/watch?v=HFSjfYOztk&t=50s>.

<sup>15</sup> Парафраза стихова из песме ‘Лазар новски војвода’ од М. Бана, у: Томо Поповић, *Херцег -Нови – историјске биљешке*, књига прва, „Оријен“ Друштво за пољепшање и унапређење Херцег -Новога и околине му, штампарија књижаре „Јадран“, Дубровник, 1924, стр. 207.

<sup>16</sup> Убог и муцав у песничкој речитости, призивам поетски израз једног монаха при сусрету са морем Боке: „Мило море! Како си свеже и мирисно! Твоја се вода упија у тело моје; рада је да је понесем у домовину моју. Твоје слане капље љубе се са мном и опраштају. Таласи твоји журе се к мени један преко другог и нешто ми шапућу. Да ли је то опомена да не заборавам оно што сам сазнао у Боци или шаљу поздрав...? Један за другим ваљају се преко мене с умилним шумом. Дубина твоја мрачно посматра брда окићена... Гле, и они доњи слојеви твоје течности, чини ми се, издижу се са дна и иду к мени. И они хоће нешто да ми кажу на разстанку. Но не, не казуј, водо, знам све шта желиш да ми кажеш; твоје страшно лице плаши ме, оно представља језовитост онога што ми имаш казати. Само ти хвала, море... Ја идем натраг. Адио!“ Николај Велимировић, *Моје успомене из Боке*, Манастир Савина, Сфаирос, Црквена општина Кути, Херцег Нови, 1977, стр. 66-67.

<sup>17</sup> Ђорђе Балашевић, песма ‘Јулиа: жал за југом’, [https://www.youtube.com/watch?v=YQp\\_7C-W\\_3A](https://www.youtube.com/watch?v=YQp_7C-W_3A).

<sup>18</sup> „Заборавањен судбом и људима,/ но утјешен у мрачној пустињи/ са зракама свога створитеља“ евоцирам призивање и дозивање *јутра у Боки*, Његошевски светлољубиво, сунце милостиво да гране: „помоли се иза круте скале... ја те чекам с нестрпјењем/ да се прострем у морску пучину,/ да полетим мало физически,/ ка што летим ваздухом морално.“ Стихови из песме ‘Љетње купање на Перчању’, Петар Петровић Његош, Цјелокупна дјела, Књига друга, Издавачко предузеће ‘Просвета’, Београд, 1953, стр. 232.

подршци, благослову да се образујем и бавим научним радом. Њихови благослови, благонаклоност и подршка су ми најзнаменитије животне претпоставке. Волео бих да остварим научну афирмацију, да све споменуто, укључујући и моје научно посвећивање, добије у њиховим очима потврду вредности. Након свега, упркос корони, верујем да „дисаћу опет дубоко и слободно“.<sup>19</sup> Благодарност завршавам сублимисаним ускликом јутарњег псалма: **Всакое дѣханіе да хвалитѣ гдѣ**<sup>20</sup>.

---

<sup>19</sup> Адам Пуслојић, стих из песме „Питања у паду“, збирке песама *Бекство у дактилографски вез*, Издавачко предузеће „Графос“, Београд, 1977, стр. 21.

<sup>20</sup> Пс. 150, 6.

## Испитивање интеракција срчаног и респираторног ритма код физиолошких пертурбација респирације

**Сажетак:** Промена положаја тела и режима дисања су пертурбације које у људском организму доводе до различитих физичких и физиолошких услова функционисања. На ове пертурбације људски организам се прилагодио кроз врло суптилна подешавања карактеристика унутрашњих биолошких ритмова, највише уз регулационо посредовање аутономног нервног система (АНС). Испитивања утицаја положаја тела и нарочито успореног дисања на регулациону функционалност АНС-а последњих година су постала веома актуелна, како у домену фундаменталних биомедицинских истраживања, тако и на пољу клинички примењивих испитивања. Из тога је утврђено и уопштено да при лежећем положају парасимпатички (вагусни) део АНС има преобладајући утицај на срчани ритам и дисање. Насупрот томе, у стојећем положају, испољава се симпатичка преминација. Успорено дисање са темпом од 0.1 Hz показало се да врши изванредан резонантан утицај на биоритмику организма (мождану активност, менталне функције, срчани ритам, крвни притисак итд). Основна замисао ове тезе своди се на испитивање одвојеног и заједничког (синергетског) утицаја промене положаја тела (лежање - стајање) и режима дисања (спонтано - успорено-контролисано) на временску променљивост (впр), сложеност (слож) и спрезање (спрез) срчаног ритма и дисања. Впр, слож и спр су примарне одлике биолошких осцилација за које су одговорне регулационе повратне спреге АНС. Увид у впр добили смо кроз линеарне статистичке параметре, у слож кроз корелационе нелинеарне параметре и мултишкалирајућу анализу (детрендована флукуациона анализа (DFA), мултишкалирајућа ентропија (MSE)), а у спрез помоћу линеарних (пулс-респираторни количник (PRQ), спектрална кохеренција ( $Coh_{RRI-Resp}$ )) мера и нелинеарних корелационих параметара (унакрсна DFA, унакрсна MSE). Сажето, извршили смо мултипараметарско карактерисање споменутих одлика биолошких осцилација. Циљ нам је био да из добијених резултата извучемо информације о стању одзивљивости и прилагодљивости АНС. Зарад тога, осмишљен је посебан протокол експерименталног испитивања и анализирања који подразумева детаљно дефинисање услова и процедура (маневара) у којима се врши снимање сигнала, примењивање наменских алгоритама за рачунање линеарних и нелинеарних карактеризационих параметара, статистичких тестова којима се врши поређење резултата и систематска физичко-физиолошка интерпретација резултата. Овај протокол примењен је на 20 здравих испитаника у четири физиолошка стања: лежање са спонтаним дисањем (Леж), стајање са спонтаним дисањем (Ст), лежање са успореним (0.1 Hz) дисањем (Леж01) и стајање са успореним (0.1 Hz) дисањем. За Ст карактеристичне су биле промене RRI параметара и смањење  $Coh_{RRI-Resp}$  и неосетљивост на промене параметара дисања. У Леж01 дошло је до промене и линеарних и нелинеарних параметара оба сигнала, што одражава доминантну вагусну регулацију RRI и утицај успореног (0.1 Hz) дисања на параметре дисања, уз пораст унакрсне DFA на кратким скалама, а без утицаја на  $Coh_{RRI-Resp}$ . Сва истражена стања произвела су промену односа нагиба  $\alpha_1$  наспрам  $\alpha_2$  на DFA дијаграмима, што се знатно прецизније може изразити новом мером сложености - међуфракталним углом  $\theta$  коју кроз нашу анализу предочавамо као нелинеарни пандан концепта симпато-вагалног баланса. Мере сложености кратких скала ( $\alpha_1$  наспрам  $MSE_{1-4}$ ) и дугих скала ( $\alpha_2$  наспрам  $MSE_{5-10}$ ) имале су реципрочан међу-однос у стајању са 0.1 Hz дисањем, са специфичним обрасцем кардиореспираторног спрезања ( $\rho_1$

наспрам  $X_{MSE1-4}$ ). Ови резултати подржавају хипотезу о хијерархијској организацији механизма сложености кардиореспираторног система и њиховом узлазном регрутовању у односу на повећање сложености бихејвиоралних изазова. Тако да између четири испитана стања, Ст01 истакло као синергетски маневар и пертурбација која провоцира квалитативно специфичан режим аутономне регулације са најизраженијим променама параметара срчаног ритма и дисања и са специфичним образцима кардиореспираторне спреге. Научни допринос ове тезе огледа се у: спецификацији протокола систематског испитивања стања кардиореспираторних осцилатора и сложене одзивљивости АНС, изналажењу нове мере фракталног скалирања, осмишљавању и тестирању нових израчунавајућих алгоритама за обављање анализе впр, слож и спрез биолошких осцилација и експерименталним указивањем да стајање са успореним дисањем може послужити као маневар за кондиционирање АНС и кардиореспираторних осцилатора, што има потенцијал клиничке примене код одвикавања од вештачке вентилације и опоравку кардиореспираторних неуро-ритмогених функција у постковид стању, у стању хипотензивне интолеранције након свемирских летова и боравка у микрогравитацији, у стању физичког и менталног замора након спортских преоптерећивања и у другим патофизиолошким стањима.

**Кључне речи:** кардиореспираторно спрезање, сложеност, временска променљивост, дисање, срчани ритам, успорено дисање, лежање, стајање.

## **Exploration of interaction between cardiac and respiratory rhythm in physiological perturbation of respiration**

**Abstract:** Changes in body posture and respiratory regime are perturbations that lead to different physical and physiological conditions of functioning in the human body. The human organism has adapted to these perturbations through very subtle adjustments of the characteristics of internal biological rhythms, mostly with the regulatory mediation of the autonomic nervous system (ANS). Studies of the influence of body posture and especially slow breathing on the regulation functionality of ANS have become very relevant in recent years, both in the domain of fundamental biomedical research and in the field of clinically applicable testing. From that, it was determined and generalized that in the supine position, the parasympathetic (vagal) part of ANS has a predominant influence on heart rhythm and respiration. In contrast, in the standing position, sympathetic predominance is manifested. Slow breathing at a rate of 0.1 Hz has been shown to exert a certain resonant effect on the biorhythmicity of the organism (brain activity, mental functions, heart rate, blood pressure, etc.). The basic idea of this thesis was to examine the separate and joint (synergetic) influence of changes in body position (supination - standing) and breathing regime (spontaneous - slow-controlled) on the temporal variability (var), complexity (comp) and coupling (coup) of heart rhythm and respiration. Var, comp and coup are the primary features of biological oscillations for which ANS regulatory feedback is responsible. Insight into var was obtained through linear statistical parameters, into comp through correlation nonlinear parameters and multiscaling analysis (detrended fluctuation analysis (DFA), multiscaling entropy (MSE)), and into coup using linear (pulse-respiratory quotient (PRQ) and spectral coherence (CohRRI-Resp)) measures and nonlinear correlation parameters (cross DFA, cross MSE). In general, we performed a multiparameter characterization of the mentioned features of biological oscillations. Our goal was to extract information on the state of responsiveness and adaptability of ANS from the obtained results. Therefore, a special protocol for experimental testing and analysis has been developed, which includes detailed definition of conditions and procedures (maneuvers) in which signal acquisition was performed, application of advanced algorithms for calculating linear and nonlinear characterizing parameters, battery for statistical comparing results and systematic physical and physiological interpretation of results. This protocol was applied to 20 healthy subjects in four physiological states: supination with spontaneous breathing (Supin), standing with spontaneous breathing (Stand), supination with slow (0.1 Hz) breathing (Supin01), and standing with slow (0.1 Hz) breathing (Stand01). Changes in RRI parameters, a decrease in CohRRI-Resp and insensitivity to changes in respiratory parameters were characteristic of Stand. In Supin01 there was a significant change in both linear and nonlinear parameters of both signals, which reflects the dominant vagal regulation of RRI and the influence of slow (0.1 Hz) breathing on respiratory parameters, with an increase in cross-DFA on short scales, without affecting CohRRI-Resp. All investigated states produced a change in the slope ratio  $\alpha_1$  versus  $\alpha_2$  on DFA diagrams, which can be expressed much more profound with a new measure of complexity - interfractal angle  $\theta$ , which we present in our analysis as a nonlinear counterpart of the sympatho-vagal balance concept. Measures of complexity on short scales ( $\alpha_1$  versus  $MSE_{1-4}$ ) and long scales ( $\alpha_2$  versus  $MSE_{5-10}$ ) had a reciprocal relationship in Stand01, with a specific pattern of cardiorespiratory coupling ( $\rho_1$  versus  $X_{MSE_{1-4}}$ ). These results support the hypothesis of a hierarchical organization of the mechanisms of the cardiorespiratory system complexity and their ascending recruitment in



relation to the increasing complexity of behavioral challenges. Thus, of the four examined states, Stand01 proved to be a synergistic maneuver and perturbation that provokes a qualitatively specific regime of autonomic regulation with the most pronounced changes in heart rhythm and respiration parameters and with specific patterns of cardiorespiratory coupling. The scientific contribution of this thesis is reflected in: specification of protocol for systematic examination of cardiorespiratory oscillators and complex responsiveness of ANS, revealing a new fractal scaling measure, designing and testing new computational algorithms for performing analysis of var, comp and coup of biological oscillations and experimental indication that Supin01 might serve as an elegant rehabilitation maneuver for conditioning ANS and cardiorespiratory oscillators, with the potential of clinical application in weaning from artificial ventilation and recovery of cardiorespiratory neuro-rhythmogenic functions in the postcovid state, in a state of hypotensive intolerance after space flights and stay in microgravity, mental and physical fatigue after sport overloading and other pathophysiological conditions.

**Key words:** cardiorespiratory coupling, complexity, variability, respiration, heart rate, slow breathing, supination, orthostasis.

# Садржај

1. Увод .....	1
1.2. Карактеристике срчаног ритма и дисања као биолошких осцилација .....	6
1.2.1 Срчани ритам .....	7
1.2.2. Дисање .....	15
1.3. Интеракције срчаних и респираторних осцилација - кардиореспираторно спрезање .....	19
1.3.1 Општи појам спрезања .....	19
1.3.2. Кардиореспираторно спрезање .....	23
1.4. Значај аутономног нервног система у регулацији временске променљивости, сложености и спрезања срчаног ритма и дисања .....	27
1.5. Сложеност осцилаторних образаца срчаног ритма и дисања .....	35
2.1. Испитаници .....	37
2.2. Протокол студије .....	38
2.3. Прикупљање експерименталних података .....	39
2.4. Обрада података .....	40
2.4.1. Поступак добијања RRI и VVI временских серија из електрокардиографских и респираторних сигнала .....	41
2.4.2. Линеарне мере временске променљивости RRI и дисања .....	42
2.4.3. Мере динамичке сложености RRI и дисања .....	43
2.4.4. Мере кардиореспираторног спрезања .....	43
2.4.5. Детрендована флукуациона анализа .....	43
2.4.6. Мултискалирајућа ентропија .....	48
2.4.7. Пулс-респираторни количник .....	50
2.4.7.1. Функционална зависност PRQ и BR .....	52
2.5. Примена спектралне кохеренце у процени кардиореспираторне спреге .....	56
2.6. Кардиореспираторна детрендована унакрсна корелација .....	57
2.7. Унакрсна мултискалирајућа ентропија .....	61
2.8. Статистички поступци .....	64
3. Резултати .....	66

4. Дискусија .....	80
4. 1. $\alpha_{1RRI}$ .....	81
4. 2. $\alpha_{2RRI}$ .....	82
4.3. $\Delta\alpha_{1RRI}$ .....	82
4. 4. $\Delta\alpha_{2RRI}$ .....	82
4.5 $\theta_{RRI}$ .....	83
5. Закључак .....	91
8.1. Биолошке осцилације .....	98
8. 2. Хијерархијски поредак спрезања у природи .....	102
8. 3. Геометријско тумачење параметара хиперболе .....	105
8.4. Процена вероватноће за средњу и стандардну девијацију фракталних углова .....	107
8.5. Програми кориштени у истраживању за израчунавање параметара .....	113
10. Биографија аутора .....	152
11. Изјава о ауторству .....	153
12. Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада .....	154
13. Изјава о коришћењу .....	155

## 1. Увод

Током физиолошког функционисања, срце и плућа производе специфичне ритмове који се, снимљени биомедицинском инструментацијом, могу посматрати као сигнали *биолошких осцилација (флукуација)*. Савремена истраживања су указала да биолошке осцилације карактерише учестала временска променљивост (варијабилност) [*variability*], сложеност [*complexity*], међусобно интераговање и спрезање [*coupling*]. Такође, испоставило се да ове карактеристике, нарочито код срчаног ритма и дисања, имају фундаменталан значај за здравствено стање и да су, у извесном смислу, веома осетљиве на промене физичких и физиолошких услова.

У склопу ове тезе приказано је испитивање утицаја промене положаја тела (лежање/стајање) и режима дисања (спонтано/успорено) на променљивост, сложеност и међусобно усаглашавање срчаног ритма и дисања (тзв. кардио-респираторно спрезање). Зарад испитивања споменутог утицаја организована је експериментална студија на здравим испитаницима код којих су снимљени сигнали ЕКГ-а и дисања у четири специфична стања (лежање са спонтаним дисањем, стајање са спонтаним дисањем, лежање са успореним дисањем, стајање са успореним дисањем). Затим је обављено процесирање и квантитативно карактерисање сигнала применом линеарних и нелинеарних аналитичких метода. Оне се свде на математичко израчунавање параметара карактеристичних за ритмичну динамику (осцилације) путем инжењерских метода наменски осмишљених за ову студију. На то су се надовезала статистичка сумирајућа израчунавања и поређења којима се указало на промене у променљивости, сложености и обрасцима спрезања срчаног ритма и дисања услед утицаја положаја тела и режима дисања. Квалитативно истраживање у овој тези тичало се физичке и физиолошке интерпретације резултата добијених споменутих квантитативним карактерисањем. Оно је захтевало познавање принципа линеарне и нелинеарне динамике, као и упућивање у физиологију регулационих механизма. Сажето представљено, ради испитивања *интеракија срчаног ритма и дисања приликом пертурбација дисања* у овој тези примењен је мулти-дисциплинарни приступ, односно интегративно комбиновање методолошких приступа и увида биофизике, биомедицинског инжењерства и неурофизиологије. Из перспективе биомедицинског инжењерства и биофизике спрезање биолошких ритмова се може дефинисати као фреквенционо и/или амплитудно усаглашавање механичких осцилација насталих радом два или више органских система. Сами сигнали биолошких осцилација представљају временске серије вредности које су добијене снимањем и дигитализовањем сигнала. Визуелно су приказивани као функције зависности од времена које су у великој мери одређене динамичким управљачким стимулусима централног и аутономног нервног система и самим природним законима: динамике биофлуида (крви и ваздуха и њихових карактеристика као што су густина и вискозност), електро-проводности и механичких карактеристика ткива (еластичности срчаних и плућних структура и њихове отпорности на замор и лом), одржања енергије и информационог процесирања, фракталности и ентропије као мера сложености динамичких процеса и структура итд. Физиолошка кооперативна функционисања унутар организма испољавају тежњу да постигну ефикасан рад, оптималну употребу енергије и органске конституције, у складу са споменутих законима природе. При томе, спрезање



кардиоваскуларних стања (инфаркт, синкопе) и респираторних поремећаја [8,9]. Утицај активног стајања на нелинеарне параметре срчаног ритма, дисања и кардио-респираторног спрезања, према нашим сазнањима, није проучаван. Стога, сугеришемо да би активно стајање могло бити значајно за испитивање срчане и респираторне прилагодљивости на унутрашња стања (код различитих болести) и спољашње изазове (нпр. микро-гравитација).

- Успорено (0.1 Hz) дисање, представља специфично стање у коме се постиже максимални ефекат дисања на RRI модулацију (РСА, [10]; максимална укупна снага HRV-а, [11]). Овај ефекат је вагално посредован и највероватније се добија системским резонантним ефектима респираторних осцилаторних дејстава на регулационе неуроноске мреже срчаног ритма модулисане барорефлексом [12,13]. Ово је, колико нам је познато, максимално респираторно посредовано физиолошко вагално дејство на срчани ритам. Функционално значење овог дејства се првенствено приписује енергетској ефикасности кардиореспираторног система, али и прилагодљивости организма на неочекиване захтеве околине [1]. Повећана кардиореспираторна синхронизација при спором дисању од 0.1 Hz подржава теорију енергетске ефикасности [14], али до сада није било речи о питању кардиореспираторне прилагодљивости.

Промене положаја тела и режима дисања значајно утичу на обрасце (таласне облике) дисања [15–17]. Ова два стања, појединачно и у заједничком садејству, могла би дати увид у допринос а) периферног фактора у измени респираторне механике (хоризонтална у односу на вертикалну раван) током ортостатског изазова, и б) утицај успореног и вољно контролисаног (0.1 Hz) дисања на сложеност респираторног сигнала. Временска променљивост респираторног сигнала у нелинеарном домену је од пресудне важности за опоравак пацијената у интензивној нези, на вештачкој вентилацији [18]. Према нашим сазнањима, нема података о нелинеарној динамици респираторног сигнала у условима промене периферног респираторног дејства (промене положаја) у комбинацији са променом режима дисања (спонтано → успорено (0.1 Hz) дисање). Нелинеарне интеракције би могле бити у основи најважнијих механизима благотворног дејства промене положаја тела и успореног дисања у критичним ситуацијама интензивне неге, нарочито при одвикавању од вештачке вентилације [19].

Као што се односи на најједноставније нелинеарне системе, RRI и респираторна регулација у спрегнутим стањима попут лежања са успореним (0.1 Hz) дисањем (Леж01) и стајањем са успореним (0.1 Hz) дисањем (Ст01), највероватније се не могу свести на принципе пропорционалности и суперпозиције [14]. Извесно је да успорено (0.1 Hz) дисање у два специфична положаја тела има потпуно различите ефекте на параметре сложености кардиореспираторног система у односу на предвиђену једноставну суму ефеката. Поред тога, на супрот претходно истраженој фармаколошкој блокади и симпатичке и парасимпатичке активности на регулацију срчаног ритма [20], према нашим сазнањима, мере кардиореспираторне сложености нису истражене у стању **заједничког физиолошког појачања / синергије симпатичке и вагалне модулације срчаног ритма** која је карактеристична за стајање са успореним (0.1 Hz) дисањем (Ст01). Ово стање (Ст01) је у пракси интензивне неге идентификовано као стање од посебне користи за кардиореспираторну рехабилитацију [11,21–23].

Поред временске променљивости, срчани ритам и дисање карактерише и сложеност (комплексност). Када се посматрају RRI и респираторни сигнали може се уочити да се у њиховој динамици током времена генеришу сложени обрасци. Разним аналитичким методама утврђено је да ови обрасци имају логичан, сврсисходан информациони физичко-физиолошки садржај и значење (ентропијска својства), као и својства самосличности. Заправо, присуство образаца самосличности и високе вредности ентропије чине динамику срчаног ритма и дисања сложеним, па су аналитичке методе ентропије и фракталности и постале приступ помоћу кога се процењује сложеност кардио-респираторне динамике. Детрендована флукуациона анализа (DFA) (експонент  $\alpha$ ) је у савременим истраживањима показала велики потенцијал за процену сложености у виду образаца самосличности које се у природним структурама и процесима испољавају на неколико временских или просторних скала/сразмера [24–31]. Предности  $\alpha_1$  и  $\alpha_2$  експонената фракталног скалирања у односу на конвенционалне методе попут спектралне анализе и Хурстовог експонента су могућност откривања корелација дугих опсега [*long range correlation*] уграђених у нестационарне / неергодичке временске серије без погрешно означених корелација дугих опсега које су последица нестационарности [6,26]. DFA метода је потврђена [32] и успешно примењена на временске серије вредности срчаног ритма [13,24,25,33,34] и респираторних интервала [18,26,28] у којима је квантификована мулти скалирајућа самосличност како на краткорочним ( $\alpha_1$ ) тако и на дугорочним временским скалама ( $\alpha_2$ ). Мулти скалирајућа ентропија (MSE) је друга мера помоћу које се може извршити процена сложености сигнала. Успешно је примењивана на физиолошким сигнаlima [35] укључујући и RRI [20,36,37]. Квантификује информациону неправилност (непредвидљивост) структурне еволуције секвенци у сигналу како на краткорочним (MSE1-4), тако и на дугорочним временским скалама (MSE5-10).

Параметри самосличности (DFA) и ирегуларности (MSE) су мере и показатељи прилагодљивости кардиоваскуларног и респираторног система и физиолошког пластицитета [37–39]. Утврђивање својстава фракталне динамике и ентропије у спонтаним флукуацијама RRI и респираторног сигнала има значај за:

- а) Разумевање физиолошке кардиореспираторне регулације
- б) Препознавање кардиолошких патолошких стања опасних по живот (нпр. срчана инсуфицијенција) [37–39].
- ц) препознавање респираторних поремећаја (тј. слабљење прилагодљивости спонтаног дисања код критично болесних пацијената [18].
- д) процена штетног утицаја респираторних патологија на неурокардиоваскуларну физиологију [40]. Овај пресудни фактор недвосмислено потврђује важност разумевања кардиореспираторног спрезања и физиолошких механизма.

Физиолошки ритмови попут срчаног ритма [25] и дисања су нелинеарни по природи, а особени су и по томе што се *спрежу* [41,42]. Обрасци и степен спрезања могу се проценити како линеарним тако и нелинеарним аналитичким методама [30,43–48]. У складу са тим, применили смо пулс респираторни количник PRQ [*pulse respiration quotient*] и спектралну кохеренцу  $\text{Coh}_{\text{RRI-Resp}}$  [coherence] у линеарном домену, унакрсну DFA и унакрсну MSE ( $\rho$  и  $X_{\text{MSE}}$ , следствено) у нелинеарном домену, као алате за процену

присуства кардиореспираторне спреге у четири различита физиолошка стања. Да бисмо истражили промене кардиореспираторног спрежања за различите скале код оба сигнала, одвојено смо анализирали унакрсне DFA и унакрсне MSE за краткорочне и дугорочне временске скале ( $\rho_1$ ,  $\rho_2$  и  $X_{MSE1-4}$ ,  $X_{MSE5-10}$ , следствено).

На основу горе наведеног, испитивање интеракција срчаног и респираторног ритма приликом пертурбација дисања у овој тези засновано је на провери одређених хипотеза, уз остваривање научно заснованих циљева. То су:

а) Обрасци системских и међусистемских интеракција срчаног ритма и дисања зависе од вољне контроле дисања, фреквенције дисања, положаја тела. Прва радна хипотеза је да су линеарне интеракције респирације и срчаног ритма зависне од а) тога да ли је дисање спонтано или се изводи у режиму наметнуте фреквенције и успореног ритма, б) положаја тела.

Циљ:

Статистичком анализом линеарних параметара добијених анализом срчаних и респираторних сигнала код наведених задатака показале се промене у усаглашености респираторног и срчаног ритма, као и у особинама њихових регулаторних механизма.

Друга радна хипотеза је да су и нелинеарне интеракције срчаног ритма и дисања зависне од а) наметнуте фреквенције успореног дисања, б) положаја тела.

Циљеви:

- Математичким израчунавањем биће процењени најмеродавнији нелинеарни параметри (апроксимативна ентропија, семпл ентропија, фрактални скалирајући експоненти ( $\alpha_1$  и  $\alpha_2$ ), итд) који одражавају усаглашеност респираторног и срчаног ритма.

- Утврдиће се који модулациони фактори на њих највише утичу и то тако што ће се поредити њихове вредности код сигнала снимљених приликом наметнуте фреквенције успореног дисања и током релаксације; код сигнала снимљених у лежећем и стојећем положају;

- Уз помоћ математичких алгоритама биће процењена промена комплексности код срчаног ритма и дисања током времена и извршиће се поређење промене комплексности ова два сигнала између а) режима наметнуте фреквенције успореног дисања и спонтаног дисања, б) између режима лежећег и стојећег положаја, што се уз комбинацију ових режима своди на поређење четири карактеристична стања;

- Анализом нелинеарних параметара добијених анализом срчаних и респираторних ритмова препознаће се особине интеракција кардиоваскуларног и респираторног система.

Трећа радна хипотеза је да се различите кардиореспираторне интеракције могу описати моделима код здравих испитаника при различитим положајима тела. Такви модели би убудуће могли да се користе као стандард за процену степена нарушености ових интеракција у разним патолошким стањима на једноставан и неинвазиван начин.



Циљеви:

- Постојећи резултати зависности сигнала RR интервала од промена у ритму дисања допуниће се резултатима за положај стајања.
- Циљ је да се идентификује модел физиолошких корелата у стајању.

Четврта радна хипотеза је да наметнута фреквенција успореног ритма дисања од 0.1 Hz доприноси успостављању резонанце између респираторног и срчаног ритма у односу на релаксирано дисање сопственом фреквенцом.

Циљеви:

- Показаће се значајност у променама линеарних и нелинеарних параметара срчаног и респираторног ритма приликом наметнуте фреквенце успореног дисања у поређењу са релаксацијом.

а. Промене положаја тела и промене режима дисања различито утичу на мере временске променљивости и сложености код RRI и дисања због различитих механизма регулације;

б. Успорено (0.1 Hz) дисање може имати значајан и различит утицај на сложеност RRI и дисања у зависности од положаја тела;

в. Стајање са успореним (0.1 Hz) дисањем би се са становишта процене кардиореспираторне сложености могло посматрати као стање од посебног интереса за рехабилитацију кардиореспираторне прилагодљивости;

г. Различите форме кардиореспираторног спрезања ( $\text{Coh}_{\text{RRI-Resp}}$ ,  $\rho$  и  $X_{\text{MSE}}$ ) могу имати различите обрасце који зависе од стања и ти обрасци могу описати природу кардиореспираторних интегративних механизма.

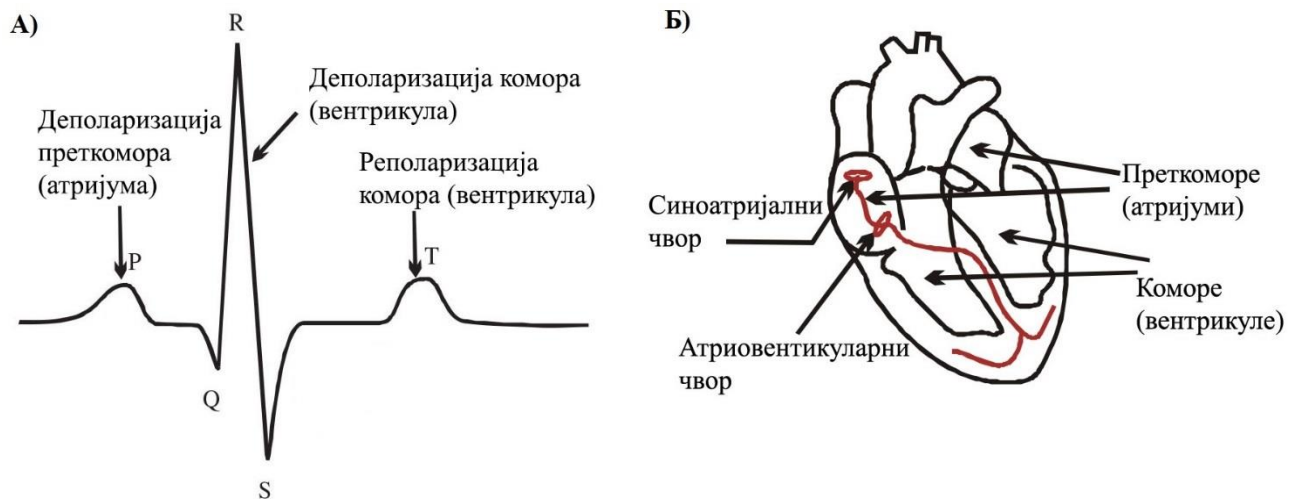
Опсег ове обухватне анализе састоји се у мултипараметарском карактерисању сложених синергијских и/или антагонистичких образаца кардиореспираторне регулације специфичних за стања у којима су изражени утицаји телесне равни и режима дисања, и да пружи синтетичке закључке у вези са обрасцима кардиореспираторне спреге. Четири физиолошка стања изабрана су као типични обрасци активности вегетативних ефектора регулације срчаног ритма и дисања.

## **1.2. Карактеристике срчаног ритма и дисања као биолошких осцилација**

Биосигнале срчаног и респираторног ритма карактерисали смо као биолошке осцилације које произилазе, у највећој мери, као резултат прилагођавајућих регулационих механизма организма; другим речима, обрасци временске променљивости, сложености и спрезања биолошких осцилација садрже фундаменталне информације о стању аутономних повратних спрега које подешавају срчани ритам и дисање у режиме оптималне за прилагодљиво функционисање организма у целости. Стога, у наставку текста следи приказ сигнала срчаног ритма и дисања као биолошких осцилација (детаљније образложење самог концепта ‘биолошке осцилације’ налази се у додатку 8.1).

### 1.2.1 Срчани ритам

До пре неколико деценија из хомеостатске<sup>21</sup> перспективе у биомедицини се претпостављало да зарад здравља пулс треба да буде константан у времену попут других параметара као што су рН вредност, концентрације натријума, калијума, јона калцијума, нивои глукозе у крви, кисеоника, угљен-диоксида итд. Спорадично разматрање временске променљивости пулса (разрађено у старогрчкој и кинеској медицини [49]) добило је потврду у савременој науци захваљујући плодној примени техника биомедицинског инжењерства које су омогућиле аутоматску детекцију R пикова у електрокардиографском (ЕКГ) запису (сигналу) и израчунавање сукцесивних R-R интервала (RRI, срчаног периода), њихово графичко приказивање, а затим и даљу обраду и анализу временске променљивости и сложености RRI сигнала. R пик у ЕКГ запису, једна од најизраженијих таласних форми, лако препознатљив у виду оштрог зупца (Слика 2) јесте део QRS комплекса који настаје као последица електричне активности специјализованих мишићних ћелија при контракцији комора.

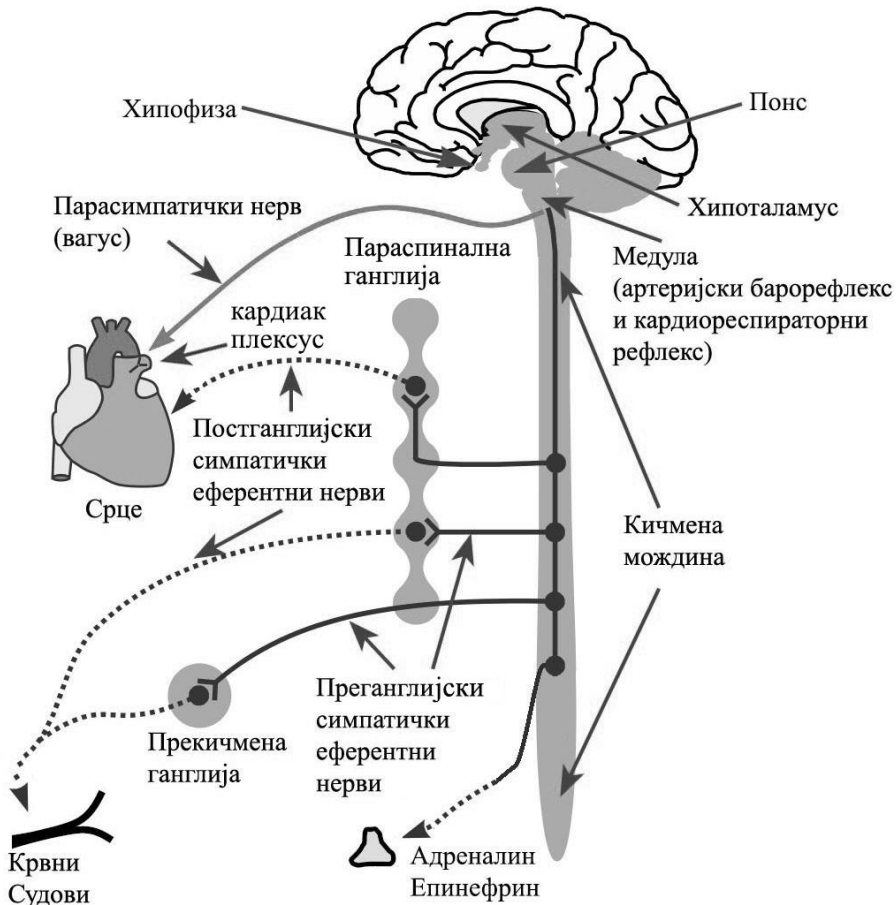


**Слика 2:** А) Идеализован приказ карактеристичних ЕКГ таласних форми; Б) Упрошћен приказ срца и његових главних електричних генератора ритма: синоатријалног чвора и атриовентрикуларног чвора; преузето и прилагођено из [50].

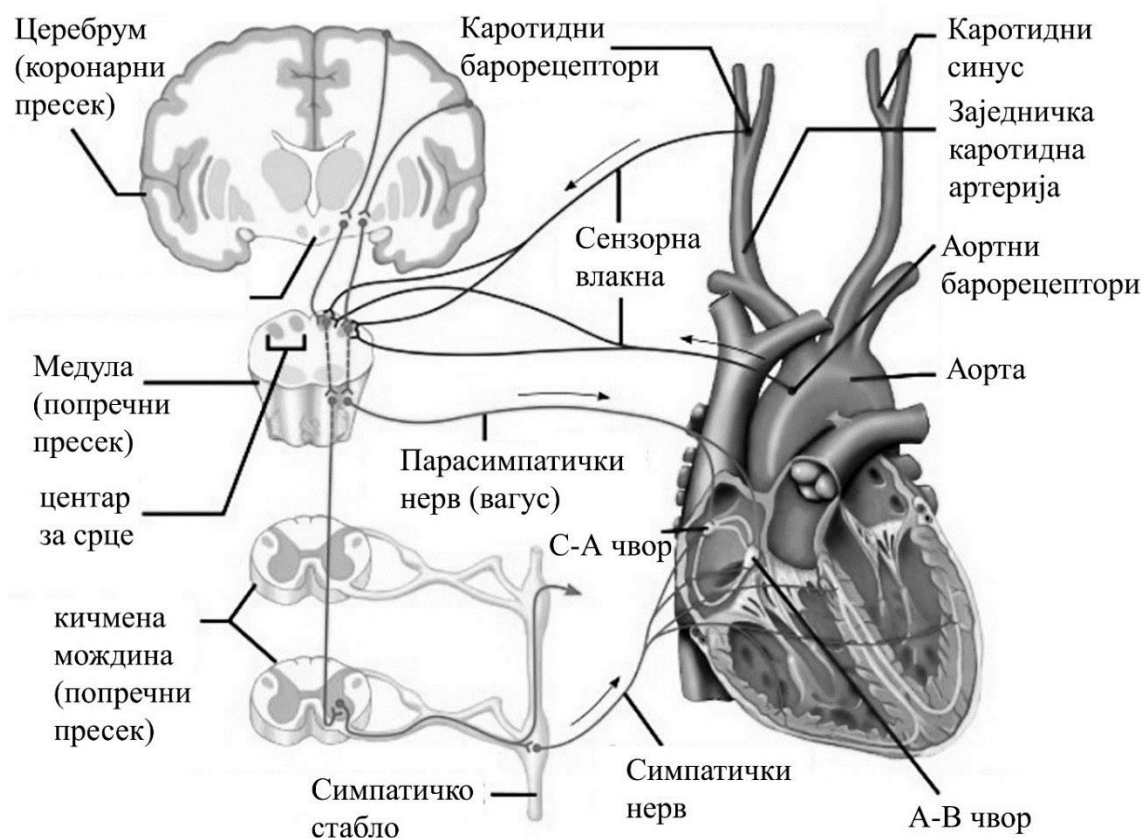
Тако да то шта R пик означава (контракцију комора) и лака препознатљивост (тј. детектабилност) послужило је да се управо преко означавања R пикова и рачунањем интервала између сукцесивних R пикова одређују карактеристике срчаног ритма. Другим речима, интервал између два R пика одражава један пун циклус срчаног ритма (од једне контракције до следеће контракције срчане коморе; наравно, уз уважавање чињенице да контракцијама комора претходи контракција преткомора). Генерисање електричних

<sup>21</sup> Принцип хомеостазе (од грчког ομοιός (хомоиос) – ‘слично’ и στασις (стасис) – ‘стојати мирно (у равнотежи)’, који је 1929. г. увео Валтер Канон, заснован је на инжењерском принципу негативне повратне спреге који има за циљ одржавање константних (стабилних) услова у унутрашњој средини организма. У биомедицини, измерене вредности физиолошких функција које улазе у опсег нормалних вредности манифестација су општег принципа хомеостазе [276]. Валтер Канон је и сам био свестан да постојаност унутрашњих услова није апсолутна. Због тога је за кованицу хомеостаза уместо хомо (исти) употребио префикс хомео (сличан) [68].

импулса који доводе до контракција преткомора и комора врши се у синоатријалном (СА) и атриовентикларном (АВ) чвору. Ова два центра део су побудно-спроводног апарата срца. Преношење електричних надражаја из СА чвора врши се Пуркињијевим влакнима. АВ чвор омогућава мали застој и кашњење реполаризације комора у односу на преткоморе што омогућава њихову сврсисходну ритмичну активност (пуњење и пражњење преткомора, пуњење и пражњење комора (потискивање крви у тачно одређеном смеру) [51]. Када на СА чвор не би деловали нервни и хормонални подржаји, његова учесталост пражњења би била скоро константна и доста већег интензитета (што би доводило до фреквенце срчаног ритма од око 100 откуцаја у минути) [52]. Доминантан утицај на срчани ритам остварује аутономни нервни систем преко симпатичке и парасимпатичке инервације срчаног мишића. Савремена истраживања су указала да у мировању парасимпатички (вагусни) нервни стимулуси имају већи интензитет дејства и већу контролу над срчаним ритмом. Међутим, извесно је да су симпатичка и парасимпатичка активност у обликовању срчаног ритма у честом међусобном усаглашавању и координисању у зависности од физичких и физиолошких околности у којима се организам налази.



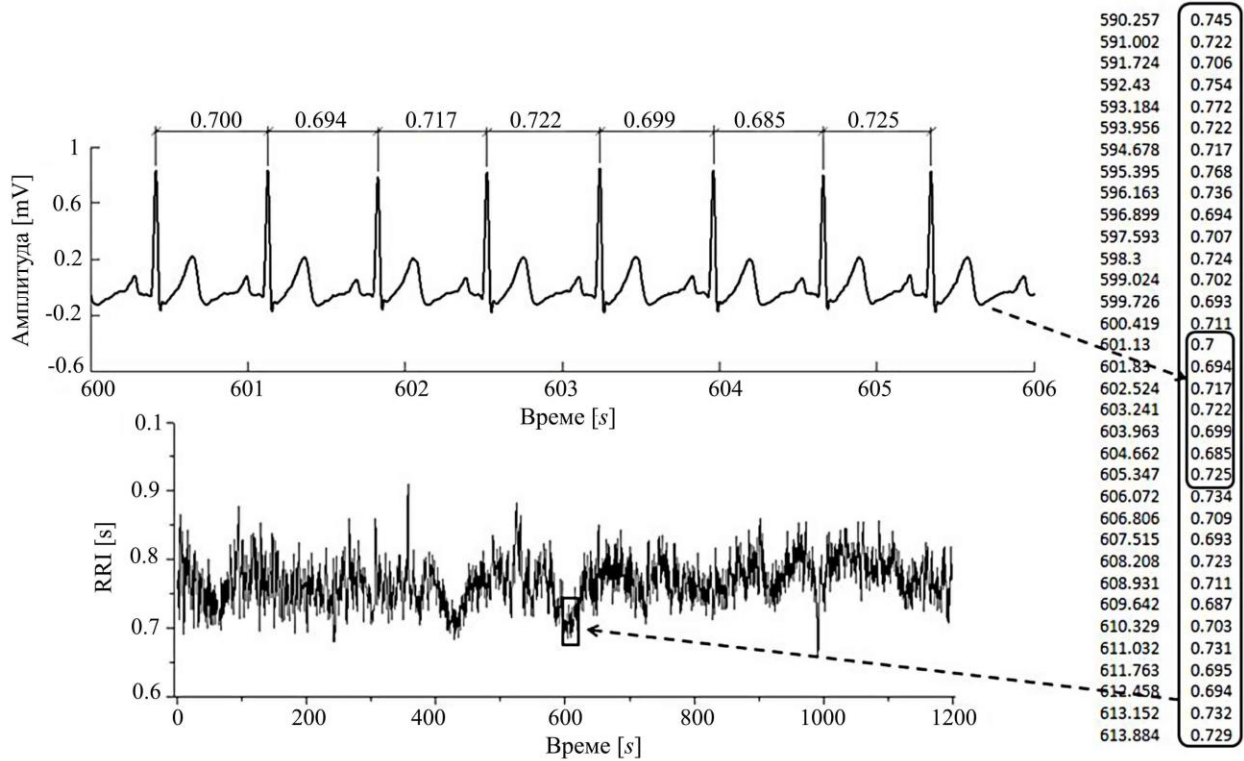
**Слика 3:** Шематски приказ регулационих структура аутономног нервног система и центара нервног система задужених за срчани ритам; преузето и прилагођено из ([https://www.cvpharmacology.com/autonomic\\_ganglia](https://www.cvpharmacology.com/autonomic_ganglia)).



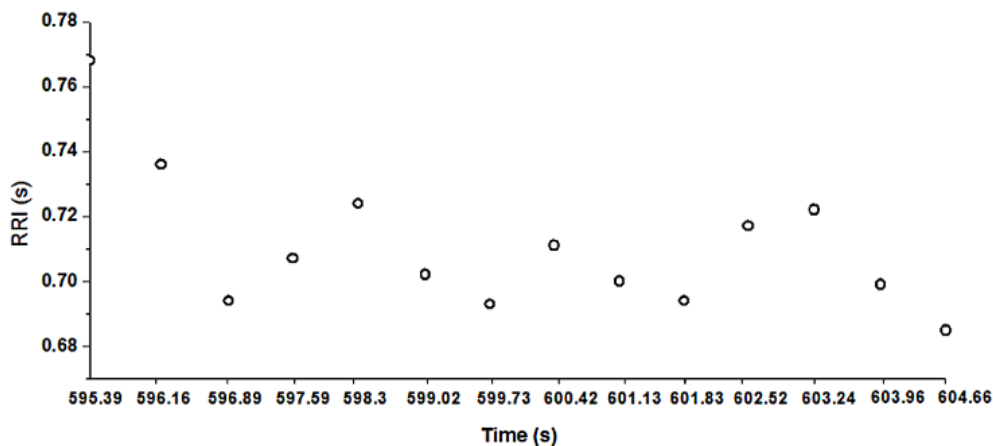
Слика 4: Регулација срчаног ритма од стране аутономног нервног система.

Када се графички прикаже низ RR интервала временским редоследом настајања R пикова добија се динамика срчаног ритма. Посебну пажњу привукле су суптилне RRI осцилације које међусобном сукцесијом образују сложене обрасце (Слика 5). Ако посматрамо генерисање RRI сигнала (Слика 5) може се стећи утисак да се сваки следећи RR интервал у низу појављује са неочекиваном, случајном вредношћу. Међутим, варијације ових вредности нису потпуно насумично расејање, неред (хаос). Очигледно је да образују природни ток унутар одређених вредносних граница [53], унутар тзв. хаотичне зоне [54], или око главне струје - средње вредности [49,55–57]. Дакле, ове пожељне 'микро-аритмије' образују сложену временску променљивост RRI сигнала као јединствен пример *детерминистичког хаоса* [49,55]. Феномен да временска променљивост RRI (откуцаја срца) показује квази-хаотично (непредвидљиво) понашање могао би се разумети ако замислимо рад срца поједностављено у виду периодичног кретања клатна (слика 10). Када на такво замишљено клатно утичу неке спољне силе које су такође квазипериодичне (ритам дисања, стимулуси аутономног нервног система који доводе до убрзавања и успоравања ритма срца итд.) ритам осцилаторне пропагације у времену постаје непредвидљив, хаотичан и *врло осетљив на почетне услове*. Заправо, почетни услови у неком ограниченом опсегу (граница хаотичне зоне) вредности ( $\approx 60$ -100 откуцаја у минути) формирају сложену динамику временске променљивости RRI сигнала [54]. У том смислу, уместо принципа 'кочница' (тзв. поливагалне теорије) који се препознају у вагалном обликовању динамике срчаног ритма [58], можда је боље упоредити вагус са

заптивачем у механизму сата са клатном. Међутим, како ће о томе бити речи, срчани ритам није једноставно и регуларно периодично ‘откуцавање’ као што је ‘тик-так’ метронома [58], већ сложена динамика, углавном због тога што вагални ‘заптивач’ даје временски променљиве импулсе за прилагођавање срчаног ритма у односу на физичке услове и потребе организма.



Слика 5: Илустрација генерисања RRI сигнала на примеру насумично изабраног здравог испитаника.



Слика 6: Увећани део RRI сигнала у коме су дискретне RRI вредности исцртане у функцији временских момената појављивања R пикова.

RRI сигнал (Слика 5) манифестација је ритмичког рада срца током времена. Врло је очигледно да се ово временско варирање вредности суштински разликује од раније погрешне претпоставке да пулс треба да буде константан (хомеостатски). Уместо хомеостазе, можемо уочити да је у RRI сигналу доминантнији принцип тзв. хомеодинамике<sup>22</sup> [59–62]. То је феномен одржавања високе и сложене временске променљивости регистрованог параметра који одражава физиолошку функцију [61]. Многа истраживања су потврдила да је смањење временске променљивости RRI (слабљење хомеодинамике) прогностички знак патогенезе [6,63–67]. Надаље, могло би се уопштити да је основни механизам смањене хомеодинамике, тј. временске променљивости RRI - „декомплексификација“ [68] [69–71] – патогенеза, временско и просторно *распрезање* [uncoupling] - губљење функционалног спрезања (губитак кохерентних конформационих екситација) између биомолекуларних структура у ћелијама, ткивима, органским системима [72–75]. Дакле, стадијум патогенезе може зависити од степена нежељеног губитка спрезања [76]. Ово уопштавање је потребно детаљније истражити. До сада је једноставан принцип хомеодинамике засигурно научно веродостојан, а може се свести на следећу формулацију: „варијације су добре, а недостатак варијација је лош“ [61]. Честе измене образаца временске променљивости се дешавају као одговор на различите физичке или физиолошке пертурбације (промена положаја тела, физичких услова као што су температура, атмосферски притисак, влажност ваздуха, унутрашњих метаболичких и других физиолошких захтева, физичке активности итд.) Ове хомеодинамичке модулације су нормални прилагођавајући одговори организама. Логично је претпоставити да је хомеодинамика успостављена кроз огроман број итерација прилагодљивих одговора и еонских периода генетичког преноса информација о ефикасним и успешним механизмима прилагођавања и само-регулације [41]. Стога је хомеодинамика еонско животно и планетарно наслеђе, квалитет и мерило еволутивне прилагодљивости, контролабилности [77], *par excellence*. Успостављање и одржавање

---

<sup>22</sup> Концепт хомеодинамике сковао је и елаборирао Ф. Е. Јејтс (F. E. Yates) 1994. године. Надахнуће за дефинисање хомеодинамике добио је из истраживања физичара А. Иберала и Х. Соодака о концепту *хомеокинетике* које су споменути научници спроводили од 1965. године [60,277]. Такође, може се приметити да је хомеодинамика синоним израза ‘алостаза’ који су дефинисали П. Стерлинг и Ј. Еиер 1988. године, независно од претходно поменутог истраживања [277]. Стерлинг-Еиеров концепт алостазе допуњује хомеостазу значењем: одржавање стабилности (стасис) променљивошћу (грчки *αλλοσ* (алос) - променљив) [278]. Алостаза је стекла доста научног препознавања, афирмације и разраде након 32 године од увођења. Један од истраживача појма алостазе, МекИвн већ има изузетно цитиране радове: [278] (4155 пута), [279] (1768 пута) [280] (2913 пута). Алостаза има велики елаборативни потенцијал да постане кључни концепт савремене биомедицине. Међутим, појавили су се и радови с критикујућим указивањима да је истраживање алостазе кренуло погрешним смером ка замени темељнијих принципа попут хомеостазе и стреса [281,282]. Слично концепту алостазе, Вест (West) је предложио концепт алометријске контроле [89]. Приступ Веста има извесну предност јер садржи елегантан метод процене *прилагодљивости*. Заснован је на временском скалирању електро-физиолошког сигнала агрегацијом (груписањем) вредности сигнала (једноставно, поделом сигнала на карактеристичне сегменте) и израчунавањем средње вредности и варијансе (или стандардне девијације) ових неколико агрегата. Затим се приказује варијанса (или стандардна девијација) у функцији средње вредности. Овај приступ је врло сличан детрендованој флукутационој анализи (DFA) [24], о којој ће бити речи касније. Углавном, Вестов алгоритам је знатно једноставнији од DFA, са једноставним приказом односа између варијансе и средње вредности. У поређењу са алостазом, Вестова алометријска контрола добила је много мање научне пажње (мерено у цитатима): [259] (93 пута), [258] (93 пута), [89] (194 пута). Упркос мањем препознавању, испоставља се да алометријска контрола представља конкретнији показатељ важности временске променљивости унутар физиолошких функција.

кардијалне хомеодинамике (висок ниво сложене временске променљивости RRI)<sup>23</sup> појављује се већ у ембриогенези [29], у 36. гестацијској недељи [56]. Респираторна синус аритмија (РСА) је присутна чак и када плућа још увек не учествују у размени гасова O<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub> [56]. Дакле, сврха хомеодинамике није само размена гасова [56]. Хомеодинамика представља једно од највећих достигнућа еволуције које је у служби прилагодљивог и флексибилног одговора организма [49,78], физиолошке дугорочне стабилности [58], метаболичке (енергетске), емоционалне, менталне, когнитивне, афективне и социјалне саморегулације [1,79–83].

Кардијална хомеодинамика настаје посредством спрезања на више нивоа. Почетни функционални ниво у основи кардијалне хомеостазе подразумева спрезање биоелектричних импулса (акционих потенцијала) из синоатријалних и атриовентрикуларних чворова и Пуркињеових влакана са активацијом саркомера (ћелија срчаног мишића). Ови процеси су посредовани хемијским ослобађањем јона калцијума Ca<sup>2+</sup>, а само упаривање (електричних импулса и мишићних контракција) назива се ексцитационо-контракционо спрезање [84]. Поред тога, у функцији срчаног ритма су још неке спреге које се надовезују једна на другу и сачињавају вишеструко спрезање: у питању је флуидо-хемијско-електро-неуро-механичко спрезање [85–87]. Синхроно побудно-контракционо спрезање многих срчаних ћелија омогућава на макро нивоу контракције комора и преткомора, а самим тим и пумпање крви у кардиоваскуларни систем [88]. Такође је под утицајем хормонске регулације [89]; терморегулације [90], регулације кардио-срчаног рефлекса (посредована унутрашњим неуронским мрежама срца [91–93]), Бејнбриц-ове и баро-рефлексне регулације [65,88,94], регулације аутономног нервног система (АНС) као најважнијег фактора кардијалне хомеодинамике и спреге са другим биолошким осцилацијама као што су дисање (спрезање неуронских кола вендролатералне медуле [88]), можданих таласа, флукутације периферне циркулације артеријског крвног притиска (БП) [95–98] итд. Брза и одговарајућа регулација крвног притиска је међу примарним циљевима кардијалне хомеодинамике, а спрега са другим биолошким осцилацијама извесно је да је у функцији овог циља [99]. Ако не би постојала кардијална хомеодинамика (RRI варијације), крвни притисак би тежио прилагођавању нивоа неким фиксним вредностима, које би без варијација постале нестабилне, нарочито у случајевима када су благовремено потребни повећање или смањење нивоа крвног притиска. Стога, кардијална хомеодинамика омогућава функционалну континуирану временску променљивост крвног притиска [41].

Из хомеодинамичке перспективе, стандардна девијација је важнији параметар од средње вредности [65,76]. Ако израчуната средња вредност варијабилности срчане фреквенције

---

<sup>23</sup> Уместо кардијалне хомеодинамике, за високу временску променљивост RRI [“increased beat-to-beat variability”], Шефер и сар. изумели су израз кохеренција срчаног ритма [58]. Карактеришу је као „[појаву] врло уског, високо-амплитудног пика у LF региону спектра снаге HRV-а без већих пикова у VLF или HF регионима“ [56]. Требало би бити очигледно да кохеренција срчаног ритма наведена на ова два начина није иста ствар. Дакле, друга поменута верзија кохерентности срчаног ритма није синоним за срчану хомеодинамику. Кохеренција срчаног ритма разрађена је у референцама истраживачке групе МекКратија [283–285]. Пик у LF домену HRV спектра, који користе за одређивање кохеренције, вероватно је изазван спорим дисањем. Другим речима, дисање успореним темпом могуће је да помера овај специфични пик из HF у LF домен HRV спектра [286]. Ако је тако, уместо кохеренције срчаног ритма, било би боље користити концепт кардио-респираторне кохеренце која има јасно дефинисан метод процене као RRI-респираторну унакрсну снагу (варијансу) [s<sup>2</sup>/Hz] приказану у функцији фреквенције [Hz]. Вредност амплитуде пика на овом спектралном дијаграму има очигледно физичко значење и користи се као мера за процену постојања и снаге линеарне кардио-респираторне синхронизације / кохерентне спреге [140].

( $HRV = 60/RRI$  [1/мин]) спада у нормални опсег вредности (нпр. око 60 откуцаја/мин), то не треба узимати као потпуно поуздан показатељ нормалног (здравог) стања. Пре би требало обратити пажњу на стандардну девијацију (SD), јер она одражава степен временске променљивости [63]; а степен временске променљивости је уско повезан са прилагођавајућим и регулаторним капацитетом организма [76]. Још поузданији показатељ временске променљивости је варијанса ( $SD^2$ ) која се једноставно може израчунавати код RRI сигнала у временском домену. Када је варијанса представљена у фреквенцијском домену (нпр. применом брзе Фуријеове трансформације), дијаграм спектралне густине снаге (PSD) [*power spectral density*] приказује расподелу снаге (варијансу) у функцији фреквенције. Укупна снага TP [total power] на дијаграму PSD (TPPSD<sub>RRI</sub>) је интеграл, сума (површина испод криве функције) PSD-а. Примећено је да се код људи у мировању TPPSD<sub>RRI</sub> може поделити на одређене компоненте: i) компонента високе фреквенције (HF<sub>RRI</sub>) (0.15-0.4 Hz) садржи осцилације које потичу од успоравајућег утицаја парасимпатичке (кардио-вагалне) гране АНС-а. Ова компонента HF<sub>RRI</sub> специфична је по појави оштрог пика који одговара утицају дисања (респираторне синус аритмије). Дакле, из локације овог врха у HF спектралној компоненти RRI сигнала може се добити средња вредности фреквенције дисања. За интерпретацију резултата важно је одредити средњу фреквенцију дисања. Ако не спада у нормални опсег 0.16-0.33 Hz (10-20 удисаја у минути) [23], компоненту HF<sub>RRI</sub> и LF<sub>RRI</sub> треба померити и исправити према вредности средње фреквенције дисања ii) компонента ниске фреквенције (LF<sub>RRI</sub>) [low frequency] (0.04-0.15 Hz) садржи промене вредности RRI генерисане под утицајем флукуација крвног притиска. Ове флукуације потичу од повезаних дејстава симпатичких (растућих) и претежно вагалних (опуштајућих хипотензивних) утицаја на крвни притисак и углавном се регулишу помоћу барорефлексних (растезљивих, механо-) рецептора у зидовима великих артерија [58,100]. Недавно је предложена подела домена LF<sub>RRI</sub> на два подопсега у односу на 0.1 Hz: LF<sub>RRIa</sub> (0,06-0,1 Hz) за који се претпоставља да потиче из симпатичког управљања васкуларном активношћу и LF<sub>RRIb</sub> (0,1-0,15 Hz) за који је назначено да одражава централну контролу која се врши путем вагалног еферентног пута [76]. LF осцилације око 0.1 Hz јављају се и у другим физиолошким функцијама попут дисања, периферне циркулације крви, артеријског крвног притиска, електричне активности мозга [95–97,100,101]. У периферној циркулацији крви LF осцилације потичу од симпатичке контроле васкуларног отпора који је подложен респираторној модулацији [99]. Сходно томе, LF осцилације имају значајну улогу у спонтаном, а посебно би могле бити препознате у терапеутском спешивању спрезања физиолошких функција. Из њихове анализе може се утврдити смер и карактер спреге. На пример, показано је да се од срца ка периферији успоставља хемодинамички (механички) облик спрезања, а у обрнутом смеру одвија се неурогена спрега [96] iii) Претпоставља се да компонента врло ниске фреквенције (VLF<sub>RRI</sub>) [very low frequency] (0.0033-0.04 Hz) потиче од терморегулације и хормонских утицаја. Међутим, постоје индикације да се осцилације VLF<sub>RRI</sub> производе унутрашњом нервном активношћу самог срца [58]; iv) Компонента ултра ниске фреквенције (ULF<sub>RRI</sub>) (испод 0.0033 Hz) може се издвојити из Холтер (24-часовних) снимања и представља циркардијалне осцилације.

Након израчунавања површина ових компоненти добијају се параметри изражени у  $s^2$  (пошто је укупна површина производ координатних вредности на x-оси у Hz и вредности на y-оси у  $s^2/Hz$ ). Поред мерења у апсолутним јединицама ( $s^2$ ), LF<sub>RRI</sub> и HF<sub>RRI</sub> параметри такође могу бити приказани у нормализованим јединицама (%). Они представљају



релативну вредност сваке компоненте спектра у односу на укупну снагу спектра од којег се одузима компонента  $VLF_{RRI}$ :

$$LF_{nuRRI} = \frac{LF_{RRI}}{PSD_{RRI} - VLF_{RRI}} \cdot 100, HF_{nuRRI} = \frac{HF_{RRI}}{PSD_{RRI} - VLF_{RRI}} \cdot 100$$

За тако представљене  $LF_{nuRRI}$  и  $HF_{nuRRI}$  се претпостављало и тврдило да одражавају контролисано и уравнотежено деловање две гране АНС-а. Нормализација настоји да минимизира ефекат смањења укупног спектра на  $LF_{RRI}$  и  $HF_{RRI}$ . Јер, када су спектралне компоненте изражене у апсолутним јединицама, промене укупне снаге ( $TP_{PSDRRI}$ ) доводе до изобличења  $LF_{RRI}$  и  $HF_{RRI}$ . Европско кардиолошко друштво и Северноамеричко друштво за пејсинг и електрофизиологију прописали су 1996. године референтне вредности ових параметара за клиничка испитивања као што су тилт тестови [63] (табела 1).

**Табела 1а:** Нормалне вредности за параметре временске променљивости срчаног ритма према литератури [102].

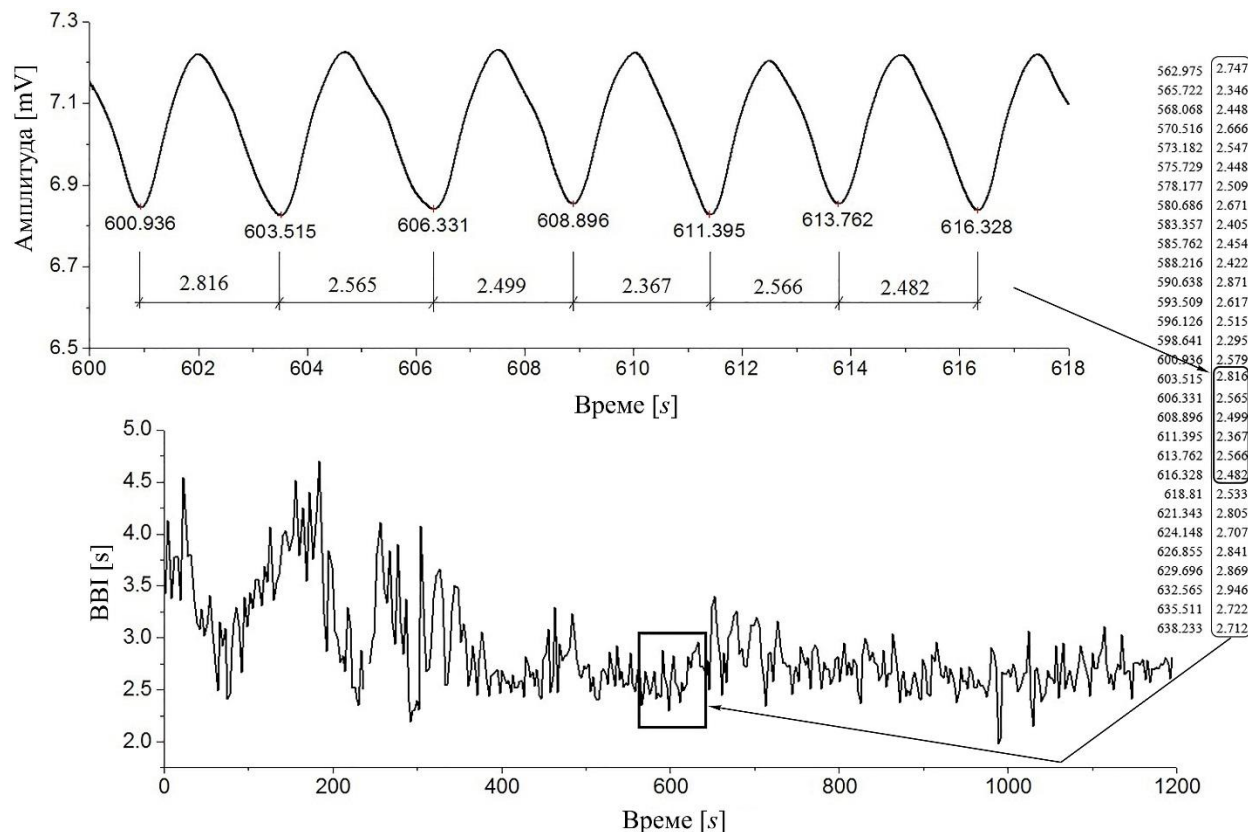
Параметар	Ознака	Јединица	Нормалне вредности
Укупна снага спектра	$TP_{PSDRRI}$	$s^2$	$3.466 \pm 1.018$
Ниско-фреквентна компонента (0,04-0,15 Hz)	$LF_{RRI}$	$s^2$	$1.170 \pm 0.416$
Високо-фреквентна компонента (0,15-0,4 Hz)	$HF_{RRI}$	$s^2$	$0.975 \pm 0.203$
Ниско-фреквентна компонента (у нормализованим јединицама)	$LF_{nuRRI}$	%	$54 \pm 4$
Високофреквентна компонента (у нормализованим једицама)	$HF_{nuRRI}$	%	$29 \pm 3$
Симпато-вагални баланс	$LF/HF$	-	$1.5-2$

Процењивање симпатичке и парасимпатичке активности преко параметара променљивости срчаног ритма (HRV) на основу наведеног приступа наишло је на значајне критике кроз указивања на сложеније регулационе механизме АНС. Поједностављено приписивање симпатичког и парасимпатичког порекла брзих и спорих осцилација карактерисаних линеарним параметрима је у великој мери оспорено. Међутим, може се ипак утврдити да је преко линеарних параметара могуће до извесне мере проценити прилагодљивост АНС. Потпунији увид у обрасце које АНС, уз утицај других физиолошких фактора, врши на срчани ритам може се стећи уз укључивање нелинеарне анализе. Из таквих анализа долази се до закључка да су сложени (у основи) нелинеарни обрасци АНС чак и значајнији у функционалном смислу од контроле линеарних својстава срчаног ритма (средње вредности, баланса ниско-фреквентне и високофреквентне компоненте). Такође, испоставило се да је дисање један од фактора који значајно утиче на карактер срчаног ритма, па је постало фундаментално да се у доследном истраживању, интерпретација резултата HRV анализе не разматра без података о дисању. Као што је наведено, чак се и критеријуми спектралне анализе постављају у односу на режим дисања.

Стога ћемо у наставку, аналогно срчаном ритму, сагледати карактеристике дисања као фундаменталних биолошких осцилација.

### 1.2.2. Дисање

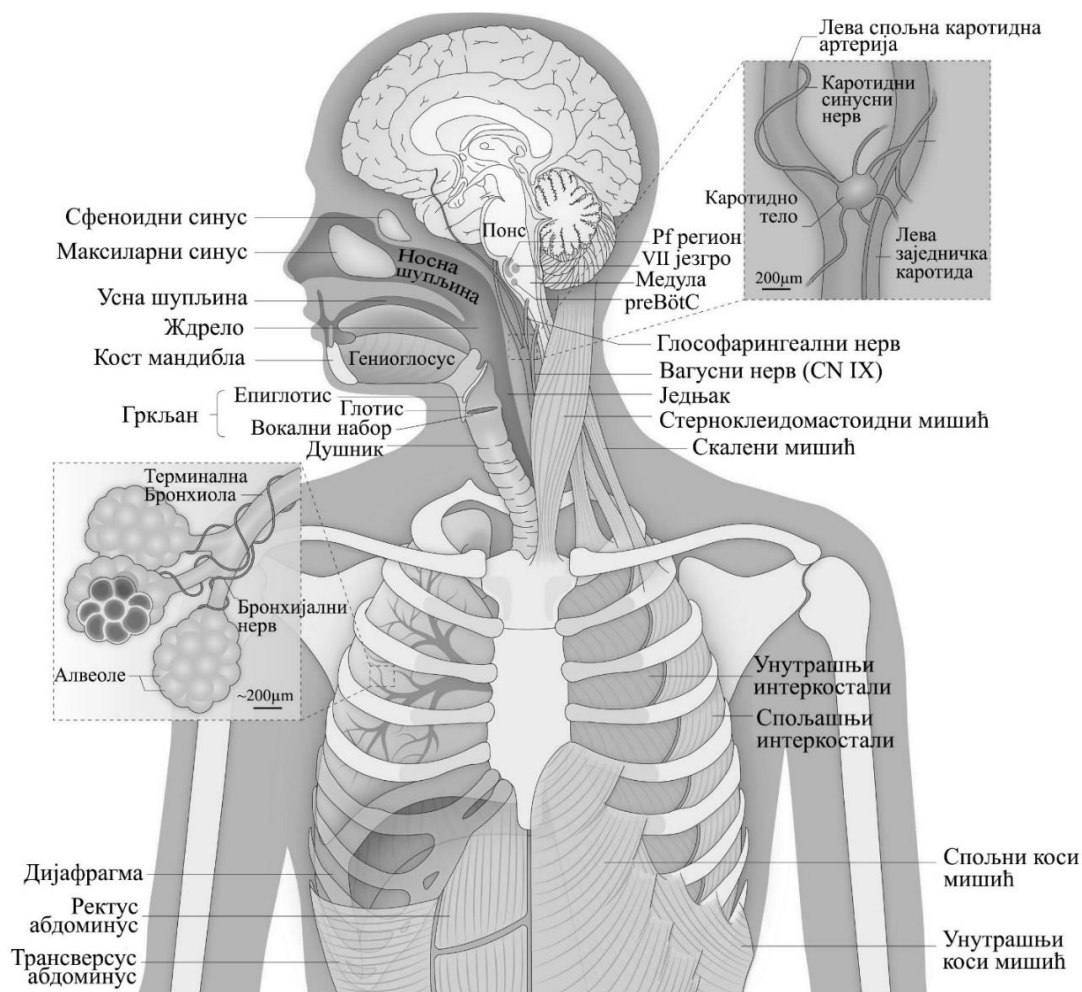
У аналогји са кардијалном хомеодинамиком, можемо дефинисати и респираторну хомеодинамику као високу временску променљивост вредности трајања интервала циклуса дисања, односно као варирање сукцесивних интервала од почетка једног (у)даха до почетка следећег (у)даха (ВВI) [breath-to-breath interval] (Слика 7).



**Слика 7:** Илустрација генерисања ВВ интервала (ритма дисања) на примеру репрезентативног испитаника. У горњем сегменту слике приказан је сегмент сигнала дисања од 600 до 618 секунде (од укупно 1200 секунди колико је трајало снимање сигнала). На том сегменту означени су почетци удаха (минималне вредности таласних форми, В) и њихове временске координате, као и интервали од почетка једног удаха до почетка следећег (ВВI). Вредности означених координата (В) и интервала (ВВI) образују две колоне (временске серије). На десној страни слике приказан је један сегмент тих колоне. Стрелица усмерена од сигнала дисања указује на мали део сегмента ВВ интервала. Друга стрелица је усмерена од целог сегмента ка уоквиреном делу сигнала ВВI (исцртаном у дну слике). Тај уоквирени део сигнала одговара сегменту вредности ВВI наведеном у колони са леве стране.

Сваки ВВ интервал се састоји од удаха (инспирације), пост-инспирације, издаха [88]. У нормалном спонтаном дисању постоји неједнакост између периода удаха и издаха,

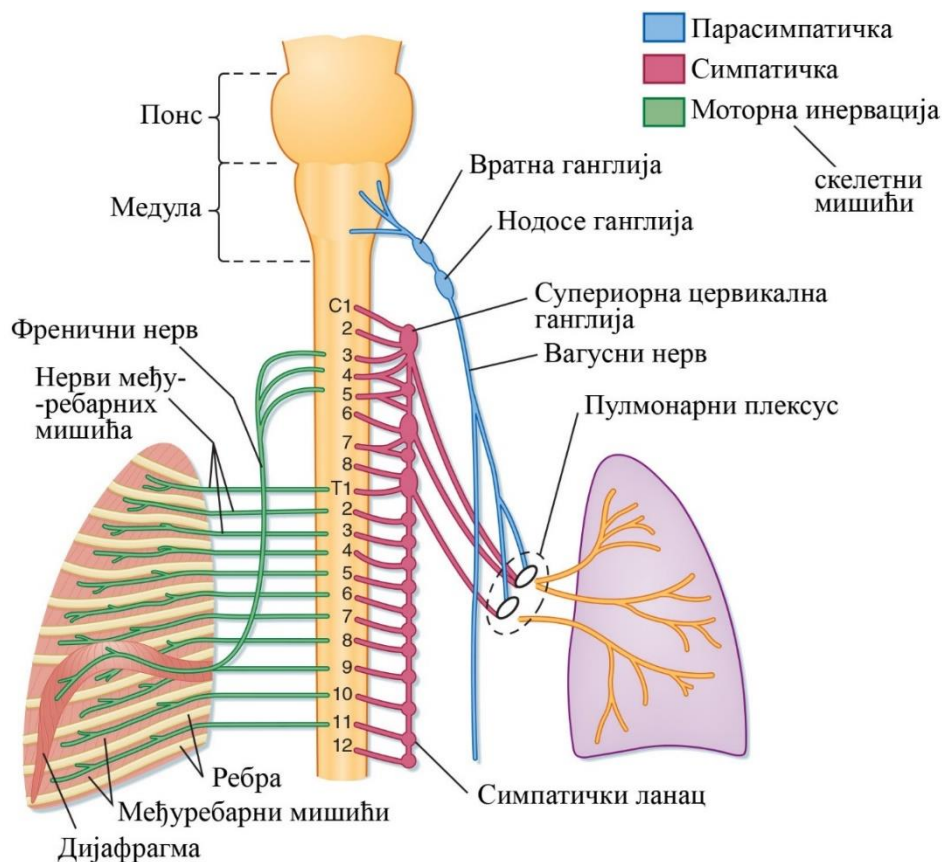
што чини њихов однос око 1:2 [103]. Ово наизглед једноставно периодично понављање циклуса дисања изводи сложена неурална и мишићна синхронизациона ‘машинерија’. Удахе генеришу мишићи респираторне пумпе (дијафрагма и спољни међуребарни мишићи (интеркостални)), док издахе изводе експираторни мишићи (прави и попречни трбушни и унутрашњи међуребарни мишићи) [88]. Ритмогенеза дисања (ВВ1) потиче од спајања неуронских осцилатора у вентролатералној медули [88]. Према хипотези двоструког осцилатора, preBötzingер комплекс (preBötC, медуларно неуронско микро-коло које се састоје од око 1000 сржних неурона [core neurons] који, према експерименталним доказима, имају учесталост од 5-40 пражњења по респираторном циклусу) одговоран је за стварање ритма удисања, док је парафацијално (Pf) једро осцилатор који индукује активно издисање (у мировању се издисање углавном изводи као пасивно опуштање) [88]. Код здравих људи ови генератори производе врло променљив ритам дисања. Осим ВВ1, вредности и других параметара дисања попут респираторне амплитуде (дисајне запремине [tidal volume]), интервала удисаја и интервала издисаја варирају током времена. Када се ова вишеструка временска променљивост ритма дисања значајно смањи, то значи да су респираторни систем (‘респираторна механика’) и/или механизми неуронске регулације одговорни за дисање, погођени неким патолошким стањем или, пак, старењем [104].



**Слика 8:** Приказ најважнијих структура које учествују у генерисању ритма дисања; преузето и прилагођено из [88]; структуре које учествују у генерисању удаха су:

preBöttinger комплекс (preBötC) који се налази у медули, кортикални региони мозга (укључују се при вољном (контролисаном) дисању) и респираторна пумпа (дијафрагма и спољашњи међуребарни мишићи); структуре које учествују у генерисању издаха су парафацијално рf једро и мишићи пумпе за издисисање (коси абдоминални и попречни абдоминални и унутрашњи међуребарни мишићи); на ток дисања (удаха и издаха) утичу и скелетни мишићи језика (гениоглосус, хиоглосус, стилоглосус и стилохиоид мишић, глотис, гркљан, ждрело, глатки мишићи бронхија, стерноклеидомастоидни и скаленски мишићи (стабилизују грудни кош) [88].

Осим preBötC и P<sub>f</sub> осцилатора, у регулацији ритма дисања учествују и повратне спреге аутономног нервног система и централног нервног система (преко нервних путева који полазе из периферних и централних хеморецептора) [88]. Моторна и сензорска влакна АНС инервишу плућа преко плућног (пулмонарног) плексуса [105] (слика 9). Регулисана бронхоконстрикција дисајних путева врши се холинергијским преношењем ацетихолина у глатке мишиће бронхија преко парасимпатичких, а бронходилатација вазоактивног интестиналног пептида и азотног оксида преко симпатичких нервних моторних влакана [105]. Каротидна тела која се налазе на месту грањања каротидних артерија детектују парцијалне притиске кисеоника и угљен ди-оксида и рН вредност у артеријској крви и шаљу сигнале у možдано стабло путем глософарингеалног (кранијалног IX) нерва [88]. Хемосензитивни неурони у možданом стаблу и глија у вентралном парафацијалном једру (pF<sub>v</sub>) и други региони примају ове сигнале и одговарају нервним стимулусима у зависности од промена нивоа угљен ди-оксида и P<sub>h</sub> вредности у цереброспиналној течности [88]. Ови неурони утичу на preBötC и друге регије у генерисању одговарајућег ритма дисања за одржавање хомеостазе [88]. Централне неуралне мреже за дисање добијају сигнале и из растезљивих (stretch) рецептора аферентним путем од глатких мишића дисајних канала преко вагусног (кранијалног X нерва). На основу тих сигнала регулише се запремина плућа одговарајућа за ефикасно дисање [88]. У повратној аферентној спрези учествује и тзв. Брауер-Херингов рефлекс, који је важан за подешавање правога тајминга и брзине удисања и издисања [88]. Када су плућа испуњена ваздухом приликом удисања, аферентни сигнали из растезљивих рецептора плућа и одговарајући централни пријемни неурони потискују preBötC активност за стимулацију удаха и побуђују латерално парафацијално једро (pF<sub>l</sub>) и обрнуто, када су плућа издувана приликом издаха споменути сигнали побуђују preBötC активност и потискују pF<sub>l</sub> [88]. Значи, ова правовремена прекидања удисања и издисања, одвијају се рефлексно и периодично.



**Слика 9:** Шематски приказ инервације плућа аутономним нервним системом (моторни и сензорски нерви), међуребарних мишића и дијафрагме (моторни нерви); преузето и прилагођено из [106].

Поред очигледне временске променљивости, респираторни генератори производе и неке спорије варијације у респираторном ритму. Извесно је да неуронске субпопулације оба осцилатора, *preBötC* и *Pf*, играју главну улогу у стварању физиолошких и емоционалних уздаха [88]. У нормалном спонтаном дисању, отприлике сваких пет минута се јавља уздах [88]. Што значи да за сат времена здрав организам човека врши око 700 нормалних спонтаних удаха и издаха и око 12 спонтаних уздаха [88]. Претпоставља се да је физиолошка сврха уздаха продувавање колапсираних алвеола [88]. или ширење бронхија које су постале бронхоконстриктоване [21,107] услед ниског нивоа  $CO_2$  [21].

У нашем истраживању [62] такође смо приметили појаву уздаха не само у спонтаном, већ повремено и у диктираном (успореном) ритму дисања. Поред уздаха, дешавало се и задржавање даха. Изгледа да се уздаси и задржавање даха јављају спонтано, често без вољне контроле и свесности испитаника о томе. Њихова физиолошка сврха, такође, може бити у томе да изазову физиолошко опуштање и опоравак од физичког, емоционалног, менталног стреса или умора. Могуће је да организам користи уздахе и задржавање даха да подстакне повећање активности вагуса. На ову претпоставку указују докази да су повећана вагална активност и спора кортикална активност присутније током спавања [103], као што су чешће неправилности дисања попут споријег ритма дисања и задржавања даха, укључујући и оне критично реметилачке у патолошким стањима (апнеје

у сну, гушење, хиповентилација). Такође, поменута претпоставка може бити поткрепљена позитивним терапијским ефектима техника које се заснивају на успореном медитативном дисању (са продуженим издасим или без) [108] и задржавањем даха (медитација, Бутеико) [21,108]. Дисање са уздасима (нпр. Ћи гонг, жога, пранајама, исихастичка молитва) заснива се на успореном дисању са продуженим издасајем које је у стању да индукује повећану вагалну активност и побољшану срчану барорефлексну осетљивост [99].

Прилично је извесно да уздаси имају одређену улогу регулације, јер се показало да временска променљивост дисања добија већу ауто-корелисаност након уздаха. Према томе, уздаси могу деловати као покретачи ресетовања дисања за обнављање „здраве временске променљивости“ [109]. Такође, експериментално је показано да значајан допринос повећању сложености сигнала дисања при обављању теста менталног оптерећења дају спонтани уздаси и задржавање даха [110,111]. Уздах је врло једноставан маневар са извесно значајним утицајем на респираторну и општу физиологију и метаболизам, те би терапеутски потенцијал уздаха требао бити посебно истражен [107]. Временску променљивост и сложеност ритма дисања треба узети у обзир код вештачки вентилираних пацијената, укључујући и оне са дијагнозом тешког облика Ковид 19. Механичка вентилација са константним ваздушним притиском који помаже у дисању смањује временску променљивост ритма дисања код пацијената на вештачкој вентилацији што је, како се показало, повезано са већим негативним исходима одвајања од респиратора у одељењима интензивне неге [58,112]. Дакле, вештачка вентилација треба да омогући и врши елементарну временску променљивост ритма дисања, штавише и вештачке уздахе који би могли бити пресудни за обнављање здравог респираторног функционисања (ово можда пребацити у закључак).

### **1.3. Интеракције срчаних и респираторних осцилација - кардиореспираторно спрезање**

Да би се разумео концепт кардио-респираторног спрезања неопходно је упознати се и са самим физичким принципима спрезања, као посебном виду физичких интеракција.

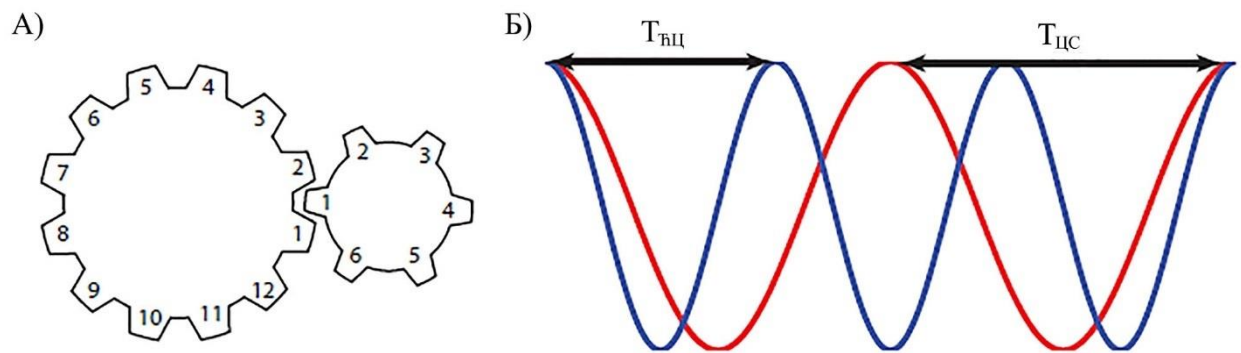
#### **1.3.1 Општи појам спрезања**

После научних открића XX и XXI века (квантна механика и физика честица), физичко постојање одвојено од релационог принципа постало је незамисливо. Нагласак на првенству постојања над односом тј. на тврдњи да нешто прво постоји, а да затим ступа у однос више се не може одржати. У ствари, нешто постоји захваљујући томе што је у свези, односу, интеракцији. Као посебну врсту физичких интеракција, можемо истаћи феномен који се назива спрезање (упаривање) [coupling]. У основи, спрезање се разликује од једноставног међусобног утицаја кроз физички контакт. Строго технички посматрано, 'интеракција' је општији појам од 'спрезања'. Интеракције се могу описати својствима (функцијама) корелације и кохерентности [113]. Ако неки сигнали који одражавају интеракције између различитих система садрже високу корелисаност или кохерентност, не мора да значи да су спрегнути [113]. Својство узрочности карактеристично је за спрезање. Стога се спрезање може дефинисати као веза „између два система чија је интеракција

узрочна“ [113]. У принципу, спрезање представља одређену интеракциону повезаност у једну функционалну целину.

У савременим наукама попут космологије, хемије, класичне физике, квантне физике, биофизике, техничких наука, неуронаука, неурокардиологије, кардиореспираторне физиологије итд. спрезање представља један од најкоришћенијих истраживачких концепата. Готово где год се дешавају честе промене (осцилације), успоставља се и спрезање. Изгледа да је спрезање опште присутно. Приметне су разне манифестације спрезања: већа варијабилност (хомеодинамика), обрасци сложености, резонанца. Захваљујући овим манифестацијама спрезања, објекти или ритмови у спреси постају нешто више, нешто вишег квалитета функционисања него одвојено. Различите науке приступају спрезању на самосвојствен начин, помоћу специјализоване методологије и терминологије. Такође постоје разлике и сличности принципа на којима се заснивају различите врсте спрезања. У многим случајевима, понашање спрегнутих осцилатора може се моделирати према систему два клатна. Уопштено посматрајући, спрезање се може сагледати као универзални и фундаментални принцип који се појављује на свим познатим скалама материјалног постојања.

Спрезање није нарочито нов концепт који је тек савремена наука изумела. У професионалној терминологији машинства спрезање је одавно познато и опште присутно. Обично се користи за означавање повезаности машинских елемената у заједничку конструкцију (склоп) који се прави с наменом да се помоћу њега врши одређена функција (пренос механичког кретања, енергије). Најочигледнији пример је спрезање (спајање) зупчаника (Слика 10).



**Слика 10:** Илустрација феномена спрезања кроз фазно синхронизовање осцилација; А) Два спрегнута зупчаника (фазно закључана) чији је однос периода обртаја 1:2; Б) Периоди ћелијског циклуса ( $T_{нц}$ ) и циркадијалног ритма ( $T_{цс}$ ) усаглашени (фазно синхронизовани) кроз однос 2:3. До фазне синхронизације долази зато што осцилатори утичу један на други; преузето и прилагођено из [114].

Концепт спрезања фундаменталан је и у електроници и телекомуникацијама као механизам којим се врши пренос електричне енергије са једне електричне компоненте (жице, оптичког влакна) или сегмента кола на другу. Ови преноси енергије могу бити пожељни или нежељени. Последњих година концепт електро-механичког спрезања постао је значајан научно-технолошки тренд [115]. Врло обећавајућа се испоставља примена



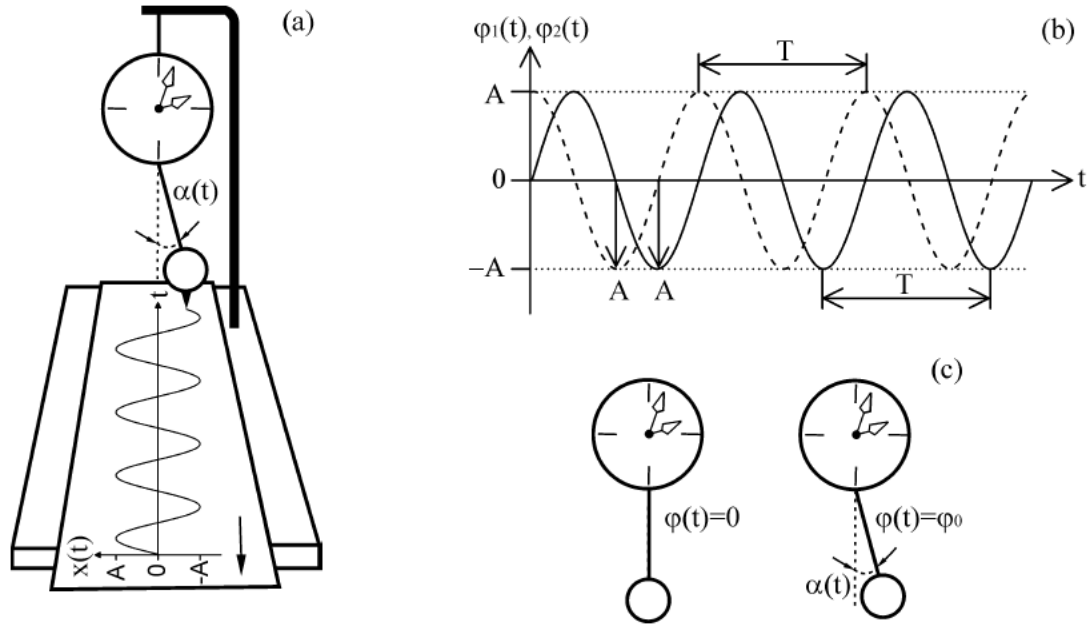
опто-електро-механичког спрезања у нано-механичким системима (оптички сензори, АД претварачи сигнала, квантни информациони процесори итд.) [116]. За развој квантно-механичких кола била је пресудна примена Џозефсонових спојева. Они су нелинеарни осцилатори конструисани од два слабо спрегнута супер-проводника и изолационе баријере између њих. Његова сврха је стварање супер-струје (електричне струје која се преноси без расипања, губитака (Џозефсонов ефекат)) [117]. У техничким системима, највише примењена електро-механичка спрега је пиезоелектрицитет која се заснива на линеарној спреси између електричне поларизације (из диполних интеракција) и механичког напрезања. Поред пиезоелектрицитета, постоји и флексоелектричност, као двосмерна линеарна спрега између градијента електричног поља и механичког напрезања. И пиезоелектричност (интензивније дејство на већим скалама) и флексоелектричност (интензивније дејство на нано и микро скалама) играју значајну улогу у структури и функционисању биомолекула у ћелијама као што су микротубуле, митохондрије, мембрана, цитоплазме [118] итд. Последње споменути спадају у природне спреге (парове) и спрезања. За разлику од машинства, у природи је карактеристичније да су процеси или радње међусобно спрегнути него сами објекти који узрокују процесе или радње. Другим речима, природни (биолошки) системи постижу међусобну повезаност (спрегнутост) одређеним спајањем сопствених дејстава, реакција, процеса у једну заједничку функцију.

У природи, осцилаторни процеси (ритмови) имају извесну тенденцију (тежњу, афинитет) ка спрезању. Овако нешто се може интуитивно претпоставити при посматрању сатова са клатном постављених на исти зид. Без обзира на то да ли се истовремено или са међусобним кашњењем пуштају у рад, након одређеног времена њихова клатна ће се ускладити (синхронизовати). Први који је ову појаву приметио био је дански физичар Кристијан Хајгенс<sup>24</sup> (1665. г.) [119]. Равно три и по века појава је остала научно необјашњена. Недавно, 2015. г, португалски научници су теоретски и експериментално доказали да је међусобна механичка размена енергије кроз звучне импулсе у основи синхронизујућег спрезања сатова са клатном [120]. Објаснили су да звучни импулс који настаје при сваком завршетку циклуса клатна у једном индукује промену брзине клатна другог сата и обрнуто. На тај начин, након одређеног времена сатови постижу 'фазно закључавање'; тачније спрезање са фазном синхронизацијом (усаглашавањем периода са разликом од пола циклуса) [120].

---

<sup>24</sup> Кристијан Хајгенс (1629-1695) је открио феномен синхронизације сатова са клатном док је депресивно лежао у кревету због пролазне болести. После извесног времена зурења у два сата са клатном (његов изум из 1658. г.) на зиду наспрам кревета, Хајгенс је приметио да клатна изводе откуцаје у савршеној синхроности. Тада је Хајгенс решио да их поремети. Након неког времена, изнова су успостављали синхроно кретање клатана. Хајгенс је имао добре претпоставке о томе шта стоји иза њихове синхронизације (пренос вибрација), али није успео прецизно да је докаже и прикаже. У сваком случају, открићем синхронизације сата, Хајгенс је постао претеча *теорије спрегнутих осцилатора* [119]. Међутим, синхронизација сатова са клатном и теорија спрегнутих осцилатора имају праисторију у праоцу модерне науке - Галилеу Галилеју (1564-1642). Ништа мање занимљиво није било Галилејево откриће клатна око 1602. г. Догодило се легендарно када је Галилеј посматрао њихање кандила током мисе којој је присуствовао у катедрали у Пизи (Италија). Иако у цркви, научни инстинкт навео је Галилеја да израчуна периоде циклуса њихања кандила. Испоставило се да су имали једнаку вредност. Интересантно је да је Галилео приликом овог израчунавања, као „штоперницу“ користио сопствени пулс [171] (за илустрацију кретања клатна видети слику 11).





**Слика 11:** Илустрација кретања клатна и основни параметри који карактеришу кретање клатна: амплитуда ( $A$ ), период ( $T$ ), фаза  $\phi(t)$ . Фреквенција кретања клатна дефинисана је као  $f = 1 / T$  [Hz] или као  $f = t / T$  [број циклуса у секунди, минути], а кретање клатна је описано хармонијском функцијом:  $x(t) = A \sin(2\pi ft + \phi_0)$  [98] (илустрацију је у потпуности одобрио за употребу у овом тексту Антон Р. Киселев, аутор илустрације; за детаљније објашњење кретања клатна видети реф. [98]).

Према *теорији спрегнутих осцилатора*, физички ритмови који су у спрези имају већу временску променљивост (линеарно својство) и већу сложеност (нелинеарна својства) него без спрезања [22]. Испоставља се да спрегнути ритмови имају већи квалитет (капацитет) функционисања целине у којој се спрега одвија. Кључно питање је како настаје спрезање. Извесно је да се у већини случајева извори осцилација (осцилатори) међусобно усклађују на даљину, индиректно, кроз њихове осцилације, а не директно, међусобним физичким контактом.<sup>25</sup> Уопштено посматрано, двосложно повезивање путем спрезања у основи је складног и ефективног функционисања на свим нивоима физичког постојања (видети Додатак 8.2). Такође, постоје и вишеструка спрезања којима се образују кластери и мреже осцилатора [113,121]. У већини случајева то је исти принцип обједињавања у целину, због чега можемо говорити о универзалном карактеру *спрезања*. Посебно интересантна за науку јесу спрезања која се дешавају између биолошких осцилација (ритмова). На пример: између хелија и између биомолекула [122], можданих таласа и срчаног ритма [brain-heart coupling], можданих таласа и електромиографске активности [cortico-muscular coupling], осцилација артеријског крвног притиска и дисања

<sup>25</sup> Посматрано из перспективе уобичајених физичких судара изазваних силама, „нема фундаменталне разлике између физичког контакта и интеракције на даљину“ [171]. Објашњење је да су силе (привлачења) збир микро сила унутар предмета, а ако су објекти у директном контакту, микро силе делују на удаљености од својих микро центара (атома) у објектима [171]. Међутим, могло би се показати да се спрезање разликује по квантитету (интензитету) и квалитету (облику функције спрезања) када се осцилације спрезања преносе на даљину или физичким контактом [113]. Док се интеракција (спрезање) на даљину преноси кроз неки медијум, у физичком контактном интераговању објеката карактер интеракција може бити одређен обликом, текстуром (трењем), крутошћу њихових површина.

[arterial blood pressure-respiratory coupling], срчаног и дисајног ритма [cardiorespiratory coupling]. Уочавањем софистицираности биофизичких принципа и физиолошких манифестација спрезања биолошких осцилација (прилагодљивост, физиолошки пластицитет), највероватније да се ове биолошке врсте спрезања могу сврстати у најсложеније и најнефективније феномене у хијерархији спрезања у природи. Као што је спомињано, биолошка спрезања у себи имају уграђене принципе спрезања физичких ритмова, али су и нешто више од тога (видети Додатак 1). Из аналогije са спрезањем у техници и физици, може се претпоставити да је и код биолошких система основна сврха спрезања управо у (резонантном) преношењу енергије.

### *1.3.2. Кардиореспираторно спрезање*

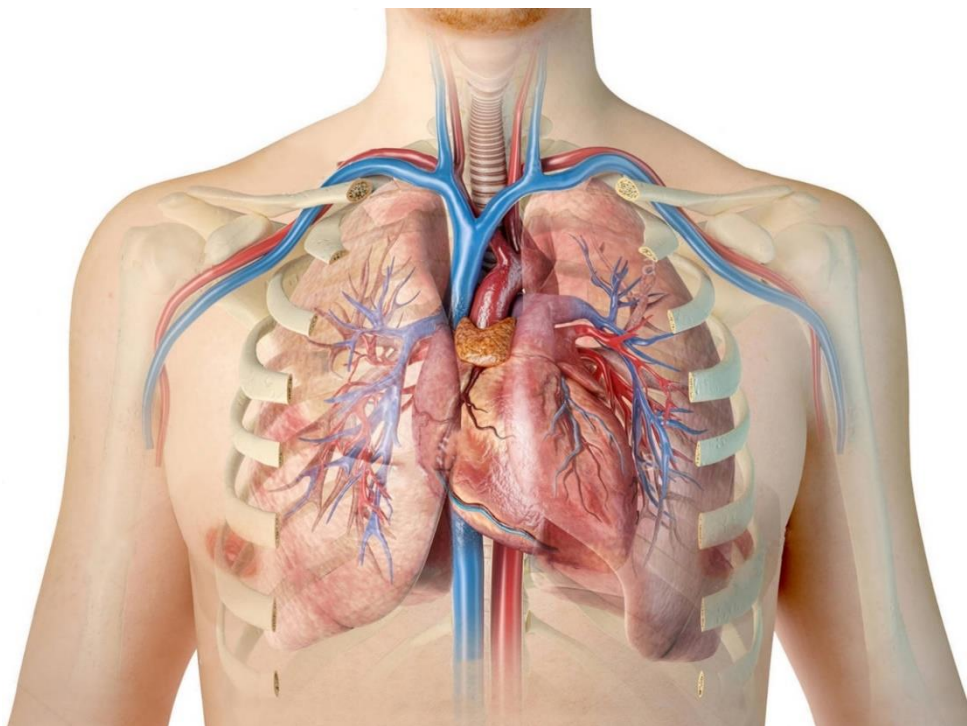
Међу најкарактеристичнијим спрегама у људском организму јесте она која се јавља између срчаног и респираторног ритма. Због чињенице да су срце и плућа смештени у истом простору, грудном кошу, њихова механичка интеракција [22] је врло слична већ поменутиим сатовима са клатном (слика 11). Функције које обављају су готово идентичне - потискивање флуида: крви (срце) и ваздуха (плућа). То постижу ритмичким ширењем и контраховањем сопствених конституција. Код оваквих осцилаторних процеса неизбежно је да долази до размене механичке енергије - механичког кардиореспираторног спрезања (КРС). Нервна регулација ове механичке размене енергије посредује се кроз тзв. Бејнбрицов рефлекс [94] - механизмом прилагођавања срчане фреквенције детектованим флукуацијама венског крвног притиска изазваних дисањем. Овај механизам открио је сер Артур Бејнбриц 1918. г. кроз експерименте са анестезираним псима. У тим експериментима Бејнбриц је успео да покаже да до промене артеријског крвног притиска и срчаног ритма не долази када се грудни кош отвори и успостави повећана вентилација плућа без утицаја на циркулацију крви. На основу тога, претпоставио је да у нормалним условима промене у циркулацији крви (тачније у запремини крви) услед утицаја дисања доводе до рефлексног реаговања срца и повећавања и смањивања фреквенце срчаног ритма. Дакле, у питању је механички принцип који је, према Бејнбрицу, одговоран за респираторну синус аритмију (РСА), а наводно своди се на следеће: покрети удисања изазивају већи дијастолни повратак крви у срце и следствено томе до већег растезања срца услед чега се јавља рефлексно убрзање контраховања срца; тиме се повећавају срчани потисак и артеријски крвни притисак; одмах по порасту артеријског крвног притиска јавља се рефлекс смањивања фреквенције срчаног ритма током издаха [123]. Овај след убрзања и успоравања срчаног ритма (скраћивања и продужавања RR интервала) се понавља у сваком респираторном циклусу удаха и издаха, те се РСА јасно оцртава у ЕКГ сигналу, па је на основу тих промена вредности RR интервала могуће реконструисати сигнал дисања. Поред тога, Бејнбриц је закључио да у овом рефлексном механизму значајну улогу имају вагусни срчани нерви. Уколико се у експерименту онемогући њихово функционисање, изостаће рефлексне промене фреквенције срчаног ритма [94]. Каснија истраживања прецизирала су да растезљиви [stretch] механорецептори типа Б у доњој шупљој вени региструју повећање централног венског притиска услед повећања запремине крви; и обрнуто: растезљиви механорецептори типа А региструју скупљање зида коморе током потиска, односно смањења запремине крви [124]. Ова се, затим, сензорска информација аферентним вагусним путем преноси до медуле облонгате, на основу чега мозак шаље еферентни сигнал да се смањи вагусно, а повећа симпатичко дејство што на крају резултира повећањем срчаног ритма (слика 3 и слика 4) [125].

Међутим, код људи, описани механизам Бејнбрицовог рефлекса, према најновијим истраживањима, чини веома мали допринос кардиореспираторном спрезању у виду РСА у нормалним условима и стањима када не долази до већих пертурбација дисања и промене положаја тела. Знатно доминантнији механизам у основи РСА је спрезање респираторних и срчаних центара у медули. Јер, срчани ритам се моментално успорава при почетку циклуса дисања, што је много бржи механизам од механизма реаговања било ког срчаног рефлекса [124,126]. Но, Бејнбрицов рефлекс и барорефлекс долазе до изражаја и постају релевантнији механизми од других срчаних рефлекса (којих према досадашњим сазнањима има укупно десет [124]) за кардиореспираторну модулацију и прилагођавање променама положаја тела и или режима дисања. Промена положаја тела (од лежања ка стајању) доводи до преусмеравања крви у периферне делове тела, а самим тим и до смањења запремине крви у централној вени. Према логици из експеримената са псима, услед смањења запремине крви у централној вени требало би да дође до повећавања срчаног ритма. Међутим, код здравих људи то се не дешава; односно дешава се, али у знатно мањој мери. Јер, при промени положаја тела долази до повећавања артеријског крвног притиска подстакнутог сензорском информацијом из барорецептора. Бејнбрицов рефлекс има улогу код људи да изврши благу компензацију срчаног ритма до чијег би убрзања дошло услед повећавања артеријског крвног притика. Уместо тога, срчани ритам се одржава релативно исти и у лежању и стајању. Испоставља се да артеријски барорецептори нису одговорни за ово пролагођавање већ они у централној вени, тј. они који учествују у Бејнбрицовом рефлексу [127]. Разлика у интензитету реаговања Бејнбрицовог рефлекса код људи је очигледно последица еволуционог прилагођавања могућностима промене положаја тела (лежање, седење, стајање) и пребивања и вршења одређених радњи у тим положајима. На то указује студија [128] у којој су псима, бабуницама и људима рађени тестови тзв. 'флуидног изазова' [129] убризгавањем одређене супстанце у крвоток ради провоцирања пораста дијастолног крвног притиска (ДКП). У овој студији изазиван је пораст ДКП од 30 %. Као реакција на ову промену крвног притиска срчани ритам код паса је порастао за 106 %<sup>26</sup>, код бабуна за 38 %, а код људи за 21 %. Из овог поређења очигледно се може закључити да је кроз еволуционо прилагођавање код људи дошло до пригушавања Бејнбрицовог рефлекса. Разлог је управо тај што је кардиоваскуларна регулација код људи прилагођена за стајање и бипедални ход (у усправном положају) [124].

Поред тога, променљиве механичке осцилације дисања (из плућа, грудног коша, дијафрагме), егзофагуса и дигестивног тракта врше изванредан (механички) утицај на срчани ритам тако што узрокују анатомско померање срца (електричне осовине и унутрашње запремине срца [76,130]), а превасходно тиме што доводе до промена притиска на аорти [130].

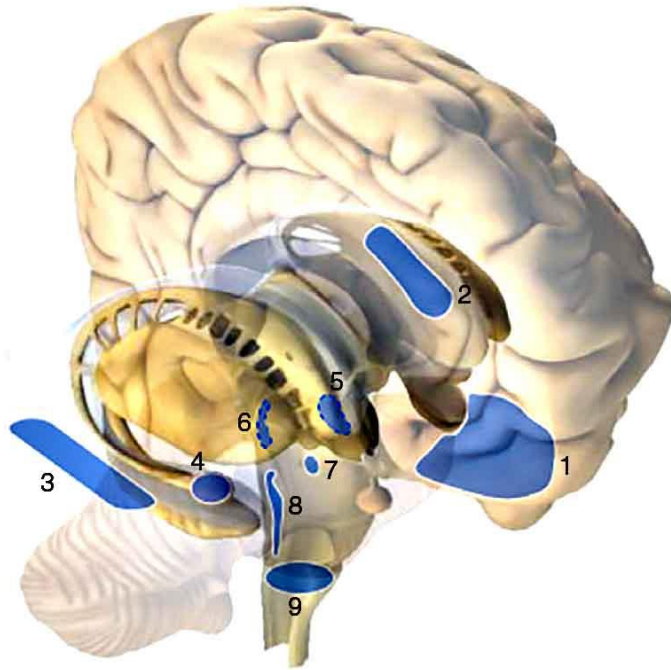
---

<sup>26</sup> Такође, значајно је споменути да код паса у стању хиповолемије барорефлексна активност је значајно израженија у односу на Бејнбрицов рефлекс, док је у стању хиперволемије обрнуто [124].



**Слика 12:** Приказ срца са крвним судовима и плућа са горњим делом бронхијалног стабла кроз виртуелни пресек грудног коша; преузето и прилагођено из: <https://www.alamy.com/human-heart-with-vessels-lungs-bronchial-tree-and-cut-rib-cage-image327715645.html>.

Најважнији међу-утицај који доводи до кардиореспираторног спрезања (КРС) посредује се међусобном везом и регулацијом од стране аутономног нервног система (АНС). Постоје докази да се активности респираторних неуралних кола спрежу са активностима кардио-аутономних нервних региона у možданом стаблу, кичменој мождини и предњем мозгу (кортексу) који заједно чине међуповезану функционалну целину – тзв. централну аутономну мрежу (слика 12) [76,93,126,131,132]. Из овог (централног) КРС генерише се респираторна синусна аритмија [65,126]. Појава и снага КРС углавном зависе од одговарајућег прилагођавања спрегнутих симпатичких (сАНС) и парасимпатичких (пАНС) регулаторних активности. Спрезање пАНС и сАНС подразумева њихово синхронно и уравнотежено, узајамно или синергијско прилагођавање кардиореспираторних физиолошких функција у односу на унутрашње или спољне околности [62,76,133,134]. Распрегнуто регулационо стање АНС-а често се манифестује у болестима и пато-физиолошким стањима (хипертензија, вазовагална синкопа, аритмије, стања после možданог удара или инфаркта, дијабетес, депресија, шизофренија, Паркинсонова болест итд.) [67,95,131,135,136].



1. Вентромедијални префронтални кортекс
2. Дорзални антериорни цингулативни кортекс
3. Инсула
4. Амигдала
5. Хипоталамус (средишњи)
6. Периаквадуктална сива зона
7. Парабрахијално једро, Коликер-Фјуз једро и понтинска респираторна група
8. Једро трактус солитаријус-а
9. Једро моздине (ростовентролатерално једро, једро амбигус, центри за удисање у моздини)

**Слика 13:** Зоне мозга које учествују у регулацији срчаног и респираторног ритма; преузето и прилагођено из [131].

Срце и плућа сврставају се у слабо спрегнуте осцилаторе [113]. То је зато што њихово спрезање значајно утиче не на амплитуду, већ на фазу (фреквенције) срчаног и респираторног осцилаторног ритма (убрзање и успоравање осцилација) [137,138]. Ово КРС не резултира само повећаном временском променљивошћу срчаног и респираторног ритма, већ и њиховом фазном синхронизацијом [138]. Једноставно, укупни одраз ове синхронизације је појава неких карактеристичних целобројних бројева (квантизација) односа између срчане и респираторне фреквенције: 3-6 откуцаја срца у једном циклусу дисања (3: 1, 4: 1, 5: 1, 6: 1) [138]. Уочено је да овај однос - специфични однос фреквенција [137,138], који се назива пулс-респираторни количник (PRQ) [puls-respiration quotient], код људи и сисара има тенденцију ка односу 4:1 (PRQ = 4). Такав оптимални PRQ (= 4) карактеристичан је за мировање (и одмарање), здраво стање, као и за сан [137,139]. Међутим, због недостатка веће прецизности у аутоматском израчунавању PRQ-а, временска променљивост PRQ је остала мање истражена и интерпретирана у поређењу са временском променљивошћу срчаног ритма (HRV). Тврдње да PRQ „представља стање тренутне прилагодљивости КВС-а и КРС-а унутрашњим и спољним ситуацијама и захтевима“ и да садржи информације о „кардио-респираторној прилагодљивости услед промене стања“ на основу промена средње вредности PRQ-а, треба да буду допуњене проценом временске променљивости PRQ-а. Да би се то постигло, уместо „одређивања PRQ усредњавањем мерења HR и RR“ [137], потребно је спровести одређивање PRQ помоћу алгоритма за континуирано израчунавање броја откуцаја срца (RRI) по циклусу дисања у реалном времену [140]. На тај начин се добија PRQ сигнал са финим временским флукуацијама. Могло би се показати да су флукуације PRQ сигнала осетљиве на

промене физиолошких стања<sup>27</sup> попут положаја тела и режима дисања (спонтано наспрам контролисаног спорог дисања) [140]. Успорено дисање са темпом (0.07-0.16 Hz, тј. 4-10 удисаја у минути) врши промену PRQ-а не само повећањем услед директног утицаја на однос (количник) брзине откуцаја срца и удаха, већ и утицајем на варијабилност откуцаја срца (респираторна синус аритмија).

#### **1.4. Значај аутономног нервног система у регулацији временске променљивости, сложености и спрезања срчаног ритма и дисања**

О општем и реалном физиолошком значају аутономног нервног система (АНС), према запажању Ерике Вервејн и сар, заиста се тешко може просудити на основу приручника неуронаука; бар на основу садржинске заступљености у њима: о АНС може се наћи отприлике 25 страница текста, наспрам више стотина страница елаборација о соматосензорском нервном систему<sup>28</sup> [141]. Веродостојна је и констатација др Вервејн о мањку истраживања посвећених АНС на скупу Друштва за неуронауке организованог 2015. г: „ниједна научна сесија током петодневног скупа није имала у наслову реч аутономни, симпатички или парасимпатички“ [141]. Исто ово запажање примењиво је и на претходна два међународна симпозијума Друштва за неуронауке – FENS [Federation of European Neuroscience Society]<sup>29</sup>. Осим наших радова [140,142], постојало је још свега неколико радова посвећених истраживању АНС у односу на неколико стотина радова о другим темама неуронаука. Из овога се може закључити да су истраживања везана за АНС значајно запостављена у општим разматрањима неуронаука. То не значи да АНС има незнатан (пато)физиолошки значај. Напротив, у клиничкој пракси повезаност разних оболења и здравствених проблема (чак и њиховог настанка) са поремећајима функције АНС је веома приметна [143,144], а са развојем биомедицинске инструментације постала је доступна и научној анализи. Код нас у савременој науци постоји приручник посвећен ‘клиничким испитивањима функције аутономног нервног система’ у коме се указује да је стање АНС кључно за опште здравље, па чак и за терапију болести у којима се врло често испоставља и поремећај регулационих механизма АНС [144]. Међутим, још увек је у биомедицинским истраживањима недовољно разматрано питање карактеристика регулационих образаца АНС карактеристичних за здраву популацију људи. Када би се

---

<sup>27</sup> Знамо мало о осетљивости кардиореспираторног спрезања на утицаје унутрашњих физиолошких пертурбација који потичу из других органа, мишића, нерава, кретања коштаног-зглобног система итд. Из аналогije са сатовима са клатном, то би могло бити значајно. Оливеира и Мело су приметили да синхронизациону спрегу сатова са клатном могу да поремете различити спољни механички (звучни) утицаји, као што су затварање врата у згради, улазак и излазак из собе, заустављање лифта [120]. Код људи, кретање (локомоција) и респираторни ритам уз помоћ самосталних (међусобно независних) регулационих механизма обично независно функционишу, али по потреби се могу координисати и синхронизовати еферентном сигнализацијом кичмене мождине, можданог стабла и централне неуралне регулације. На ово могу утицати аферентне повратне информације (плућни механорецептори) које заузврат успостављају вишеструку спрегу дисања и кретања (за детаљнији однос дисања и кретања (локомоције) и њихов еволутивни међу-утицај на развој види box2 у референци [88]).

<sup>28</sup> Готово идентично запажање изразио је и др Џ. Карамекер: „[у] медицинском и научном свету дуго времена постоји чудна аура око аутономног нервног система (АНС): није ‘почаствован’ као неурална моторна контрола или оптички систем. Слабо је идентификован, [...] важан је“, али контролише „функције о којима се нерадо прича“ (ерекција, пражњење црева и бешике...) [143].

<sup>29</sup> <https://www.fens.org/>.

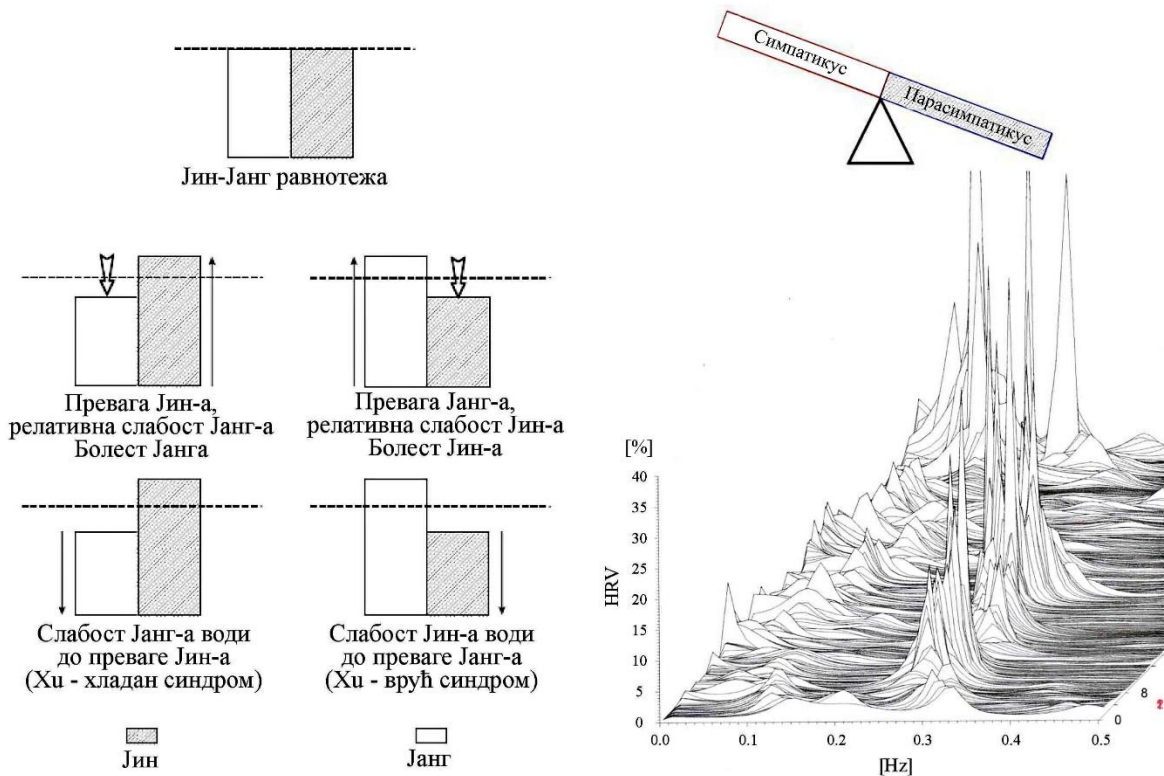
прецизирали, могли би се успоставити одређени критеријуми нормалног функционисања АНС, у односу на које би се указивало на поремећаје АНС повезаних са нарушавањем здравственог стања. Испоставља се да се ти обрасци АНС пројављују у срчаном и респираторном ритму, њиховој временској промењивости, сложености и њиховом спрезању. Нарочито је значајно испитивање колико је АНС одзивљив (прилагодљив) у односу на одређене пертурбације као што су промена положаја тела и фреквенција дисања. Увид о тој одзивљивости (прилагодљивости) може се добити праћењем промене образаца временске промењивости, сложености и спрезања срчаног и респираторног ритма.

Један од главних циљева ове тезе јесте физиолошка интерпретација резултата утицаја промене положаја тела и режима дисања на срчани ритам и дисање. Као што је споменуто, претпоставили смо да главни фактори који доводе до осцилација срчаног ритма и дисања јесу регулациони, прилагодљиви и флексибилни стимулуси аутономног нервног система (АНС). Да би се разумео начин утицаја АНС на осцилације срчаног ритма и дисања потребно је упознати се са основним физиолошким механизмима путем којих АНС врши регулацију рада унутрашњих органа. Сам назив овог система указује да је његов рад независан од свесног и вољног управљања, што не значи да није могуће свесно утицати на активност АНС [145]. Управо је ово запажање навело британског физиолога Џона Њупорта Ланглија (1852-1925) да дефинише израз ‘аутономни нервни систем’ (уз сугестију професора грчког језика да је од израза ‘вегетативни’, ‘органски’, ‘висцерални’ и сл. прикладнији израз ‘аутономни’ [146], αὐτονομός (аутономос)). Од анатомских и физиолошких експерименталних истраживања Ланглија потичу прва фундаментална сазнања о АНС која су потврђена и актуелна и у савременим биомедицинским истраживањима [146,147]. Функционална и анатомска подела АНС на симпатичку и парасимпатичку компоненту јесте нешто што највише доводи до унутрашњег поларитета (антагонизма) услед кога се и дешавају биолошке осцилације у више временских скала<sup>30</sup> [148]. Овај антагонизам (поларитет) симпатикуса и парасимпатикуса веома се подудара са принципима традиционалне кинеске медицине (тзв. цанг фу теоријом органа) у којој се дијагностикују и терапијски модификују обрасци јина и јанга, тј. парасимпатикуса и симпатикуса, следствено [134,149–151] (слика 14).

---

<sup>30</sup> „За осцилације увек су потребни поларитети (антагонизми) између којих посматрани параметри могу да осцилују. То могу бити хемијски или електрични поларитети, или антагонизам између симпатичког и вагалног стања у нашем телу“ [148].





**Слика 14:** Илустрација комплементарности концепата симпато-вагални баланс аутономног нервног система неурокардиологије и Јин-Јанг равнотеже традиционалне кинеске медицине; лево) Јин-Јанг односи: горњи панел - нормално, равнотежно стање, средњи панел патолошко стање поремећаја Јин-Јанг равнотеже, доњи панел – поремећај једне од компоненти у односу на равнотежно стање; слика лево преузета је и прилагођена из [152]; десно) дијаграм нарушеног симпато-вагалног баланса снимљеног помоћу експертског система Task Force Monitor (CNSystems, Grac, Austria); на дијаграму се може уочити превага парасимпатичке нервне активности у односу на симпатичку у извесном патолошком стању.

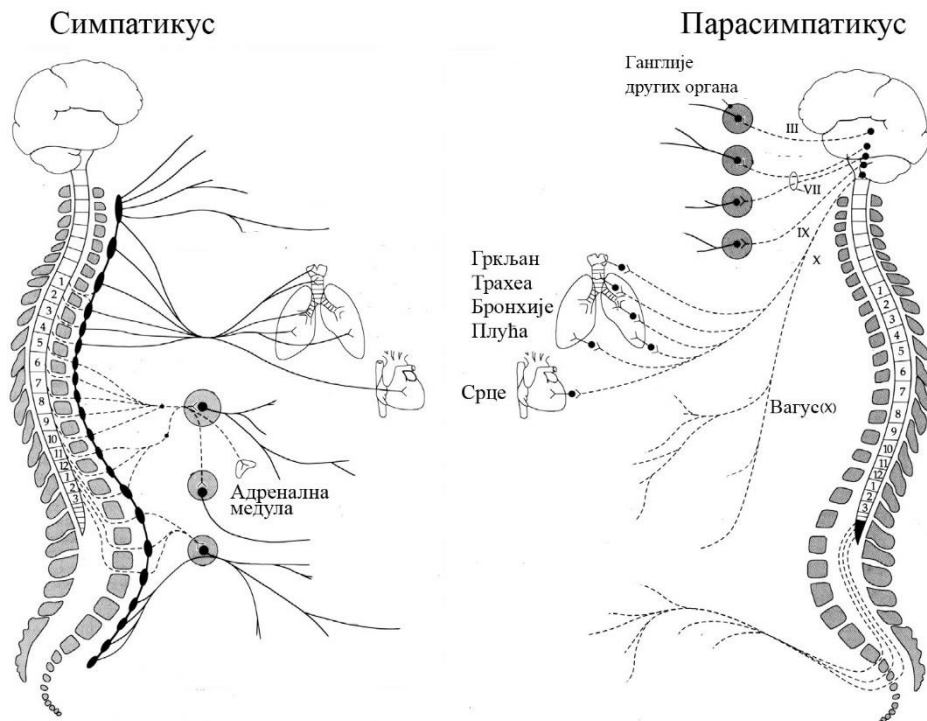
Лангли је идентификовао три неуралне групације које имају анатомску локацију у деловима централног нервног система (ЦНС), а које имају специјализоване функције и односе се на две гране АНС:

- парасимпатикус - кранијални (горњи) и каудални (сакрални/доњи) делови периферног нервног система и
- симпатикус - тораколумбални (средњи) делови периферног нервног система [145].

Концепт симпатичког дејства потиче од запажања да наведене нервне структуре врше координацију (грч. *συνάθεια*, симпатија, саучешће) међу органима. Интересантно, знатно пре Ланглија, Гален (130-200. г. пре Христа) је утврдио постајање овог принципа и кроз веома прецизну концептуалну формулацију да се „симпатија (координација) између различитих телесних компоненти омогућава унутрашњим аутономним функционисањем нервног система“ [145]. С друге стране, појам парасимпатичког дејства није толико



асоцијативан у функционалном смислу, већ се односи на анатомску позиционираност (грч. *пара*, пара, изнад) у односу на симпатикус [145].



**Слика 15:** Шематски приказ симпатичке и парасимпатичке инервације срца и плућа (изостављен је уобичајени приказ инервације и осталих органа и делова тела); преузето и прилагођено из [143].

Основна анатомско-структурна целина аутономног нервног система (АНС) се распростире кроз продужену мождину која се налази тик изнад кичмене мождине, у пределу доњег мозга (можданог стабла)<sup>31</sup> (слика 15). У продуженој мождини се издвајају две групације нервних ћелија: дорзално вагално једро и једро амбигуус. Из њих потичу парасимпатичка (вагусна, десета кранијална) влакна која се по изласку из продужене мождине настављају као преганглијски вагусни еферентни (нисходни) нерви, а завршавају се инервисањем периферних делова тела и унутрашњих органа грудног коша и стомака (слике 3, слика 4, слика 9 и слика 15). У више региона продужене мождине се налазе и популације нервних ћелија које нису груписане у споменута једра. Ове популације сачињавају основу симпатичког дела АНС (симпатикуса). Ћелијска тела и аксони симпатикуса протежу се од кичмене мождине, преко интермедиолатералног рога кичмене мождине одакле се настављају у виду преганглијских еферентних симпатичких нерава до унутрашњих органа, међу којима и срца и крвних судова<sup>32</sup> (слика 3 и слика 4). Поред еферентних нерава, АНС сачињавају и аферентни (усходни) нервни путеви. Као што је већ споменуто, аферентни нерви преносе акционе потенцијале из сензорских рецептора унутрашњих органа и периферних делова тела до једра трактус солитаријуса (ЈТС) у продуженој мождини. Када сигнал потекао од истезања stretch рецептора и барорецептора

<sup>31</sup> <https://www.cvpharmacology.com/ANS>.

<sup>32</sup> <https://www.cvpharmacology.com/ANS>.

(повећана учесталост окидања акционих потенцијала) стигне до ЈТС, одатле се, као одговор, *повратна спрега*, аутоматски врши прилагођавање рада АНС - повећање вагусне, а смањење симпатичке регулационе активности,<sup>33</sup> што следствено доводи до спуштања крвног притиска, фреквенције срчаног ритма и дисања. Овај регулациони образац са предоминирањем парасимпатичке активности карактеристичан је за мировање, одмарање, лежање, спавање, опуштање (након јела, физичке активности и сл) и познат је као 'одмарање и варење' [rest and digest] или трофотропија [139,153]. С друге стране, приликом утицаја стресора (емотивних, физичко-физиолошких) долази до интензивније симпатичке активности која резултира повећавањем притиска и фреквенције срчаног ритма и дисања. То уводи организам у стање приправности за емотивну, афективну реакцију или енергично покретање. Ово стање приправности које настаје повећаним симпатичким дејством сажето се назива принцип 'бори се или бежи' [fight or flight]<sup>34</sup> или ерготропија<sup>35</sup> [139,153]. Преношење еферентних дејства од дугачких парасимпатичких (вагусних) нерава до циљних органа, ткива и делова тела остварује се преко разгранатих синаптичких веза и ганглија које се налазе у непосредној близини циљних телесних структура (нпр. синоатријални чвор, видети слику 3 и слику 4). Ганглије су скупине, 'конгломерати' нервних ћелија [143], у функционалном смислу представљају 'преносне спојеве' – 'станице' за одређене хемијске супстанце (неуротрансмитере). Колико су ганглије значајне за функционисање кардиоваскуларног система сведоче и експерименти у којима је показано да блокирање ганглијске неуропроводљивости ганглијским блокатором уклања и 'вагусни тонус' у срчаном ритму и 'симпатички васкуларни тонус'.<sup>36</sup> Вагусне ганглије су доста сложеније од симпатичких, нарочито ганглије срца које формирају ганглијски плексус – тзв. кардиални аутономни плексус који није само 'преносни спој', већ има самосвојствене интегрисуће механизме за прилагођавање реакције на преганглијске стимулусе [143] (видети слику 3 и слику 16). Дакле, само преношење парасимпатичког дејства посредује се кроз ослобађање неуротрансмитера ацетил-холина (АЦх) из преганглијских вагусних неурона. Ослобођени АЦх се везује за никотинске рецепторе у постганглијским вагусним влакнима што доводи до деполаризације и акционих потенцијала. Из постганглијских вагусних неурона се ослобађа исти неуротрансмитер (АЦх) који се на крају везује за мускаринске рецепторе доводећи до акционих потенцијала у самом синоатријалном чвору.<sup>37</sup> За разлику од вагусних,

<sup>33</sup> Исто.

<sup>34</sup> Овај физиолошки принцип (механизам) - 'бори се или бежи' [fight or flight] открио је Валтер Канон [153].

<sup>35</sup> Концепте трофотропије за означавање парасимпатичке, односно ерготропије симпатичке регулационе преминације којима се физиолошке функције организма прилагођавају у односу на спољашње и унутрашње услове увео је швајцарски физиолог и нобеловац Валтер Рудолф Хес (1881-1973) [153]. Савремена истраживања потврђују фундаментални физиолошки значај принципа тропотропије и ерготропије и да су у њих осим АНС укључени и механизми централне нервне регулације [153]. Дакле, тропотропија представља стање у коме организам мирује, врши унутрашње обнављање метаболизма, а ерготропија стање организма, приправности за брзу акцију или реакцију и покретање. Ова два стања одговарају јин и јанг принципима физиолошког усаглашавања који су препознати у традиционалној кинеској медицини. Из тог угла, указује се да осим АНС и ЦНС, примарну улогу у тропотропији (јин-парасимпатикус) и ерготропији (јанг-симпатикус) чини сензорски и везивни ткивни систем које се назива фасција, а коју савремена експериментална истраживања поистовећују са биофизичком основном акупунктурног система [149,287,288]. Показује се да су разне манифестације сложених функционалних механизма од флексибилности зглобова [289] и моторичко-неуралне координације [290] до зарастања рана [291] директно повезана са карактеристикама фасције.

<sup>36</sup> [https://www.cvpharmacology.com/autonomic\\_ganglia](https://www.cvpharmacology.com/autonomic_ganglia).

<sup>37</sup> Исто.

симпатички нерви нису тако дугачки већ се на више места надовезују преко синаптичких веза (у кичменој мождини, на изласку из кичмене мождине, непосредно пре циљних телесних структура)<sup>38</sup>. По изласку из кичмене мождине преганглијска влакна прелазе у паравертебралне (надкичмене) ганглије, тј. ганглије симпатичког стабла (видети слику 3 и слику 4). Кроз њих се такође преноси АЦх, а на крају код циљних структура (нпр. крвних судова) ослобађа се норадреналин који се везује за алфа-рецепторе и бета-рецепторе.<sup>39</sup> Значајно је споменути и преганглијска симпатичке нерве који остварују синаптичке везе са нервима надбубрежне жлезде. У тим везама се дешава преношење АЦх који доводи до стимулације производње и лучења неуротрансмитера катехоламина (адреналина, епинефрина, норадреналина).<sup>40</sup> Затим вреди споменути и „постганглијска симпатичка холинергична влакна која инервишу знојне жлезде и крвне судове“<sup>41</sup>. Из њих се ослобађа АЦх. Преко ових нерава и неуротрансмитера остварује се симпатичко дејство као одговор на стресне ситуације - ерготропија<sup>42</sup>. Насупрот томе, у трофотропији (стање мировања) вагус и симпатикус карактерише адренергична тонична активност, при чему је вагусни тонус, као што је споменуто доминантнији. С тим што, нервно стимулисање већине крвних судова и у миру и у активности (вазоконстрикцију и вазодилатацију) врши симпатикус, јер ретко који крвни судови садрже вагусну инервацију<sup>43</sup> осим на пример оних на врату и ушној шкољци. Тако да је за мировање карактеристичан ‘симпатички васкуларни тонус’.<sup>44</sup> Осим ових аферентних и еферентних механизма, приликом регулационог функционисања у различитим физичким и физиолошким условима, АНС добија и веома важне стимулусе из виших структура мозга, као што је хипоталамус у чијим се регионима интегришу обрасци срчаног ритма и дисања прилагођеног физичкој активности, положају тела, емотивном, менталном стању и сл. У ово интегрисање регулационих образаца укључују се и други региони мозга изнад хипоталамуса (кора великог мозга, лимбички систем) приликом стресних, емотивних и афективних реакција (слика 13 и слика 17).

---

<sup>38</sup> Тако да „симпатичка постганглијска влакна могу потицати из паравертебралних или предвертебралних ганглија“ ([https://www.cvpharmacology.com/autonomic\\_ganglia](https://www.cvpharmacology.com/autonomic_ganglia)). Од предвертебралних ганглија (које се налазе у стомаку) симпатички нерви сежу до циљни ткива (крвних судова) (исто).

<sup>39</sup> Исто.

<sup>40</sup> Исто.

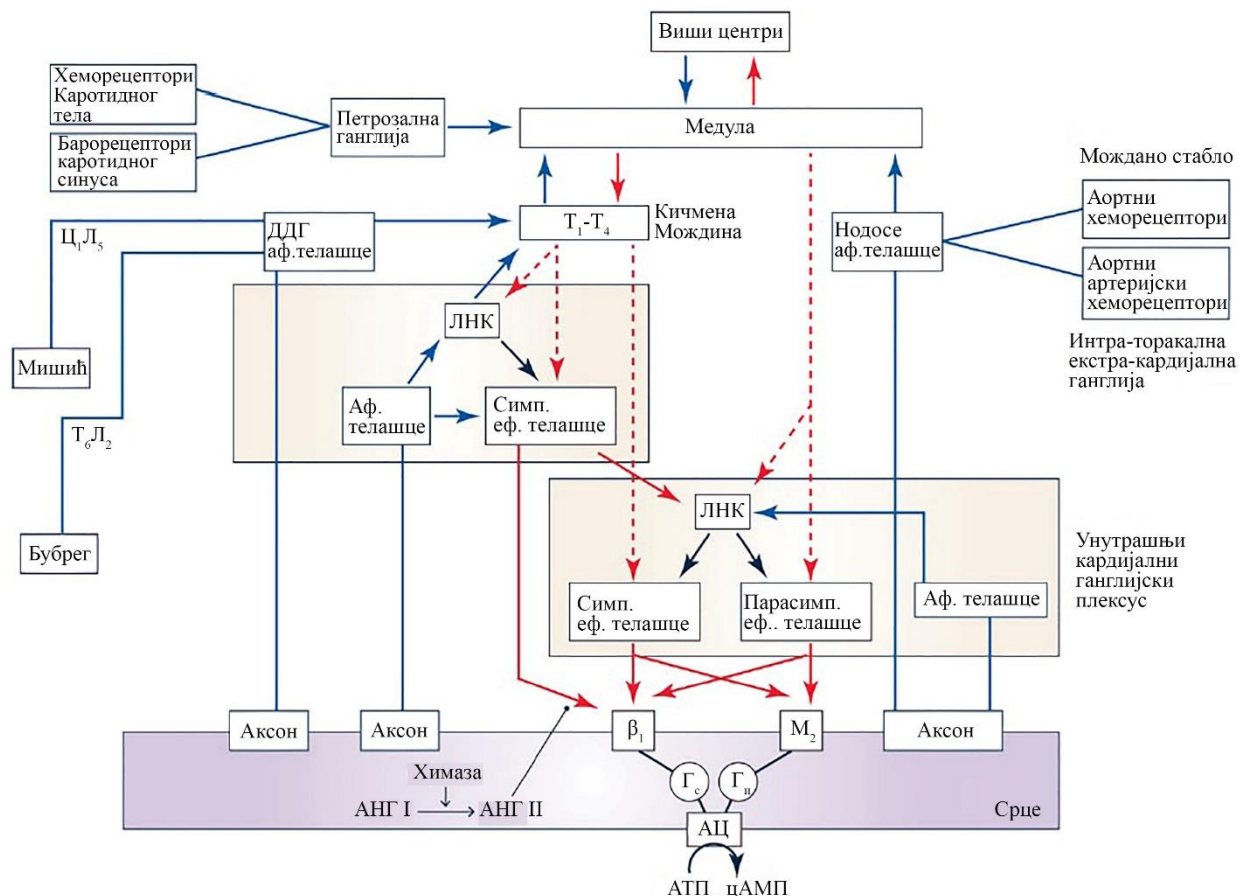
<sup>41</sup> Исто.

<sup>42</sup> Неуро-кардиогена ерготропија се своди на следеће главне механизме: „[а]ктивација симпатичких адренергичних нерава за срце ослобађа норадреналин који се везује за адренергичке рецепторе (првенствено бета-адренорецепторе), што повећава фреквенцу срчаног ритма (позитивна хронотропија), контрактилност срчаног мишића (позитивна инотропија), подражајност побудно-спроводно-мишићног система (позитивна батмотропија) и брзину провођења електричног импулса (позитивна дромотропија). Заједно, ове промене повећавају минутну запремину срца (запремину крви истиснуте срцем у току једног минута) и артеријски крвни притисак. Симпатичка адренергична активација такође сужава крвне судове, дејством норепинефрина за алфа-адренорецепторе. Ово повећава артеријски крвни притисак”.

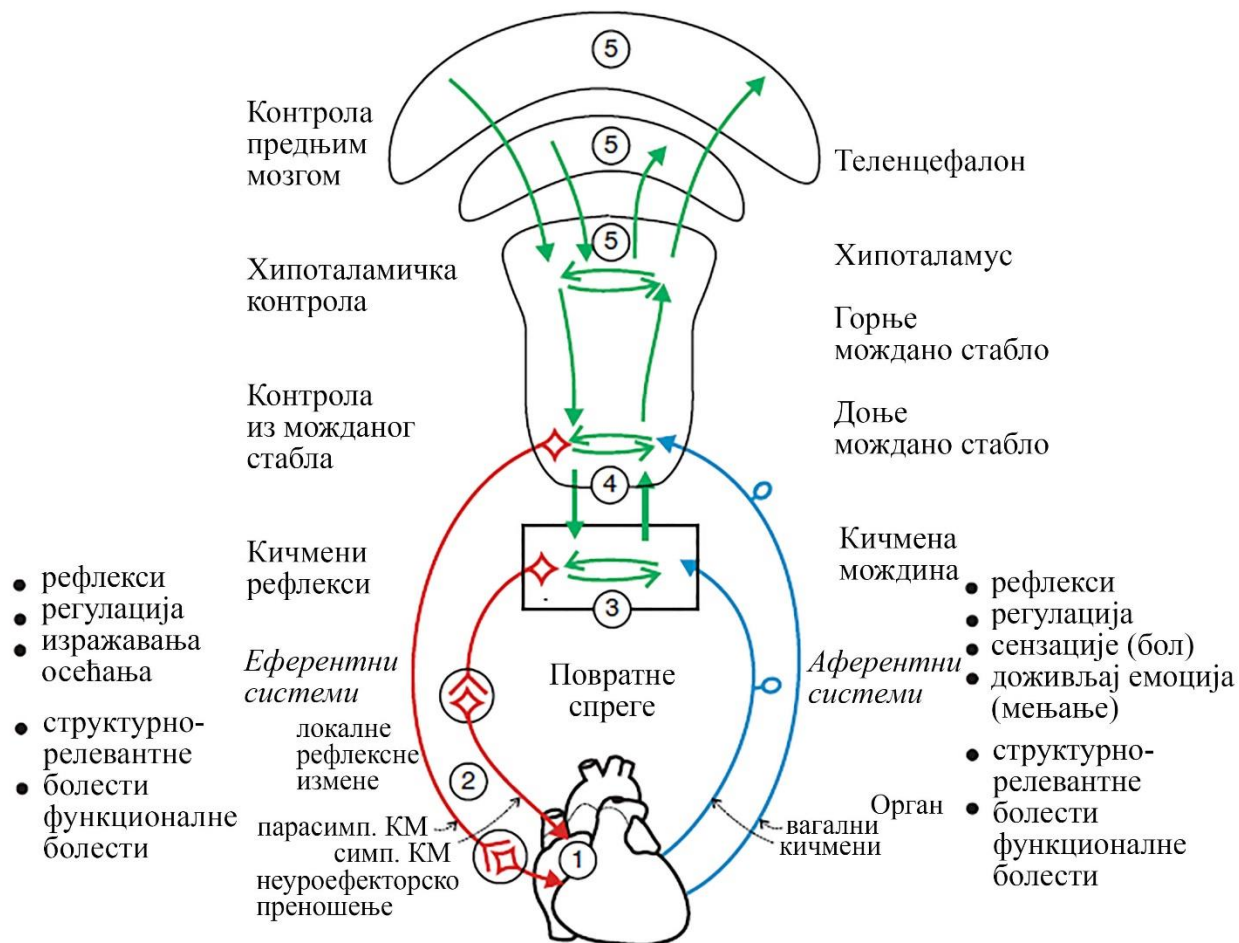
([https://www.cvpharmacology.com/autonomic\\_ganglia](https://www.cvpharmacology.com/autonomic_ganglia)).

<sup>43</sup> Исто.

<sup>44</sup> Исто.



**Слика 16:** Блок дијаграм система умрежене неурокардиолошке комуникације (унутар и између периферних ганглија и централног нервног система) специјализоване за регулацију срчаног ритма; преузето и прилагођено из [92]; плаве линије означавају аферентне путеве, а црвене еферентне; испрекидане линије се односе на преганглијске, а пуне линије на постганглијске путеве [92]; У унутрашњем и спољашњем срчаном нервној систему образују се локалне неуронске мреже које, уз садејство повратних спрега ЦНС, прилагођавају срчани ритам зависно од тренутног унутрашњег стања срца [92] петрозална ганглија – сензорска ганглија глософарингеалног (IX кранијалног) нерва чија влакна инервишу доњу страну језика, каротидни синус и каротидно тело [154]; Нодосе ганглија (видети и слику 9) – ганглија која прима срчане еферентне подражаје из сензорних влакана који се налазе у ткивима комора и преткомора [155]; дорзална доња ганглија (ДДГ) – ганглија аферентних неурона повезаних са сензорским влакнима која се налазе у ткиву срца [155]; T<sub>1</sub>-T<sub>4</sub> – сензорски неурони ДДГ који се налазе кичменим сегментима T1-T4 [156]; ЛНК – локална неуронска кола (~ неуронски чворови) [92]; аф. – аферентни; Симп. – симпатички; Парасимп. – парасимпатички; химаза – серинска протеаза (ензим који убрзава разлагање протеина на мање полипептиде или аминокиселине) у срчаним фибробластима подстиче производњу ангиотензина II [157] (пептида-протеина који учествује у вазоконстрикцији крвних судова).



**Слика 17:** Шематски приказ различитих нивоа интеграције и аферентних повратних спрега које учествују у регулацији срчаног ритма; преузето и прилагођено из [93]; 1. Неуроефекторско преношење; 2. преношење и интеграција у аутономној ганглији; 3. интеграцији у кичменој мождини; 4. интеграција у нижем мозгу; 5. интеграција у хипоталамусу и теленцефалону; Функционалну међуповезаност срца и мозга неурокардиолошка и клиничка истраживања све више потврђују: патолошке промене на срцу могу да утичу на нервни пластицитет (изазивајући функционално и структурно нервно ремоделовање) и обрнуто, промене у нервној регулацији срца из мозга могу да доведу до функционалних поремећаја срца која су посредована преко аутономне инервације.“ КМ – кардиомоторно [93].

У претходном делу уводних напомена, навели смо да су процене удела симпатичке и парасимпатичке активности кроз линеарне методе (спектралну анализу) поприлично *непрецизне*. Све више се указује да је разлог у томе што значајан део дејства АНС производи сложене обрасце који су у својој основи нелинеарни. Оно што се прилично поуздано може утврдити јесте да симпатичка регулација има већи интензитет дејства у стојећем положају, док вагална регулација има израженију активност приликом лежања. Спонтано и успорено дисање такође имају утицај на активност АНС. Успорено дисање стимулише вагалну активност. Тако да положај тела и режим дисања представљају стања у којима се може процењивати реактивност, односно прилагодљивост АНС, која се

испољава кроз промену средње вредности, али у много већој мери кроз различите обрасце временске променљивости (стандардна девијација, варијанса, спектрални параметри) и сложености.

### 1.5. Сложеност осцилаторних образаца срчаног ритма и дисања

Сложеност се тиче уређености структуре или процеса. Дакле, параметри линеарне анализе могу да дају увид у степен (интензитет, ниво) временске променљивости, али не могу да пруже увид у сложеност динамике. Тако, два сигнала могу имати приближно исте средње вредности и стандардне девијације, али не и сложеност. Замислимо, на пример, да вредности неког процеса у зависности од времена формирају криву линију. Нелинеарни облик зависности вредности од времена не мора да значи да је сложеност такве динамике значајно већа него код динамике чије вредности осциловања могу бити апроксимирани правом линијом (линеарни тренд). Повећање сложености настаје онда када у динамици наредне вредности промена постају непредвидљивије. Динамика неће нужно бити непредвидљивија ако се одвија по нелинеарном обрасцу. Кретање по кривој може имати исти висок ниво предвидљивости (на основу низа претходних вредности), као и кретање по правој линији. Дакле, сложеност је квалитативно различит концепт у односу на временску променљивост. Динамика која је сложена, испољава се и кроз временску променљивост, што не значи и обрнуто, да је свако варирање неминовно и сложено [158]. Насупрот томе, Голдеберг сложеност дефинише као постојање 'смисленог богатства' динамике. Због тога се наводи да хаос (шум) нема велику сложеност попут сигнала јер сигнал има неки смислен садржај - тј. уређеност, међусобну корелисаност (структурну повезаност) вредности или делова динамике. Очигледно, параметри фракталности и ентропије не детектују само нелинеарности у класичном смислу те речи, већ изражавају карактер уређености, тј. корелисаности. Проблем са сложеностју настаје када се интуитивно претпоставља да повећавање неуређености (ентропије) система или процеса доводи аутоматски и до повећавања сложености [158]. Не мора да значи. Сложен сигнал поседује неки смислен информациони садржај. Зато се права сложеност као нешто различито од насумичности присутне у шуму, доказује тако што се изврши мешање (shuffle) сигнала (насумичном пертурбацијом редоследа бројевних вредности сигнала) и израчунају вредности ентропије за такав сигнал. Ако између оригиналног и шафлованог сигнала нема разлике у ентропији, онда оригинални сигнал није нека сложена 'смислено' уређена динамика, већ шум; тј. дошло је до лажног резултата (бајаса) као последице контаминаности сигнала шумом. То је један од начина да се докаже да се није добила лажна сложеност, односно да резултати нису подлегли 'бајасу'. Поред наведеног, поуздан начин да се процени сложеност биолошких осцилација заснива се на утврђивању одређених динамичких особености. То су:

- *нелинеарност*: за разлику до линеарног, нелинеарни односи нису просто сумирање. Мале пертурбације могу да доведу до великих осцилација [158];

- *нестационарност*: статистичке особености сложене динамике (средња вредност, варијанса и сл) одступају од тежње ка строгом одржавању константне вредности [158];

- *временска неповратност (асиметрија)*: временски смер одвијања сложене динамике је врло специфичан; када се сложена динамика посматра обрнутим редоследом, у обрнутом смеру (уназад кроз време) добија се другачији изглед; ово је карактеристично за системе чије се трошење енергије дешава при функционисању *изван равнотежног стања* [158]; с

друге стране, примећено је да у патолошким стањима долази до губитка неповратности, тј. сигнал срчаног ритма, на пример, изгледа исто када се посматра у смеру протока времена и обрнуто [158]. За разлику од тога, код здравих испитаника, сигнал срчаног ритма током времена има карактеристичне сукцесије 'пењања' и опадања вредности, тако да је смер временског тока и те како изражен; ако се срчани ритам здравог испитаника посматра уназад, добиће се обрнут след опадања и пењања вредности, што је очигледно другачије у односу на сигнал код кога та опадања и пењања нису изражена.

- мултискалирајућа временска променљивост: сложена динамика карактеристична је по обрасцима на више временских скала; другим речима, физиолошки процеси се састоје од милисекундних, секундних, минутних, сатних, дневних, месечних, годишњих осцилација (промена вредности), а које међу собом образују специфичну повезаност (корелисаност) на посматраним временским скалама. Оно што је врло упечатљиво јесте да се код биолошких осцилација као што је срчани ритам дешава инваријантност (независност) образаца у односу на више скала, тј, простије исказано, у сложеној динамици се неретко могу уочити исти облици промена вредности приликом поређења сегмената сигнала различитих дужина (неколико секунди, неколико минута, сати, током 24 ч), што је у основи самосличности (фракталности). Дакле, други поуздан начин да се избегне лажно карактерисање сложености јесте путем мултискалирајућих параметара, односно алгоритама. Они су управо уведени да укажу на праву сложеност у односу на шум јер се показује да насумични процеси (као што је шум) и регуларно периодични (нелинеарни) сигнали не садрже информације на више скала, већ само у једној временској скали. Ово се врло једноставно може разумети на примеру синусне функције: амплитуда код пропагације синусне форме појављује се у регуларним интервалима што је потпуно предвидљиво, тако да би погрешно било тврдити за сигнал који има синусни облик промене вредности да је сложен. Веома је значајно напоменути да присуство сложености код биолошких осцилација указује на дејство регулационих система. Тако, за биолошке осцилације се може констатовати да што су више у контрасту са регуларним (предвидљивим) обрасцима, манифестација су веће софистицираности регулационих механизма. Сложеност биолошких осцилација одлика је прилагодљивости: „[ш]то је организам прилагодљивији, извесно је да ће сигнали које производи бити сложенији“ [158].

На основу ових разматрања заснован је протокол у овој тези да се кроз процену промена корелационих карактеристика, тј. сложености сигнала срчаног ритма и дисања утврди повезаност сложености биолошких осцилација са прилагодљивошћу (реактивношћу) регулационих механизма аутономног нервног система [159].

## 2. Методе

На слици 17 сумиран је методолошки приступ који је експериментално примењен ради испитивања хипотеза наведених у уводу. На слици се сугерише да је основна замисао била да се испитају обрасци прилагодљивости и одзивљивости аутономног нервног система који су карактеристични за функционисање здравог организма човека.



**Слика 18:** Упрошћен шематски приказ методолошког приступа истраживања: организм здравог испитаника побуђује се специфичним пертурбацијама (променом положаја тела и режима дисања) у току чега се на основу корелационих својстава и образаца сигнала посматра одзив регулационих механизма организма – симпатичко и парасимпатичко дејство на срчани и респираторни ритам. Познато је да хомеостазу организма одржавају негативне повратне спреге аутономног нервног система и хормоналног система; када се јаве потребе за специфичним појачавањем неких функција активирају се и позитивне повратне спреге што у одређеном временском трајању изводи организм из хомеостатског режима функционисања. Углавном, и за хомеостатско и за ван-хомеостатско регулисање примарну улогу има аутономни нервни систем. Сажето исказано, из приказаног приступа добија се увид у прилагодљивост и одзивљивост аутономног нервног система.

### 2.1. Испитаници

У сврху испитивања изложених хипотеза, осмишљен је и спроведен протокол студије на 20 здравих одраслих људи (13 мушког и 7 женског пола) просечне старости  $34.4 \pm 7.4$  године одобрен од стране Етичког комитета Медицинског факултета Универзитета у Београду (бр. 2650/IV-24). Критеријуми за укључивање субјеката у студију били су: одсуство здравствених проблема и старост између 20 и 45 година. Критеријуми за изузимање учесћа у студији били су: подвргавање било којој терапији (акупунктура, лекови, итд.); историја кардиоваскуларних, плућних или било којих других болести; присуство било каквих здравствених поремећаја, у време испитивања или у време које претходи извођењу експерименталних мерења (попут прехладе, грипа, алергије на полен, високе температуре, мигрене итд.) и патолошких симптома током експерименталних поступака (висок крвни притисак, аритмије, главобоља, умор итд.). За испитанице додатни критеријум искључења био је други део менструалног циклуса (због значајног и вишеструког хормоналног утицаја на кардиоваскуларну аутономну регулацију жена, [160]). Свим учесницима је саветовано да се најмање 4 сата пре експеримента уздрже од јела и пића, да не вежбају (трчање, теретана, јога, остало), као и да буду одморни и наспавани. Пет учесника (од 25) је искључено због патолошких симптома откривених током снимања.



## 2.2. Протокол студије

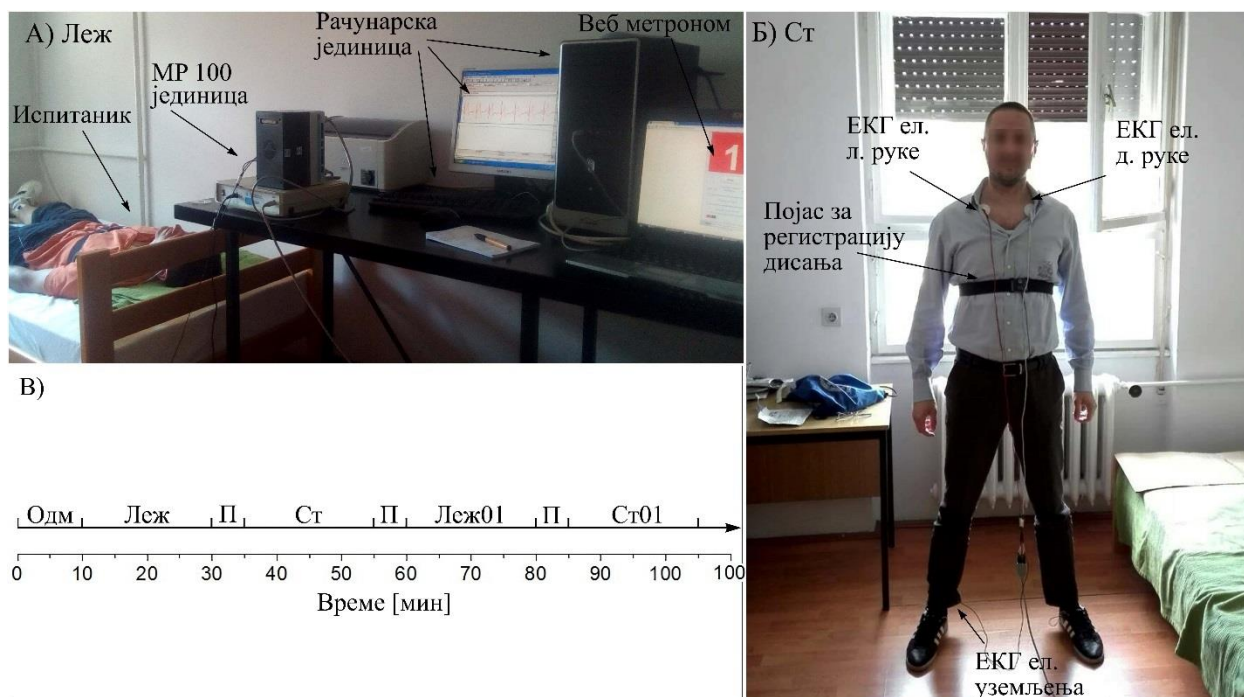
Протокол студије изведен је у дефинисаним и контролисаним условима у Лабораторији за биосигнале Института за биофизику Медицинског факултета Универзитета у Београду. Експерименталне процедуре за све испитанике спроведене су у тихој, проветреној просторији са константном температуром ( $22 \pm 1^\circ\text{C}$ ). Време извођења експеримената заказивана су између 8 и 12 ч, како би се избегао утицај различитих образаца временске променљивости циркадијалног ритма [161] (додатак 1), аутономне регулације кардиоваскуларног система [162]. Пре почетка експерименталних процедура, сви испитаници су били подвргнути 10-то минутном опуштању у лежећем положају, без ограничавања брзине протока ваздуха. Уместо тога, испитаницима је саветовано да спонтано дишу, брзином вентилације која им је најпријатнија и најпогоднија. Такође, испитаницима је било строго наложено да током експерименталних поступака не разговарају. Сигнали ЕКГ-а и дисања истовремено (симултано) су снимани у 4 стања/сесије (Слика 19):

- Лежање са спонтаним дисањем (Леж),
- Стајање са спонтаним дисањем (Ст),
- Лежање са успореним (0.1 Hz) дисањем (Леж01) и
- Стајање са успореним (0.1 Hz) дисањем (Ст01).

Снимање сваке сесије трајало је 20 минута, са паузом од 5 минута између лежећег и стојећег положаја (Слика 19, панел В), како би се задовољили критеријуми за анализу сложености кардиореспираторне регулације [24,26] и постигла стабилизација аутономне регулације за свако стање [162]. Редослед четири сесије је насумично биран (рандомизован) за сваког испитаника, са циљем да се избегне могући утицај редоследа извођења сесија на експерименталне резултате. Успорено дисање у ритму од 0.1 Hz диктирано је помоћу звука софтверског (online) метронома<sup>45</sup> који се рачунарски подешавао. Испитаници су сваки почетак удаха и издаха прилагођавали звуку метронома (кратком звучном писку који наликује звуку откуцаја сата са клатном). Пре почетка експерименталних процедура, испитаници су добијали инструкције и били су обучавани (увежбани) како да подесе дисање темпу које диктира метроном. При томе најважније је било да прилагоде брзину удисања и издисања како не би долазило до прераног завршетка удаха или издаха, а самим тим и задржавања даха да би се сачекао звук метроном нови циклус дисања (удах-издах). Да на то није обраћана пажња долазило би до честог задржавања даха који изазивају другачије механизме физиолошке регулације (промене у активности АНС, крвног притиска, срчаног ритма и zasiћености крви кисеоником) [163–165]. Дакле, удаси и издаси у сесијама успореног дисања имали су једнако трајање.

---

<sup>45</sup> [www.webmetronome.com](http://www.webmetronome.com)



**Слика 19:** Протокол студије: А) Снимање сигнала у лежећем положају помоћу мерне инструментације чије су компоненте означене стрелицама; Б) Снимање сигнала у стојећем положају са назначеним мерним компонентама; В) Шематски приказ у коме су: Одм – Одмарање, Леж – Лежање, Ст – Стајање, Леж01 – Лежање са успореним (0.1 Hz) дисањем, Ст01 – Стајање са успореним (0.1 Hz) дисањем. П – Пауза.

### 2.3. Прикупљање експерименталних података

Снимање ЕКГ и респираторних сигнала извршено је помоћу система Biopac MP100 (Biopac<sup>®</sup> System Inc., Santa Barbara, Ca., USA; софтвер AcqKnowledge 3.91). Главне електроде за регистрацију ЕКГ сигнала постављане су на кључне кости, а уземљење на зглоб десне ноге. Појас са отпорничким сондометром за непрекидно снимање сигнала дисања постављан је мало изнад ребарног лука. Оба сигнала су узоркована фреквенцијом од 1000 Hz. Прилагодили смо филтере у складу са Биопаквим упутством за општа мерења: подешавање појачања 10, нископропусни филтер од 10 Hz и без високопропусног филтера (DC-апсолутно респираторно мерење).



**Слика 20:** Алати за прикупљање и обраду података: горњи ред, с лева на десно- хардвер (MP100) и софтвер (AcqKnowledge® 3.91) система за снимање сигнала дисања и ЕКГ-а; доњи ред, с лева на десно) Origin® и Matlab® r2007b – софтвери за обраду и анализу података и метроном online софтвер за производњу звучног сигнала помоћу кога се вршило диктирање темпа успореног дисања.

## 2.4. Обрада података

Као што је наведено, приликом снимања сигнала одржавани су контролисани услови. Испитаницима је сугерисано да заузму удобан положај како не би правили покрете током сесија које су трајале по 20 минута, што је за сваког испитаника када се урачунају паузе и припреме за експерименталне процедуре укупно односило око 2 сата. Визуелним прегледањем свих сигнала констатовано је да није било неопходно додатно филтрирање ЕКГ сигнала. Сигнали дисања су ниско-пропусно филтрирани (филтер Чебишева 4. реда) како би се уклонила мала подрхтавања сигнала које се повремено појављују у минималном нивоу издаха. Ова подрхтавања су физиолошког порекла, али с обзиром да имају мале амплитуде сматрали смо да могу да се занемаре, да нису релевантна за резултате истраживања [166]. Одговарајућа гранична фреквенција била је 1 Hz.

### 2.4.1. Поступак добијања RRI и BBI временских серија из електрокардиографских и респираторних сигнала

RR интервали су издвајани из ЕКГ сигнала коришћењем Pick Peak алата у Origin® програму (Microcal, Northampton, Ma, USA). Након подешавања параметара (ширине и висине прозора унутар кога се одређује максимална вредност (математички дефинисано – први извод) таласне форме – пика, врха R шиљка (пика) и аутоматског означавања позиција R пикова, графички смо исцртавали сигнале, уз визуелно прегледање и контролисање како би исправили погрешно означене, тј. лажно позитивне и лажно негативне вредности пикова. Коришћењем програма и формуле за одузимање сукцесивних вредности x координата добијали смо вредности RRI, односно BBI уколико је анализа вршена на респираторном сигналу. За разлику од RR интервала, код одређивања BB интервала, помоћу Pick Peak алата означавања је *минимална вредност таласне форме*, која означава почетак удаха. Ово следи из прости али важне логике да респираторни циклус има хронолошки редослед: најпре се одвија удах, а затим следи издах. Стога, тако одређен BB интервал (респираторни циклус) представља сегмент сигнала од тачке почетка једног удаха до тачке почетка следећег удаха (као на пример у [167]). У неким истраживањима на то се није обраћала пажња, па су за BBI означаване максималне вредности што би одговарало обрнутом редоследу издах-удах [42,168].

Као излаз из програма добијале су се две серије (колоне) бројевних вредности које су означавале x и y координате пикова. За израчунавање BB и RR интервала, као временских серија (колоне) вредности коришћена је следећа формула:

$$X(i) = \text{col}(P_{kx})[i+1] - \text{col}(P_{kx})[i] \quad (1)$$

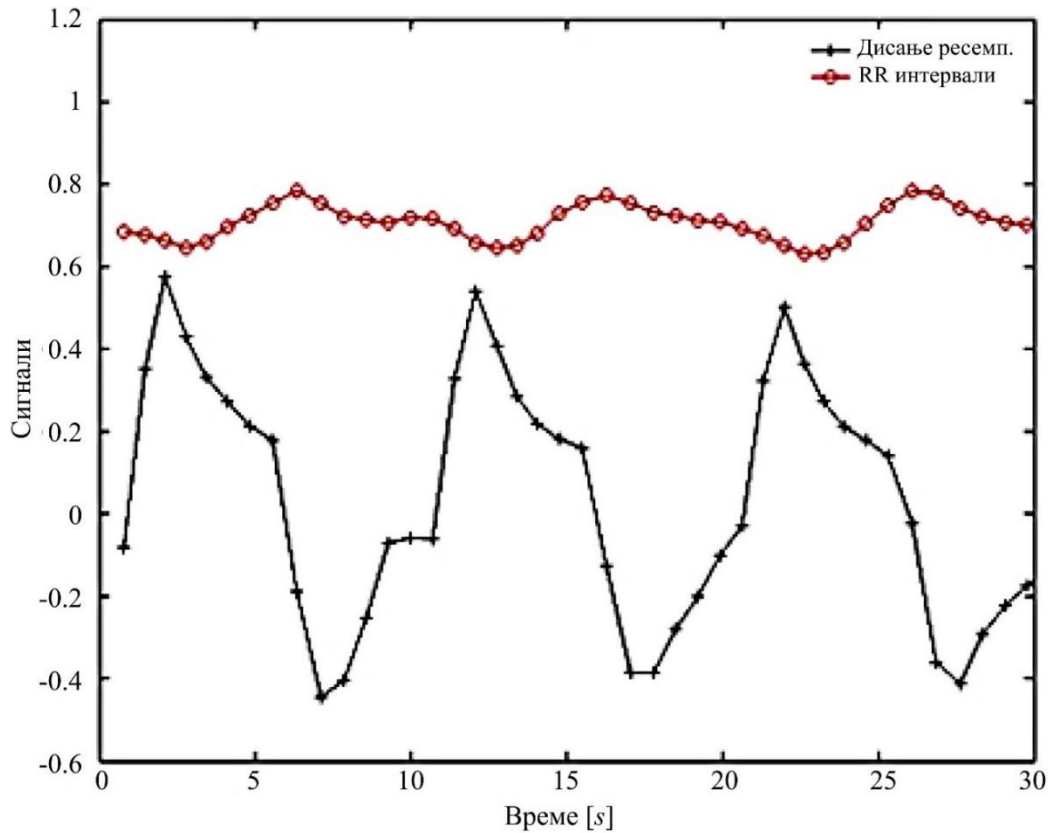
где су:

- $X(i)$  - RRI(i) или BBI(i), у зависности од анализираног сигнала;
- $\text{col}(P_{kx})[i]$  - колоне x координате обележених тачака (пикова) у сигналу,
- $\text{col}(P_{kx})[i+1]$  - колоне x координате следећих по реду обележених тачака (пикова) у сигналу.

Овако формирану сигнале RRI и BBI састоје се из две колоне:  $\text{col}P_{kx}(i)$  која има улогу независно променљиве и фигурише као параметар времена (временска оса при исцртавању дијаграма) и  $X(i)$  која јесте зависно променљива, тако да су RRI и BBI сигнали функционалне зависности  $\text{col}P_{kx}(i)$  (RR, BB интервала) у односу на  $X(i)$  (временске тренутке појављивања R пика, односно B минимума).

Приликом израчунавања параметара сложености и спрезања на кратким и дугим скалама користили смо матрицу RRI и цео сигнал дусања. Пошто је брзина узорковања сигнала дусања била уједначена (1000 Hz), док су вредности RRI формирале сигнале са неједнако позиционираним узорцима (фреквенција узорковања је нижа од 1000 Hz), извршено је поновно узорковање [resampling] сигнала дусања у складу са узорцима RRI сигнала. На тај начин добијали су се међусобно једнако/аналогно позиционирани (еквидистантни) узорци RRI и дусања. Ово поновно узорковање сигнала дусања изведено

је помоћу специјално прилагођеног програма написаног у Matlab® софтверу [166] (Слика 21).



**Слика 21:** Поновно узоркован (ресемплован) сигнал дисања у односу на координате R пикова; преузето и прилагођено из [166].

#### 2.4.2. Линеарне мере временске променљивости RRI и дисања

а) Средња вредност:

$$mean[Xi] = \frac{\sum_{i=1}^n Xi}{n} \quad (2)$$

б) Стандардна девијација:

$$sdt[\theta_i] = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (mean[\theta_i] - \theta_i)^2}{n}} \quad (3)$$

где је:  $Xi = RRI$  или  $Xi = BVI$  у зависности од тога да ли се средња вредност и стандардна девијација рачунају за RRI сигнал или за сигнал дисања [63]

### 2.4.3. Мере динамичке сложености RRI и дусања:

- в) краткоскалирајући експонент  $\alpha_1$  као фрактална мера која у срчаном ритму снажно корелира са променама у ниско и високо фреквентним осцилацијама (симпатичка и парасимпатичка активност) [169,170];
- г) дугоскалирајући експонент  $\alpha_2$  као фрактална мера која у спектру срчане фреквенције одговара опсегу врло ниских фреквенција [33];
- д) мултискалирајућа ентропија на кратким временским скалама (1-4 узорака,  $MSE_{1-4}$ ), повезана са брзим осцилацијама, респираторном и претежно вагалном контролом [36];
- ђ) мултискалирајућа ентропија на дугим скалама (5-10 узорака,  $MSE_{5-10}$ ), повезана са спорим осцилацијама, претежно симпатичке контроле [36];

### 2.4.4. Мере кардиореспираторног спрења:

- а) Пулс-респираторни количник (PRQ)
  - б) спектрална кохеренца ( $Coh_{RRIR_{resp}}$ ), која одражава присуство [171] и степен [172] линеарне срчане и респираторне осцилаторне синхронизације;
  - в) унакрсна детрендована флукуациона анализа (DFA) на кратким и дугим скалама ( $\rho_1$ , односно  $\rho_2$  [43–47,173], следствено) као мера унакрсних корелација фракталних RRI и респираторних варијација и
  - г) унакрсна MSE на кратким и дугим опсезима ( $X_{MSE1-4}$ , односно  $X_{MSE5-10}$ , следствено) као мера унакрсне корелације у MSE домену [171]. Програми за унакрсну DFA и унакрсну MSE су доступни у Додатку 3.
- Нелинеарни индекси RRI и дусања израчунати су помоћу Matlab® 2007b (Matworks, Natick, USA).

### 2.4.5. Детрендована флукуациона анализа

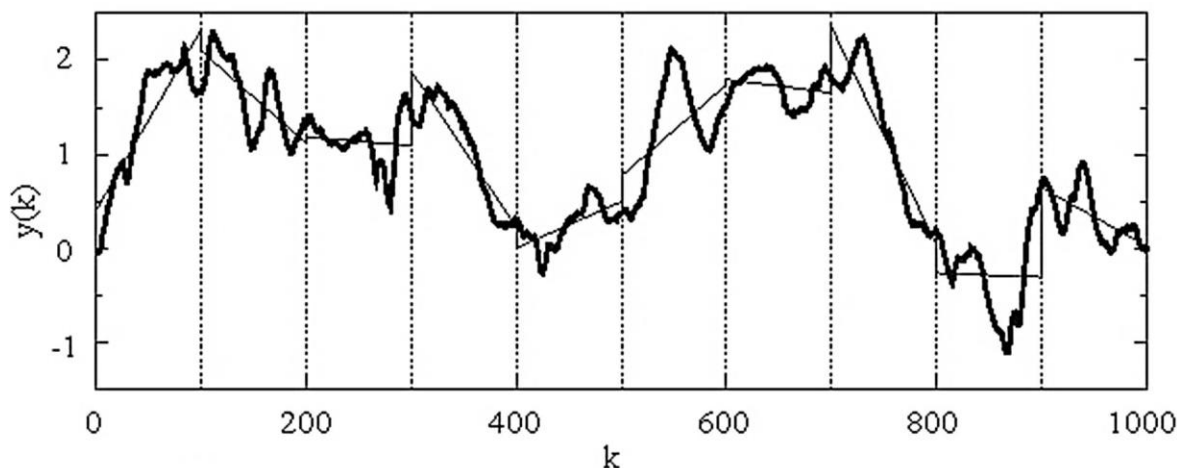
Као што је представљено у раду Пенг-а и сарадника [24] детрендована флукуациона анализа (DFA) користи се за добијање фракталне мере корелационих својстава у насумичним временским серијама. DFA алгоритам примењен на наше RRI сигнале садржи следећа алгоритамске поступке:

- интеграција RRI временске серије:  $y(k) = \sum_{i=1}^k [RRI_i - RRI_{mean}]$ , где је  $RRI_i$  i-ти R-R интервал, а  $RRI_{mean}$  је средња вредност RRI сигнала;
- подела на секвенце (низове) једнаке дужине,  $n$ ;
- фитовање линије квадратног корена кроз тачке података (линеарни тренд) у свакој од секвенци;
- детрендовање интегрисане временске серије  $y(k)$  тако што се одузме локални тренд (у координата праве линије)  $y_n(k)$ , у свакој секвенци;
- израчунавање карактеристичне величине флукуације за интегрисане и детрендоване временске серије са дужином секвенце  $n$  по формули:

$$F(n) = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^k [y(k) - y_n(k)]^2} \quad (4)$$



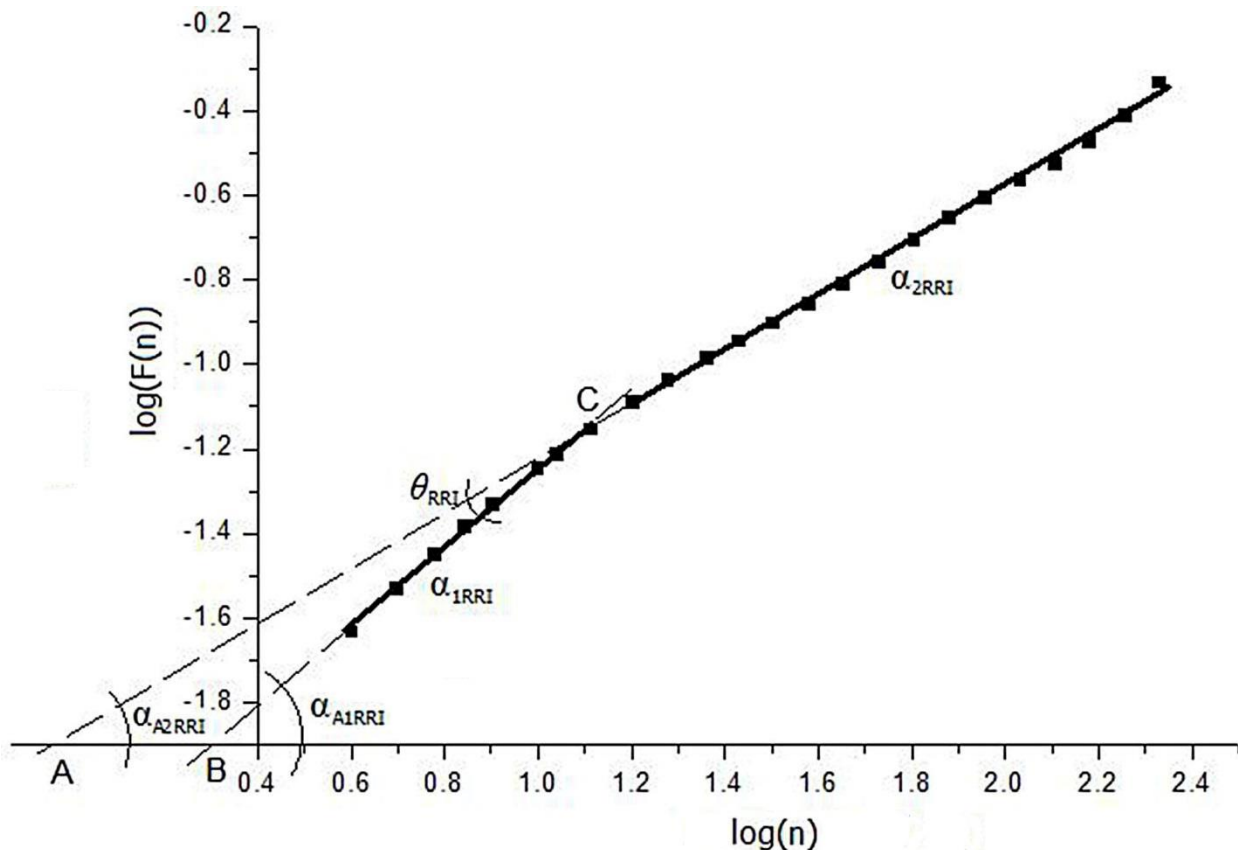
- израчунавање величине флукуација  $F(n)$  за све различите дужине/временске скале ( $n$ ) чиме се омогућава приказивање функционалног односа  $F(n)$  и  $n$  у логаритамским скалама [24] (слика 22).



**Слика 22:** Поступак локалног детрендовања алгоритма детрендоване флукуационе анализе (DFA) на примеру RRI сигнала који има 1000 вредности; интегрисан сигнал  $y(k)$  подељен вертикалним испрекиданим линијама на прозоре ширине  $n=100$ ; локални *тренд* у сваком од прозора се добија фитовањем најмањег квадрата што је приказано у виду линија које апроксимирају делове сигнала захваћене прозорима; преузето и прилагођено из [24].

Потпуно аналогна процедура DFA примењена је на респираторни сигнал.

Применом алгоритма за детрендовану флукуациону анализу (DFA) добијали смо две бројчане серије: једну са вредностима  $\log(F(n))$ , другу за  $\log(n)$ . Након исцртавања  $\log(F(n))$  у зависности од  $\log(n)$ , вршено је линеарно фитовање (исцртавање регресионе линије/праве) кроз првих 8 тачака узорка (што одговара  $n=4-13$ ). Нагиб ове регресионе линије сматра се краткоскалирајућим фракталним експонентом  $\alpha_1$ . Исто је обављано и за остатак узорака (следећих 16 тачака -  $n > 13$ ) који се сматрају дугоскалирајућим фракталним експонентом [24,174] (слика 23). Број тачака за краткоскалирајући  $\alpha_1$  и дугоскалирајући  $\alpha_2$  нису случајно изабрани. Они одражавају два специфична режима скалирања која су обично одвојена одређеном тачком прегипа (дискретна промена нагиба) у линији регресије [24,174]. Код неколико испитаника тачка прегипа није почињала од 9. тачке; код неких прегип је почињао раније, 6., 7., 8. тачке, а код неких испитаника касније, од 10. и 11. тачке. Тако смо у овим случајевима узели мање тачака за добијање  $\alpha_1$  (5, 6 и 7 тачака, респективно) или касније тачке за  $\alpha_2$  (после 11., 12. тачке итд.). Ово се нарочито дешавало у сесијама са спорим дисањем (Леж01, Ст01). Пенг и сарадници су приметили да не долази код свих испитаника до појаве прегипа у DFA (и раздвајање на два режима скалирања, [25]), баш као што је било неколико случајева ове врсте у нашем узорку (нарочито у сесији Леж). Различити карактеристични обрасци прегипа нису само одлика здравог или болесног стања, како су истакли Пенг и сарадници [25]. Фреквенција дисања, такође, утиче на тачку прегипа [174,175]; а ми смо такође потврдили специфичну осетљивост тачке прегипа на режим дисања (успорено диктирано наспрам спонтаног) [62].



**Слика 23:** Углови регресионих линија на дијаграму детрендоване флукуационе анализе (DFA) добијени из RRI сигнала репрезентативног субјекта снимњеног у стању лежања са спонтаним дисањем у трајању од 20 минута;  $\theta_{RRI}$  - међуфрактални угао (угао који регресионе линије формирају међусобно);  $\alpha_{1ARRI}$  - краткорочни фрактални угао (угао који линија регресије  $y_1$  формира са  $x$ -осом);  $\alpha_{2ARRI}$  - дугорочни фрактални угао (угао који линија регресије  $y_2$  формира са  $x$ -осом);  $\alpha_{1RRI}$  - краткотрајни експонент фракталног скалирања (нагиб регресионе линије  $y_1$ );  $\alpha_{2RRI}$  - дугорочни експонент фракталног скалирања (нагиб регресионе линије  $y_2$ ); A - тачка пресека регресионе линије  $y_2$  са  $x$ -осом, B - тачка пресека регресионе линије  $y_1$  са  $x$ -осом; C - тачка прегипа (укрштања) између линија регресије  $y_1$  и  $y_2$ .

На дијаграму DFA (слика 23) приказана је геометријска повезаност параметара који ће се користити у каснијој анализи. У референцама о примени DFA, уместо углова интуитивних за процену резултата, обично се узимају у обзир нагиби регресионих линија ( $\alpha_1$  и  $\alpha_2$ ). Нагиби и углови су аналогне величине, пошто је нагиб 'тангенс' (изведена функција) угла. Битан моменат за разликовање информације коју носи нагиб у односу на угао је што тангенс угла (нагиб) није линеарна функција угла. Тангенс је приближно линеарна функција угла само за мале вредности угла, док, приближавањем вредности од  $90^\circ$ , тангенс тежи бесконачној вредности. Иако се не бавимо угловима близу  $90^\circ$ , с обзиром на ову деформацију, прецизније је бавити се угловима него нагибима. Ова мера омогућила је анализу добијене густине вероватноће (Додатак 3) која је указала да не само тангенси појединачних углова (нагиби) ( $\alpha_1$  и  $\alpha_2$ , [34]), већ и углови и њихове разлике показују спектар вредности које су специфичне за различита физиолошка стања.



Предложени однос нагиба  $\alpha_{1RRI} / \alpha_{2RRI}$  у истраживању Де Соуза и сарадника показао се неосетљивим на промене положаја тела код здравих жена [176]. Из тог разлога, као меру међусобног односа  $\alpha_{1RRI}$  и  $\alpha_{2RRI}$  предложили смо угао  $\theta_{RRI}$ , за који се испоставило да је осетљив на промене зависне од стања за сва три статистичка случаја. На овај начин смо у склопу фракталне анализе изнашли једну нову, додатну меру, *међуфрактални угао*  $\theta$  који одражава однос између два режима скалирања. То је угао који међу собом образују краткорочне и дугорочне регресионе линије. Да бисмо објаснили међуфрактални угао  $\theta$ , спровели смо угаону анализу.

Ако се посебно размотри међу-фрактални угао, као што је споменуто, угао који образују регресионе линије  $y_1$  и  $y_2$ , тј.  $\alpha_1$  и  $\alpha_2$  фрактални режими, може се увидети да постоји елегантан начин за његово израчунавање који произилази из графичко-аналитичког приступа.

Ако се пође од једначина права:

$y_1 = A_1 + \alpha_{1RRI}X_1$  - једначина регресионе линије (линеарног фитовања) из краткорочних узорака на  $\log(F(n)) - \log(n)$  дијаграму; где  $\alpha_1$  представља нагиб линије (експонент краткотрајног скалирања) (5)

$y_2 = A_2 + \alpha_{2RRI}X_2$  - једначина регресионе линије (линеарног фитовања) из дугорочних узорака на  $\log(F(n)) - \log(n)$ ; где  $\alpha_2$  представља нагиб линије (експонент дугорочног скалирања) (6)

и примене инверзних функција ( $\arctan$ ) помоћу којих се од нагиба добијају одговарајући углови:

$$\alpha_{A1RRI} = \sphericalangle CBX = \arctan \alpha_{1RRI} \cdot \frac{180}{\pi} - \text{фрактални угао који } y_1 \text{ формира у односу на } x \text{ осу, (7)}$$

$$\alpha_{A2RRI} = \sphericalangle CAX = \arctan \alpha_{2RRI} \cdot \frac{180}{\pi} - \text{фрактални угао који } y_2 \text{ формира у односу на } x \text{ осу, (8)}$$

Следи једноставно извођење помоћу кога се може добити формула за међуфрактални угао  $\theta$ . Ако се посматра као угао између регресионих линија  $y_1$  и  $y_2$ ,  $\theta$  се може добити из троугла ABC:

$$\alpha'_{A1RRI} = \sphericalangle CBA = 180^\circ - \alpha_{A1RRI} \quad (9)$$

$$\alpha'_{A1RRI} + \alpha_{A2RRI} + \theta_{RRI} = 180^\circ$$

$$\theta_{RRI} = 180^\circ - \alpha'_{A1RRI} - \alpha_{A2RRI},$$

$$\theta_{RRI} = 180^\circ - 180^\circ + \alpha_{A1RRI} - \alpha_{A2RRI}$$

$$\theta_{RRI} = \alpha_{A1RRI} - \alpha_{A2RRI} \quad (10)$$

Будући да смо већ израчунали  $\alpha_{1RRI}$  и  $\alpha_{2RRI}$ , могуће је извести једноставан израз за  $\theta$ :

$$\tan \theta = \tan(\alpha_{A1RRI} - \alpha_{A2RRI})$$

$$\tan \theta_{RRI} = \frac{\tan \alpha_{A1RRI} - \tan \alpha_{A2RRI}}{1 + \tan \alpha_{A1RRI} \cdot \tan \alpha_{A2RRI}}$$

$$\tan \theta_{RRI} = \frac{\alpha_{1RRI} - \alpha_{2RRI}}{1 + \alpha_{1RRI} \cdot \alpha_{2RRI}}$$

$$\theta_{RRI} = \arctan\left(\frac{\alpha_{1RRI} - \alpha_{2RRI}}{1 + \alpha_{1RRI} \cdot \alpha_{2RRI}}\right) \cdot \frac{180}{\pi} \quad (11)$$

Ова општа формула је примењена за свако израчунавање углова у све четири сесије/стања за RRI сигнал. Примењена за лежање и стајање у RRI сигналу добија одређени облик:

$$\theta_{RRI\text{Леж}} = \arctan\left(\frac{\alpha_{1RRI\text{Леж}} - \alpha_{2RRI\text{Леж}}}{1 + \alpha_{1RRI\text{Леж}} \cdot \alpha_{2RRI\text{Леж}}}\right) \cdot \frac{180^\circ}{\pi} \quad (12)$$

$$\theta_{RRI\text{Stand}} = \arctan\left(\frac{\alpha_{1RRI\text{Stand}} - \alpha_{2RRI\text{Stand}}}{1 + \alpha_{1RRI\text{Stand}} \cdot \alpha_{2RRI\text{Stand}}}\right) \cdot \frac{180^\circ}{\pi} \quad (13)$$

Аналогно, специфичне формуле су коришћене за углове у лежању са успореним дисањем (Леж01)  $\theta_{RRI\text{Леж}01}$ , стојање са успореним дисањем (Ст01)  $\theta_{RRI\text{Ст}01}$  у RRI сигналу. Аналогни принцип је примењен на DFA регресионим линијама за респираторни сигнал: у лежању са спонтаним дисањем (Леж)  $\theta_{\text{RespЛеж}}$ , стајањем са спонтаним дисањем (Ст)  $\theta_{\text{RespСт}}$ , лежању са успореним (0.1 Hz) дисањем (Леж01)  $\theta_{\text{RespЛеж}01}$  и стојање са успореним (0.1 Hz) дисањем  $\theta_{\text{RespСт}01}$ .

Промена угла под утицајем ортостазе (лежање  $\rightarrow$  стајање) у RRI сигналу ( $\Delta\theta_{RRI\text{Леж-Ст}}$ ) израчуната је као:

$$\Delta\theta_{RRI\text{ЛежСт}} = \theta_{RRI\text{Леж}} - \theta_{RRI\text{Ст}} \quad (14)$$

$$\Delta\theta_{RRI\text{ЛежСт}} = \arctan\left(\frac{\alpha_{1RRI\text{Леж}} - \alpha_{2RRI\text{Леж}}}{1 + \alpha_{1RRI\text{Леж}} \cdot \alpha_{2RRI\text{Леж}}}\right) \cdot \frac{180^\circ}{\pi} - \arctan\left(\frac{\alpha_{1RRI\text{Ст}} - \alpha_{2RRI\text{Ст}}}{1 + \alpha_{1RRI\text{Ст}} \cdot \alpha_{2RRI\text{Ст}}}\right) \cdot \frac{180^\circ}{\pi}$$

$$\Delta\theta_{RRI\text{ЛежСт}} = \arctan\left(\frac{\alpha_{1RRI\text{Леж}} - \alpha_{2RRI\text{Леж}}}{1 + \alpha_{1RRI\text{Леж}} \cdot \alpha_{2RRI\text{Леж}}}\right) \cdot \frac{180^\circ}{\pi} - \arctan\left(\frac{\alpha_{1RRI\text{Ст}} - \alpha_{2RRI\text{Ст}}}{1 + \alpha_{1RRI\text{Ст}} \cdot \alpha_{2RRI\text{Ст}}}\right) \cdot \frac{180^\circ}{\pi} \quad (15)$$

Аналогно извођење следи за промене углова у RRI сигналу у лежању са успореним (0.1 Hz) дисањем  $\Delta\theta_{RRI_{\text{ЛежЛеж01}}}$ , у ортостази са спорим дисањем ( $\Delta\theta_{RRI_{\text{СтСт01}}}$ ), у комбинованом стању  $\Delta\theta_{RRI_{\text{Леж01Ст01}}}$ . Аналогни принцип примењен је на DFA регресионим линијама за респираторни сигнал и промене углова у респираторном сигналу: под утицајем ортостазе ( $\Delta\theta_{\text{RespЛежСт}}$ ), супинације са спорим (0.1 Hz) дисањем ( $\Delta\theta_{\text{RespЛежЛеж01}}$ ), стојећи са спорим дисањем ( $\Delta\theta_{\text{RespСтСт01}}$ ) и у комбинацији стање ( $\Delta\theta_{\text{RespЛеж01Ст01}}$ ).

Уместо нагиба регресионих линија  $\alpha_1$  и  $\alpha_2$ , у сврху директне физичке и физиолошке интерпретације узети су у обзир углови које регресионе линије образују у односу на x-осу:  $\alpha_{A1}$  и  $\alpha_{A2}$ . Међуфрактални угао  $\theta$  је директно пропорционалан разлици између  $\alpha_{A1}$  и  $\alpha_{A2}$  ( $\theta = \alpha_{A1} - \alpha_{A2}$ ). Дефинисали смо, у односу на апсцису,  $\alpha_{A1}$  као фрактални угао кратких скала, односно  $\alpha_{A2}$  као фрактални угао дугих скала. Поред тога, карактерисали смо међуфрактални угао  $\theta$  као случајно променљиву, као и његове промене под утицајем ортостазе и успореног дисања. Као случајна променљива, анализиран је поступком процене густине вероватноће PDE [probability density estimation]. Да би се извршила ова анализа, избором међуфракталног угла  $\theta$  уместо релације  $\alpha_1/\alpha_2$  избегнута је могућа грешка у прорачуну за случај када нагиби конвергирају у бесконачне вредности). Четири бројчане серије (за Леж, Ст, Леж01, Ст01), са по 20 вредности интер-фракталног угла, подвргнуте су PDE анализи. Тако смо добили четири PDE профила за четири физиолошка стања (Леж, Ст, Леж01, Ст01), у којима се могу израчунати расподеле (за детаљан опис видети [177]). Такође, урадили смо PDE профиле фракталних углова  $\alpha_{A1}$  и  $\alpha_{A2}$ . Циљ тога је био да се изнађе физиолошко објашњење промена међуфракталног угла (видети додаток 8.4).

Као што је анализирано у раду Калаузија и сар. [177] промене углова треба проценити помоћу формула за вредности а) угаоне средње вредности и б) стандардне девијације.

Међутим, у овом истраживању угаоне мере нису биле потребне јер су узорци  $\theta_i$  били мали и нису агрегирали вредности угла око критичне границе од  $\pm 180^\circ$ . Дакле, уобичајене линеарне формуле за средњу вредност и стандардну девијацију примењене су на целом узорку од  $n$  ( $=20$ ) углова  $\theta_i$  ( $i=1, \dots, n, -180^\circ < \theta_i < 180^\circ$ ) у сва четири физиолошка стања:

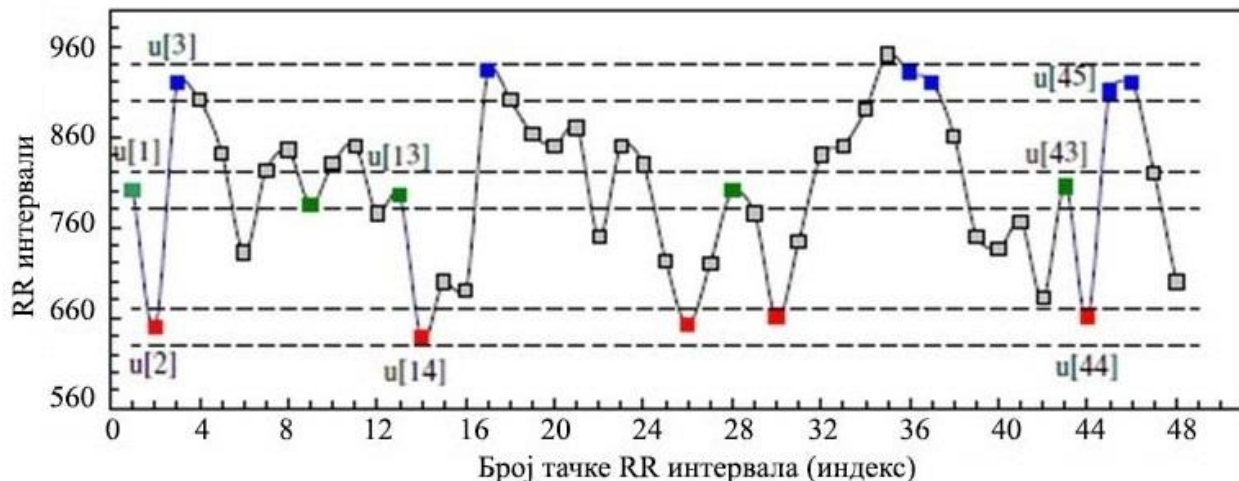
$$\text{mean}[\theta_i] = \frac{\sum_{i=1}^n \theta_i}{n} \quad (16)$$

$$\text{std}[\theta_i] = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (\text{mean}[\theta_i] - \theta_i)^2}{n}} \quad (17)$$

#### 2.4.6. Мултискалирајућа ентропија

Мултискалирајуће ентропије на кратким скалама ( $MSE_{1-4}$ ) и мултискалирајуће ентропије на дугим скалама ( $MSE_{5-10}$ ) израчунате су као додатне нелинеарне мере. Заснивају се на концепту ентропије узорка [sample entropy] која по дефиницији представља „негативни природни логаритам условне вероватноће да две секвенце сличне за интервале од  $m$  тачака остану сличне у следећој тачки у оквиру толеранције  $r$ “ [178]. Ентропија узорка представља унапређени концепт у односу на апроксимативну ентропију која је дефинисана од стране Пинкуса [179,180], а која се показала проблематичном у погледу могућности давања погрешне процене комплексности [178,181]. Стога су Ричман

и Мурман извели концепт ентропије узорка [178]. Алгоритам за MSE врши израчунавање ентропије узорка за сваку временску серију граничних курсева (просечне вредности тачака података захваћених непреклапајућим прозорима све већих дужина - фактора скале [178].



**Слика 24:** Приказ поступка израчунавања ентропије узорка за  $m=2$ ,  $r=20$ , што одговара 10-20 % стандардне девијације RRI сигнала; око броја тачака ( $u[1]$ ,  $u[2]$ ,  $u[3]$  итд, учртане су испрекидане линије које означавају толеранцију  $r$ :  $u[1] \pm r$ ,  $u[2] \pm r$ ,  $u[3] \pm r$  [166]. Вредности тачака података се, затим, пореде тако што се утврђује да ли је њихова апсолутна разлика мања или једнака задатој толеранцији  $r$ . Тачке које се пореде са  $u[1]$  означене су зеленом бојом, а оне које се пореде са  $u[2]$   $u[3]$  означене су црвеном и плавом бојом [178]. На овај начин добијају се обрасци у зависности од тога које тачке имају вредност мању од толеранције када се упореде међу собом [178]. Поступак се обавља и за остале редоследне обрасце. Природни логаритам односа укупног броја друге компоненте редоследног обрасца поређења и укупног броја треће компоненте редоследног обрасца поређења даје вредност ентропије узорка [178]. Значи, посматра се колика је вероватноћа да два обрасца тачака када им се придода још једна остану иста уз додату тачку [178]. Постојање оваквих образаца у RRI сигналу значи да је сигнал у одређеној мери предвидив. Што је више ових образаца вредност ентропије је мања; и обрнуто, мање предвидиви сигнали (с мање споменутих образаца) имају већу ентропију узорка [166].

Параметри улазних критеријума за ентропију узорка у нашем истраживању имали су фиксне вредности за све испитанике: величина прозора (дужина узорка)  $m=2$  и критеријум сличности (стандардна девијација секвенце сигнала)  $r=0.15$  [166]. Излаз из алгоритма биле су две бројчане серије: једне која представља вредности ентропије узорка за сваки фактор скале и друге који се састоји од вредности фактора скале ( $n=1, \dots, 20$ ).  $MSE_{1-4}$  израчуната је као средња вредност ентропије узорка од 1. до 4. фактора скале.  $MSE_{5-10}$  је израчуната као средња вредност ентропије узорка од 5. до 10. фактора скале. Приликом исцртавања графички је приказивана ентропија узорка за сваки фактор скале (од 1 до 4 и од 5 до 10). Вредности ентропије узорка за фактор скале од 10 до 20 нису узимани у обзир због неизвесне могућности интерпретације резултата.

### 2.4.7. Пулс-респираторни количник

Прва мера помоћу које вршимо процену кардио-респираторног спрезања, пулс-респираторни количник PRQ представља број откуцаја срца (пулс) по респираторном циклусу. Пулс, тј. HR (изражен у минутима) јесте мера учесталости (фреквенција) срчаног ритма која се може детектовати просто опипавањем пулса и бројањем откуцаја срца у току времена или прерачунавањем RR интервала у HR према формули:

$$HR = \frac{60}{RRI} [\text{откуцаји/минут}] \quad (18)$$

Исто тако, и ритам дисања, тј. BR [breathing rate] се може избројати у току времена или добити прерачунавањем BB интервала у BR према формули:

$$BR = \frac{60}{BBI} [(\text{уздах} + \text{издах})/\text{минут}] \quad (19)$$

У складу са тим, PRQ се добија према следећој формули:

$$PRQ = \frac{HR}{BR} \quad (20)$$

У нашем истраживању, пошло се од изворних сигнала RRI и BBI, па се број RR интервала по респираторном циклусу добија путем инверзног количника:

$$PRQ = \frac{BBI}{RRI} \quad (21)$$

Да би се аутоматски вршило рачунање (пребрајање) RR интервала по респираторном циклусу неопходно је направити програм (алгоритам) који функционише према следећем поступку (објашњено за први интервал дисања као пример). Претпоставимо да су респираторне тачке  $i$  и  $e$  и срчани R врхови били распоређени у следећем редоследу ( $i, e, r$  - тачке у времену када је започео удах [inspiration], односно издах [expiration],  $r$  - појава R пика у ЕКГ-у):

Дисање	e.....i1.....e.....i2.....
R пикови	r0.....r1...r2 .....r3...r4...r5...r6
Број интервала	1    2    3    4

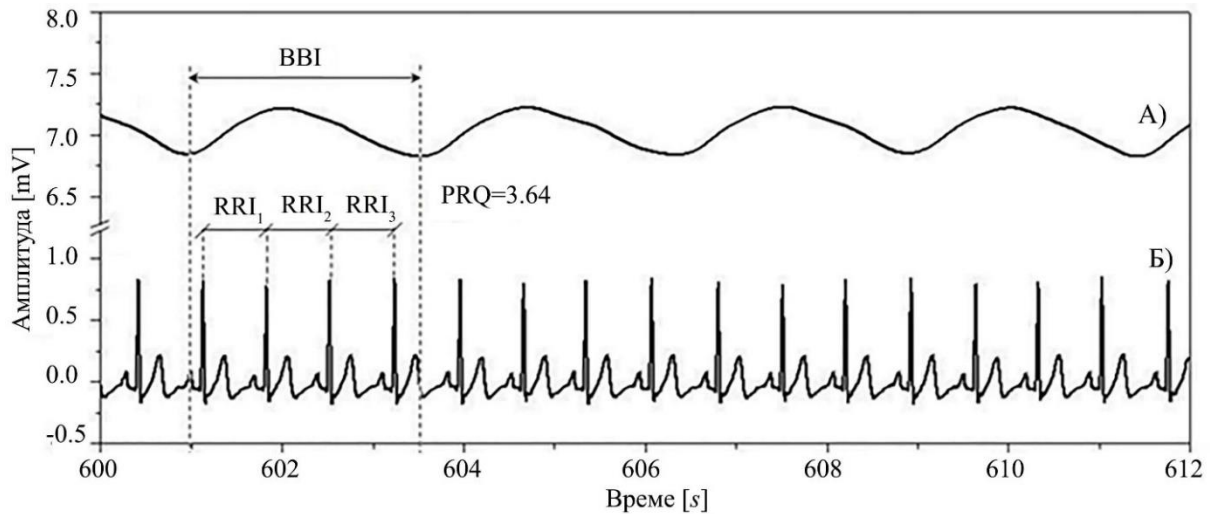
У првој фази бројали смо целобројне интервале  $rr$  који се налазе између  $i1$  и  $i2$ . У овом случају било их је три:  $r2 - r1$ ,  $r3 - r2$  и  $r4 - r3$ .

Затим су додати делови граничних  $rr$  интервала који припадају (потпадају)  $i1i2$  интервалу дисања, као нецели бројеви делова PRQ:

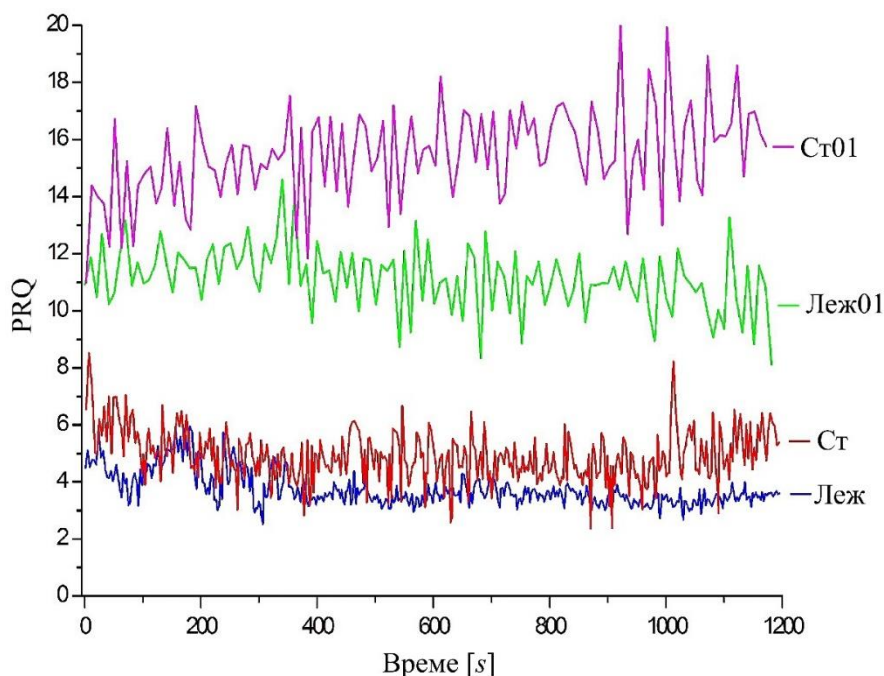
$$b1(i1,i2) = (r1 - i1) / (r1 - r0), \text{ and } b2(i1,i2) = (i2 - r4) / (r5 - r4). \quad (22)$$

Коначно, укупна (целобројна + децимална) вредност PRQ која припада  $i_1 i_2$  интервалу дусања израчуната је као:

$$PRQ(i_1 i_2) = 3 + b_1(i_1, i_2) + b_2(i_1, i_2). \quad (23)$$



**Слика 25:** Сегмент (12 s изабраних од укупно 1200 s) истовремено (симултано) снимљених сигнала: А) дусања и Б) ЕКГ-а код једног испитаника у стању лежања са спонтаним дусањем; где су: RRI- временски интервал између два суседна R пика ЕКГ сигнала, BBI- интервал трајања од једног удаха до следећег [breath-to-breath interval] (респираторни циклус), PRQ- пулс-респираторни количник (број откуцаја срца у једном респираторном циклусу).

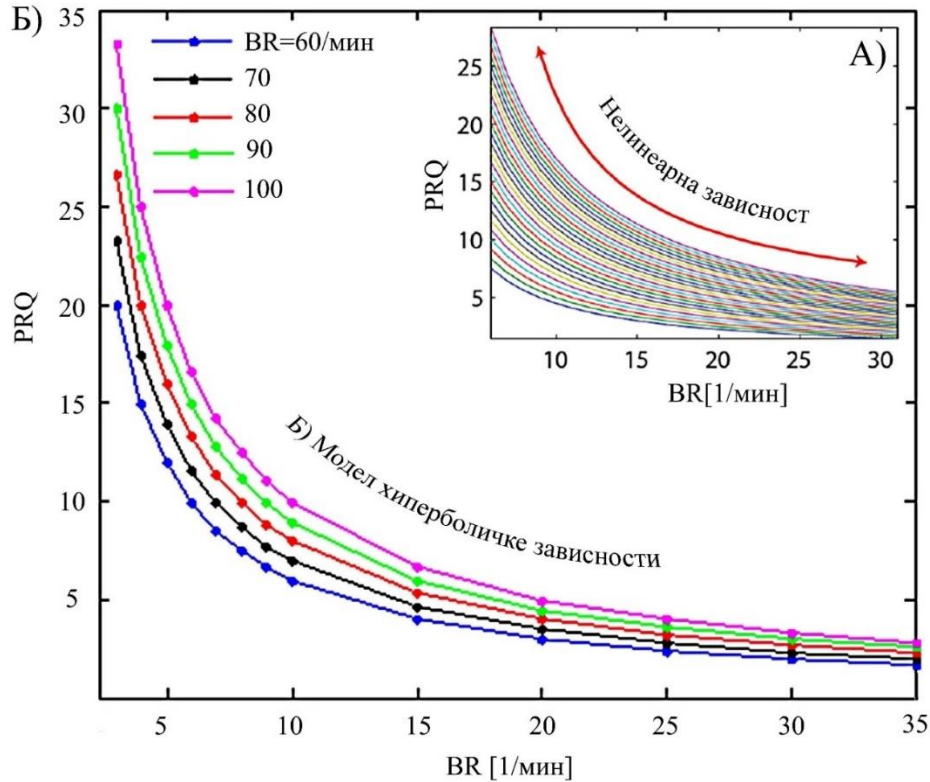


**Слика 26:** PRQ у четири физиолошка стања (Леж, Ст, Леж01, Ст01) добијених код репрезентативног испитаника (Леж – лежање са спонтаним дисањем, Ст – стајање са спонтаним дисањем, Леж01 – лежање са успореним (0.1 Hz) дисањем, Ст01 – стајање са са успореним (0.1 Hz) дисањем.

#### 2.4.7.1. Функционална зависност PRQ и BR

Пошто се PRQ дефинише као количник HR и BR, и с обзиром да HR током времена осцилује у уском опсегу око неке средње вредности, може се показати да HR даје линеаран допринос PRQ. С друге стране, спонтане BR осцилације могу у већем опсегу варирати, тако да BR одређује PRQ на нелинеаран начин. Ово је до сада показано и графички представљено на симулираним подацима [137] (слика 27А). Функционалну зависност PRQ и BR могуће је и математички моделирати. Најпре, претпоставили смо да облик кривих из симулираних података највише одговара фамилији математичке функције хиперболе. Претпоставимо да је срчани ритам (HR) константан и да се одражава кроз 'n' [број откуцаја/мин]. Тада је PRQ директно пропорционалан овом броју, као и трајању интервала од издаха до издаха (BBI). То је логично јер PRQ броји број RR интервала унутар једног BB интервала - што је већи тај број ('n'), за дати BBI већа је и вредност PRQ. С друге стране, за дати 'n', што је већа вредност BBI, то је већа PRQ вредност. Према томе,  $PRQ = n \times BBI$ . Пошто је BR [1/мин] реципрочан трајању BBI,  $BR = 1 / BBI$ , добијамо  $PRQ = n / BR$ . На основу овога, за  $n = 60, 70, 80, 90, 100$  добија се фамилија хипербола као на слици 27, Б).





**Слика 27:** Функционална зависност PRQ од BR исцртана на основу А) симулираних података [137], Б) математичког моделирања хиперболичком функцијом са једним параметром  $p$ .

Следећи логичан корак јесте да се испита функционална зависност PRQ од BR на реалним подацима, тј. да се утврди да ли реалне вредности PRQ и BR формирају нелинеарну зависност у форми претпостављене математичке функције хиперболе. Циљ овог испитивања је да се утврди да ли математички модел који смо навели у претходној анализи одговара реалним подацима у различитим стањима. Да би се ово извело потребно је применити итеративни метод фитовања података хиперболичком функциом са једним параметром:

$$y = \left(\frac{a(1)}{t}\right) + \dots + \left(\frac{a(n)}{t}\right) \quad (24)$$

У том циљу направили смо специјализовани програм за аутоматско фитовање и рачунање параметра 'a' хиперболе коју реални подаци образују као и параметара  $err$  – грешка фитовања [error rate],  $err^2/N$  – нормализована грешка фитовања (квадрат грешке фитовања по PRQ-BR тачки на дијаграму) и  $R^2_{adj}$  – прилагођени коефицијент процене квалитета фитовања којим се добија увид у одступања података од математичког облика хиперболе. Параметар  $a$  представља удаљеност темена хиперболе од њеног центра, односно радијус закривљености хиперболе (деталније објашњење видети у Додатку 8.2).



Програм за фитовање користи Nelder-Mead simplex algorithm у Матлабу<sup>46</sup> [182]. Прилагођени коефицијент процене квалитета фитовања  $R^2_{adj}$  изнашао је Хенри Теил (Henri Theil), а у питању је прилагођена верзија коефицијента  $R^2$  (коефицијент вишеструке или симултане корелације) [183]. Теилов  $R^2_{adj}$  има предност у односу на  $R^2$  јер се формулом којом се добија  $R^2_{adj}$  минимизовала могућност лажно добре процене квалитета фитовања [bias] [182]. Дакле,  $R^2_{adj}$  се прилагођава за број експланаторних варијабли у моделу у односу на број тачака које се фитију ( $n$ ) [185]. У складу са наведеним,  $R^2_{adj}$  се дефинише следећом формулом:

$$R^2_{adj} = 1 - (1 - R^2) \frac{n-1}{n-p-1} \quad [185]. \quad (25)$$

У овој формули, параметар  $p$  даје информацију колико модел има укупно експланаторних варијабли, при чему у модел нису укључене константе [185];  $n$ , као што је споменуто, јесте величина узорка (број тачака фитовања) [185]. Параметар  $R^2_{adj}$  се може представити и следећим изразом:

$$R^2_{adj} = 1 - \frac{\frac{SK_{ost}}{SS_e}}{\frac{SK_{uk}}{SS_t}} \quad [185]; \quad (26)$$

где су:  $SK_{ost} = \sum_i (y_i - f_i)^2 = \sum_i e_i^2$  – сума квадрата остатака (у којој су  $y_i$  – скуп тачака (вредности) на дијаграму,  $y_1, \dots, y_n$ ; а  $f_i$  је скуп тачака фитовања (модела) којима се интерполира расподела формирана скупом тачака  $y_i$  на дијаграму,  $f_1, \dots, f_n$ ) [185]; тако да се остатак добија као следећа разлика:  $e_i = y_i - f_i$  [185];  $SK_{ost} = \sum_i (y_i - y_{sr})^2$  – укупна сума квадрата остатака (у којој је  $y_{sr}$  – средња вредност података на дијаграму),  $SS_t$  степен слободе  $n-1$  процене варијансе узорка зависно променљиве, а  $SS_e$  је степен слободе  $n-1-p$  процене грешке варијансе одговарајуће популације [185].

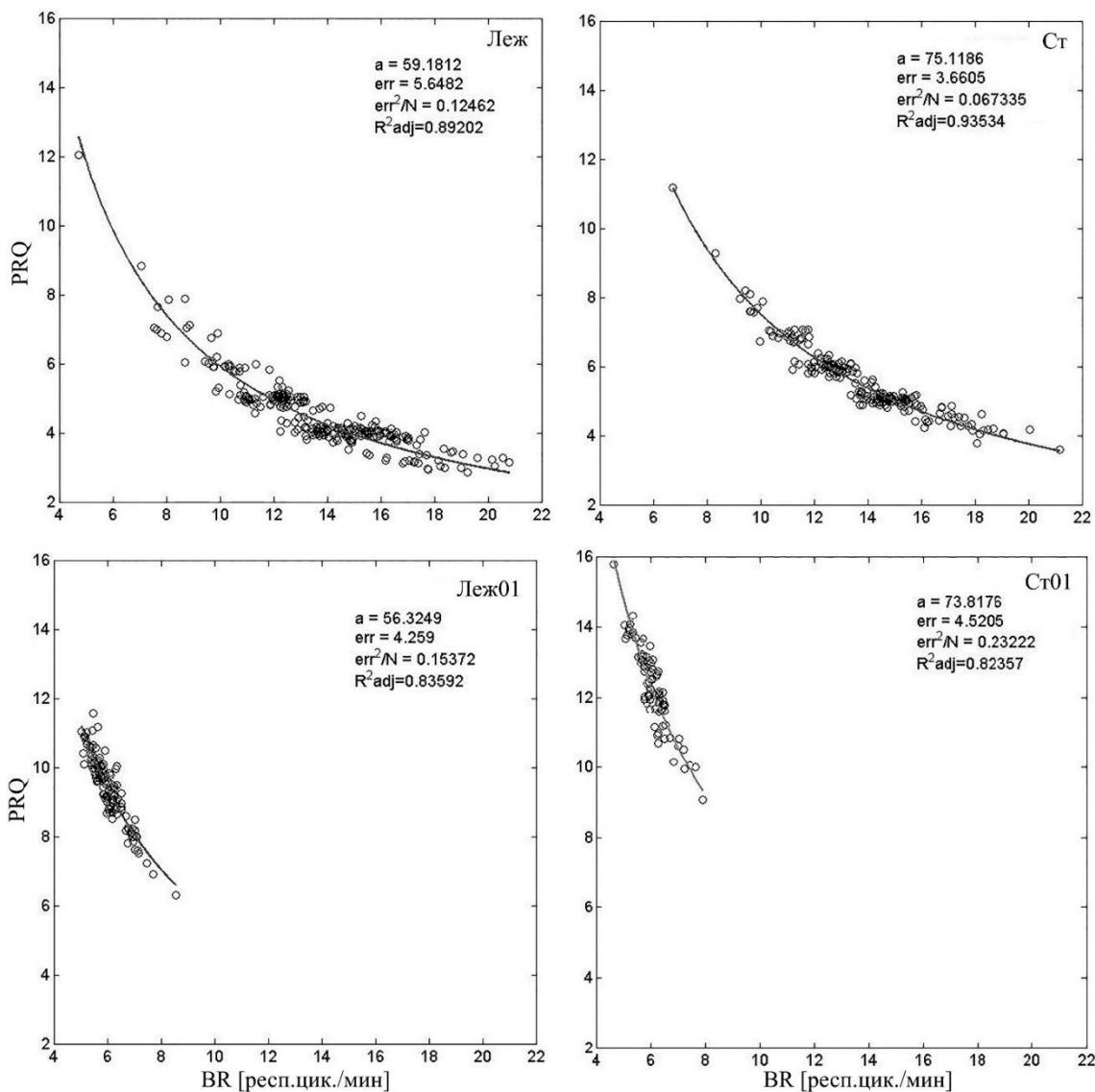
За разлику од  $R^2$ ,  $R^2_{adj}$  се повећава само онда када повећавање  $R^2$  није случајно [185]. Параметар  $R^2_{adj}$  је погодан да се користи за процену модела фитовања, у коме се варијанса у зависно променљивој рачуна у односу на независно променљиву [185]. Тако да се  $R^2_{adj}$  може преформулисати и представити преко концепта варијансе:

$$R^2_{adj} = 1 - \frac{VAR_{ost}}{VAR_{uk}} \quad [185] \quad (27)$$

где су:  $VAR_{ost} = SK_{ost}/n$ , а  $VAR_{uk} = SK_{uk}/n$  варијансе узорака добијених остатака и зависно променљиве, следствено, што се може сматрати лажном [biased] проценом варијансе грешке у узорку и зависно променљиве [185]. Као што је наведено ове процене код  $R^2_{adj}$  су замењене са  $VAR_{ost} = SK_{ost}/(n-p-1)$  и  $VAR_{uk} = SS_{uk}/(n-1)$  [185].

<sup>46</sup> Dila T. (2020). Nelder and Mead Simplex Algorithm (<https://www.mathworks.com/matlabcentral/fileexchange/69636-nelder-andmead-simplex-algorithm>), MATLAB Central File Exchange. Приступљено 15. децембра, 2020.

Тумачење квалитета фитовања преко вредности добијеног параметра  $R^2_{adj}$  је засновано на томе да  $R^2_{adj}=1$  представља савршено уклапање (фитовање) регресионе линије кроз податке и да  $R^2_{adj}$  може узимати вредности између 0 и 1. Из тога следи да вредности ближе 1, означавају добар квалитет фитовања, док вредности које у већој мери одступају од 1, означавају слабији квалитет фитовања [182]. На слици 28 приказан је пример примене ове методологије на једном насумично изабраном испитанику.



**Слика 28:** Графички приказ хиперболичног фитовања података у четири различита стања код репрезентативног субјекта за 4 стања: Леж - лежећи положај; Ст - стајање; Леж01 - лежећи положај са успореним (0.1 Hz) дисањем; Ст01 - стајање са успореним (0.1 Hz) дисањем;  $a$  – параметар хиперболе,  $err$  – грешка фитовања,  $err^2/N$  – квадрат просечне грешке фитовања расподељен по тачки целокупног узорка;  $R^2_{adj}$  – прилагођени коефицијент процене квалитета фитовања.

Из овог примера се може видети да је квалитет фитовања најбољи за стање Ст:  $R^2_{adj} = 0.93504$ , што значи да се из овог фитовања може закључити да 93.5 %

варијабилности PRQ у односу на BR следи хиперболични закон, док се 6.5 % података не уклапа у наведену законитост. Најлошији квалитет фитовања добијен је за стање Ст01:  $R^2_{adj}=0.82357$ , што значи да у овом фитовању 82.4 % варијабилности PRQ у односу на BR следи хиперболични закон, док се 17.6 % података не уклапа у наведену законитост. Овај принцип процене хиперболичке зависности између PRQ и BR применили смо и за цео узорак испитаника што је приказано у резултатима.

## 2.5. Примена спектралне кохеренце у процени кардиореспираторне спреге

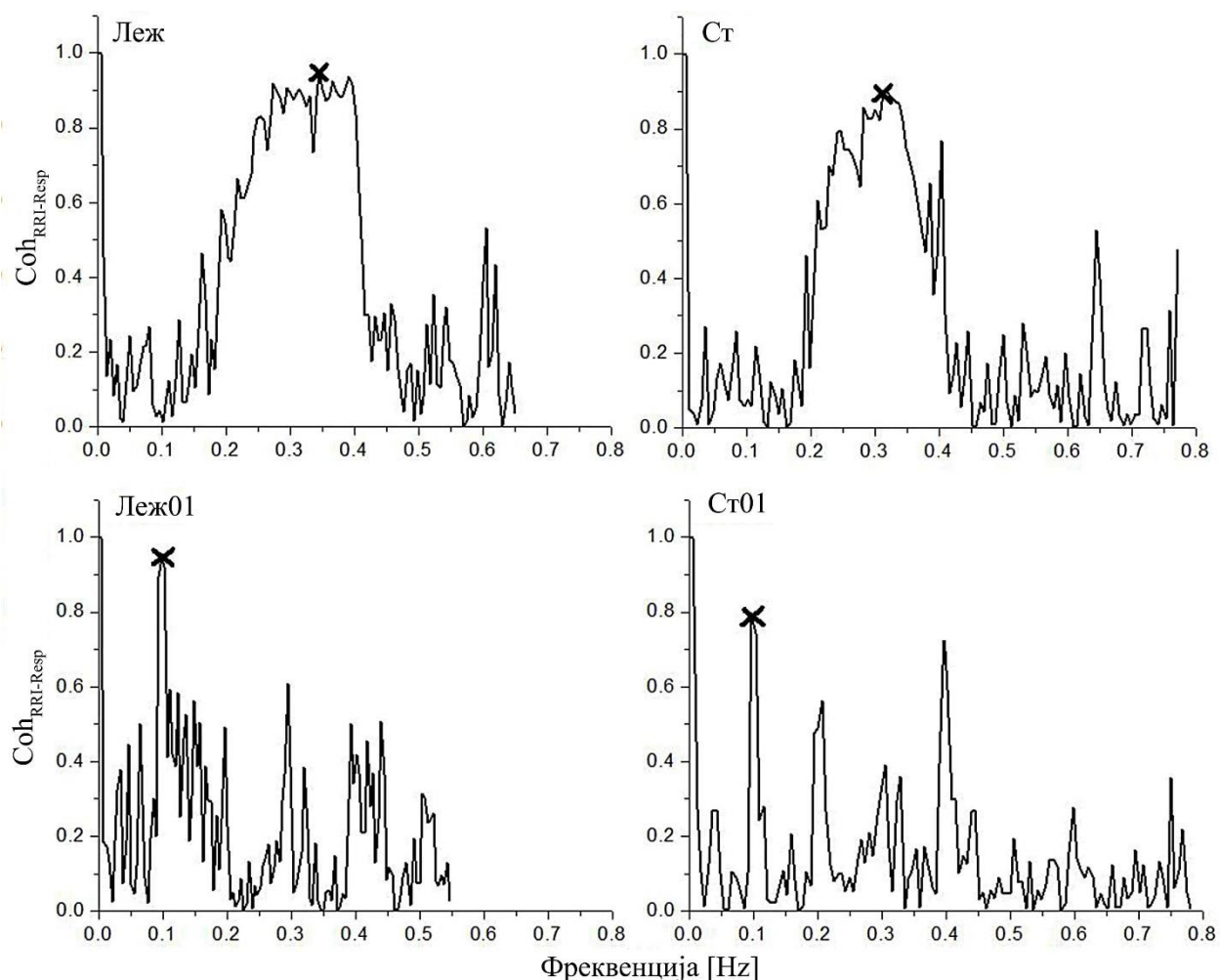
Кардио-респираторна кохеренција је концепт заснован на употреби спектралне кохеренције у процени степена у којој су спектралне компоненте између RRI и респираторног сигнала у значајној корелацији [186]. Као функција фреквенције може се изразити формулом:

$$\text{Coh}_{\text{RRI-Resp}}(f) = \frac{|PSD_{\text{RRI-Resp}}(f)|^2}{PSD_{\text{RRI}}(f) \cdot PSD_{\text{Resp}}(f)} \quad (28)$$

где је  $|PSD_{\text{RRI-Resp}}|$  интензитет спектралне густине унакрсне снаге RRI и респираторних сигнала,  $PSD_{\text{RRI}}$  and  $PSD_{\text{Resp}}$  су спектралне густине снаге RRI и дисања.

Као што је описано у методама, применили смо формулу за  $\text{Coh}_{\text{RRI-Resp}}(f)$  на сваког од 20 испитаника за 4 стања која су прошли. На слици 29 можемо видети кардиореспираторну кохерентност процењену код репрезентативног субјекта.

Кардиореспираторна кохеренца ( $\text{Coh}_{\text{RRI-Resp}}$ ) рачуната је следећим поступком: еквидистантно поновно узорковани RRI и респираторни сигнали су увезени у Орицин Про 8.6 софтвер (OriginLab Corporation, Northampton, MA, САД). У оквиру Орициног алата за фреквентну анализу (Analysis/Signal Processing/FFT/Coherence) извршили смо следећа подешавања параметара: изабрано је да се уноси средња вредност RRI за интервал узорковања сигнала и Велч-ова метода за добијање спектралне густине снаге (разлагање сигнала путем Ханинг-овог прозора на мање делове (дужине 256 тачака), са преклапањем од 50%, тј. 128 тачака). Након извршавања алгорита генеришу се две бројчане серије; једна са вредностима фреквенције [Hz], друга са вредностима RRI-респираторне унакрсне снаге (варијансе) распоређених у фреквенцијским опсезима [ $s^2/\text{Hz}$ ]. Затим су следствено исцртане као  $x$ ,  $y$  координате, с циљем да се добије унакрсни спектар снаге у функцији фреквенције (Слика 29). Помоћу визуелног посматрања и орициновог алата за одабир пикова [peak pick tool] утврђивали смо максималну вредност (врх) на дијаграму унакрсног спектра снаге ( $\text{Coh}_{\text{RRI-Resp}}$ ). Та максимална вредност ( $y$  координата) уобичајено одговара локацији фреквенције дисања или близу ње (на  $x$ -оси). Сматрали смо да та вредност  $\text{Coh}_{\text{RRI-Resp}}$  одражава снагу (интензитет) линеарне кардиореспираторне спреге. Тако да су вредности  $\text{Coh}_{\text{RRI-Resp}}$  преко 0.8 усвојене да одражавају кардиореспираторну спрегу високог нивоа, или високе снаге [187].



**Слика 29:** Графички приказ спектра кохеренције кардио-респираторног система код репрезентативног испитаника за 4 стања: Леж - лежећи положај; Ст - стајање; Леж01 - лежећи положај са успореним (0.1 Hz) дисањем; Ст01 - стајање са успореним (0.1 Hz) дисањем; врхови обележени са 'X' су максималне вредности спектра ( $Coh_{RRI-Resp}$ ). Табела приказује x (фреквенција дисања) и y (кохеренција) координате ових врхова.

## 2. 6. Кардиореспираторна детрендована унакрсна корелација

Краткорочни и дугорочни унакрсни параметри DFA ( $\rho_1$  и  $\rho_2$ , следствено) израчунати су поступком описаним у радовима Подобник и сар. из 2011. г. [46] и Кристоуфека из 2014. г. [30]. За сваку скалу  $s$ , коефицијент детрендоване унакрсне корелације добијен преко следеће формуле:

$$\rho_{DCCA}(s) = \frac{F_{DCCA}^2(s)}{F_{DFA,x}(s)F_{DFA,y}(s)} \quad (29)$$

где је  $F_{DCCA}^2(s)$  детрендована коваријанса између одвојених сума (профила) два сигнала, док су  $F_{DFA,x}(s)$  и  $F_{DFA,y}(s)$  квадратни корени детрендованих варијанси њихових одвојених сума. Коваријансе су дате изразом:

$$F_{DCCA}^2(s) = \frac{1}{T-s} \sum_{j=1}^{T-s+1} f_{DCCA}^2(s, j) \quad (30)$$

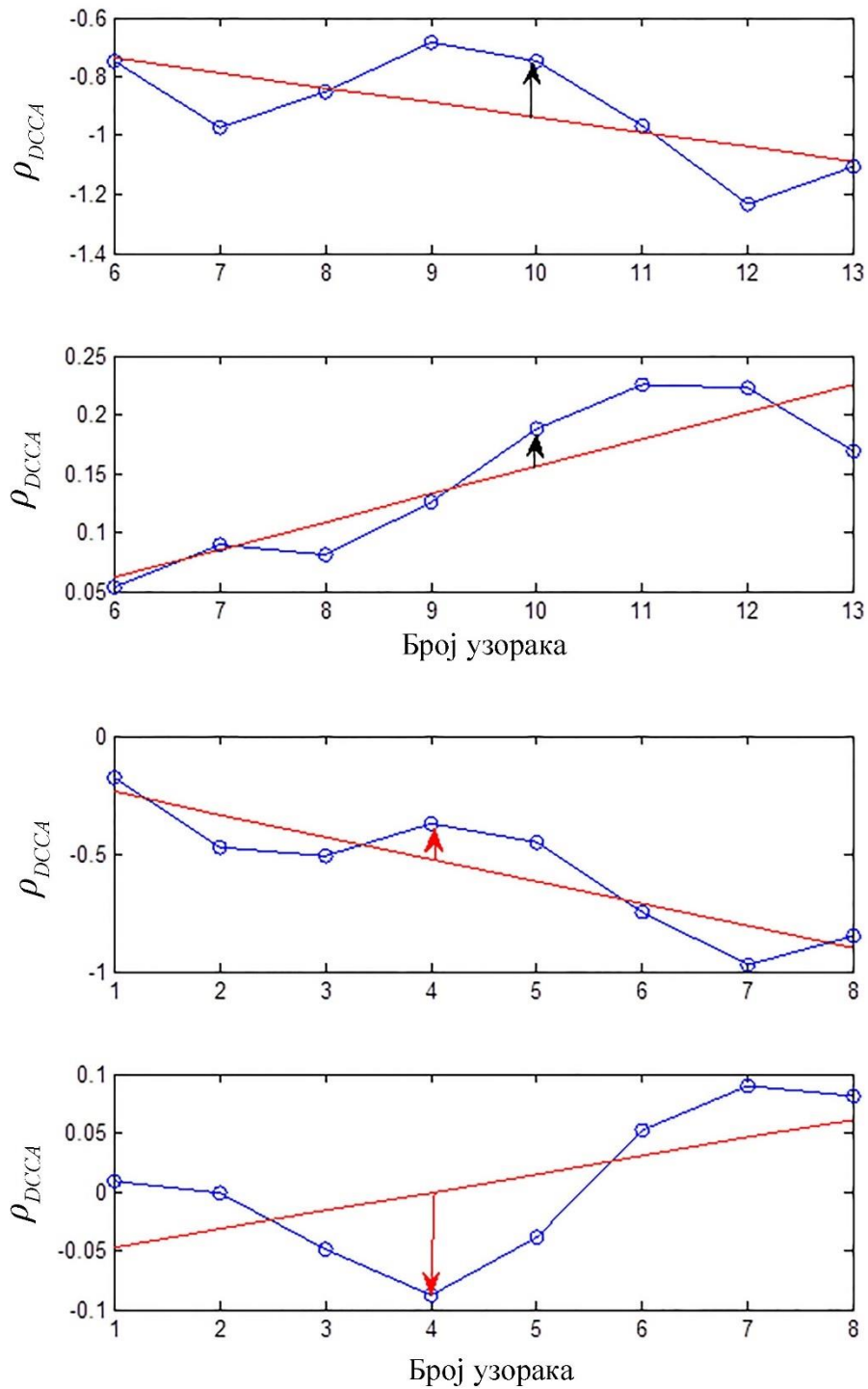
$$f_{DCCA}^2(s, j) = \frac{1}{s-1} \sum_{k=j}^{j+s-1} (X_k - \overline{X_{kj}})(Y_k - \overline{Y_{kj}}) \quad (31)$$

Израз за варијансе дат је изразом:

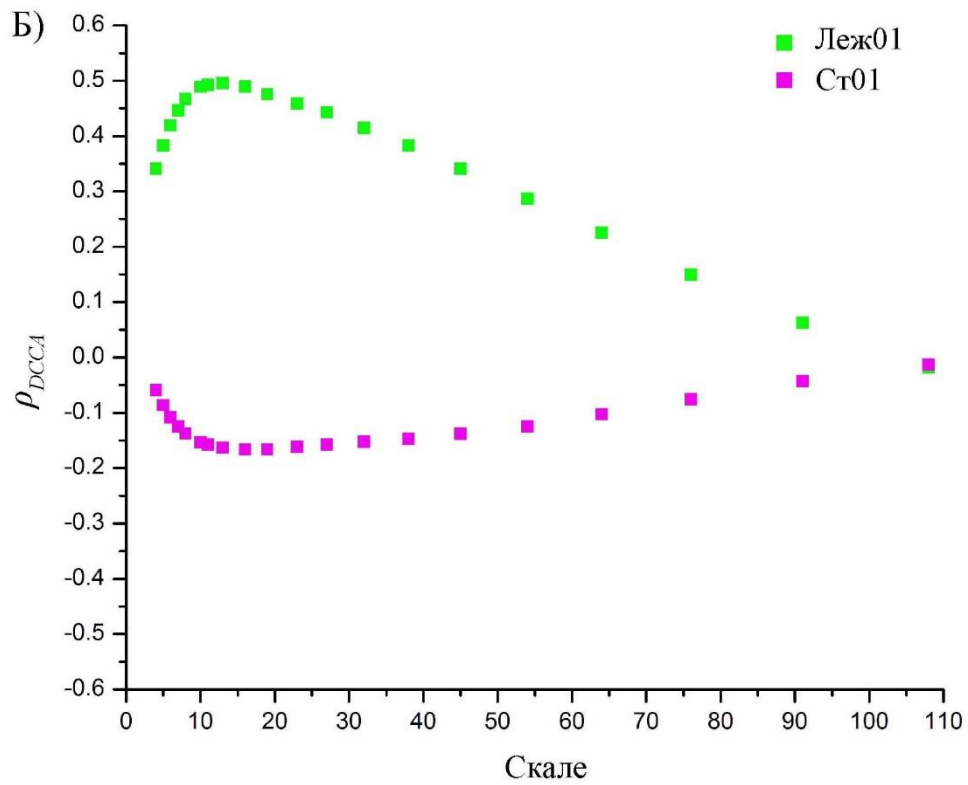
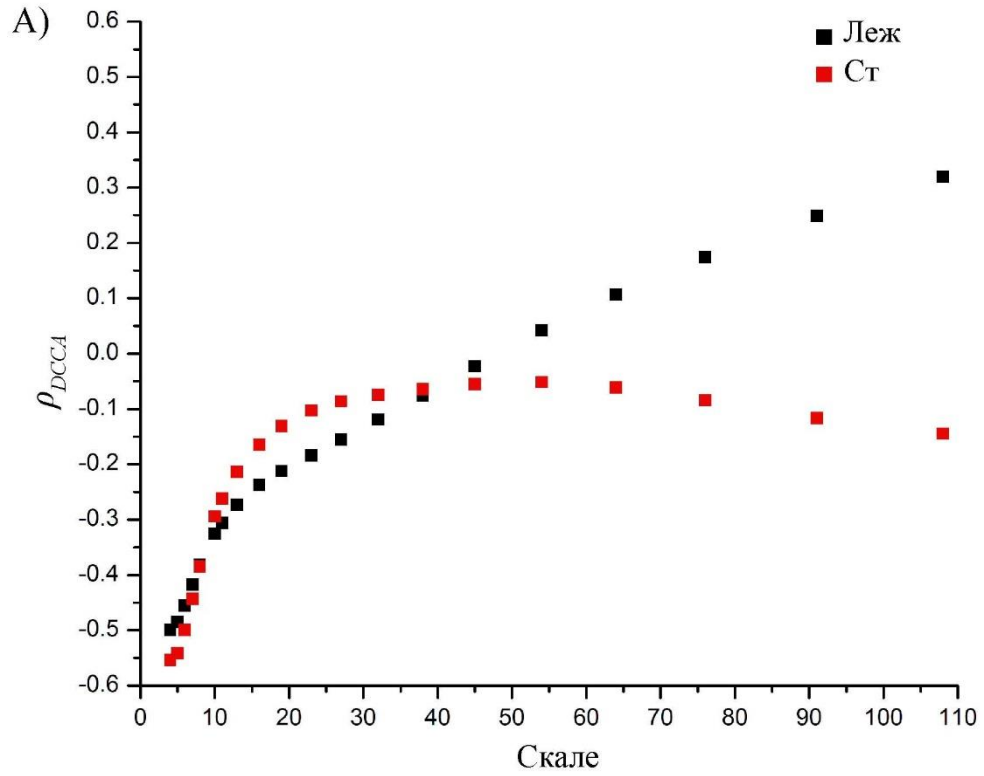
$$F_{DFA,x}(s) = \sqrt{\frac{1}{T-s} \sum_{j=1}^{T-s+1} f_{DFA,x}^2(s, j)} \quad (32)$$

$$f_{DFA,x}^2(s, j) = \frac{1}{s-1} \sum_{k=j}^{j+s-1} (X_k - \overline{X_{kj}})^2 \quad (33)$$

Овде су  $X_k$  и  $Y_k$  кумилативне суме сигнала  $X$  и  $Y$ , тј. збирно њихових семплова (узорака) од 1 до  $k$ . Аналогно се добија и за  $y$ . Ово извођење преузето је из рада Кристоуфека и сар (2014). Пре сумирања, сигнали  $X$  и  $Y$  се центрирају тако што се сваком одузима његова средња вредност. То значи да ће кумулативна сума за свако следеће  $k$  опадати ако је  $k$ -ти центрирани узорак негативан, односно мањи од средње вредности тог сигнала и обрнуто. Када се одабере  $s$ , скала (дужина прозора) за анализу флукуација на тој скали, и ти прозори се померају по целом кумулативном сигналу за по једно место. Када се фиксира једна позиција прозора (слика 30), рачунају се локални трендови  $\overline{X_{kj}}$  и  $\overline{Y_{kj}}$ . Тада се за сваки узорак оба сигнала гледа да ли су изнад или испод локалног тренда. Ако су оба изнад (или оба испод), као што је на слици случај (што је, као један пример, указано црном стрелицом) сабирак у једначини (31) је позитиван, а ако су супротне оријентације (као црвене стрелице на доњој слици, сабирак је негативан. Ако за један прозор преовладају истосмерне флукуације (по броју и интензитету, јер може може их бити више малих или само једна велика), тј. преовлађују црне стрелице, вредност израчуната једначином (31) ће бити позитивна и обрнуто. То се још усредњи за све позиције прозора и добија се средња спрегнута флукуација, односно вредност израчуната једначином (30). Још је битно споменути да на знак коефицијента спреге утиче само бројилац у једначини (29), а оба имениоца су стално позитивна јер су квадратни коренови и служе само за нормирање, да би коефицијент био у опсегу (-1, 1). Ова процедура вршена је за све сигнале за сваког испитаника.



Слика 30: Приказ флукуација за случајеве када се добијају негативне и позитивне вредности  $\rho_{DCCA}$ .



**Слика 31:** Коефицијент унакрсних детрендованих корелација ( $\rho_{DCCA}$ ) приказан упоредо за А) Леж и Ст, Б) Леж01 и Ст01; Леж - лежећи положај; Ст - стајање; Леж01 - лежећи положај са успореним (0.1 Hz) дусањем; Ст01 - стајање са успореним (0.1 Hz) дусањем.

На слици 31 приказан је пример примене ове процедуре на једном репрезентативном испитанику. Као и код DFA, и на овим дијаграмима се може приметити да се јавља раздвајање на два режима – краткоскалирајући и дугоскалирајући. И на овим дијаграмима би процена фракталности могла бити заснована на анализи скалирајућих експонената, тако што би се експонентни израчунавали као нагиби правих које се провуку кроз тачке које одговарају кратким скалама ( $\alpha_1$ ) и дугим скалама ( $\alpha_2$ ). Та анализа засигурно је применљива на дијаграме Леж и СТ (слика 31, панел А). Међутим, дијаграми Леж01 и Ст01, као што се може видети (слика 31, панел Б), имају неуобичајене облике. Иако се и код њих јавља тачка прегипа која означава прелаз између кратких и дугих скала, ови дијаграми представљају инверзне функције у односу на дијаграме који се добијају уобичајено у DFA. Тако да би вредности нагиба за Леж01 и Ст01 било тешко поредити и тумачити. Стога смо уместо анализе нагиба, решили да усредњавамо вредности, као што је то рађено у литературу за унакрсне детрендоване флукуационе корелације. За сваки опсег скалирања, кратки ( $s=4-13$ ) и дуги ( $s=14-108$ ), израчунавана је средња вредност коефицијента детрендоване унакрсне корелације. Ако унакрсне детрендоване корелације нису присутне између срчаног ритма и дисања требало би да се добије за коефицијент  $\rho_{DCCA}$  да је једнак нули или да има веома мале вредности, блиске нули [46]. Уколико коефицијент  $\rho_{DCCA}$  има вредност -1 или +1 следи да су унакрсне детрендоване корелације врло изражене, присутне у статистички значајној мери [46]. У односу на ове критеријуме биће процењивано смањивање и раст вредности  $\rho_{DCCA}$  услед промене положаја тела и режима дисања.

## 2.7. Унакрсна мултискалирајућа ентропија

Унакрсна мултискалирајућа ентропија ( $X_{MSE}$ ) заснована је на одређивању вероватноће налажења сличности у неправилним обрасцима између два сигнала [188]. У биомедицинским истраживањима,  $X_{MSE}$  се може применити за процену асинхронности између сигнала срчаног ритма и дисања. Алгоритам за ову анализу (видети у додатуку 4 код CMSSЕcor) добијен је на основу следећег математичког извођења (аналогно и у потпуности преузето из [188]): ресемпловане сигнале RRI и дисање који имају дужину  $N$  и састоје се из бројевних вредности  $u = [u(1), u(2), \dots, u(N)]$  и  $v = [v(1), u(2), \dots, v(N)]$  поделили смо на мање низове (секвенце)  $x(i) = [u(i), u(i + 1), \dots, u(i + m - 1)]$ ,  $1 \leq i \leq N - m$ , и  $y(j) = [v(j), v(j + 1), \dots, v(j + m - 1)]$ ,  $1 \leq j \leq N - m$  [188]. За улазне параметаре  $m$  и  $r$  унели смо исте вредности као и за MSE у претходној анализи. Између споменутих секвенци  $x(i)$  и  $y(j)$  одређивали смо максимално растојање (апсолутну разлику)  $d[x(i), y(j)]$  према следећој формули:

$$d[x_m(i), y_m(j)] = \max\{|u(i + k) - v(j + k)|\}, k = 0, 1, \dots, m - 1 \quad (34)$$

За свако поређење  $i \leq N - m$ ,  $B_i^m(r)(v||u) = (\text{број } 1 \leq j \leq N - m \text{ , такво да } d[x_m(i), y_m(j)] \leq r)/(N - m)$  добија се параметар  $B_i^m(r)(v||u)$  који представља вероватноћу да се било



које  $u_m(j)$  налази унутар толеранције  $r$  од  $x_m(i)$  [188]. Средња вредност овог параметра се израчунава према следећој формули:

$$B^m(r)(v \| u) = \frac{\sum_{i=1}^{N-m} B_i^m(r)(v \| u)}{N - m} \quad (35)$$

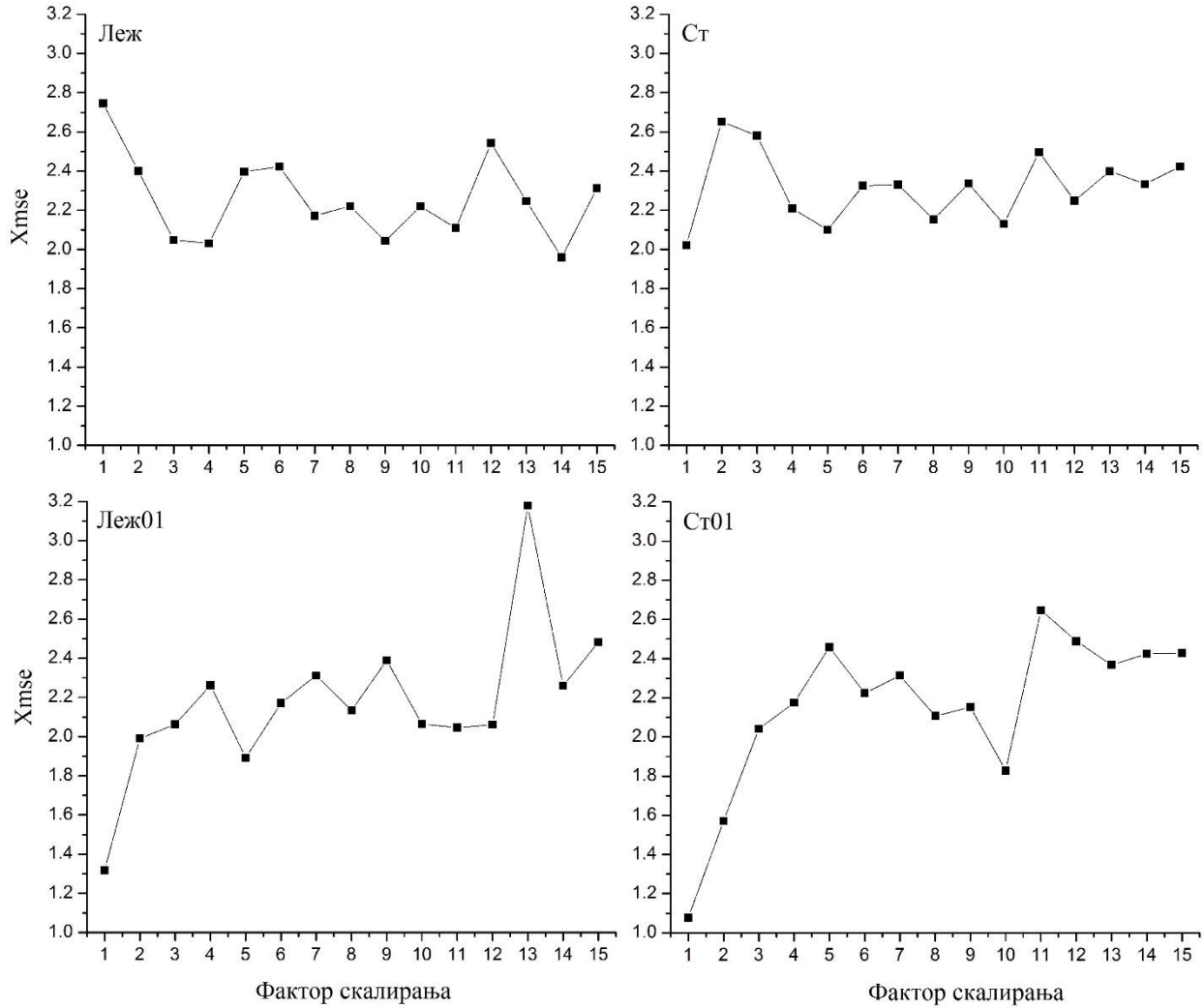
По истој аналогiji, за  $i \leq N - m$ ,  $A_i^m(r)(v \| u) = (\text{број } 1 \leq j \leq N - m, \text{ такво да } d[x_{m+1}(i), u_{m+1}(j)] \leq r) / (N - m)$  добија се средња вредност  $A_i^m(r)(v \| u)$  према следећој формули:

$$A^m(r)(v \| u) = \frac{\sum_{i=1}^{N-m} A_i^m(r)(v \| u)}{N - m} \quad (36)$$

Параметар  $B_i^m(r)(v \| u)$  представља вероватноћу да се две секвенце поклапају за  $m$  тачака, а параметар  $A_i^m(r)(v \| u)$  вероватноћу да се две секвенце поклапају за  $m+1$  тачака [188]. На основу ових параметара може се одредити  $X_{MSE}$  према следећој формули:

$$X_{MSE} = -\ln \left\{ \frac{A_i^m(r)(v \| u)}{B_i^m(r)(v \| u)} \right\} \quad (37)$$

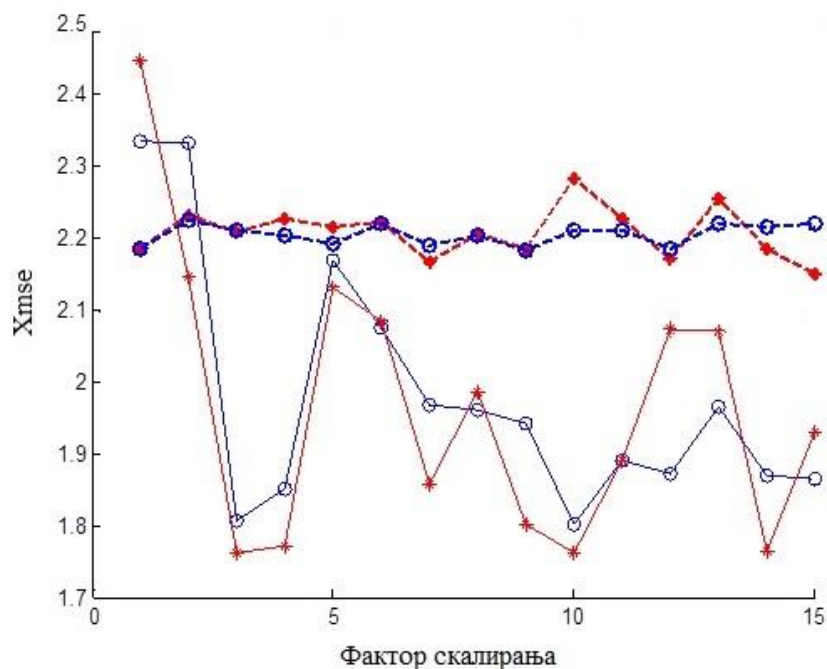
Краткорочна и дугорочна унакрсна MSE ( $X_{MSE1-4}$  и  $X_{MSE5-10}$ , следствено) добијени су применом нашег прилагођеног матлаб програма за израчунавање конвенционалне ентропије унакрсног узорка на сигнаlima претходно припремљеним поступком грубог збрајања [178]. За сваки опсег скале од добијених вредности параметра  $X_{MSE}$  израчуната је средња вредност ( $n=1-4$  за  $X_{MSE1-4}$  и  $n=5-10$  за  $X_{MSE5-10}$ ).



**Слика 32:** Кардиореспираторна унакрсна мултискалирајућа ентропија ( $X_{mse}$ ) приказана код репрезентативног испитаника за 4 стања: Леж - лежећи положај; Ст - стајање; Леж01 - лежећи положај са успореним (0.1 Hz) дисањем; Ст01 - стајање са успореним (0.1 Hz) дисањем; улазни параметри за  $X_{MSE}$  су били:  $m=2$ ,  $r=0.15$ .

За кардиореспираторно спрезање које има мале вредности  $X_{MSE}$  сматраћемо да одражава високу синхронизованост између срчаног ритма и дисања [188]. Тако да ће се тумачење смањења или повећавања вредности  $X_{MSE}$  услед промене положаја тела и режима дисања сводити на указивање да долази услед утицаја на синхронизованост између сигнала срчаног ритма и дисања.

Да бисмо показали да постоји разлика између сложености биолошких осцилација срчаног ритма и дисања (као и њиховог спрезања) у односу на случајно расејање вредности (нрп. белим шумом) извршили смо њихово поређење. Израчунали смо мултискалирајуће ентропије за бели шум и за спрезање срчаног и респираторног ритма (слика 33).



**Слика 33:** Унакрсна мултискалирајућа ентропија кардиореспираторног спрезања ( $X_{MSE}$ ) код репрезентативног испитаника у лежећем положају при спонтаном дисању (неподебљане тачке); уз  $X_{MSE}$  доцртана је мултискалирајућа ентропија белог шума (подебљане тачке); црвене тачке представљају MSE за  $m=1$  и  $r=0.2$ , а плаве тачке представљају MSE за  $m=2$ ,  $r=0.2$ .

Са слике 33 се може уочити да код случајних расејања вредности какво постоји у белом шуму мултискалирајућа ентропија нема много одсупања од једног константног нивоа, што је и очекивано; то значи да је шум инваријантан на промену скале; другим речима, могуће га је у потпуности описати у једној временској скали. За разлику од тога, биолошке осцилације срчаног ритма и дисања и њихово спрезање одвијају се у више различитих временских скала, што се види по томе да на различитим скалама постоје значајне разлике у вредности мултискалирајуће ентропије.

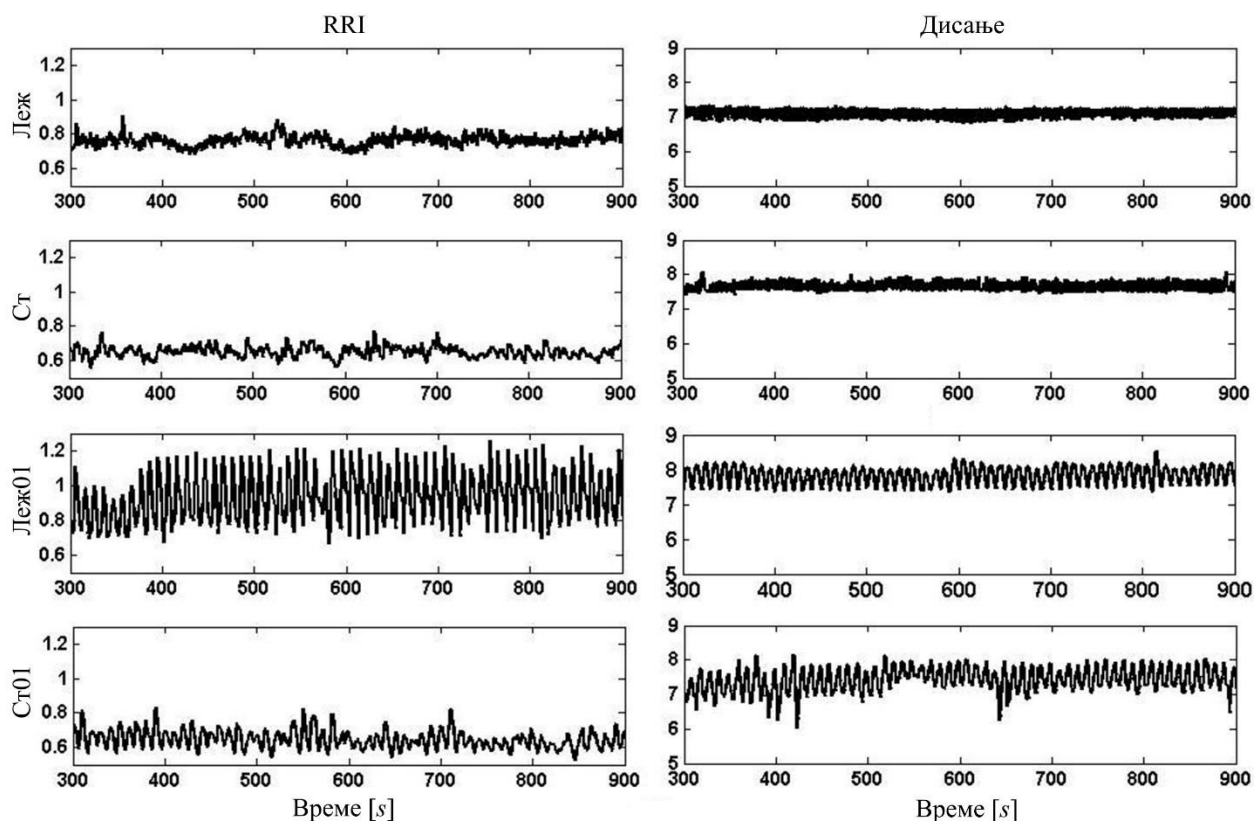
## 2.8. Статистички поступци

Добијене резултате унели смо и сачували у базе података направљеним помоћу SPSS 19 (Статистички пакет за друштвене науке [Statistical Package for the Social Sciences] 19, IBM, Њујорк, САД). Статистичка анализа је затим урађена помоћу алата SPSS 19. На самом почетку извршили смо проверу нормалности (Гаусове) расподеле добијених резултата код сваког параметра визуелним методима (хистограми (расподела фреквенција, стабло-лист график [stem and leaf plot], график поља [boxplot], P-P графикон (графикон вероватноће-вероватноће [probability-probability plot]) и КК (квантилно-квантилни) график) и Шапиро-Вилк тестом нормалности [Shapiro-Wilk normality test]. И визуелна провера и Шапиро-Вилков тест нормалности сваког параметра код 20 испитаника потврдили су да наши подаци нису имали нормалну (Гаусовску) расподелу. Због тога смо применили непараметарски тест Крускал Валиса и пост хок Ман Витни тест са Бонферронијевом корекцијом за вишеструка мерења [Kruskal Wallis test with post hoc

Mann Whitney test with Bonferroni's correction for multiple measurements] како бисмо упоредили све узорке (Табела 2).

### 3. Резултати

Већ и на основу визуелног прегледа (слика 34) очигледно је да промене положаја тела и фреквенције дисања утичу на временску променљивост RRI. Док ортостаза (промена положаја тела од лежања ка стајању) изазива смањење средње вредности и временске променљивости RRI (процењене кроз стандардну девијацију), стајање са успореним дисањем резултира смањењем само средње вредности RRI (Табела 1. и Табела 2.). Лежећи положај са спорим дисањем узроковао је највеће промене временске променљивости RRI (sdRRI, табела 1). Ови резултати потврђују прву наведену хипотезу да су обрасци линеарне динамике срчаног ритма подложни утицају промене положаја тела и режима дисања.



**Слика 34:** Сегменти од 600 секунди трајања лево) RRI и десно) респираторног сигнала снимљених у лежећем положају са спонтаним дисањем (Леж), стојећем положају са спонтаним дисањем (Ст), лежећим положајем са успореним (0.1 Hz) дисањем (Леж01) и стојећим положајем са успореним (0.1 Hz) дисањем (Ст01).

Табела 1: Линеарни и нелинеарни параметри (средња вредност  $\pm$  СД) за 20 здравих испитаника.

Гр.	Параметар	Леж	Ст	Леж01	Ст01
Параметри срчаног ритма	mRRI [s]	0.9937 $\pm$ 0.1377	0.7263 $\pm$ 0.1021	1.0592 $\pm$ 0.1257	0.7480 $\pm$ 0.0867
	sdRRI [s]	0.0621 $\pm$ 0.0237	0.0465 $\pm$ 0.0175	0.0905 $\pm$ 0.0347	0.0702 $\pm$ 0.0225
	$\alpha_{1RRI}$	0.8975 $\pm$ 0.1925	1.3114 $\pm$ 0.1379	1.0342 $\pm$ 0.1421	1.3408 $\pm$ 0.1005
	$\alpha_{2RRI}$	0.8232 $\pm$ 0.1244	0.7874 $\pm$ 0.1249	0.6922 $\pm$ 0.1647	0.5545 $\pm$ 0.1463
	$\theta_{RRI}$ [ $^{\circ}$ ]	2.2 $\pm$ 8.3	14.5 $\pm$ 5.6	11.5 $\pm$ 8.7	24.6 $\pm$ 6.7
	$\alpha_{A1RRI}$ [ $^{\circ}$ ]	41.4 $\pm$ 5.9	52.5 $\pm$ 3	45.7 $\pm$ 4	53.2 $\pm$ 2.1
	$\alpha_{A2RRI}$ [ $^{\circ}$ ]	39.2 $\pm$ 4.4	38 $\pm$ 4.5	34.2 $\pm$ 6.7	28.6 $\pm$ 6.3
	MSE <sub>RRI1-4</sub>	1.7936 $\pm$ 0.1783	1.5583 $\pm$ 0.2974	1.6713 $\pm$ 0.2463	1.4715 $\pm$ 0.1784
MSE <sub>RRI5-10</sub>	1.7706 $\pm$ 0.2138	1.8951 $\pm$ 0.2391	1.4991 $\pm$ 0.1848	1.9123 $\pm$ 0.1732	
Параметри дисања	mResp [s]	4.55 $\pm$ 1.45	4.56 $\pm$ 1.78	10.0605 $\pm$ 0.1942	9.9676 $\pm$ 0.1466
	sdResp	0.89 $\pm$ 0.61	1.09 $\pm$ 1.35	1.4235 $\pm$ 0.9437	1.0313 $\pm$ 0.4060
	$\alpha_{1Resp}$	0.3679 $\pm$ 0.2603	0.4975 $\pm$ 0.2728	0.9268 $\pm$ 0.3133	1.1387 $\pm$ 0.2357
	$\alpha_{2Resp}$	0.5848 $\pm$ 0.2319	0.6119 $\pm$ 0.2132	0.4850 $\pm$ 0.2003	0.3759 $\pm$ 0.1028
	$\theta_{Resp}$ [ $^{\circ}$ ]	-10.3 $\pm$ 18.8	-5.5 $\pm$ 18.5	16 $\pm$ 16.1	27.5 $\pm$ 7.2
	$\alpha_{A1Resp}$ [ $^{\circ}$ ]	19.1 $\pm$ 11.4	25.2 $\pm$ 11.8	41.3 $\pm$ 12.1	47.9 $\pm$ 8.2
	$\alpha_{A2Resp}$ [ $^{\circ}$ ]	29.4 $\pm$ 10.6	30.7 $\pm$ 9.3	25.3 $\pm$ 10	20.4 $\pm$ 5.6
	MSE <sub>Resp1-4</sub>	1.4456 $\pm$ 0.2631	1.3185 $\pm$ 0.4117	1.3772 $\pm$ 0.3074	1.0995 $\pm$ 0.2837
MSE <sub>Resp5-10</sub>	1.1396 $\pm$ 0.2532	1.0423 $\pm$ 0.3523	1.3040 $\pm$ 0.3065	1.3382 $\pm$ 0.3132	
Параметри к-р спрезања	PRQ	4.8118 $\pm$ 1.6659	6.3854 $\pm$ 2.4308	9.4144 $\pm$ 1.2062	13.4761 $\pm$ 1.6591
	Coh <sub>RRI-Resp</sub>	0.8983 $\pm$ 0.0563	0.7397 $\pm$ 0.1986	0.8703 $\pm$ 0.1137	0.8663 $\pm$ 0.1363
	$\rho_1$	-0.2419 $\pm$ 0.1905	-0.2002 $\pm$ 0.1916	-0.0096 $\pm$ 0.2665	-0.0697 $\pm$ 0.2787
	$\rho_2$	-0.1346 $\pm$ 0.1314	-0.0190 $\pm$ 0.1234	-0.0232 $\pm$ 0.2471	.0097 $\pm$ 0.2429
	X <sub>MSE1-4</sub>	2.2733 $\pm$ 0.20298	2.2719 $\pm$ 0.40199	2.1490 $\pm$ 0.24829	1.9344 $\pm$ 0.21773
	X <sub>MSE5-10</sub>	2.1765 $\pm$ 0.21385	2.1253 $\pm$ 0.27514	2.3176 $\pm$ 0.15034	2.4292 $\pm$ 0.46726

Скраћенице: Леж - лежећи положај; Ст - стајање; Леж01 - лежећи положај са успореним (0.1 Hz) дисањем; Ст01 - стајање са успореним (0.1 Hz) дисањем; mRRI - средња вредност RRI сигнала; sdRRI - стандардна девијација RRI сигнала;  $\alpha_{1RRI}$  - краткотрајни фрактални скалирајући експонент RRI сигнала;  $\alpha_{2RRI}$  - дугорочни фрактални скалирајући експонент RRI сигнала;  $\theta_{RRI}$  - међуфрактални угао RRI сигнала;  $\alpha_{A1RRI}$  - краткорочни фрактални угао RRI сигнала;  $\alpha_{A2RRI}$  - дугорочни фрактални угао RRI сигнала; MSE<sub>RRI1-4</sub> - краткотрајна мултискалирајућа ентропија RRI сигнала (за фактор скале од 1 до 4); MSE<sub>RRI5-10</sub> - дугорочна мултискалирајућа ентропија RRI сигнала (за фактор скале од 5 до 10); mBBI - средња вредност респираторног сигнала; sdBBI - стандардна девијација респираторног

сигнала;  $\alpha_{1Resp}$  - експонент краткотрајног фракталног скалирања респираторног сигнала;  $\alpha_{2Resp}$  - дугорочни фрактални скалирајући експонент респираторног сигнала;  $\theta_{Resp}$  - међуфрактални угао респираторног сигнала;  $\alpha_{A1Resp}$  - краткотрајни фрактални угао респираторног сигнала;  $\alpha_{A2Resp}$  - дугорочни фрактални угао респираторног сигнала;  $MSE_{Resp1-4}$  - краткотрајна мулти скалирајућа ентропија респираторног сигнала (за фактор скале од 1 до 4);  $MSE_{Resp5-10}$  - дугорочна мултискалирајућа ентропија респираторног сигнала (за фактор скале од 5 до 10);  $Coh_{RRI-Resp}$  – кардиореспираторна кохеренција (RRI-дисања);  $\rho_{DCCA_{RRI-Resp}}$  -кардиореспираторни (RRI-дисање) унакрсни детрендовани корелациони коефицијент;  $\rho_1$  - краткотрајни скалирајући (RRI-дисање) унакрсни детрендовани корелациони коефицијент;  $\rho_2$  – дуготрајни скалирајући (RRI-дисање) унакрсни детрендовани корелациони коефицијент;  $X_{MSE1-4}$  - краткотрајна RRI-респираторна унакрсна мултискалирајућа ентропија;  $X_{MSE5-10}$  - дуготрајна RRI-респираторна унакрсна мултискалирајућа ентропија.

Табела 2: Промена линеарних и нелинеарних кардиореспираторних параметара у различитим условима (Пост Хок Ман-Витни тест за независне узорке са Бонферони коригованом р-вредношћу ( $p \cdot m < 0.5$ , за  $m = 3$ , где је  $m$  број поређења) након Крускал-Валисовог теста за вишеструка поређења за 20 здравих испитаника; ↓ -смањење промене; ↑ -повећање промене)

Група	параметар	Леж-Ст	Леж-Леж01	Леж-Ст01
Параметри срчаног ритма	mRRI	<b>0.001</b> ↓	0.306	<b>0.001</b> ↓
	sdRRI	<b>0.072</b> ↓	<b>0.021</b> ↑	0.831
	$\alpha_{1RRI}^*$	<b>0.001</b> ↑	<b>0.030</b> ↑	<b>0.001</b> ↑
	$\alpha_{2RRI}^*$	>0.99	<b>0.027</b> ↓	<b>0.001</b> ↓
	$\theta_{RRI} [^\circ]$	<b>0.001</b> ↑	<b>0.006</b> ↑	<b>0.001</b> ↑
	$MSE_{RRI1-4}$	<b>0.015</b> ↓	0.471	<b>0.001</b> ↓
	$MSE_{RRI5-10}$	0.120	<b>0.001</b> ↓	0.063↑
Параметри дисања	mResp	>0.99	-	-
	sdResp	>0.99	-	-
	$\alpha_{1Resp}^*$	0.273	<b>0.001</b> ↑	<b>0.001</b> ↑
	$\alpha_{2Resp}^*$	2.775	0.273	<b>0.001</b> ↓
	$\theta_{Resp} [^\circ]$	0.942	<b>0.001</b> ↑	<b>0.001</b> ↑
	$MSE_{Resp1-4}$	>0.99	>0.99	<b>0.001</b> ↓
	$MSE_{Resp5-10}$	>0.99	0.258	<b>0.054</b> ↑
Параметри к-р спрезања	PRQ	<b>0.000</b> ↑	<b>0.000</b> ↑	<b>0.000</b> ↑
	$Coh_{RRI-Resp}$	<b>0.018</b> ↓	>0.99	>0.99
	$\rho_1$	1.194	<b>0.003</b> ↑	<b>0.072</b> ↑
	$\rho_2$	<b>0.015</b> ↑	0.228	0.105
	$X_{MSE1-4}$	>0.99	0.402	<b>0.001</b> ↓
	$X_{MSE5-10}$	0.981	0.189	<b>0.051</b> ↑

Скраћенице: Леж-Ст - лежање (са спонтаним дисањем) наспрам стајања (са спонтаним дисањем); Леж-Леж01 - лежање (са спонтаним дисањем) наспротив лежања са темпом дисања од 0.1 Hz; Леж-Ст01 - лежећи положај (са спонтаним дисањем) наспротив стајању са дисањем од 0.1 Hz; подебљани бројеви - резултати са статистичком значајношћу ( $p < 0,05$ ); \* статистичке значајности одговарајућих углова су биле идентичне; mRRI - средња вредност RRI сигнала; sdRRI - стандардна девијација RRI сигнала;  $\alpha_{1RRI}$  - краткотрајни фрактални скалирајући експонент RRI сигнала;  $\alpha_{2RRI}$  - дугорочни фрактални скалирајући експонент RRI сигнала;  $\theta_{RRI}$  - међуфрактални угао RRI сигнала;  $\alpha_{A1RRI}$  - краткорочни фрактални угао RRI сигнала;  $\alpha_{A2RRI}$  - дугорочни фрактални угао RRI сигнала;  $MSE_{RRI-4}$  - краткотрајна мултискалирајућа ентропија RRI сигнала (за фактор скале од 1 до 4);  $MSE_{RRI-5}$  - дугорочна мултискалирајућа ентропија RRI сигнала (за фактор скале од 5 до 10); mBBI - средња вредност респираторног сигнала; sdBBI - стандардна девијација респираторног сигнала;  $\alpha_{1Resp}$  - експонент краткотрајног фракталног скалирања респираторног сигнала;  $\alpha_{2Resp}$  - дугорочни фрактални скалирајући експонент респираторног сигнала;  $\theta_{Resp}$  - међуфрактални угао респираторног сигнала;  $\alpha_{A1Resp}$  - краткотрајни фрактални угао респираторног сигнала;  $\alpha_{A2Resp}$  - дугорочни фрактални угао респираторног сигнала;  $MSE_{Resp1-4}$  - краткотрајна мулти скалирајућа ентропија респираторног сигнала (за фактор скале од 1 до 4);  $MSE_{Resp5-10}$  - дугорочна мултискалирајућа ентропија респираторног сигнала (за фактор скале од 5 до 10);  $CoH_{RRI-Resp}$  - кардиореспираторна кохеренција (RRI-дисања);  $\rho_{DCCA_{RRI-Resp}}$  - кардиореспираторни (RRI-дисање) унакрсни детрендовани корелациони коефицијент;  $\rho_1$  - краткотрајни скалирајући (RRI-дисање) унакрсни детрендовани корелациони коефицијент;  $\rho_2$  - дуготрајни скалирајући (RRI-дисање) унакрсни детрендовани корелациони коефицијент;  $X_{mse1-4}$  - краткотрајна RRI-респираторна унакрсна мултискалирајућа ентропија;  $X_{MSE5-10}$  - дуготрајна RRI-респираторна унакрсна мултискалирајућа ентропија; променљиве означене сивом бојом: променљиве које Крускал Валис-овим тестом нису потврђене као зависне од стања.

Средње вредности и стандарде девијације нелинеарних параметара RRI и респираторног сигнала приказани су у Табели 1. Из израчунатих резултата за 20 испитаника, извршили смо хоризонталну процену средње вредности у сваком узорку нелинеарног параметра. Затим смо те средње вредности са њиховом стандардном девијацијом учртали као траке одступања [error bars] (слика 35 и слика 36). На овим дијаграмима могли смо да посматрамо промене међуфракталног угла  $\theta$ , нову величину за однос  $y_1$  према  $y_2$ , са доста бољом осетљивошћу на промене у односу на постојеће односе нагиба [176]. Статистички значај промена изазваних променама положаја тела и фреквенције дисања на линеарне и нелинеарне параметре RRI и респираторног сигнала за 20 испитаника приказан је у Табели 2.

Промене параметара у зависности од физиолошких стања приказане су у Табели 2. Због не-Гаусове расподеле података потврђених визуелним прегледом и Шапиро-Вилковим тестом нормалности, применили смо непараметријски Крускал Валис-ов тест. Варијабле које су манифестовале значајну промену зависну од физиолошког стања упоређене су са вредностима у лежећем положају са спонтаним дисањем (као основним стањем) помоћу Ман-Витнијевог теста уз Бонферонијеву корекцију статистичке значајности за вишеструко пермутована мерења ( $p \cdot m < 0,5$ , за  $m = 3$ , где је  $m$  број поређења). Средња вредност RRI (mRRI) је значајно промењена само под утицајем



ортостазе, а стандардна девијација RRI (sdRRI) је значајно промењена у лежању са успореним (0.1 Hz) дисањем (чиме се потврђује прва хипотеза). Краткорочни експонент скалирања RRI сигнала ( $\alpha_{1RRI}$ ) значајно је повећан под утицајем ортостазе (промене положаја тела, Леж-Ст), успореног дисања (Леж-Леж01) и у стању стајања са успореним (0.1 Hz) дисањем (Леж-Ст01). Експонент дуготрајног скалирања RRI сигнала значајно је смањен у лежећем положају са успореним дисањем и у стајању са успореним дисањем, док само под утицајем ортостазе  $\alpha_2$  се није значајно променила. Међуфрактални угао  $\theta_{RRI}$  значајно се повећао у сва три статистичка стања. Ова промена била је последица појединачне и заједничке промене  $\alpha_{A1RRI}$  и  $\alpha_{A2RRI}$  (Табела 1). Повећање  $\alpha_{A1RRI}$  се дешава као последица и промене положаја тела (Леж-Ст) и промене режима дисања (Леж-ЛЕж01). Угао  $\alpha_{A2RRI}$  се смањило под утицајем успореног дисања у два статистичка случаја (Леж-Леж01 и Леж-Ст01). Само промена положаја (Леж-Ст) није резултирала заједничком (супротном) променом  $\alpha_{A1RRI}$  и  $\alpha_{A2RRI}$ , већ само повећањем  $\alpha_{A1RRI}$ . Ови резултати иду у прилог потврде друге хипотезе да карактер нелинеарне динамике, такође, зависи од од положаја тела и режима дисања. Нарочито је значајно приметити да се стандардна девијација значајно повећала у стањима Леж01, Ст01 у односу на референтно стање Леж. Поред тога, значајно је указати и на резултат концентрисања вредности  $\alpha_{1RRI}$  око вредности 1 у стању Леж01. Ова два резултата сугеришу да је дошло до повећања варијабилности (sdRRI) и сложености ( $\alpha_{1RRI}$ ) срчаног ритма под утицајем успореног дисања. Нарочито је значајан други споменути резултат јер се вредности  $\alpha_{1RRI}$  карактеришу као стање динамике са високом корелисаносћу, тј. комплексносћу. Овај резултат се да објаснити резонантним ефектом успореног дисања, те се оно може схватити као респираторно-вагусна индукована резонанција. Тиме је недвосмислено потврђена четврта хипотеза.

Краткорочна мултискалирајућа ентропија RRI ( $MSE_{RRI1-4}$ ) значајно је смањена под утицајем промене положаја тела (Леж-Ст) и промене положаја тела у комбинацији са променом режима дисања (Леж01-Ст01). Дугорочна мултискалирајућа ентропија ( $MSE_{RRI5-10}$ ) повећана је успореним дисањем у стојећем положају (Леж01-Ст01, ниво значајности  $p = 0,063$ ), а смањена успореним дисањем у лежећем положају (Леж-ЛЕж01). Заједничка (супротна) промена  $MSE_{RRI1-4}$  и  $MSE_{RRI5-10}$  догодила се у случају ортостазе са контролисаним режимом дисања (Леж01-Ст01). Промена режима дисања (Леж-Леж01) резултирала је само променом  $MSE_{RRI5-10}$  (смањење). Од посебног интереса био је резултат да су у Ст01 фрактална ( $\alpha_{1RRI}$  vs.  $\alpha_{2RRI}$ ) и ентропијска својства ( $MSE_{RRI1-4}$  насупрот  $MSE_{RRI5-10}$ ) RRI сигнала била реципрочно регулисана. Анализа образаца зависних од скале открила је да су и краткорочни ( $\alpha_{1RRI}$  vs.  $MSE_{RRI1-4}$ ) и дугорочни ( $\alpha_{2RRI}$  vs.  $MSE_{RRI5-10}$ ) параметри такође били реципрочно регулисани (Табела 2). Ови резултати, такође, иду у прилог потврде друге хипотезе.

У респираторном сигналу средња вредност и стандардна девијација ( $mResp$  и  $sdResp$ ) су се промениле само променом режима дисања (Леж-Ст01), а не променом положаја тела (Леж-Ст). Такође, на дијаграмима DFA респираторног сигнала визуелно смо одређивали тачку укрштања/прегиба и применили анализу интер-фракталног угла  $\theta_{Resp}$  аналогно анализи RRI сигнала (табела 1, табела 2). Детаљна PDE анализа међуфракталног угла  $\theta_{Resp}$  и његових компоненти представљене су у Додатку 3, слика 6.  $A_{1Resp}$  се није значајно променио под утицајем промене положаја тела (Леж-Ст), али се повећао у случају контролисаног режима дисања (Леж-Ст01). Параметар  $\alpha_{2Resp}$  се није значајно

променио ни променом положаја тела (Леж-Ст,  $p = 0,99$ ) и у стању контролисаног дисања у лежећем положају (Леж-Леж01,  $p = 0,273$ ). Забележен је значајан пад  $\alpha_{2Resp}$  током стајања са контролисаним режимом дисања (Леж-Ст01). Заједничке промене  $\alpha_{1Resp}$  и  $\alpha_{2Resp}$  биле су у супротном смеру. Међуфрактални угао  $\theta_{Resp}$  се није променио као резултат промене положаја тела (Леж-Ст), већ само под контролисаним режимом дисања (Леж-Ст01, Леж-Ст01, повећање,  $p < 0,001$ ). И ови резултати, иду у прилог потврде друге хипотезе.

Угао  $\alpha_{A1Resp}$  се није променио као резултат промене положаја тела (Леж-Ст), али се значајно повећао у условима са контролисаним режимом дисања ( $p < 0,001$ ). Угао  $\alpha_{A2Resp}$ , такође, није реаговао на промену положаја тела (Леж-Ст) и успореног режима дисања у лежећем положају (Леж-Леж01,  $p = 0,273$ ). Угао  $\alpha_{A2Resp}$  се значајно смањило у режиму успореног дисања у комбинацији са стајањем (Леж-Ст01). Заједничке промене  $\alpha_{A1Resp}$  и  $\alpha_{A2Resp}$  (Леж-Ст01) биле су супротног смера. Статистички потврђене промене углова  $\alpha_{A1Resp}$  и  $\alpha_{A2Resp}$  зависне од стања биле су идентичне променама одговарајућих нагиба (тј.  $\alpha_{1Resp}$ ,  $\alpha_{2Resp}$ ; Табела 2).

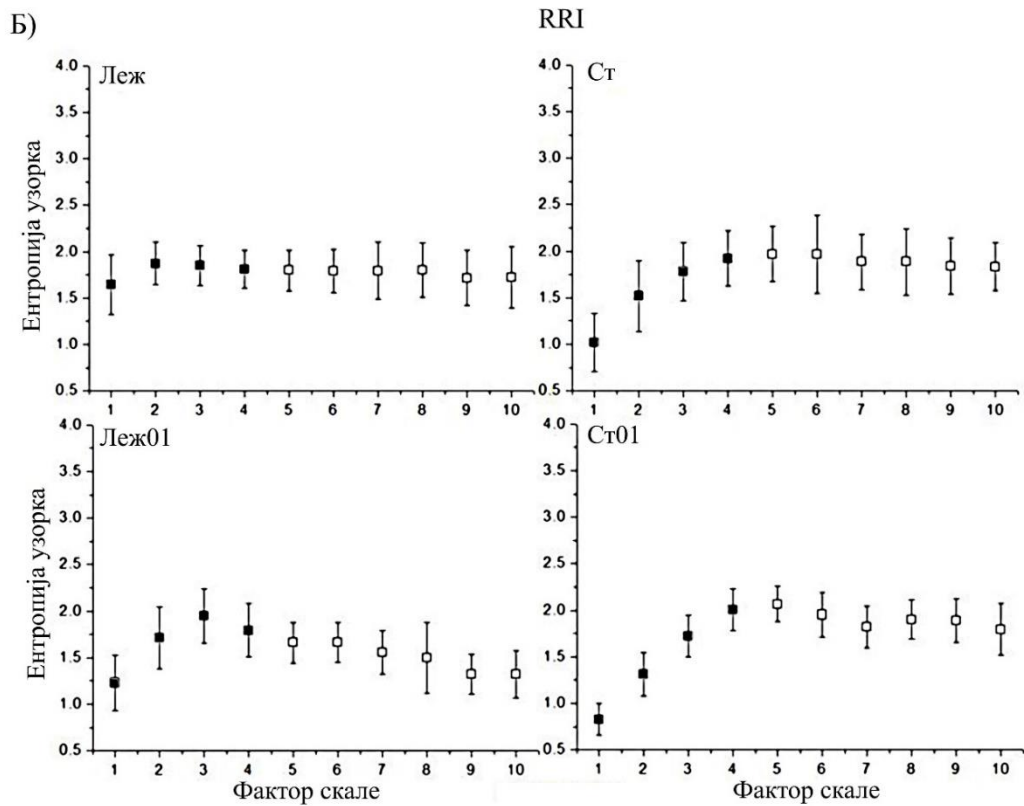
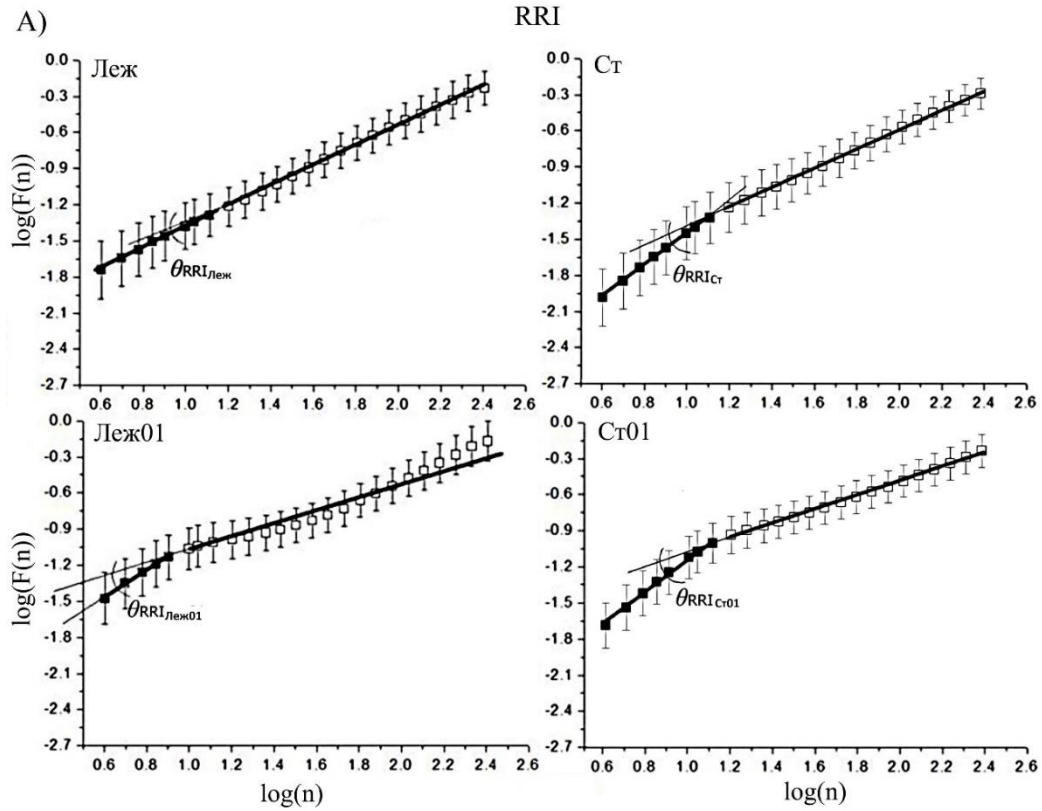
Промена  $\alpha_{1Resp}$  ( $\Delta\alpha_{1Resp}$ , табела 3) била је позитивна у свим физиолошким условима. Промена  $\alpha_{2Resp}$  ( $\Delta\alpha_{2Resp}$ , табела 3) била је негативна само у условима спорог (0.1 Hz) дисања. Промена међуфракталног угла  $\theta$  ( $\Delta\theta_{Resp}$ , видети Табелу 3 и Додатак 4) увек је била значајна и позитивна у условима контролисаног режима дисања (Леж-Леж01,), док је била неосетљива на саме промене положаја тела (Леж-Ст). И ови резултати иду у прилог потврде друге хипотезе, осим задње споменути резултат.

Краткорочна мултискалирајућа ентропија ( $MSE_{Resp1-4}$ ) значајно је смањена у условима комбинације стојећег положаја са спорим дисањем (Леж-Ст01). Дугорочна мултискалирајућа ентропија ( $MSE_{Resp5-10}$ ) повећала се само у условима комбинованог режима стајања и успореног дисања (Леж-Ст01, ниво значајности  $p = 0,054$ ). У стању заједничке промене  $MSE_{Resp1-4}$  и  $MSE_{Resp5-10}$ , параметри су се променили у супротним смеровима. Ови резултати, такође, делимично потврђују другу хипотезу.

Подвлачимо резултат да су у стајању са успореним (0.1 Hz) дисањем и фрактална ( $\alpha_{1Resp}$  vs.  $\alpha_{2Resp}$ ) и ентропијска ( $MSE_{Resp1-4}$  vs.  $MSE_{Resp5-10}$ ) својства респираторног сигнала била реципрочно регулисана. Анализа образаца зависних од скале открила је да су у овом стању реципрочно регулисани и параметри кратких ( $\alpha_{1Resp}$  vs.  $MSE_{Resp1-4}$ ) и дугих скала ( $\alpha_{2Resp}$  vs.  $MSE_{Resp5-10}$ ) (Табела 2). Ово указује на четврту радну хипотезу о резонантним ефектима између срчаног ритма и дисања, тј. појачаном међусобном утицају, синхронизацији.

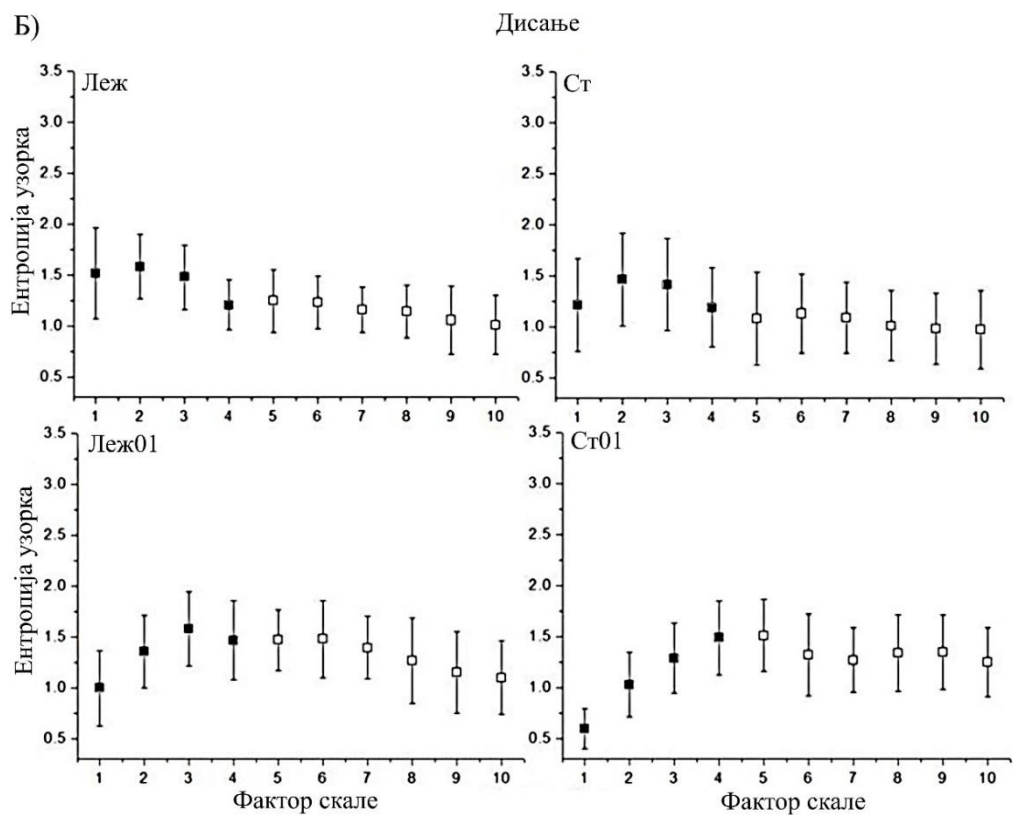
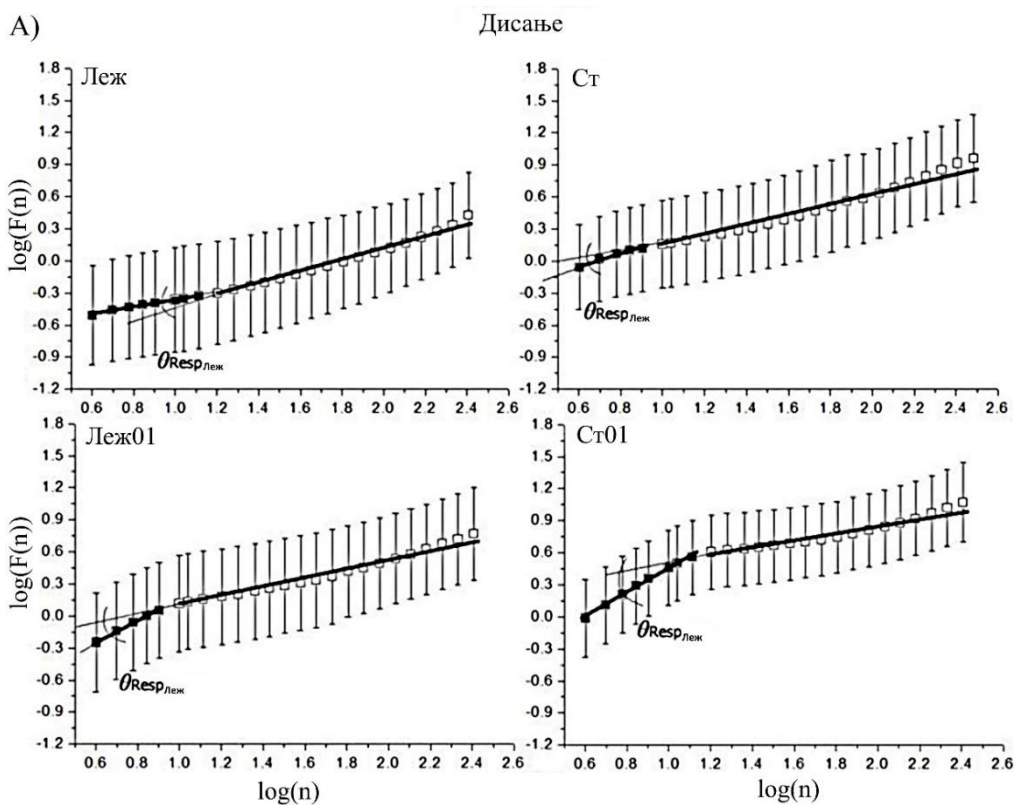
RRI-респираторна кохерентност ( $Coh_{RRI-Resp}$ ) смањена је под утицајем ортостазе (Леж-Ст). Параметар  $\rho_1$  се значајно повећао током спорог дисања у лежећем положају ( $p = 0,003$ ) и стајања са спорим (0.1 Hz) дисањем (ниво значајности  $p = 0,072$ ). Наш статистички приступ није могао да потврди промене  $\rho_2$  зависне од положаја тела.  $X_{MSE1-4}$  and  $X_{MSE5-10}$  су се смањивали и повећавали, под утицајем ортостазе у комбинацији са спорим дисањем. Дакле,  $\rho_2$  се показао као нелинеарни параметар непогодан за потврђивање друге хипотезе. Узети заједно, обрасци ових промена, нарочито резултати стајања са успореним дисањем, представљају врло специфичне показатеље којим се може окарактерисати срчани ритам и дисање здравих испитаника чиме се потврђује трећа хипотеза. Тако да ови резултати заједно са резултатима других студија могу послужити као референтна смерница препознавања типичних промена линеарних и нелинеарних образаца срчаног ритма и дисања код здравих испитаника, а које се дешавају услед

промене положаја тела и режима дисања. Претпостављамо да овакве промене нису карактеристичне за патолошка стања. Детаљнија образлагања потврђивања хипотеза налазе се у дискусији.



Слика 35: Графички приказ нелинеарних својстава временске променљивости RRI код 20 здравих испитаника изражен кроз: А) фракталне индексе: пуни црни квадратићи (тачке)

представљају узорке краткорочног фракталног скалирајућег експонента  $\alpha_1$ ; празни квадратићи представљају узорке за дугорочни експонент фракталног скалирања  $\alpha_2$ ; интерфрактални углови RRI сигнала:  $\theta_{RRI_{\text{Леж}}}$  – у лежећем положају са спонтаним дисањем;  $\theta_{RRI_{\text{Ст}}}$  – у стојећем положају са спонтаним дисањем;  $\theta_{RRI_{\text{Леж}01}}$  – у лежећем положају са успореним (0.1 Hz) дисањем;  $\theta_{RRI_{\text{Ст}01}}$  – у стојећем положају са успореним (0.1 Hz) дисањем;  $F(n)$  - квадратни корен средње вредности флукуација,  $n$  - величина прозора; Б) Мулти скалирајућа ентропија (1-20 узорака); средња вредност прва 4 узорка (црни квадратићи (тачке)) представљају краткорочну мултискалирајућу ентропију  $MSE_{1-4}$ ; средња вредност 5-10. узорка (необојени квадратићи (тачке)) представљају дугорочну мултискалирајућу ентропију  $MSE_{5-10}$ ; Леж - лежећи положај; Ст – стојећи положај; Леж01 - лежећи положај са успореним (0.1 Hz); Ст01 – стојећи положај са успореним (0.1 Hz) дисањем.



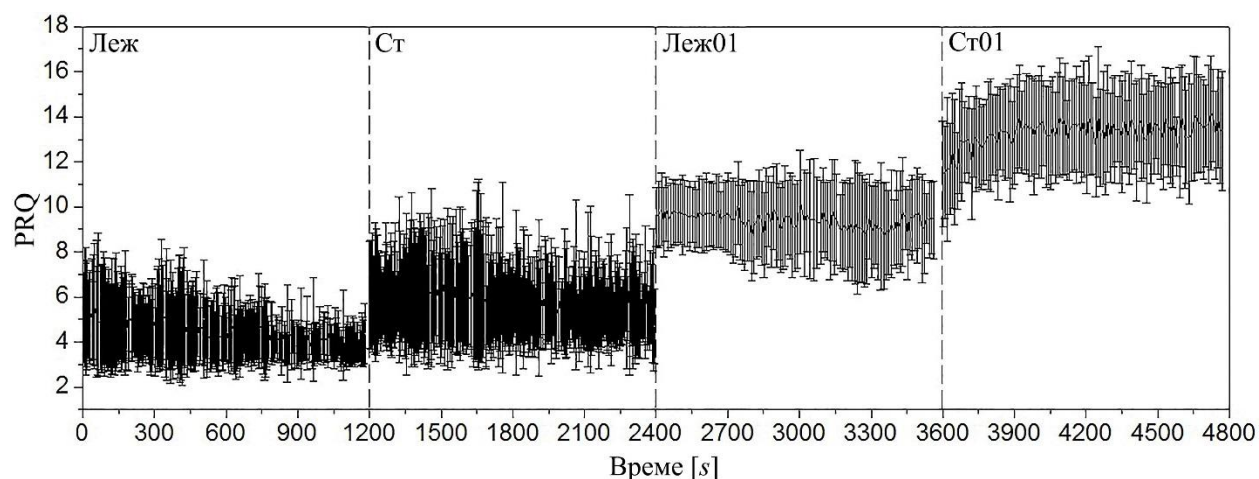
Слика 36: Графички приказ нелинеарних својстава временске променљивости респираторног сигнала код 20 здравих испитаника изражен кроз: А) фракталне индексе:

пуни црни квадратићи (тачке) представљају узорке краткорочног фракталног скалирајућег експонента  $\alpha_1$ ; празни квадратићи представљају узорке за дугорочни експонент фракталног скалирања  $\alpha_2$ ; интерфрактални углови респираторног сигнала:  $\theta_{\text{RespЛеж}}$  – у лежећем положају са спонтаним дисањем;  $\theta_{\text{RespСт}}$  – у стојећем положају са спонтаним дисањем;  $\theta_{\text{RespЛеж01}}$  – у лежећем положају са успореним (0.1 Hz) дисањем;  $\theta_{\text{RespСт01}}$  – у стојећем положају са успореним (0.1 Hz) дисањем;  $F(n)$  - квадратни корен средње вредности флукуација,  $n$  - величина прозора; Б) Мулти скалирајућа ентропија (1-20 узорака); средња вредност прва 4 узорка (црни квадратићи (тачке)) представљају краткорочну мултискалирајућу ентропију  $\text{MSE}_{1-4}$ ; средња вредност 5-10. узорка (необојени квадратићи (тачке)) представљају дугорочну мултискалирајућу ентропију  $\text{MSE}_{5-10}$ ; Леж - лежећи положај; Ст – стојећи положај; Леж01 - лежећи положај са успореним (0.1 Hz); Ст01 – стојећи положај са успореним (0.1 Hz) дисањем.

**Табела 3:** Промена (аритметичка разлика) параметара детрендоване флукуационе анализе између физиолошких стања.

Параметар	Леж-Ст	Леж-Леж01	Ст-Ст01	Леж01-Ст01
$\Delta\alpha_{1\text{RRI}}$	0.4139±.20127	0.1367±0.15330	0.0294±0.12612	0.3066±0.16099
$\Delta\alpha_{2\text{RRI}}$	-0.0358±0.16469	-0.1311±0.20205	-0.2329±0.12008	-0.1377±0.19485
$\Delta\theta_{\text{RRI}} [^\circ]$	12.4±10.3	9.3±9.9	10±4.4	13.1±10.8
$\Delta\alpha_{1\text{Resp}}$	0.1296±0.21130	0.5588±0.36660	0.6412±0.40181	0.2119±0.39949
$\Delta\alpha_{2\text{Resp}}$	0.0271±0.20977	-0.0998±0.19600	-0.2360±0.17368	-0.1091±0.20976
$\Delta\theta_{\text{Resp}} [^\circ]$	4.8±12.4	26.4±20.3	32.9±21.5	11.5±20.8

**Скраћенице:** Леж - лежећи положај; Ст – стојећи положај; Леж01 - лежећи положај са успореним (0.1 Hz); Ст01 – стојећи положај са успореним (0.1 Hz) дисањем;  $\Delta\alpha_{1\text{RRI}}$  - промена краткотрајног фракталног експонента  $\alpha_{1\text{RRI}}$  RRI сигнала;  $\Delta\alpha_{2\text{RRI}}$  - промена дуготрајног фракталног експонента  $\alpha_2$  RRI сигнала;  $\Delta\theta_{\text{RRI}}$  - промена међуфракталног угла RRI сигнала;  $\Delta\alpha_{1\text{Resp}}$  - промена краткотрајног фракталног експонента  $\alpha_1$  респираторног сигнала;  $\Delta\alpha_{2\text{Resp}}$  - промена дуготрајног фракталног експонента  $\alpha_2$  респираторног сигнала;  $\Delta\theta_{\text{Resp}}$  - промена међуфракталног угла респираторног сигнала.



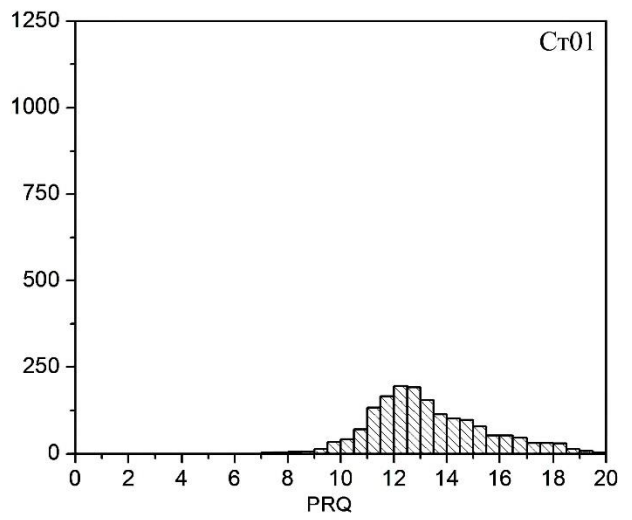
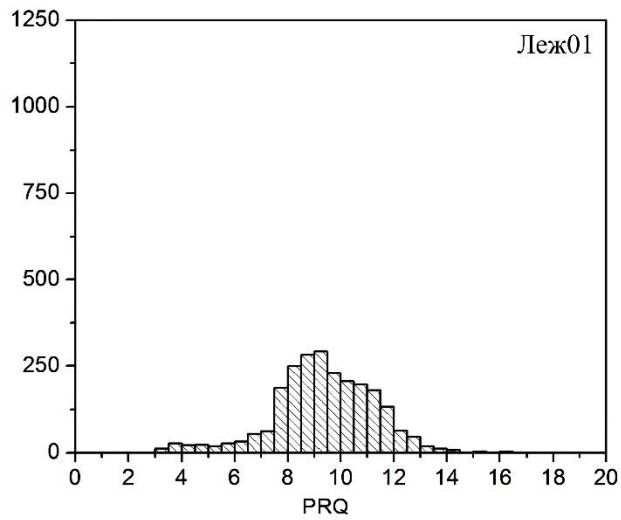
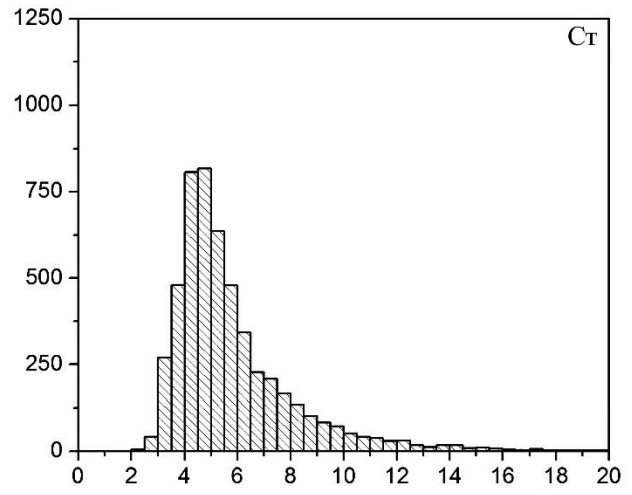
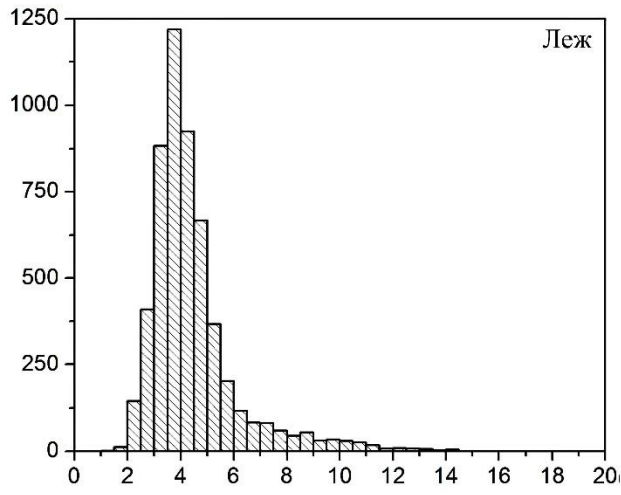
**Слика 37:** Графички приказ временске променљивости PRQ параметра за 20 испитаника. Леж - лежећи положај; Ст – стојећи положај; Леж01 - лежећи положај са успореним (0.1 Hz); Ст01 – стојећи положај са успореним (0.1 Hz) дисањем.

**Табела 4:** Минутне вредности PRQ параметра (средња вредност, стандардна девијација) за 20 испитаника у четири стања.

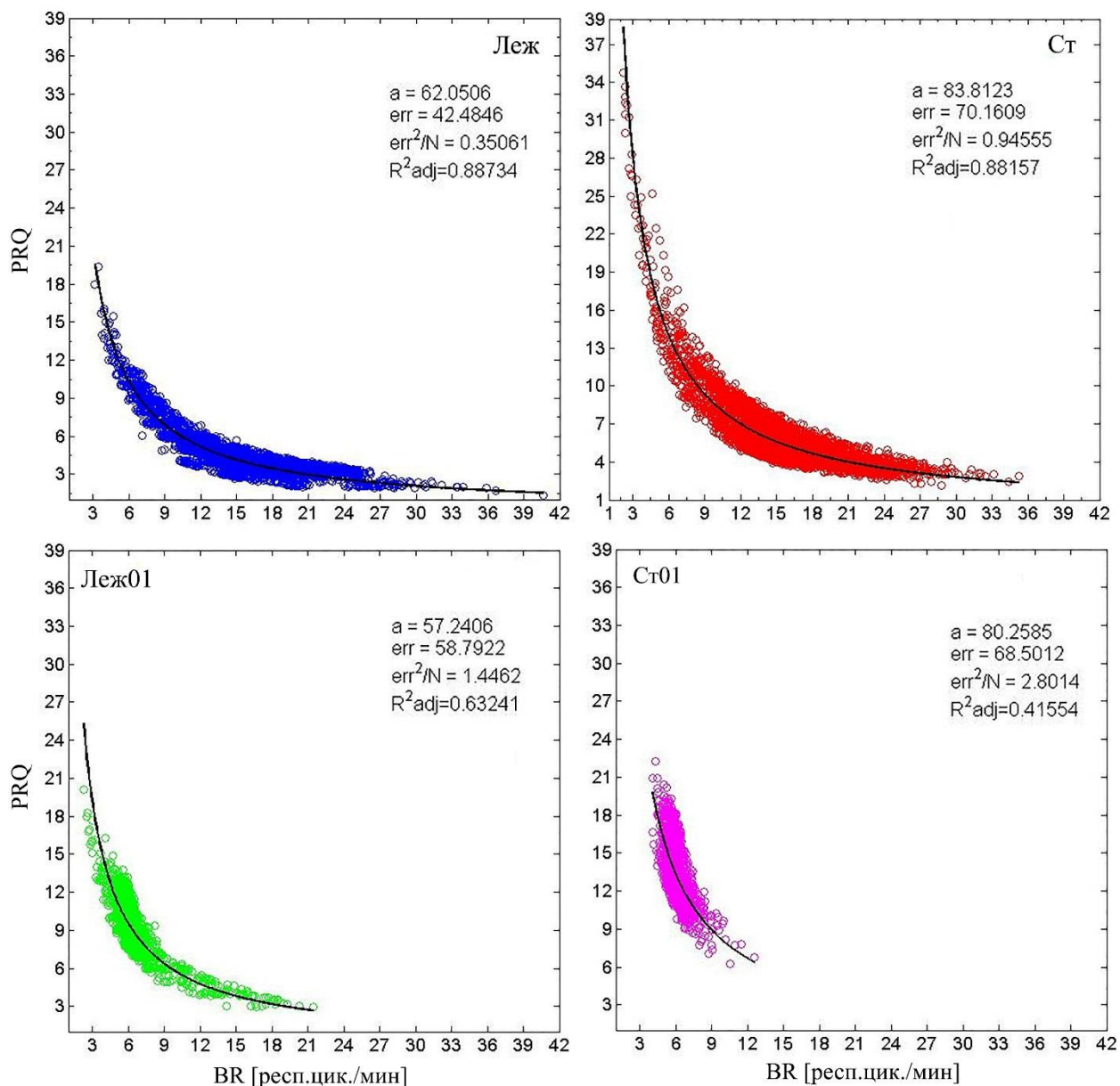
<b>Време (мин)</b>	<b>PRQ<sub>Леж</sub> (--)</b>	<b>PRQ<sub>Ст</sub> (--)</b>	<b>PRQ<sub>Леж01</sub> (--)</b>	<b>PRQ<sub>Ст01</sub> (--)</b>
1	5.26383±2.31472	5.95709±2.20978	9.63582±1.46697	11.79866±2.49239
2	5.013±2.29122	5.98738±2.18034	9.71613±1.4695	12.69322±1.97467
3	4.94698±2.09833	6.15654±2.59441	9.58971±1.40561	12.705±2.0336
4	4.78723±1.64101	6.16053±2.71091	9.68669±1.58039	13.05603±2.15277
5	4.65407±1.58092	6.21829±2.75615	9.62924±1.50201	13.18461±2.10297
6	4.97842±2.18362	6.1176±2.57549	9.58766±1.74327	13.57818±2.10853
7	4.78919±2.17825	6.19114±2.61454	9.17507±1.90426	13.49438±2.32806
8	4.72043±1.93314	6.32685±2.93612	9.42092±1.84727	13.3066±2.15415
9	4.51035±1.60624	5.96568±2.59158	9.37971±1.92135	13.57922±2.25175
10	4.40756±1.51257	5.87847±2.20089	9.35339±1.98915	13.62667±2.2694
11	4.41325±1.60696	5.74063±2.02265	9.56773±2.30129	13.4747±2.36701
12	4.34052±1.2613	5.60282±1.99261	9.46898±1.92909	13.35791±2.21631
13	4.41653±1.54333	5.82723±2.04347	9.18351±2.05129	13.40357±2.06937
14	4.11025±0.97724	5.52863±1.87425	9.1031±2.43961	13.55143±2.27799
15	4.00185±1.04793	5.59959±1.8856	9.08627±2.03071	13.40078±2.24055
16	3.96592±0.92141	5.58987±2.01121	8.97489±2.29802	13.51484±2.053
17	4.07595±0.98849	5.529331.74282	9.32683±1.88533	13.42076±2.21723
18	4.0416±0.88411	5.5067±1.74678	9.47288±1.80233	13.45431±2.49363
19	3.83594±0.95124	5.81484±2.26019	9.33528±1.77989	13.71134±2.24221
20	3.94859±0.90775	5.50322±1.82887	2.3176±0.15034	13.57815±2.227

Скраћенице: Леж - лежећи положај; Ст – стојећи положај; Леж01 - лежећи положај са успореним (0.1 Hz); Ст01 – стојећи положај са успореним (0.1 Hz) дисањем.





**Слика 38:** Хистограми PRQ сигнала за 20 испитаника у четири стања: Лаж - лежећи положај; Ст – стојећи положај; Лаж01 - лежећи положај са успореним (0.1 Hz); Ст01 – стојећи положај са успореним (0.1 Hz) дисањем.



**Слика 39:** Графички приказ хиперболичног фитовања података у четири различита стања за 20 испитаника у четири стања: Леж - лежећи положај; Ст - стајање; Леж01 - лежећи положај са успореним (0.1 Hz) дисањем; Ст01 - стајање са успореним (0.1 Hz) дисањем;  $a$  – параметар хиперболе,  $err$  – грешка фитовања,  $err^2/N$  – квадрат просечне грешке фитовања расподељен по тачки целокупног узорка;  $R^2_{adj}$  – прилагођени коефицијент процене квалитета фитовања.

## 4. Дискусија

Последњих година утицај успореног дисања на временску променљивост срчаног ритма (HRV) привукао је пажњу истраживача [23]. Повећање HRV-а препознато је као један од важних физиолошких показатеља позитивних терапеутских ефеката техника успореног дисања на кардиоваскуларни систем [21–23] и као физиолошки показатељ кардио-вагалне функције [189]. Такође, истраживање ефекта ортостазе на HRV је добро документовано [108,174,188] и рутински се користи клиничким испитивањима као осетљив тест за процену „физиолошких механизма прилагођавања“ које генерише аутономни нервни систем (тилт (подизање нагиба) главе, [189,190]). Већина студија које процењују HRV у овим физиолошким условима (лежећи и стојећи положај са спонтаним дисањем, лежећи и стојећи положај са успореним (0.1 Hz) дисањем) усредсређује се на линеарна својства HRV-а [5,191–193]. Међутим, нелинеарне мере квантификују и објашњавају чак до 80% укупне временске променљивости HRV-а [196] и одражавају физиолошке механизме вишеструке-интерагујуће кардиоваскуларне контроле, која се углавном врши преко симпато-вагалних ефектора који делују на нелинеаран начин [197]. Што се тиче респираторног сигнала, утврђена је већа временска променљивост и сложеност респираторног ритма у здравом стању, док се сложеност код болести смањује [18,198]. Истраживање у склопу ове тезе представља прву студију која је имала за циљ да анализира паралелне промене сложености RRI и респираторног ритма током индивидуалних и комбинованих промена положаја тела и режима дисања. Коначно, циљ овог приступа био је да пружи увид у кардиореспираторно спрезање у физиолошким условима карактеристичним по типичним кардио-аутономним обрасцима, идентификујући стање које може бити потенцијално најповољније за кардиореспираторну прилагодљивост.

Као што је већ поменуто, конкретне процене физиолошких мера сложености RRI сигнала извршене су у условима селективне и удружене фармаколошке блокаде симпатичког и парасимпатичког система [13,20], промене положаја тела, менталног стреса [34,192], вежбања и старења [34]. Колико нам је познато, приступом примењеним у овој тези по први пут се испитује физиолошка основа мера комплексности RRI сигнала у условима физиолошког појединачног (селективног) и **удруженог појачања симпатичке (ортостаза) и парасимпатичке (0.1 Hz дисање) активности у регулацији RRI**. Резонантни ефекат (максимизовање функционалне ефективности уз минимално улагање енергије) који настаје као резултат овог појачања може се разумети из аналогије са клатном. Као што клатно измеђује потенцијалну и кинетичку енергију између равнотежног и амплитудног положаја, тако исто се може замислити да се усклађују резонантни ефекти код срчаног ритма потекли од симпатичког (неуроваскуларног констрикцијског) и парасимпатичког (вагално-кочећег (успоравајућег)) дејства. Тако да симпатичко и парасимпатичко дејство овде може бити аналогно потенцијалној и кинетичкој енергији која код клатна настаје услед гравитационе силе, а која је и узрок осцилаторног кретања клатна<sup>47</sup>. У кинетичкој и потенцијалној енергији коју условљава

---

<sup>47</sup> Ово је такође аналогно јин-јанг принципима што смо представили у уводном делу и на слици 13. А за сугестију о наведеној аналогији клатна (кинетичке и потенцијалне енергије) и АНС захвални смо проф. Дејвиду Ловенфелсу [David Lowenfels] са МИТ-а коју нам је упутио као коментар у вези нашег истраживања (<https://www.researchgate.net/post/1Hz-breathing-and-complexity-reduction-of-cardiac-rhythm#view=5fe4afd3f3d8e44da76bb931>).

гравитација можемо увидети примарни физички узрок различитих ефекторских дејстава АНС у односу на положај тела. Конкретно, вертикална и хоризонтална раван положаја тела доводе до различитих хидростатичких услова у којима срце врши механички рад. Из механике флуида је познато да хидростатички притисак ( $P$ ) у суду зависи од висине  $h$ , према формули:  $P = \rho gh$  (где је  $\rho$  запремина течности). У лежећем положају, висинске разлике у деловима тела су мале, па је за то стање карактеристичан нижи крвни притисак. То је условљено чињеницом да је срцу потребна мања снага пумпања крви да би крв доспела до периферних делова тела (= већа кинетичка, мања потенцијална енергија). Тако да је у лежећем положају мања активност симпатичког дела АНС, а израженије дејство парасимпатичког дела АНС. У стојећем положају, висинске разлике су значајно веће, па је потребан и већи артеријски крвни притисак, што се постиже интензивнијим дејством симпатичког дела АНС. Већи крвни притисак је нарочито неопходан да би срце могло остварити довољно јак потисак ради враћања крви из периферних делова тела. То се постиже и уз симпатичку неуроваскуларну констрикцију. Дакле, у питању је прилагођавање на утицај гравитационе силе у различитим хидростатичким условима. Укратко, гравитација и крвни притисак су фундаменталне одреднице регулационе динамике АНС, што потврђују и физиолошка истраживања у условима микрогравитације. Након краћег боравка у микрогравитацији (у свемиру) долази до поремећаја регулације крвног притиска (тзв. ортостатске хипотензије).

Промене положаја тела и успорено (0.1 Hz) дисање, такође су значајно повезане са обрасцем дисања [15–17], појединачно и заједнички дају увид у допринос а) периферних фактора промењене респираторне механике (хоризонтална наспрам вертикалне равни, [15]) током ортостатског изазова, и б) утицај централне, споре контроле дисања са темпом од 0.1 Hz на обрасце сложености респираторног сигнала [16,18,196]. Коначно, паралелна процена кардиореспираторних параметара и кардиореспираторног спрезања помоћу RRI-Resp кохеренције, унакрсне DFA и унакрсне MSE даје увид у кардиореспираторне интегративне механизме у овим условима.

Да бисмо потврдили поновљивост аутономних образаца карактеристичних за Леж, Ст, Леж01 и Ст01 израчунали смо линеарне параметре: апсолутне вредности и промене средње вредности и стандардну девијацију RRI. Апсолутне вредности и њихове промене биле су у складу са литературом [110,194], где је Леж карактерисала блага парасимпатичка преминација [4], уз симпатичку доминацију (Табела 1, смањење средњих вредности RRI и  $sd$  у односу на Леж, Табела 2, [199]), Леж01 са максимализованом парасимпатичком доминацијом (Табела 1, повећање  $sd$  у односу на Леж, [187]) и Ст01 са комбинацијом вишег симпатичког тона у регулацији средње вредности RRI (смањење  $mRRI$  у односу на Леж01, табела 1) са (најизвесније) парасимпатички посредованом регулацијом временске променљивости, упоредивом са вредностима Леж (Табела 1, Леж01, Табела 2,  $p = 0,831$ ).

#### **4. 1. $\alpha_{IRRI}$**

Промена положаја тела (Табела 1., Леж-Ст, симпатичка доминација са повлачењем парасимпатикуса) доводи до промене параметра  $\alpha_{IRRI}$  од вредности карактеристичне за присуство корелација дугог домета (Леж,  $0,5 < \alpha_{IRRI} < 1$ , [25]) према брауновом шуму (Леж,  $\alpha_{IRRI} \rightarrow 1.5$ , [25]). Промена режима дисања (Табела 1., Леж-Леж01, парасимпатичка

доминација) утиче на  $\alpha_{1RRI}$  тако што од вредности карактеристичне за корелације дугог домета (Леж,  $0,5 < \alpha_{1RRI} < 1$ , [25]) доводи до вредности које су типичне за  $1/f$  шум (Леж01,  $\alpha_{1RRI} \rightarrow 1$ , [25]). Комбинован утицај промене положаја тела и режима дисања (Табела 1., Леж-Ст01,  $\alpha_{1RRI} \rightarrow 1.5$ , [25]) даље повећавају  $\alpha_{1RRI}$  ка Брауновом шуму. У односу на Леж01 ова промена је била још већа, преводећи и квалитет корелација од  $1/f$  шума (Табела 1, Леж01,  $\alpha_{1RRI} \rightarrow 1$ , [25]) ка брауновском шуму (Ст01,  $\alpha_{1RRI} \rightarrow 1.5$ , [25]). Општи закључак је да симпатиговагална нелинеарна интеракција може зависити од обрасца њихове активације, имајући различита скалирајућа својства када се појединачно активира (тј. симпатичка активација у стајању,  $\alpha_{1RRI} \rightarrow 1.5$ , Браунов шум, наспрам парасимпатичке активације у Леж01,  $\alpha_{1RRI} < 1$ ,  $1/f$  шум, Табела 2,  $p < 0.05$ , односно  $p < 0.05$ ) у односу на стање њихове заједничке активације у Ст01, у коме долази до здружене нелинеарне RRI модулације, у смислу брауновог шума (Табела 2.,  $p < 0.001$ ).

#### 4. 2. $\alpha_{2 RRI}$

Промена положаја тела (Табела 1., Леж-Ст, симпатичка доминација са повлачењем парасимпатикуса) умањује  $\alpha_{2 RRI}$  од обрасца дугорочних корелација (Леж,  $0,5 < \alpha_{2 RRI} < 1$ , [25]) ка насумичности (хаосу) ( $\alpha_{2 RRI} \rightarrow 0,5$ , [25]). Ова промена није била значајна (Табела 2,  $p > 0,05$ ). Промена режима дисања (Табела 1, Леж-Леж01, доминација парасимпатикуса), значајно мења вредност  $\alpha_{2 RRI}$  ка образцима типичним за случајне процесе (Табела 2). Промена положаја тела у комбинацији са променом режима дисања (Табела 1, Ст-Ст01) значајно смањују вредност  $\alpha_{2 RRI}$  ка насумичности (Табела 1,  $\alpha_{2 RRI} \rightarrow 0,5$ , [25]; Табела 2.  $p < 0,05$ ) и у односу на стајање и у односу на Леж01 (Табела 1,  $\alpha_{2 RR} \rightarrow 0,5$ , Леж01-Ст01, Табела 2,  $p < 0,05$ ). Општи закључак је да симпатичка и парасимпатичка дејства у стању комбиноване ортостазе и успореног дисања (Ст01) синергијски доприносе повећању насумичности у  $\alpha_{2 RR}$ , са већим доприносом парасимпатикуса у односу на симпатикус (Табела 1, Леж-Леж01:  $p < 0,01$  ; Ст-Ст01:  $p < 0,001$ , у вези са парасимпатичком променом, и Леж-Ст:  $p > 0,05$ ; Леж01-Ст01:  $p > 0,05$ , у вези са симпатичком променом).

#### 4.3. $\Delta\alpha_{1 RRI}$

Промена  $\alpha_{1 RRI}$  је увек била позитивна у свим променама обрасца положаја тела и дисања са максималном променом у стању Леж-Ст (Табела 1, доминација симпатикуса са повлачењем парасимпатикуса) и минималне промене између Ст-Ст01, што указује на потенцијални здружени ефекат симпатичке активације и повлачења парасимпатикуса на  $\Delta\alpha_{1 RRI}$  у ортостазу и на потенцијално антагонистичко дејство заједничке парасимпатичке и симпатичке активације на  $\Delta\alpha_{1 RRI}$  у стању Ст01 (Табела 3).

#### 4. 4. $\Delta\alpha_{2 RRI}$

Промена  $\Delta\alpha_{2 RRI}$  је увек била негативна, минимална (у апсолутним вредностима) између Леж-Ст (доминација симпатикуса са повлачењем парасимпатикуса) и максимална између Леж01-Ст01 (Табела 3), што указује на потенцијални здружени ефекат на  $\Delta\alpha_{2 RRI}$  заједничке парасимпатичке и симпатичке активације у стању Ст01.

Ови резултати  $\Delta\alpha_{1 RRI}$  и  $\Delta\alpha_{2 RRI}$  (табела 3) имплицирају да су  $\alpha_{1 RRI}$  и  $\alpha_{2 RRI}$  међусобно регулисани и међусобно зависни. Овај феномен Пенг и сар., [25], су први приметили 1995.

г. као различит однос  $\alpha_{1RRI}$  и  $\alpha_{2RRI}$  код нормалних испитаника наспрам пацијената са конгестивном срчаном инсуфицијенцијом. Овај однос је у литератури квантификован као количник  $\alpha_1/\alpha_2$  у физиолошким околностима (жене, промена положаја тела, [25]), али без успеха у карактерисању (прављењу разлике) промена сложености у зависности од положаја тела. Имајући то у виду, проценили смо да су угаоне величине осетљивије на појединачне и комбиноване промене угаоних помераја у поређењу са променом индекса  $\alpha_1/\alpha_2$ .

#### 4.5 $\theta_{RRI}$

Ради квантификовања уочене међузависности између  $\alpha_1$  и  $\alpha_2$ , предлажемо међуфрактални угао  $\theta_{RRI}$  између линија линеарне регресије  $\alpha_{1RRI}$  и  $\alpha_{2RRI}$ , са теменом у тачки њиховог укрштања (слика 23, слика 35, слика 36). Угао  $\theta_{RRI}$  има своју минималну вредност у лежећем положају (Табела 1, повлачење симпатикуса са благом доминацијом парасимпатичког дејства).  $\theta_{RRI}$  се значајно повећао како услед промене положаја тела (табела 1, Леж-Ст), тако и режима дисања (Леж-Леж01), уз максималан пораст у комбинованом стању (Леж01-Ст01). Логично је закључити да појединачно и заједничко физиолошко појачање симпатикуса и парасимпатикуса доприноси повећању међуфракталног угла  $\theta_{RRI}$ . PDE анализом (Додатак 8.4) детаљно смо истражили појединачно понашање  $\alpha_{1RRI}$ ,  $\alpha_{2RRI}$  и  $\theta_{RRI}$  у четири физиолошка стања. Слика 44А у прилогу 8.4 подржава став да је лежеће стање карактерисала мултимодалност режима генерисања  $\alpha_{1RRI}$  (три режима, од којих је доминантан био режим са средњом приближно вредношћу око  $39^\circ$  и највећом укупном стандардном девијацијом). Промена положаја померала је  $\alpha_{1RRI}$  ка једно-модалности (средње вредности приближно  $53^\circ$  и смањене укупне стандардне девијације). Вољно контролисано успорено дисање индуковало је благу хомогенизацију  $\alpha_{1RRI}$  режима у односу на промењени положај тела (прелаз са тримодалности на бимодалност и доминантним режимом са средњом вредношћу приближно  $47^\circ$  и мало умањеном стандардном девијацијом). Најизразитији режим једно-модалности  $\alpha_{1RRI}$  био је у случају заједничке ортостазе са спорим дисањем (средња вредност  $54^\circ$ , најнижа вредност стандардне девијације доминантног режима). Угао  $\alpha_{2RRI}$  је показао мање карактеристичне промене, мада се бимодалност може уочити и у ортостазу и успореном дисању (слика 45Б, додатак 4), а доминантни режим у стању Ст01. Велика стандардна девијација  $\theta_{RRI}$  била је карактеристика сва четири стања. Међуфрактални угао  $\theta_{RRI}$  одражавао је PDE образац и промене сличне  $\alpha_{1RRI}$  (тримодалност у Леж и помак ка унимодалности у Ст, Леж01 и Ст01) са најизразитијом једно-модалношћу у условима Ст и Ст01. Ови резултати су у складу са резултатима Кастиљонија и сар [34], да је основни физиолошки, здрав режим (супин) окарактерисан спектром коефицијената  $\alpha_{1RRI}$  и  $\alpha_{2RRI}$ , нелинеарних променљивих аналогних угловима  $\alpha_{1RRI}$  и  $\alpha_{2RRI}$ , како је описано у нашој анализи. Колико нам је познато, ово је први пут да PDE описује спектре  $\alpha_{1RRI}$  и  $\alpha_{2RRI}$  и да је промена узорка PDE уочена у четири физиолошка стања (Леж, Ст, Леж01, Ст01).

Заједничка својства у DFA могу дати бољи увид у фрактално понашање (обрасце скалирања) у нормалним у односу на патолошка здравствена стања. Наша анализа је такође показала да је међуфрактални угао  $\theta$  осетљивији на промене физиолошких услова од  $\alpha_1$  и  $\alpha_2$  одвојено [142]. Стога смо назначили да би за неке примене,  $\theta$  могао заменити два параметра,  $\alpha_1$  и  $\alpha_2$ . Међуфрактални угао би се могао сматрати нелинеарном

аналогичјом и допуном мере концепта симпатовагалног баланса. Ова претпоставка следи из потврда да експоненти фракталног скалирања  $\alpha_1$  и  $\alpha_2$  одражавају споре (симпатички) и брзе (вагално) индуковане осцилације [62]. Францис и сар. [33] су теоретски и са експерименталним подацима предложили чак и конкретан однос између спектралних параметара и  $\alpha_1$  и  $\alpha_2$ :

$$\alpha_1 \approx 2 \frac{LF}{HF + LF} \quad (38)$$

$$\alpha_2 \approx 2 \frac{VLF}{LF + VLF} \quad (39)$$

Ако ове изразе уврстимо у формулу за међу-фрактални угао добиће се следеће извођење:

$$\tan \theta = \frac{\alpha_1 - \alpha_2}{1 + \alpha_1 \cdot \alpha_2}$$

$$\tan \theta = \frac{2 \frac{LF}{HF + LF} - 2 \frac{VLF}{LF + VLF}}{1 + 2 \frac{LF}{HF + LF} \cdot 2 \frac{VLF}{LF + VLF}} \quad (40)$$

$$\tan \theta = \frac{2 \left( \frac{LF}{HF + LF} - \frac{VLF}{LF + VLF} \right)}{1 + 4 \left( \frac{LF \cdot VLF}{(HF + LF) \cdot (LF + VLF)} \right)} \quad (41)$$

Након сређивања добија се следећи израз:

$$\theta = \arctan \left( \frac{2 \left( LF - VLF \frac{HF}{LF} \right)}{LF + HF + VLF \left( \frac{HF}{LF} + 5 \right)} \right) \quad (42)$$

Повезаност фракталних и спектралних мера у RRI сигналу логична је последица чињенице да АНС истовремено производи и линеарне и нелинеарне обрасце; обично их посматрамо одвојено, али фракталност и линеарне временске флукуације коегзистирају заједно. Будућа истраживања треба да покажу да ли је могуће у везу ових мера укључити мере мултискалирајуће ентропије које такође коегзистирају у RRI варијабилности и другим биолошким осцилацијама. Општији и елегантнији изрази требали би објединити све ове мере. Ако би се могао извести један израз који би објединио ових неколико параметара, њено физиолошко и физичко тумачење засигурно би захтевало нову врсту

биофизике. Неке елегантне пропорције и односи између већ познатих мера вероватно управљају обрасцима регулације АНС-а, јер су у њу уграђени општи закони физике у виду мултифакторских услова.<sup>48</sup>

$MSE_{RR11-4}$  и  $MSE_{RR15-10}$  такође су показали супротне промене у стању Ст01, што сугерише да је ортостаза са успореним (0.1 Hz) дисањем била детерминишућ фактор ове врсте промена. Образац заједничке промене  $MSE_{RR11-4}$  и  $MSE_{RR15-10}$  био је супротан обрасцу заједничке промене  $\alpha_{1RR1}$  и  $\alpha_{2RR1}$  (смањење  $MSE_{RR11-4}$  и повећање  $MSE_{RR15-10}$ ), указујући да ови нелинеарни параметри не одражавају исте, већ потенцијално комплементарне информације о сложеној временској променљивости [35,174]. Промена положаја тела је преокренула смер промене  $MSE_{RR15-10}$  изазване спорим дисањем (смањење за Леж-Леж01 и пораст за Леж-Ст01, ниво значајности  $p = 0,063$ ), што је указивало на хипотезу да би положај тела могао бити пресудни фактор за правац промене  $MSE_{RR15-10}$ . Колико нам је познато, ово су први резултати о појединачном и заједничком ефекту положаја тела и режима дисања на  $MSE_{RR11-4}$  и  $MSE_{RR15-10}$ .

Што се тиче респираторног сигнала, положај тела није утицао на линеарне параметре обрасца дисања ( $mResp$  и  $sdResp$ ), док је њихова промена била очигледна и очекивана променом режима дисања. Исти образац, у вези са три статистичка случаја, примећен је за средње вредности свих нелинеарних параметара ( $\alpha_{1Resp}$ ,  $\alpha_{2Resp}$ ,  $\theta_{Resp}$ ,  $\alpha_{A1Resp}$ ,  $\alpha_{A2Resp}$ ,  $MSE_{Resp1-4}$ ,  $MSE_{Resp5-10}$ ; Табела 2), што указује на то да промена положаја тела сама по себи не може изазвати велике промене средњих вредности нелинеарних респираторних параметара. Овај увид поткрепљује теорију да механичке промене (од хоризонталне ка вертикалној равни) и кардиоциркулаторни обрасци специфични за стање положаја тела (Леж-Ст, Табела 2) не утичу робусно на образац дисања у нелинеарном домену. Споро дисање у оба статистичка случаја изазвало је значајно повећање  $\theta_{Resp}$ . У случају Леж-Леж01 ово повећање је резултат само услед значајног повећања  $\alpha_{1Resp}$ , док је у Леж-Ст01 промена  $\theta_{Resp}$  добијена здруженом, супротном променом  $\alpha_{1Resp}$  (тј.  $\alpha_{A1Resp}$ ) и  $\alpha_{2Resp}$  (тј.  $\alpha_{A2Resp}$ ) (Табела 2). Овај резултат указује на то да на краткорочне ( $\alpha_{A1Resp}$ ) и дугорочне ( $\alpha_{A2Resp}$ ) респираторне сложености успорено (0.1 Hz) утиче у супротном смеру у спрези са променом положаја тела, чинећи промену  $\theta_{Resp}$  више изражено само у односу на промену  $\theta_{Resp}$  ортостазом (Леж-Ст; Табела 2). Овај однос између  $\alpha_{1Resp}$  и  $\alpha_{2Resp}$  ( $\theta_{Resp}$ ) могао би хипотетички представљати резултат истовремених [confluent] резонантних кортикалних утицаја моторног система за одржавање положаја тела и дејства успореног (0.1 Hz) дисања на аутономну респираторну мрежу можданог стабла, што се може сматрати информационом интегратором респираторног система [200].

PDE  $\alpha_{A1Resp}$  (Додатак 8.4, слика 44А) открива две различите бимодалне расподеле које су променом положаја тела промениле образац доминације режима (од једно-доминантног обрасца у Леж до једнако заступљеног бимодалног режима у Ст). Дво-модалност је значајно промењена спорим (0.1 Hz) дисањем у смислу померања доминантног режима са просеком од приближно 11° на режим са доминантним режимом

---

<sup>48</sup> Аналогно законима физике, поред принципа пропорционалности и других математичких односа, изрази обједињавања за регулацију АНС-а, вероватно би могли да садрже и неке универзалне физиолошке константе. Као што је познато, универзалне физичке константе нису пуки корекциони фактори закона природе. Имају врло прецизне вредности и фундаменталан значај за физичко постојање. Они су у основи хомеостазе и хомеодинамике универзума.



на просечно око  $45^\circ$ . Доминација једно-модалног обрасца још више је изражена у здруженом успореном дисању и стојећем положају (средња вредност угла  $\alpha_{A1Resp} \approx 48^\circ$ ). Угао  $\alpha_{A2Resp}$  PDE (Додатак 8.4, слика 45Б) био је мање осетљив на промену положаја тела (мултимодални образац режима са ниском дефиницијом режима и великом вредношћу стандардне девијације). Успорено (0.1 Hz) дисање у лежећем стању (Леж01) дефинисало је два режима  $\alpha_{A2Resp}$ , са доминантним режимом око средње вредности од  $28^\circ$  и нижом стандардном девијацијом само у односу на лежеће стање. Стајање здружено са успореним дисањем манифестовало је јасно прегруписавање два режима у један око вредности угла од  $22^\circ$ , с нижом укупном стандардном девијацијом. Ови подаци откривају да се суптилне, фине промене у обрасцу дисања у нелинеарном домену дешавају и током промене положаја тела, али изгледа да положај тела игра улогу секундарног, појачавајућег фактора утицаја успореног дисања на сложеност сигнала дисања. PDE анализа интер-фракталног угла  $\theta_{Resp}$  (Додатак 8.4, слика 44Ц) указује на пораст мултимодалности  $\theta_{Resp}$  од претежно бимодалног, са доминантним врхом на  $-19^\circ$  (Леж), до потенцијално 5-модалног режима у ортостази (Ст). Споро (0.1 Hz) дисање увело је померање доминантног обрасца према режиму  $\theta_{Resp}$  са средном вредношћу угла од приближно  $18^\circ$  (Леж у односу на Леж01). Стајање са спорим дисањем изазвало је драматично прегруписавање вредности  $\theta_{Resp}$  у један доминантни режим са средњом вредношћу угла од  $26^\circ$  и малом вредношћу стандардне девијације. Општи закључак је да самостално промена положаја повећава број модалитета сва три угла, параметра респираторне сложености, док самостално режим успореног дисања ограничава овај број. Максимални, испостављени синергијски редуктивни ефекат на мултимодалности углова код респираторног сигнала регистрован је у комбинованом стању (Ст01). То је било у складу са чињеницом да су за захтевне потребе положаја тела неопходни прилагодљивији респираторни образци, такође у нелинеарном домену, док кортикални утицаји успореног дисања намећу умањујућ ефекат на хаотична својства респираторне неуронске мреже можданог стабла и диктирају мономодални образац њиховог нелинеарног начина рада. Стање Ст01 могло би представљати квалитативно специфично стање, типично за понашање нелинеарних система [14]. Мултимодалност углова код респирације, специфична само за ортостазу, у функцији респираторне прилагодљивости разноврсносним очекиваним изазовима у окружењу (тј. понашању), уз једно и само једно наметнуто понашање (успорено 0.1 Hz) дисање) може постати квалитативно измењени појачивач 0.1 Hz утицаја дисања на мономодални образац углова код респирације.

$MSE_{Resp1-4}$  and  $MSE_{Resp5-10}$  су били мање осетљиви параметри на промену фреквенције дисања, али су заједнички модификовани при промени Леж-Леж01.

Такође у случају сложености респираторног сигнала, у стајању са 0.1 Hz дисањем, реципрочно су регулисана и фрактална ( $\alpha_{1Resp}$  vs.  $\alpha_{2Resp}$ ) и ентропијска својства ( $MSE_{Resp1-4}$  vs.  $MSE_{Resp5-10}$ ). Анализа обрасца зависног од скале открила је да су у овом стању паралелно регулисани и краткорочни ( $\alpha_{1Resp}$  vs.  $MSE_{Resp1-4}$ ) и дугачки скали ( $\alpha_{2Resp}$  vs.  $MSE_{Resp5-10}$ ) (Табела 2). Супротни фрактални образци били су очигледни и за стање Леж01 ( $\alpha_{1RRI}$  пораст,  $\alpha_{2RRI}$  смањење,  $p < 0,05$ ;  $\alpha_{1Resp}$  пораст,  $\alpha_{2Resp}$  смањење, статистички незначајно), док ово стање није карактерисала супротна промена одговарајућег MSE скалирајућег обрасца. То је био случај и са одговарајућим RRI параметрима.

Ови резултати говоре у прилог томе да:

а. резултат узајамног обрасца зависног од скале ( $\alpha_1$  vs.  $MSE_{1-4}$ ) ( $\alpha_2$  vs.  $MSE_{5-10}$ ) и RRI и респираторног сигнала у Леж01 није последица бајаса прорачуна;

- б. механизми одговорни за промене својстава самосличности и ирегуларности RRI и респираторног сигнала независно се регулишу у стању Леж01;
- ц. исти механизми RRI и респираторне сложености заједнички су и узајамно регулисани у стању Ст01.

Кардиореспираторна регулација интегрисана је кроз осу продужена мождина-хипоталамус до лимбичних субкортикалних и кортикалних структура [200,201,205]. Свесна контрола дисања, са својом специфичном вољном компонентом јесте хијерархијски организован динамички систем подложен утицају положаја тела [95,103,202] са кардиоваскуларном регулацијом зависном од положаја тела (најбоље илустровано кардиоваскуларним последицама апнеја у сну, [203]). Ови фундаментални закључци изведени су из анализе линеарних параметара кардиореспираторне регулације.

Обрасци специфични за регулацију сложености и RRI и дисања подржавају становиште да су, такође, механизми сложености RRI и дисања:

- а. хијерархијски регулисани кардиореспираторном контролом (лабаво координисана (‘двострука контрола’, [201]) у појединачним задацима понашања Ст и Леж01, и трансформисани у добро дефинисани и координисани кардиореспираторни одговор („јединствена контрола“ [201]) у стању здружене ортостазе са успореним 0.1 Hz дисањем);
- б. да се хијерархијско регрутовање механизма регулације сложености највероватније одвија у смислу ‘одоздо према горе’ у односу на пораст сложености понашања (тј. од медуларног нивоа ка вишим диенцефало-теленцефалним структурама). Најсложеније понашање у нашем експерименталном дизајну, Ст01, одликовало се удруженим реципрочним кардиореспираторним одговором специфичног обрасца и зависног од скале. Што се тиче кардиореспираторног спрезања, наши подаци први пут указују да су ови, линеарни и нелинеарни механизми међусобно независно и различито ангажовани у зависности од стања понашања, при чему се испоставља да је линеарно спрезање ( $PRQ$ ,  $CoH_{RRI-Resp}$ ) осетљиво на промену положаја тела, док се нелинеарно спрезање ( $\rho_1$ ,  $X_{MSE1-4}$  и  $X_{MSE5-10}$ ) заједнички и најдинамичније мења у стању стајања са успореним (0.1 Hz) дисањем.

Резултати везани за PRQ анализу указују на то да кардиореспираторно спрезање има одређени динамички ток који је завистан од специфичних физиолошких стања као што су положај тела и режим дисања. На хистограмима слике 38 приметна је квантизација с целобројним вредностима. Такву квантизацију PRQ вредности спомињу Мозер и сар. у истраживању из 1995. г. [139] и Шолкман и Волф у истраживању из 2019. г. [137]. Наиме, на њиховим хистограмима PRQ указано је на изражено нагомилавања целобројних вредности. Дакле, и код наших дијаграма запажамо истоветна нагомилавања, нарочито у мировању (Леж). Очигледно је да се јавља тенденција (тежња) ка целобројној вредности 4. У осталим стањима (Ст, Леж01, Ст01), применто је исто, само са помаком ка вишим вредностима. Кључно је да се и у тим стањима јавља квантизација. Такође, може се запазити да различита стања дају специфичне облике расподеле вредности на хистограмима. И то је на трагу наставка истраживања Шокељмана и сар. у коме је нагласак био на анализи облика хистограма [138]. Оно што је значајно је да смо у нашим истраживањима ове обрасце синхронизације добили осим за мировање и за стања у којима се јавља утицај промене положаја тела и успореног дисања. Међутим, међусобно поређење облика сва четири дијаграма (стања) је отежано због различитих (мањих)

скупова вредности у стањима са успореним дисањем, те је у одређеној мери облик расподеле условљен тиме (тј. техничким експерименталним фактором), а с друге стране таква анализа излази изван оквира испитивања хипотеза задатих као циљ истраживања тезе. С тим у вези, квантизација јесте значајан резултат, јер одражава прилагођавајуће дејство АНС ка усаглашавању срчаног ритма и дисања. Тај ефекат нарочито се може приметити и на сумарном дијаграму динамике PRQ на слици 37 и увидом у табелу 4 у којој се налазе минутне средње вредности PRQ. Дакле, хистограме треба анализирати заједно са сумарним дијаграмима динамике PRQ и табелом са минутним средњим вредностима PRQ. Тиме се добија значајно указивање. Наиме, након отприлике 14 минута у мировању јавља се врло изражено концентрисање вредности PRQ око броја 4. Значи, постоји ефекат дужег боравка у лежећем положају. Овако нешто Шолкман и Вулф спомињу да се дешава у спавању - смањење варијабилности PRQ и фиксација за број 4 [137]. Овај резултат се може окарактерисати као синхронизација између срчаног ритма и дисања, као ефекат активирања физиолошких механизма обнављања организма приликом одмарања (продуженог боравка у лежећем положају). Такво нешто би требало да буде специфично и за лежање са успореним дисањем. Али нам није познат који би то референтна вредност требала да буде за ово стање, аналогно вредности 4 у лежању са спонтаним дисањем. Очигледно је да и успорено дисање доводи до одређене квантизације и тежње ка одређеној вредности, што се може приписати резонантном ефекту успореног дисања и што представља додатну потврду четврте хипотезе. Очигледно је да у стању Ст01 долази до изразитог повећања PRQ, па би се ту могло говорити о удруженом резонантном ефекту успореног дисања (вагусног појачања) и стајања (симпатичког појачања). Зарад потпуније потврде ових указивања потребна су додатна истраживања са већим узорцима. Осим тога, у свом раду Шокелман и Вулф [137] навели су да PRQ у односу на BR испољава нелинеарну зависност, без залажења у карактерисање о ком типу нелинеарности се ради. Из графичког приказа нелинеарности PRQ у односу на BR у раду Шокелман и Вулф-а [137] (слика 26 у овој тези, стр. 57), на основу визуелне процене, може се претпоставити да се на симулираним подацима јавља хиперболични тип нелинеарности. Ову претпоставку смо потврдили путем математичког моделирања и анализе [204]. Из наше студије може се уочити да диктирано (успорено) дисање доводи до већег одступања PRQ вредности од хиперболичке законитости. Заправо, у технички идеално изведеном дисању фреквенцом 0.1 Hz не би се уопште ни добијале хиперболичке зависности PRQ-BR, већ „вертикални стубићи“. У нашем реалном експерименту, расејање вредности у односу на те „вертикалне стубиће“ (на десно) настаје због немогућности да се испитаници иделано придржавају диктираног ритма од 0.1 Hz. Тако да се на PRQ-BR дијаграмима са успореним дисањем (Леж01 и Ст01) испољавају прелазне форме између хипербола и „вертикалних стубића“. У томе се крије објашњење слабијих резултата фитовања за та стања (Леж01 и Ст01). Без обзира на то, основна сврха хиперболичког фитовања је да се потврди модел  $PRQ=HR/BR$ .

Унакрсни DFA параметри  $\rho_1$  и  $\rho_2$  региструју антикрос корелацију, или фазни помак RRI и респираторног сигнала за  $180^\circ$  у сва четири физиолошка стања, уз изузетак  $\rho_2$  у Ст01 (Табела 1). Промена зависна од положаја тела статистички је потврђена само за  $\rho_1$  (табела 2). У лежећем положају, основном референтном стању, регистровали смо максимални негативни фазни помак RRI и респираторног сигнала и на кратким и на дугим скалама. Минимални негативни фазни помак RRI и респираторног сигнала на кратким скалама ( $\rho_1$ ) био је у Леж01 (Табела 1 и Табела 2,  $p = 0,003$ ). Овај феномен је

највероватније последица повећане синхроности RRI-Resp на кратким скалама, због потенцијално максималних вредности PCA у овом стању.

Унакрсни MSE параметри  $X_{MSE1-4}$  и  $X_{MSE5-10}$  испољавају позитивну унакрсну корелацију у сва четири физиолошка стања. Максималан степен позитивне MSE унакрсне корелације и за кратке и за дуге скале откривен је у Леж, основном референтном стању. Параметри  $X_{MSE1-4}$  и  $X_{MSE5-10}$  нису били осетљиви на индивидуални положај тела и промену режима дисања, али су се заједнички и супротно променили у стању комбиноване ортостазе са спорим дисањем (смањење и повећање, следствено, Табела 2). У том стању  $\rho_1$  манифестује пораст граничне значајности ( $p = 0,072$ ). Општи закључци могу бити да а)  $\rho_1$ ,  $\rho_2$ ,  $X_{MSE1-4}$  и  $X_{MSE5-10}$  не зависе од промене положаја тела; б) режими унакрсног DFA и унакрсног MSE спрезања су највероватније независно регулисани, што указује на различите обрасце промена у односу на физиолошко стање (Леж01: пораст  $\rho_1$ ,  $X_{MSE1-4}$ ,  $X_{MSE5-10}$  није значајно; Ст01: повећање  $\rho_1$  и  $X_{MSE1-4}$  and  $X_{MSE5-10}$  смањују и повећавају, следствено). Резултати говоре о  $\rho_1$  позитивној корелацији са порастом вагусне модулације срца, док су  $X_{MSE1-4}$  и  $X_{MSE5-10}$  могли корелирати са синергијском контролом успореног дисања и положаја тела.

Иако су у питању граничне значајности ( $p\rho_1 = 0,072$ ,  $pX_{MSE5-10} = 0,051$ ) и чврстој статистичкој потврди за  $X_{MSE1-4}$  ( $p < 0,0001$ ), општа слика стања зависних од промена кардиореспираторне сложености идентификује стајање са успореним (0.1 Hz) дисањем као најсложеније али и као најбоље дефинисано стање. Што се тиче кардиореспираторног спрезања, стање Ст01 је карактерисано смањењем краткорочне неправилне спреге ( $X_{MSE1-4}$ ) и повећањем краткотрајне спреге самосличности ( $\rho_1$ ). Овај супротни образац краткотрајног кардиопулмоналног спајања за  $X_{MSE1-4}$  и  $\rho_1$  статистички је потврђен само за стање здруженог стајања са успореним дисањем, што сугерише да само удружено појачање симпатовагалне модулације на RRI ортостазом и вољном 0.1 Hz дисајном активношћу са може резултирати специфичним образцем кардиореспираторног спрезања на кратким скалама. То се не може приписати само вагусној модулацији (традиционална интерпретација RRI временске променљивости кратког опсега), већ деловању хијерархијски виших структура на симпато-вагални образац који потенцира спрезање на кратким скалама само-сличности и смањује краткорочно спрезање у неправилности [62]. Образац краткотрајног кардиореспираторног спрезања специфичан за Ст01 могао би бити повратна информација од посебног значаја за кардиореспираторну мрежу вишег реда (locus coeruleus, централно језгро амигдале, паравентрикуларно језгро хипоталамуса, [103]), дорзомедијални хипоталамус и средњи мозак, периакведуктална сива маса [205]. Ове структуре су од суштинског значаја за организацију кардиореспираторног одговора на претеће спољашње стимулусе из окружења, тј. за кардиореспираторну прилагодљивост у односу на изазове [205]. Дуготрајне стресне претње неизбежно изазивају патолошке пластичне промене пре свега на функционалном нивоу интегративних нервних мрежа [205,206], а ове промене се у почетку примећују на краткотрајним RRI регулаторним процесима по типу негативне повратне спреге (нпр. оштећење функција барорефлекса, [206,207]). Промена кардиореспираторног спрезања зависно од скале у различитим условима понашања, према нашим најбољим сазнањима, претходно није испитивана. Ипак, наши резултати нуде солидну основу за хипотезу да би, заједно са спороталасним спавањем [208], стање комбинованог стајања са 0.1 Hz дисањем могло бити маневар

функционалног опоравка од патолошке кардиореспираторне пластичности на кратким скалама.

Присуство и улога компоненте дугог домета у овом обрасцу кардиореспираторне спреге могли би бити праћени статистички дискретним порастима  $MSE_{RR15-10}$ ,  $MSE_{Resp5-10}$  и на крају њиховим повећаним спрезањем ( $X_{MSE5-10}$ ,  $p=0.051$ ). Ови резултати захтевају додатна истраживања.

Коначно, нелинеарни параметри кардиореспираторног спрезања имали су различите обрасце промене зависне од стања у односу на линеарне параметре ( $CoH_{RR1-Resp}$ ), што сугерише да је кардиопулмонална интеракција зависна од положаја тела и да је динамички контролисана на више нивоа.

Кардиореспираторно спрезање има каузалну природу која је одређена (детерминисана) *двосмерном* интеракцијом између срчаних и респираторних осцилација [22,53,209]. Поред неуро-хуморалних, постоје и физичке околности као део индиректне кардиореспираторне спреге [53]. Иако врше мали утицај [49,53], не би требале бити потпуно занемарене. Имајући ово на уму, мултифакторска физичка и неуро-хуморална интеракција доприносе међуодносима срца и плућа, зависним од положаја тела и режима дисања, тако да се кардиореспираторно спрезање може сагледати као јединствени биофизички модел динамички спрегнутих осцилатора [22].

## 5. Закључак

Главни закључци у вези сложености сигнала RRI и дисања, процењене кроз параметре фракталности  $\alpha_{1RRI}$  и  $\alpha_{2RRI}$  тиче се тога да су ова два параметра заједнички регулисана и међусобно зависна у четири физиолошка стања: лежање са спонтаним дисањем, стајање са спонтаним дисањем, лежање са успореним (0.1 Hz) дисањем, стајање са успореним (0.1 Hz) дисањем (Леж, Ст, Леж01, Ст01). То је у складу са постојећом литературом [25]. Поред тога, однос  $\alpha_{1RRI}$  и  $\alpha_{2RRI}$  се може описати и квантификовати међуфракталним углом  $\theta_{RRI}$ , који је био врло осетљив на промене у испитиваним физиолошким стањима.

Када се разматрају појединачно, може се констатовати да ортостатски пораст симпатичке активности утиче на  $\alpha_{1RRI}$  тако што помера вредности овог параметра ка Брауновом шуму, док парасимпатички пораст условљен успореним дисањем доприноси повећању  $\alpha_{1RRI}$  ка вредностима 1/f шума. У стању Ст01 пријављујемо максималну сличност  $\alpha_{1RRI}$  са Брауновим шумом, сугеришући да физиолошки симптоговагални утицај на својства само-сличности RRI сигнала на кратким скалама може зависити од обрасца њихове активације (тј. појединачне насупрот здруженој активацији) и синергичности у стању Ст01.

Појединачна симпатичка и парасимпатичка активација доприносе повећању насумичности у  $\alpha_{2RRI}$  (тежња ка Брауновом шуму), са већим доприносом парасимпатикуса у односу на симпатикуса. У стању комбиноване ортостазе и успореног дисања (Ст01) овај допринос делује синергетски.

PDE анализа углова  $\alpha_{A1RRI}$ ,  $\alpha_{A2RRI}$  и  $\theta_{RRI}$  открила је да је основни физиолошки, здрави режим (Леж) је окарактерисан најширим популационим (групним) спектром коефицијената  $\alpha_{1RRI}$ ,  $\alpha_{2RRI}$  и  $\theta_{RRI}$ , што је било у складу са резултатима Кастиљонија и сарадника из 2009. г. [34]. PDE ових вредности карактеристична је по специфичним нелинеарним RRI радним режимима зависним од стања. Изнова, стање Ст01 било је најбоље дефинисано, с максималном унимодалношћу (једнообразношћу) свих RRI угаоних параметара.

Поред тога, у Ст01 и фрактална својства ( $\alpha_{1RRI}$  наспрам  $\alpha_{2RRI}$ ) и својства ентропије RRI сигнала ( $MSE_{RRI1-4}$  vs.  $MSE_{RRI5-10}$ ) била су реципрочно регулисана. Анализа образаца зависних од скале открила је да су и краткорочни ( $\alpha_{1RRI}$  vs.  $MSE_{RRI1-4}$ ) и дугорочни ( $\alpha_{2RRI}$  vs.  $MSE_{RRI5-10}$ ) параметри такође међусобно регулисани (Табела 2). Сви ови резултати засновани на анализи сложености говоре у прилог томе да је Ст01 било квалитативно специфично, регулаторно добро дефинисано стање на вишедимензионалним нивоима, где смо реферисали међусобну повезаност два нивоа - хоризонталног ( $\alpha_{1RRI}$  vs.  $\alpha_{2RRI}$  и  $MSE_{RRI1-4}$  vs.  $MSE_{RRI5-10}$  односа) и вертикалног, скално дефинисаног ( $\alpha_{1RRI}$  vs.  $MSE_{RRI1-4}$  и  $\alpha_{2RRI}$  vs.  $MSE_{RRI5-10}$  односа).

Нелинеарни параметри респираторних сигнала ( $\alpha_{1Resp}$ ,  $\alpha_{2Resp}$ ,  $\theta_{Resp}$ ,  $\alpha_{A1Resp}$ ,  $\alpha_{A2Resp}$ ,  $MSE_{Resp1-4}$ ,  $MSE_{Resp5-10}$ ) били су робусно осетљиви само на промену режима дисања, док су суптилне PDE промене забележене и као резултат промене положаја тела. Ове промене су описане углавном као различит број оперативних режима изазваних и променом

положаја тела и режимом вољног дисања. За захтевне потребе организма приликом одржавања положаја тела (Ст01) неопходни су и прилагодљивији респираторни обрасци, такође у нелинеарном домену, као одговор на изазове у животној средини (тј. понашање). Само један, константан, дуготрајан и понављајући задатак у понашању, као што је успорено 0.1 Hz дисање, квалитативно мења својство мултимодалности у доминантни мономодални респираторни образац угаоних параметара. Кортикални утицаји одржавања положаја тела и спорог дисања могу заједнички извршити инхибиторни ефекат на својства сложености функције респираторне неуронске мреже можданог стабла и диктирати мономодални образац њиховог нелинеарног начина рада [203].

Као завршну напомену истичемо да је кардиореспираторно спрезање у нелинеарном домену изузетно динамичан, сложен, интерактиван феномен завистан од физиолошког стања њихове међусобне функционалне повезаности. Ова динамичка унакрсна размена информација на више нивоа у нелинеарном домену, такође је зависила од скале, са различитим обрасцима одговора зависним од стања у односу на обрасце промена у линеарном домену. Нелинеарне мере које потврђују *кардиореспираторну прилагодљивост* идентификују стање стајања са дисањем од 0.1 Hz као најдинамичније стање, стање са специфичним обрасцем сложености, потенцијално корисно за кардиопулмоналну рехабилитацију и физиолошко кондиционирање. Будуће студије на већим статистичким узорцима требале би да се позабаве обрасцима кардиореспираторне спреге у овим и другим стањима (нпр. вежбање [210], спавање [208], микрогравитација [211], неурокардиоваскуларне патологије [212]), као и потенцијалним паралелним обрасцима промене RRI и респираторне варијабилности како у линеарном тако и у нелинеарном домену.

## 6. Клиничка примењивост истраживања

Једна од главних применљивости нашег истраживања може бити указивање на потенцијал кардиореспираторне рехабилитације. Као што смо сугерисали у уводу, у савременим истраживањима постоје извештаји о благотворним ефектима успореног (0.1 Hz) дисања на кардиореспираторну рехабилитацију. Реципрочан образац краткотрајног кардиопулмоналног спрезања за  $\rho_1$  и  $X_{MSE1-4}$ , статистички потврђен само за стање здружене ортостазе са успореним (0.1 Hz) дисањем (Ст01), сугерише да би само удружено појачање симпатичке и парасимпатичке модулације на RRI могло резултирати специфичним образцем спрезања на кратким скалама. Овај образац се може приписати резултујућем симпато-вагалном обрасцу који регрутује и потенцира кардиопулмоналну спрегу у самосличности на кратким скалама и смањује спрегу у неправилности на кратким скалама. С обзиром да је ово први пут да се овакви резултати изнети у научну јавност, наша изјава о тим резултатима је хипотетичка и захтева даљу процену.

Што се тиче примене Ст01 на пацијентима, ако се овај специфични образац кардиопулмоналне спреге потврди као основа за благотворно дејство успореног дисања у ортостазу на кардиореспираторно здравље, овај образац може добити дијагностичку вредност и постати правац медицинских третмана са различитим приступима. Иако су ови феномени потврђени и за респираторни систем ('краткорочну' и 'дугорочну фацилитацију', [200]) и за кардиоваскуларни систем [187,213], детаљан опис аналогних феномена кардиореспираторне интеракције код здравих испитаника и пацијената треба истражити са посебном пажњом. Последњих година многа истраживања указују на позитиван утицај успореног дисања на кардиореспираторни систем и здравствене (психосоматске) симптоме. Извесно је да се у основи овог позитивног утицаја успореног дисања налази феномен резонанце. У својим истраживањима, Лехрер и сар. разрадили су концепт кардиоваскуларне резонанце који је заснован на хипотези да за сваки организам постоји јединствена резонантна фреквенција дисања. Одређују је тако што посматрају која фреквенција између 7.5 и 4.5 удисаја у минути (фреквенција око 6 удисаја/мин, тј. 0.1 Hz) има највећи утицај на пораст HRV-а [100,214]. На тај начин, спонтано, успорено дисање је почело да се разматра као дисање са резонантном фреквенцијом [215,216]. Лехреров приступ одређивања резонантне фреквенције дисања применили су Штефен и сар, упоређујући која фреквенција из скупа (4,5, 5, 5,5, 6, 6,5, 7 удисаја у минути) код сваког испитаника даје највећу вредност HRV-а [216]. За разлику од тога, Заутра и сарадници су одредили резонантну фреквенцију дисања као половину средње вредности фреквенције спонтаног дисања [214]. Тако да особе које имају фреквенцу спонтаног дисања око 12 удаха/мин, ће добијати резонантну фреквенцу око 6 удаха у минути. Остаје питање који од наведена два приступа представља бољи начин за одређивање резонантне фреквенције дисања. У сваком случају, обе истраживачке групе известиле су о позитивним резултатима дисања резонантном фреквенцијом у односу на контролну групу која је дисала спонтано. Показали су да вежбање дисања са резонантном фреквенцијом повећава HRV спектралне индексе, а такође, и да побољшава расположење испитаника. Наше истраживање је дало сличне резултате са нелинеарним индексима, а сами испитаници су исто тако изразили симптоме бољег расположења и пријатног опуштања након сесија са успореним (0.1 Hz) дисањем, па смо претпоставили, као и код Лехрера и сар., Штефена и сар. и Заутре и сар, да су ови резултати и симптоми резултат повећања барорефлексне



осетљивости и вагусне активности изазване спорим (резонантним) дисањем. Лин и сар су известили о истим утисцима пријатности и опуштања испитаника у примени поставки услова за споро дисање (5,5 удисаја у минути, однос 1: 1 инспирација-издах) [217], што је веома слично нашој експерименталној поставци. Поред тога, испитаници у нашој студију су пријављивали благе симптоме поспаности приликом сесија са успореним дисањем. Из овога претпостављамо да постоји ефекат продуженог (10 до 25 минута) успореног (резонантног) дисања који се своди на подстицање физиолошких механизма опоравка организма, а највише кроз повећану вагусну активност. Имајући ово на уму, ефекти спорог (резонантног) дисања врло су слични транскутаној (неинвазивној) вагусној нервној стимулацији која постаје здравствени тренд у терапији мигрена, тинитуса, депресије и сличних патолошких стања [110]. Разумевање кардиореспираторне спреге могло би послужити за практично побољшање квалитета живота и здравља. У одређеној мери, посебна обука и тренирање (тзв. biofeedback training или медитативно дисање) могу послужити регулацији стреса, негативних осећања, афективних реакција, па чак срчаног ритма, крвног притиска и телесне температуре [100]. Да би се овакво нешто могло разматрати у клиничкој пракси неопходно је детаљно и прецизно објашњење физичко-физиолошке основе феномена резонанце коју изазива успорено дисање. Као и у другим врстама спрезања, кључ је вероватно у размени енергије између физиолошких система, кроз резонантно фреквенцијско поклапање - једноставно, у подешавању ових система на заједничко осцилаторно функционисање, фазним подударањем срчане фреквенције и брзине дисања ( $0^0$  фазни помак), и између осцилација срчаног ритма и крвног притиска (фазни помак од  $180^0$ ) [99]. Максимална размена гасова се постиже када дисање и срчани ритам дођу у исту фазу [100]. Утицај успореног дисања на менталне функције се остварује највероватније и путем спрезања мозга и срца, кроз путеве који повезују амигдалу (обрада емоција), мали мозак (ментална координација), таламус, префронтални кортекс и срце [216]. Испоставља се да успорено дисање и медитација стимулишу вагусну активност и преокрет смера (висцералног) тока информација, од срца ка инсули, префронталним подручјима и таламусу [216,217], доводећи и до резонанције са осцилацијама од 0.1 Hz у срчаним и ЕЕГ ритмовима [97]. Заправо, све то указује да кардио-респираторни систем побуђен успореним дисањем резонује са неуронским пејсмејкером мозга специјализованим за кардио-респираторну контролу [76]. Недавно је указано да се повећана метална пажња (фокусираност) стечена спорим медитативним дисањем може објаснити утицајем успореног дисања на норадренергичне неуроне лоцус цоeruleус (ЛЦ). Ови неурони сачињавају регију можданог стабла која је одговорна за пажњу, реактивност на стрес сл [103]. Дакле, нервна функција ЛЦ се може оптимизовати успореним дисањем што доводи до стања повећане пажње, мирноће и будности [103]. У овом увиду и указивањима о повећаној кохеренцији можданих таласа и дисања [218] вероватно су објашњења спреге дисања и пажње [103] која се одвија током медитације. Кардиореспираторна и мождана спрега углавном се заснивају на спрезању АНС и мозга [221], или неуровисцералној интеграцији. У прегледном раду из 2018. г., Геритсен и Банд су уопштили да медитативно дисање представља посебан облик вагусне индукције, тј. респираторне вагусне нервне стимулације (рВНС). Указали су на потенцијал рВНС-а да се користи као природно средство за ублажавање стреса [108]. То може бити корисна сугестија: да се уместо лекова или алкохола чему људи погођени стресним стилем савременог живота често прибегавају (што је широко распрострањено чак и међу члановима медицинских и академских заједница), препоручи рВНС. С обзиром да нема штетних ефеката, осим у случајевима срчаних аритмија, „учење дисања резонантном

фреквенцијом“ може се предочити као допунски метод психолошком или (физио)терапијском лечењу [100].

Процена кардиоваскуларних и респираторних параметара нелинеарних функционалних режима је од пресудне важности код пацијената у јединицама интензивне неге. Уочено је да је смањена сложеност респираторног сигнала поуздан прогностички знак неуспешног одвицавања хируршких критично оболелих пацијената од вештачке вентилације [18]. Уз помоћ наших података може се предложити процена протокола рехабилитације за свесне вештачки вентилисане пацијенте у облику успореног вољног дисања пацијента у комбинацији са ортостазом (стајањем). На основу наших резултата, хипотетички, овај маневар би потенцирао сложеност респираторног сигнала, промовисао прилагодљиви образац кардиопулмоналне спреге и побољшао шансе за успешно одвицавање од вештачке вентилације. Потврда ових хипотеза захтева даља клиничка испитивања.

Наше истраживање сугерише да би стајање са успореним дисањем (Ст01) могло бити примењиво и у спортској рехабилитацији као допунски маневар подстицања образаца АНС прилагодљивости различитим изазовима и промовисања здравог спавања за бољи физички и ментални опоравак, опуштање и кондиционирање отпорности на анксиозност, стрес, притисак јавности, одвраћање пажње итд.

Подаци добијени о интегрисаним кардиореспираторним механизмима могли би бити од интереса и за разумевање кардиореспираторних последица излагања микрогравитацији [211,222,223] и успешног превазилажења тих последица путем кардиореспираторног кондиционирања пре и током свемирских летова. Од како су почели свемирски летови, примећено је да се код астронаута јавља низ негативних последица услед боравка у микрогравитацији ( $\mu g$ ). Према астромедицинским истраживањима, испоставља се да је  $\mu g$  врло негостољубиво и патогенетско стање за људски организам [224–227]. Главни разлог је тај што за  $\mu g$ , као ‘стање механичке растерећености’ [228] људски организам не поседује капацитет одговарајућег прилагођавања физиолошких (нарочито регулационих) функција. Пошто  $g$  Земље остаје готово непроменљиво током живота и еволуције „у организмима постоји мало или нимало генетског памћења о томе како да одговоре“ [229] на прелазак са  $g$  на  $\mu g$  који се дешава током свемирских летова и одласка на свемирске станице. Процењује се да једнонедељни боравак у  $\mu g$  окружењу смањује величину и тежину срца за око 25% [230]. Ово је једнако атрофији срчаног мишића која се дешава након шест недеља непокретности у кревету [232–234]. Поред тога,  $\mu g$  узрокује сличне редуктивне промене у другим структурама попут скелетних мишића [233] и костију [234]. Затим, осим ових нежељених ефеката,  $\mu g$  изазива типичне последице на кардиоваскуларни систем - ортостатску нетолеранцију коју астронаути доживљавају након дугих свемирских летова и боравка у  $\mu g$  [225,235,236], што је праћено епизодама хипотензије и синкопама (изненадни губици свести) [239]. Један од главних узрока за ортостатску нетолеранцију је декондиционирање кардиоваскуларне аутономне регулације услед споменуте ‘механичке растерећености’ у микрогравитационом окружењу. На основу резултата које смо добили у тези да Ст01 врши специфичан утицај на линеарне и нелинеарне параметре срчаног ритма и кардиореспираторног спрезања, а самим тим и на аутономну регулацију, може се сугерисати да Ст01 може бити искориштено као маневар за кондиционирање АНС у припреми астронаута за боравак у

микрогравитацији [204]. Линеарни и нелинеарни обрасци, специфични за успорено (0.1 Hz) дисање би могли бити од посебног значаја за памћење и процес учења кардиореспираторних мрежа у физиолошким условима који захтевају веће капацитете прилагођавања кардиореспираторног система (специфичан образац сложености и временске променљивости RRI) [204]. Основна замисао је да вежбање (тј. „подешавање“) и добијање пожељних варијација пулс респираторног количника може бити стратегија тренинга кардиореспираторних аутономних мрежа за оптималну ефикасност вентилације / перфузије кардиореспираторног система у складу са захтевима и трајањем планираног свемирског лета [204]. Додатни, примењени протокол респираторног тренинга у свемиру (микрогравитација или у условима вештачке гравитације) могао би бити припрема прилагодљивости ефикасне вентилације/перфузије за повратак у гравитационе услове. Да би се потврдила ова хипотеза, потребне су додатне студије, посебно у вези с скалом дугорочног учења кардиореспираторних мрежа (на нивоу дана, недеља или месеци) [206].

## 7. Ограничења изведеног истраживања у тези

Однос трајања удаха (инспиријума) према издаху (експиријума) код спонтаног дисања ( $i / e$ ) је приближно 1:2. Да бисмо добили довољно дугачке RRI и респираторне сигнале за одабрану анализу и у физиолошком стационарном стању кардиореспираторних регулаторних механизма, дизајнирали смо 20-минутне сесије снимања сигнала за свако физиолошко стање. Контролисано 0.1 Hz дисање са  $i/e=1:2$  било је превише захтевно и заморно за испитанике, те смо били принуђени да применимо темпо дисања са једнаким трајањем удаха и издаха:  $i/e=1:1$ .

Литература сугерише да су високо-фреквентна компонента срчаног ритма ( $HF_{HRV}$ ) и РСА већи код режима дисања са мањим него са већим  $i/e$  односом [238,239]. У студији Ван Диеста и сар из 2014 године, у којој је конкретно истражен утицај односа  $i/e$  током фреквенције дисања од 0.1 Hz (фреквенција нашег темпираног дисања), однос 0,49 и 1,44  $i/e$  резултирао је значајним повећањем РСА и смањењем HR, у односу на основне вредности РСА и HR за спонтано дисање [240]. То значи да у обе (екстремне) ситуације  $i/e$  односа долази до парасимпатичке преминације у HR регулацији, што је услов и стање које смо желели да постигнемо. Сматрамо корисним нагласити да је  $i/e \sim 1$  током 0.1 Hz дисања мање од  $i/e$  односа код Ван Диест-а и сар., (2014) (1.44, што представља инверзни однос  $i/e$  у односу на вредност 1:2 која је типична за спонтано дисање) и да би последично разлика између парасимпатичког дејства на срце у два  $i/e$  стања (0.49 [240] наспрам 1, у нашем случају) могла бити занемарљива. Ипак, препознајемо потенцијално ограничење овог приступа за фину интерпретацију респираторних механизма и узели смо у обзир ово упозорење у интерпретацији резултата.

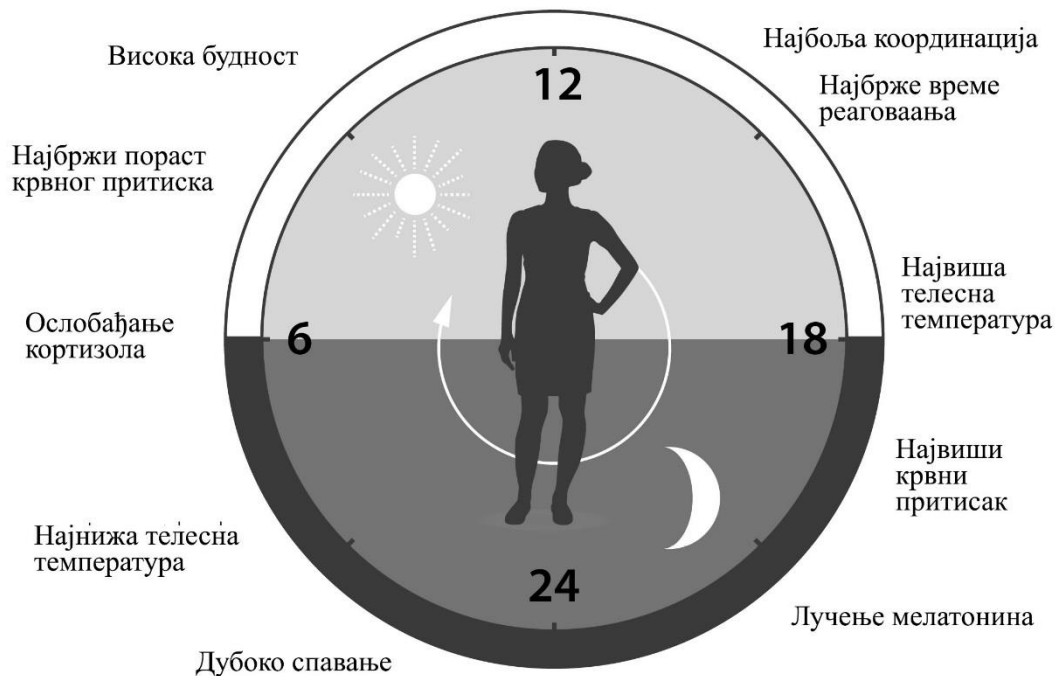
## 8. Додаци

### 8.1. Биолошке осцилације

Концепт проучавања биолошких осцилација [241–243] заснован је на синтези инжењерског и медицинског карактерисања физиолошких функција на основу чега се могу добити фундаменталне информације о активности регулационих механизма организма [240].<sup>49</sup> Овакав приступ понајвише је разрадио проф. Максимилијан Мозер са Института за физиологију Медицинског универзитета у Грацу [41,139,148,238,244–247], ослањајући се на пионирска хронобиолошка истраживања Ашхофа, Халберга и Хилдербранта који су 1950-тих открили циркадијалну природу биолошких ритмова [148,246,248]. Упечатљиво је да овакве увиде о биолошким осцилацијама Мозер сврстава у домен фундаменталне науке. У прилог томе да се ради о једном значајном научном тренду иде и додела Џ. Халу, М. Росбасху и М. Јангу Нобелове награде за медицину 2017. г. управо за њихова истраживања у периоду између 1984. и 1998. г. у вези открића молекуларних (генетских) механизма циркадијалног сата, а који су у основи прилагођавања биолошких ритмова гео-хронолошким условима живота (слика 1) [161]. Примарни значај ових механизма, буквално претпоставки, за постојање функционалне животне динамике потврђује то што гени за ритам (*Per1*, *Cry1*, *Per2*, *Cry2*, тзв. ‘јутарњи’ и ‘вечерњи осцилатори’ [247]) „не само да имају ритмичну експресију, већ утичу и на скоро све остале гене у њиховој експресији“ [148].

---

<sup>49</sup> Сам појам ‘биолошких осцилација’ проузашао је из приближног синонима – ‘биолошки ритмови’ [139] у склопу конференција *Европске истраживачке групе за кардиолошке осцилације* [European study group for cardiovascular oscillations] (ESGCO) које се почев од 1998. г. организују сваке друге године у разним градовима Европе. У почетку су у фокусу ESGCO конференција биле спонтане кардиолошке флукуације (осцилације), да би, затим, уз разматрање и других ритмова, као што су артеријски крвни притисак, вазомоција, дисање итд, и њихових међусобних интеракција, дошло до уопштавања и настанка концепта биолошке осцилације [241,242].



**Слика 40:** Приказ специфичне калибрације и испољавања циркадијалног сата при усаглашавању сложене физиолошке регулације људског организма у различитим фазама дана: нивоа будности и спавања, крвног притиска, телесну температуру, физиолошку потребу за храном итд; преузето и прилагођено из [161] (власник ауторског права графичког приказа је Нобелов комитет за Физиологију или Медицину, а аутор графичког приказа је Mattias Karlén).

Мозер наглашава да је то прва Нобелова награда додељена директно за истраживање биолошких ритмова [242]. С тим у вези, може се констатовати да је проучавање биолошких осцилација веома млада наука најпре због тога што су ритмови важни за живот тек недавно дошли у фокус научних истраживања. Дакле, зашто нису откривени раније? Према Мозеру: „[м]огуће, зато што су просторни облик и форма видљиви и могу се очигледно поимати, а временска уређеност јесте скривена и долази на видело уколико је неко активно истражује. Потребно је време и стрпљење да се региструје осцилација, док се просторна слика добија у делићу секунде“ [242]. Ово је логичан закључак са аспекта веће доступности информације о просторној структури у односу на информацију о временском поретку. Међутим, показује се да перцепција просторне структуре доводи до веће активације оцитотемпоралног региона људског мозга, него перцепција временског следа (кретање објекта), што значи да је мозгу примарнија обрада информација о просторној организацији, него информација о временском поретку [248]. те да се закључак о усмерености објекта може стећи на основу сагледавања просторне конфигурације, без укључивања информација о кретању, а која се укључује уколико је значајна за решавање одређеног когнитивног закључивања [249]. Углавном, са технолошким напретком омогућени су врло прецизно регистровање биолошких осцилација и увиди о њиховом фундаменталном значају за *динамичку стабилност* и

здравље организама [242]. Веома учестало (интензивно) осциловање приметно у биолошким ритмовима (сигналима) омогућава функционално повезивање и синхронизовање рада делова биолошких система. Примећено је да „системи са осцилаторним компонентама теже већој стабилности у поређењу са неосцилаторним система, те стога њихова међусобна синхронизација омогућује бољу хомеостатску регулацију“ [250]. Сажето исказано, „[б]иолошке осцилације су као вирови у води, стабилизују ток живота“ [148]. Ти вирови су заправо одређене временске формације аналогне просторним облицима. Само порекло механизма који генеришу биолошке осцилације је еволуционо [250]. Генератори (осцилатори) биолошких ритмова (тзв. ‘унутрашњи часовници’) присутни су у ћелијама свих организама, од најједноставнијих бактерија, до најсложенијих врста [241]. Код инсеката и сисара централни осцилатор циркадијалног ритма идентификован је у супрахиазматичном једру хипоталамуса. Његова физиолошка сврха је давање тајминг сигнала за прилагођавање осцилаторних режима функционисање ћелија, ткива, органа, органских система и организма у целости променама услова животне средине насталих услед обртања земље око своје осе [241]. Организми изложени природним ритмовима током дугих еона времена, развили су способност суптилног подешавања карактеристика сопствених физиолошких ритмова различитим физичким условима, ритмовима и унутрашњим функционалним потребама [41]. Дакле, не само да су у стању да се прилагођавају природним ритмовима и променама физичких услова, већ су спрезања сопствених биолошких осцилација уграђена у њихово прилагодљиво и ефикасно функционисање и усавршавање (еволуцију). Напослетку, резултат еволуционог усавршавања је и тај да су у биолошке осцилације уграђени одговарајући ритмови и ‘тајминг’ потекли из спољашњих геофизичких ритмова, тј. геофизичког времена. То значи да су биолошке осцилације у одређеној мери спрегнуте са геофизичким ритмовима [241]. Дакле, осим брзих промена вредности које се дешавају у деловима секунди и минута, биолошке осцилације садрже и спорије ритмове као што су инфрадијални, плимски (0.5173611 дана) циркадијални (дневни), месечни (29.530556 дана), циркануални (годишњи, 365.256363004 дана) ритмови [246]. Ипак, правилно (једнолично) откуцавање сата у секундама (*сатно* [137] или *механичко време* проистекло из спољног геофизичког времена [60]) вештачко је и неприродно за биолошке ритмове [251]. Сатно време у физици [135,252] се заснива на одређивању елементарног временског периода (интервала). Тако да се трајање процеса или време кретања (пређеног пута) принципијелно мери сатном техником и изражава у мерним јединицама сата, тј. елементарним (јединичним) временским периодима.<sup>50</sup> Насупрот томе, прави ‘откуцаји’

---

<sup>50</sup> Сваки одбирок, инкремент при физичком мерењу времена има исту вредност, нпр. 1 секунд. Секунде као као мерне јединице времена настале су тако што се година (време обртања земље око сунца) поделило на месеце (приближно време обртања месеца око Земље), месеци на седмице (приближно време између четири фазе (мене) месеца), седмице на дане (време обртања Земље око своје осе), месеци на часове, часови на минуте, минути на секунде по астрономском посматрању и одређеној математичкој логици старих Сумера. Тако да сатни механизми врше „дигитализацију“ физичког (аналогног) непрекидног „протока“ времена. И људи у својој менталној перцепцији немају процену времена на основу дигиталног одмеравања времена, већ на основу процене количине непрекидног протока времена. У средњем веку соларни часовници су као

биолошких сатова су откуцаји срца (појављивање R пика), удисаји (почетак циклуса дисања удах-издах) [60,253], трептаји очију [254], кораци при ходу<sup>51</sup> [257–259], гастромиографски, електро-миографски, електро-енцефалографски периодични пикови, итд. У спонтаном, оптималном и ефикасном функционисању, типичном за здраво стање, ови природни ‘откуцаји’ (‘тик-так-ови’) нису временски константни [65]. Заправо, имају нецелобројне и варирајуће вредности временских интервала (периода) које формирају тзв. *биолошко време* [41,137]. Дакле, за разлику од *сатног времена*, елементарни период биолошког времена одражава одређени биолошки процес који се понавља током времена са одређеним варирањем трајања.<sup>52</sup> Тако да биолошко време карактерише цикличност или ритмичност, па се изражава и као фреквенција (број циклуса у времену) [252] или као фаза (тј. фазно померање) када је један пун период (циклус) осциловања изражен као  $\pi$  ( $180^\circ$ ) или  $2\pi$  ( $360^\circ$ ) (видети слику 10) [251]. Како је показано и у овом раду, фундаменталне одлике сложености биолошких осцилација, а самим тим и биолошког времена су ентропија [260] и фракталност [254]. Углавном, основна претпоставка фигурисања биолошког времена у животној динамици организама произилази из способности биолошких осцилатора унутар њих да подешавају (варирају) трајање периода осциловања [period tunability] виталних функција, уз одржавање амплитуде приближно константном, упркос пертурбацијама (поремећајима) који долазе из животне средине [261]. При губљењу способности стварања неправилних (ирегуларних) образаца (постајући налик сату), генератор биолошког ритма престаје бити агилан, тј. *одзивљив* да брзо и ефикасно реагује на физичке и физиолошке промене, посебно нагле, изненадне. Тако, ако нечије срце почне да куца правилно попут сата или метронома, то је врло поуздан знак упозорења да је дошло до патогенезе. Стога је тачна тврдња да „здрavo срце није метроном“ [58], нити – сат са клатном. У том смислу ‘биолошке осцилације’, уз ‘биолошко време’, с разлогом су постале основни појам хронобиологије и хрономедицине. Указивањем на фундаменталан значај тајминга у биолошким ритмовима [41], хронобиологија и хрономедицина на савремен начин реafirмишу Хесиодов савет (700. г. пре Христа): „Обратите пажњу на одговарајућу меру, јер прави тајминг [ $\kappa\alpha\iota\rho\acute{\sigma}$  (каирџос)] је у свему најважнији фактор“ [248]. На последње две конференције ESGCO (2018. и 2020.

---

елементарни временски период мерили часове; када су изнађени механички часовници, дошло се до минута и секунди... са атомским часовницима, постигнута је највећа прецизност тиме што одређују трајање временског периода од  $10^{-17}$  s [254].

<sup>51</sup> Током људског ходања, телесни центар масе описује трајекторију која се у теорији хода (биомеханике локомоторног система) апроксимира кретањем инверзног клатна [292,293].

<sup>52</sup> биолошко време може имати и неку фиксну (константну) меру (јединицу) времена која се, такође, разликује од мерне јединице физичког времена (секунде). У развојној биологији време трајања деобе ћелија или формирања сваког новог пара сомита из пресоматског мезодерма [294] може се користити као основна јединица биолошког времена. Испоставља се да је боље користити биолошке јединице уместо физичких пошто се показало да развојне фазе формирају елегантне (математичке) односе и временско скалирање када је тајминг развојних процеса изражен у биолошким јединицама [294]. Осим код животиња, од недавно је CRISPR-Cas9 експериментима (генетског модификовања) потврђено да и код људи формирање сомита (у ембриогенези) диктира сегментациони часовник са елементарним периодом ‘куцања’ од 5 ч, што је отприлике дупло спорије ‘протицање ембрио-биолошког времена’ него код мишева [295].



г.) најзаступљеније и највише дискутоване теме научних радова били су утицај успореног (0.1 Hz) [244,262] дисања и промене положаја тела на срчани ритам. У наставку рада показаћемо да су ове теме и у научним радовима међународних часописа веома актуелне, највише због још увек неразјашњених питања колико параметри срчаног ритма одражавају активности аутономног нервног система, какав је утицај промене фреквенце дисања и положаја тела на те параметре, односно како утичу на обрасце комплексности и спрезања ових ритмова и на који начин регулациони системи организма генеришу споменуте обрасце. Ово су фундаментална питања, вероватно подједнако научно знаменита и универзална као и она произашла из космолошких истраживања, о чему сведочи и следећи исказ проф. Андрјуа Армоура [Andrew Armour]: „У времену када човечанство троши огромна средства да разуме наше спољашње окружење (Свемир изван нас), шачица научника расута по свету истражује комуникације у нашој унутрашњој средини“ [145]. Њихови главни адути, према речима проф. Иванова, су *нови математички приступи који могу помоћи да се расветли физиолошки свемир унутар нас* [158]. Пре покушаја бављења споменутих питањима физичких и физиолошких основа информационог комуникација унутрашњег свемира (микрокосмоса), потребно је појединачно представити срчани ритам и дисање као биолошке осцилације.

## 8. 2. Хијерархијски поредак спрезања у природи

Спрезање природних елемената и процеса спада међу основне (фундаменталне) градивне и функционалне механизме заснованим на самим природним законима. С друге стране, може се уочити да су неки физички закони, заправо различити видови спрезања. Једна од најзагонетнијих спрега, такозвана упетљаност [entanglement], позната је из квантне механике. У питању је необична појава да две честице емитоване из истог извора одржавају међусобну повезаност (спрегнутост) без обзира на удаљеност која их раздваја. Без обзира што једна честица може бити на једном крају, друга на супротном крају Универзума, промена стања која се деси код једне аутоматски и тренутно се одражава променом стања друге. Постоји више претпоставки о томе шта стоји иза појаве упетљаности.<sup>53</sup> Највероватније, упетљаност представља врло посебан случај универзалног принципа спрезања који произилази из најнижих конститутивних нивоа материје. Кључ тога је честица масе 125 GeV која је откривена 2012. године, Хигсов бозон. Ова честица настаје услед електрослабог нарушавања симетрије (ЕСНС) у коме се генеришу бозони без масе.<sup>54</sup> Претпоставља се да једна њихова компонента у облику сложеног дублета постаје Хигсов бозон. Резултат ЕСНС-а су и масе свих фермиона. Масу добијају спајањем

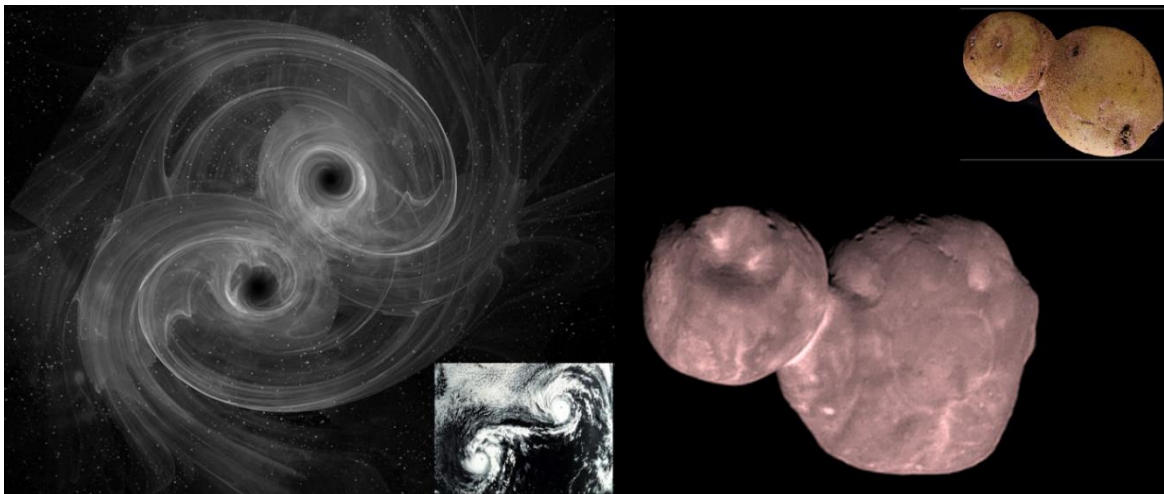
---

<sup>53</sup> Једнако занимљиво као упетљаност је и постојање солитона у природи. Солитон је феномен само одрживог стојећег таласа који се шири без губитка облика и без промене брзине. Солитони настају спонтаним спрезањем нелинеарних и дисперзивних ефеката у природним срединама [117].

<sup>54</sup> Ово је вероватно прво од многих нарушавања симетрије које су фундаменталне за устројство материје пошто је извесно да „хијерархијска природа Универзума настаје из низа сукцесија нарушених симетрија“ [60]. Аналогно томе, прва асиметрија (нарушавање симетрије) у ембриону људског организма настаје када се успоставе први откуцаји срца, односно повезивање срца у циркулаторни систем [296].

са Хигсовим дублетом помоћу такозваних Јукава интеракција. Међутим, још увек постоје спекулације да ли је Хигсов бозон елементарна честица (као што је предвиђено у *Стандардном моделу елементарних честица*) или се састоји од елементарнијих честица. Теорија фермион-бозонске симетрије (суперсиметрија) која се заснива на слабој спреси (очуваној до најдаље могуће тзв. 'Планкове скале') узима као аксиом да је Хигсов бозон елементарна честица и да интеракције на вишим нивоима (енергијама) нису потребне ради генерасања Хигсовог бозона. У сваком случају, спајање са Хигсовим бозоном генерише масе елементарних честица: спајање Хигсовог бозона са лаким честицама (горњи кварк, доњи кварк, електрони) је облик врло слабе интеракције, док спрезање са тешким честицама (бозони, горњи кварк) ствара јаку интеракцију [263]. Даље, кваркови спрезањем граде веће саставне блокове Универзума (електрони, протони, неутрони) [263]. Од ових најнижих нивоа посматрања, спрезање се такође јавља на вишим скалама и пропорцијама. Осцилације честица творе физичке силе. Затим се физичке силе спрежу. Рецимо, електромагнетно (ЕМ) поље се ствара од спрезања две компоненте (електричне и магнетне). ЕМ интеракције саме по себи су основа стабилности материје, физичке конституције предмета. У биохемији, спрезање се дефинише као „повезивање два независна процеса заједничким посредником“ [264]. Хемијске везе и реакције се углавном заснивају на спрезању и распрезању [uncoupling] (из чега долази до ослобађања енергије) [265], а спрезање хемијских реакција уграђено је у механизме манипулисања енергијом у биомолекуларним системима [266]. Водоникове везе у води садрже спрегу електростатичке и ковалентне (квантно-механичке) интеракције [267,268] што омогућава изванредна својства воде која су од суштинског значаја за читав планетарни екосистем Земље и сам живот. На већим размерама, у космологији, такође, познати су примери гравитационе спреге астероида, планета са сателитима и астероидним појасевима, звезда (планетарне и звездане орбитно-спинске резонанце), црних рупа [269,270], галаксија и њихово вишеструко спрезање (спајање у кластере) у којем изгледа да црна материја и црна енергија имају значајну, али још увек недоказану улогу. Гравитационо спрезање је највероватније један од главних принципа уграђених у тзв. „шљунковито срастање (гомилање)“ [pebble accretion], механизам настанка Сунчевог система према којем су се каменчићи (честице) у облацима многих подручја унутар Сунчеве магLINE полако зближавали, спајали (урушавали) под дејством сопствене гравитације и формирали бинарне објекте - планетезимале (видети слику 10) [271]. Сваки пар гравитационо повезаних објеката извор је гравитационих таласа који се шире Универзумом [269]. Само што су гравитациони таласи од мање масивних парова (нпр. Земља-Месец) веома слаби. Настају тако што се спрегнути објекти приближавају један другом услед међусобног гравитационог привлачења. Код Земље и Месеца то приближавање је веома мало (на годишњем нивоу, милиметри) тако да су гравитациони таласи настали тим приближавањем (расипањем енергије услед приближавања) веома слаби и тешко се могу регистровати. Гравитациони таласи откривени спајањем црних рупа заправо су постепено расипање енергије црних рупа које узрокују њихово међусобно приближавање и брже

спирализирање [272]. Постојање гравитационих таласа указује на суптилну структуру простор-времена, унутрашњу темељну конституцију Универзума. По први пут су гравитациони таласи откривени 2015. године, када су на Земљу стизали из система две спрегнуте масивне црне рупе.



**Слика 41:** лево) Уметнички приказ спрезања црних рупа (црно-бела верзија слике коју су дизајнирали Carol & Mike Werner); црне рупе се спрежу (ротационо једна око друге) када је њихова међусобна близина мања од  $\frac{1}{4}$  растојања између Сунца и Земље [272]; у десном доњем углу је сателитска слика временског феномена звана Фуцивхара ефекат [273]; у општем смислу, то је бинарна интеракција између два циклонска вртлога (урагана, тајфуна, торнада итд.) која се дешава када се приближе међусобној удаљености мањој од 2000 km и почну да се окрећу међусобно попут црних рупа или галаксија; **десно**) слика Арокот-а [Arrokoth] - контактни бинарни платесимал у Куиперовом појасу Сунчевог система забележен 1. јануара 2019. године [274]; плимна (гравитациона) спрега два тела која орбитирају доводе до њиховог спајања у један објекат; претпоставља се да се овај процес одвијао на почетку формирања Сунца и планета [271]; у десном горњем углу је слика спојеног кромпира која је објављена на веб страници Насе као прво-априлска шала, с алузијом на облик Арокотх-а и питањем да ли је Арокот нешто више од циновског кромпира [275]. Међутим, слично повезивање кромпира се заиста дешава.

На планети Земљи спрезање сила (нпр. инерције и гравитационог привлачења) и поља (нпр. електромагнетног и гравитационог) омогућавају основне услове, облике и кретање материје, укључујући биолошке структуре и процесе. Земља и Месец, као два повезана орбитно-ротациона осцилатора својим гравитационим и магнетним спрегама вишеструко доприносе оптималним условима за настанак, развој и одржавање живота. Кретања Месеца и Земље су високо синхронизована, па гравитација Месеца производи прецизан ритам плимских осцилација видљивих у океанима и морима, а који се одражава и на физиологију организама [54]. Тај утицај на хронобиолошки и социјални ритам и здравље препознат је у древним цивилизацијама попут Маја и Кинеза и њиховим календарима. Такође, дугорочни ефекти ритмичне смене сунчеве светлости и таме (топлоте и хладноће), баш као и месечеве светлости, на организме синхронизовали су интервале лучења хормона, неуролошке и друге физиолошке процесе [245]. Спрезање природних ритмова у великој мери омогућава настанак и развој живота на Земљи.

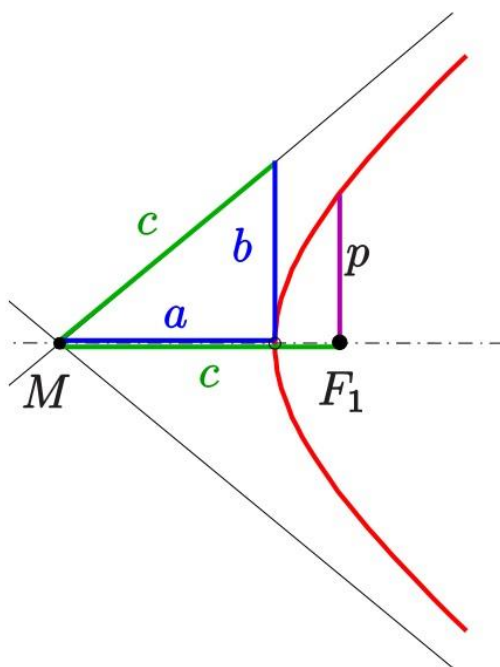
Изложени физичким ритмовима, живи организми не само да су с временом научили да се прилагођавају и користе спрегу физичких ритмова, већ су еволуирали спрезање сопствених биолошких осцилација и ритмова у своје прилагодљиво функционисање и усавршавање [41]. Међу најзначајнијим су спрезање срчаног и дисајног ритма (кардиореспираторно спрезање) и срчаног и možданог ритма (спрезање срца и мозга).

### 8. 3. Геометријско тумачење параметара хиперболе

Општи израз за хиперболу је:

$$\frac{x^2}{a^2} - \frac{y^2}{b^2} = 1 \quad (43)$$

где  $a$  и  $b$  одређују положај темена хиперболе у односу на асимптоте, као што се може видети на следећој слици:



**Слика 42:** геометријски приказ параметара правоугаоне хиперболе ротиране за  $45^\circ$ ; преузето и прилагођено из <https://en.wikipedia.org/wiki/Hyperbola>.

У нашем случају са експерименталним подацима (нелинеарне зависности између PRQ и BR) добијају се правоугаоне хиперболе ротиране за  $45^\circ$  (хиперболе које се целе налазе у другом квадранту; позитивних координата  $x$  осе, позитивних координата  $y$  осе). То значи да се таквој једној хиперболи асимптоте поклапају са  $x$  и  $y$  осом. Правоугаоне хиперболе се могу описати следећим математичким изразом:

$$y = \frac{a}{x} \quad (44)$$

Или, као што је наведено у моделу PRQ-BR нелинеарне зависности (слика):

$$PRQ = \frac{a}{BR} \quad (45)$$

При чему смо ради поједностављења усвојили да је  $a=1$ .

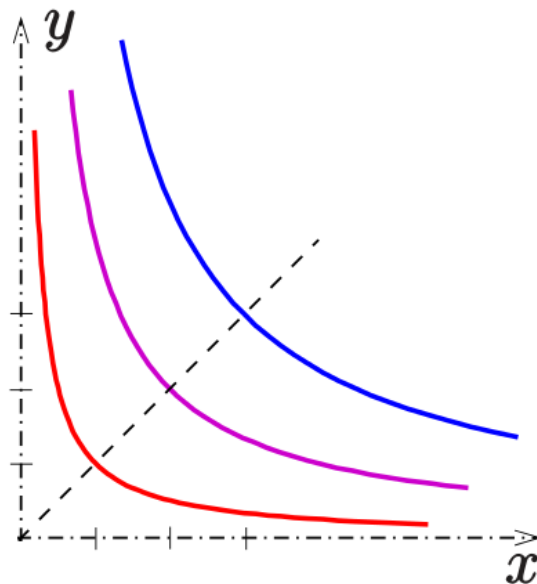
Коефицијент  $a$  у овој формули се не поклапа директно ни са једним параметром хиперболе. Индиректно даје вредност удаљености темена хиперболе од координатног почетка (тј. центра хиперболе) преко следеће формуле:

$$a = b = \sqrt{2a} \quad (46)$$

То значи да су координате самог темена одређене квадратним кореном од  $a$ :

$$M(x, y) = (\sqrt{a}, \sqrt{a}) \quad (47)$$

На следећој слици се могу видети правоугаоне хиперболе ротиране за  $45^\circ$  са различитим параметром  $A$ : црвена  $a=1$ , розе  $a=4$ , плава  $a=9$ .



**Слика 43:** геометријски приказ фамилије правоугаоних хипербола са различитим вредностима параметра  $A$ ; прилагођено и преузето из <https://en.wikipedia.org/wiki/Hyperbola>.

Са слике се може приметити да се повећавањем параметра  $A$  смањује конвексност хиперболе. То значи да што је већа удаљеност темена од центра хиперболе, мање је изражена конвексност хиперболе.

Помоћу једног параметра хиперболе  $A$  могуће је израчунати још два параметра хиперболе. То су:

$c = 2\sqrt{A}$  - линейна ексцентричност хиперболе (удаљеност жиже од координатног почетка); (48)

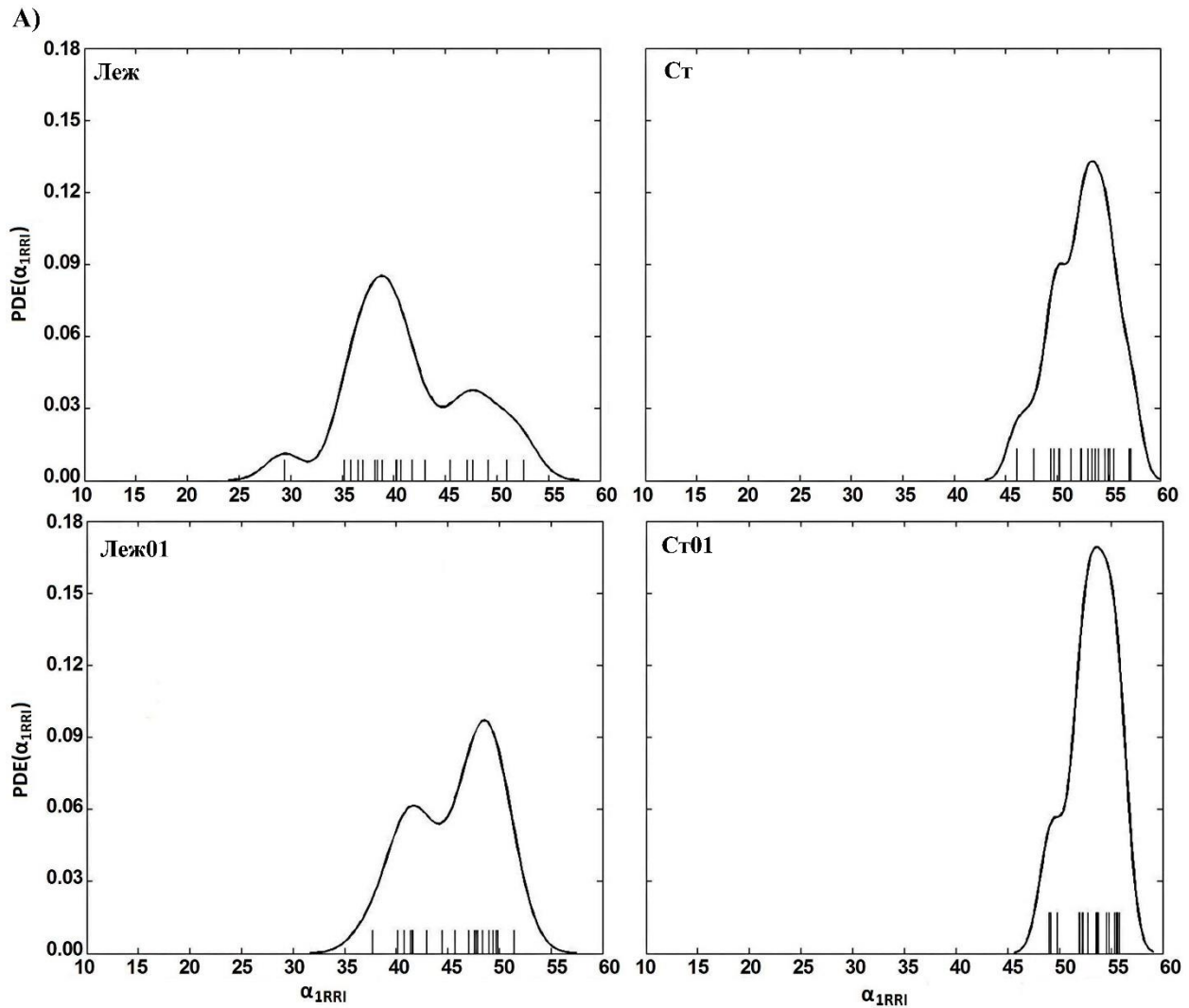
$p = a = \sqrt{2A}$  - радијус закривљености хиперболе (са центром закривљености у жижи); (49)

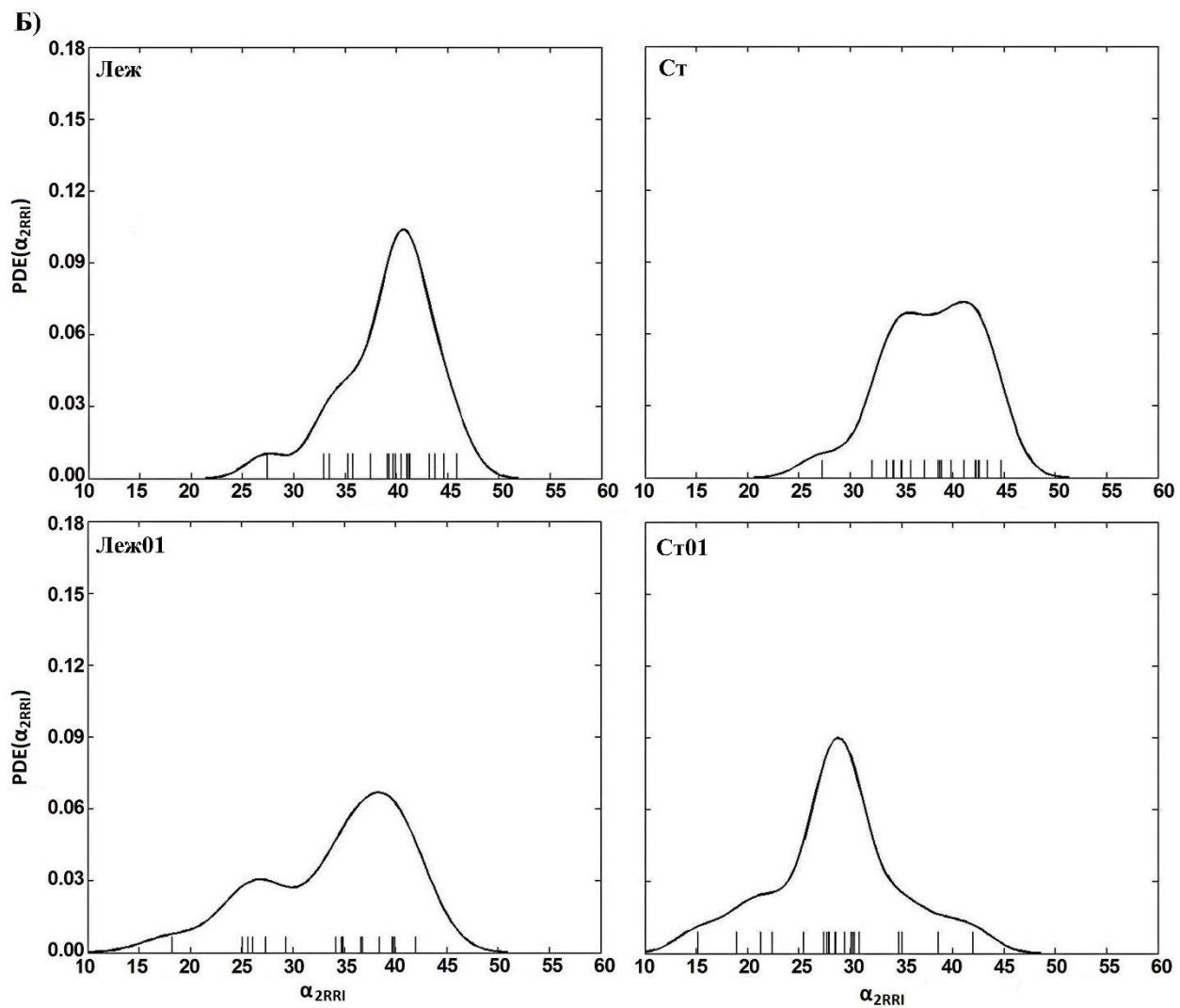
(видети прву слику у овом додатку).

На основу наведеног следи: што је већи параметар  $A$ , већа је удаљеност темена хиперболе од центра (координатног почетка), односно већи је радијус закривљености хиперболе, односно мање је изражена конвексност хиперболе.

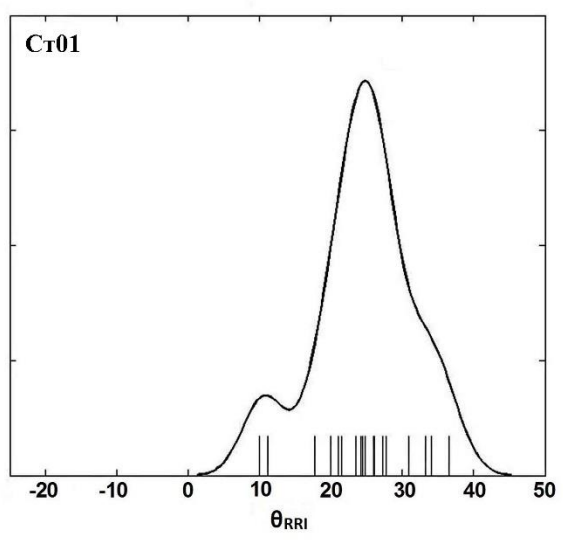
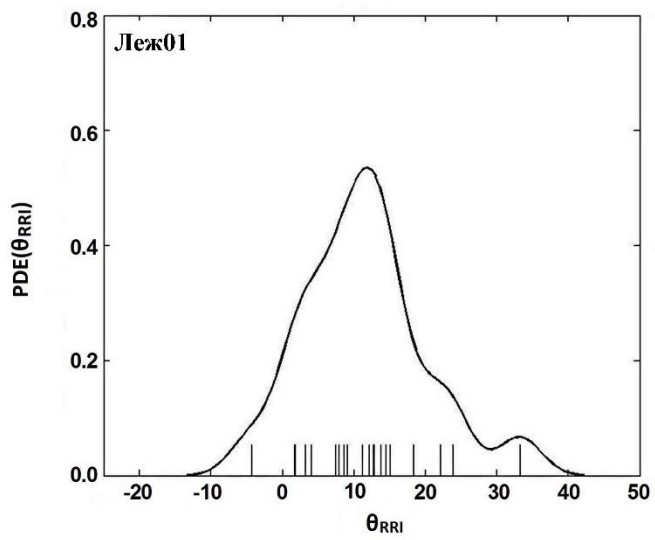
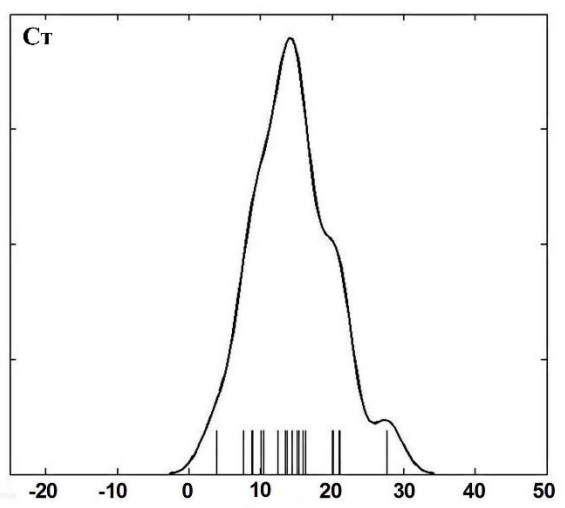
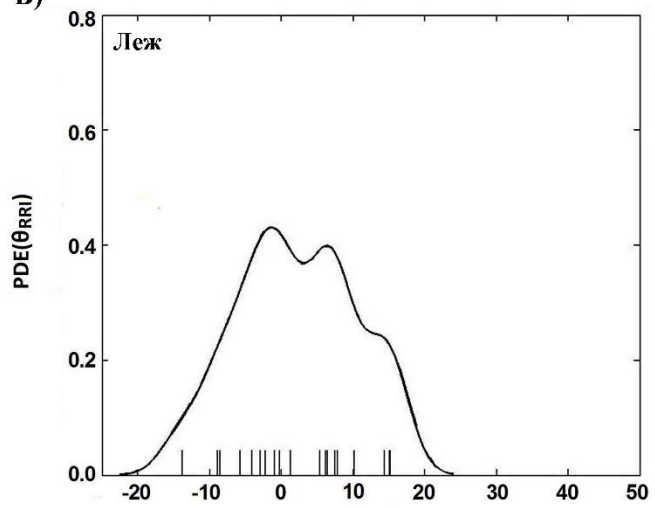
#### 8.4. Процена вероватноће за средњу и стандардну девијацију фракталних углова

Промене средњег и стандардног одступања међуфракталних углова под утицајем положаја тела и фреквенције дисања могле би се посматрати као елементи графичког приказа расподеле вероватноће угаоних вредности у овим специфичним условима.



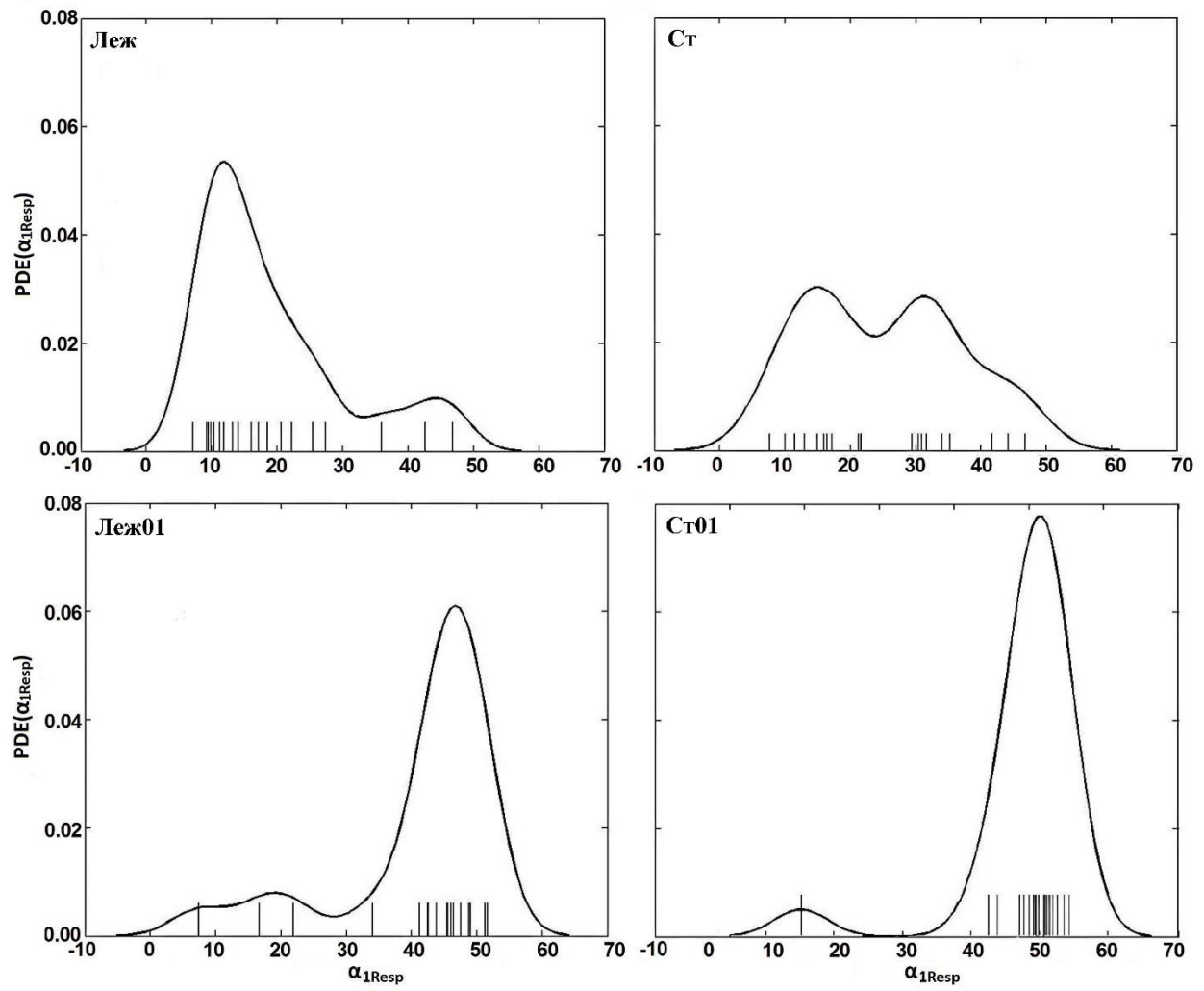


B)

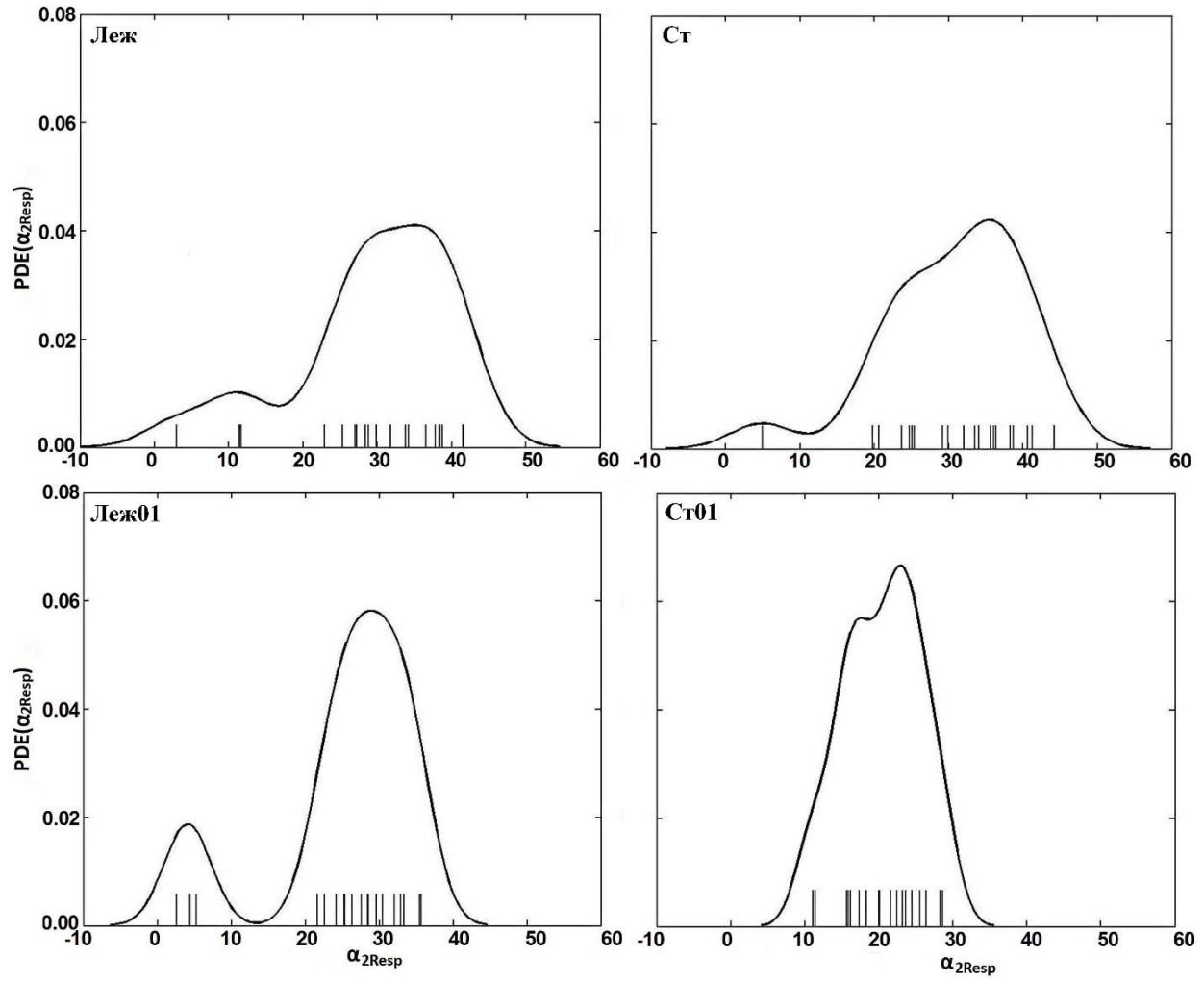


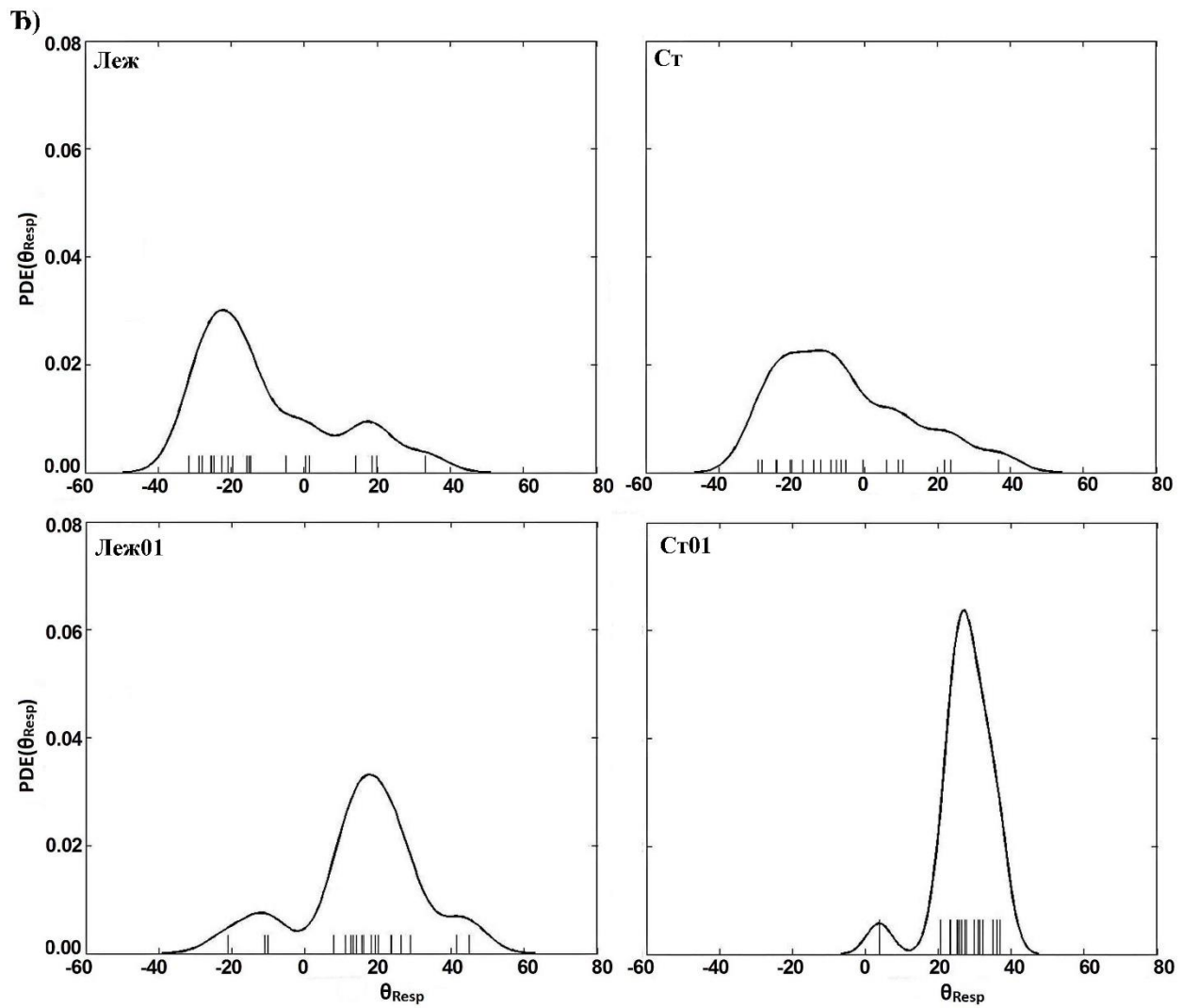


Г)



Д





**Слика 44:** Процена густине вероватноће угаоних параметара за сигнале срчаног ритма (панели А-В) и дисања (панели Г-Ђ) у четири физиолошка стања; Леж – лежање, Ст – стајање, Леж01 – лежање са успореним (0.1 Hz) дисањем, Ст01 – стајање са успореним (0.1 Hz) дисањем.

### **8.5. Програми кориштени у истраживању за израчунавање параметара**

(Напомена: Програми кориштени у овој тези су интелектуална својина Др Александра Калаузија и није дозвољено њихово неауторизовано употребљавање од стране других истраживача)

#### **Скраћенице:**

**DFA** – detrended fluctuation analysis

**MSE** – multiscaling entropy

**CMSSEcor** – cross multi scaling sample entropy (corrected)

**FLP** – filtration low pass

**Upsam<sub>c</sub>** – upsampling c

**Upsam<sub>c68</sub>** – upsampling c 68 (if error occur in line 68)

**DCCA** – detrended cross correlation analysis

**PRQ** – puls respiration quotient

#### **DFA**

<https://www.physionet.org/physiotools/dfa/dfa.c>

#### **MSE**

<https://archive.physionet.org/physiotools/mse/mse.c>

#### **CMSSEcor**

```
load RRIsignal.txt
xroc=RRIsignal;
nxroc=length(xroc);
load Respsignal.txt
yroc=Respsignal;
nyroc=length(yroc);
scmax=15
if ~exist('M')||isempty(M),M=2;end
if ~exist('r')||isempty(r),r=.15;end
if ~exist('sflag')||isempty(sflag),sflag=1;end
disp([' '])
for isc=1:scmax
disp(['scaling factor:' int2str(isc)])
if exist('x'),clear x;end
if exist('y'),clear y;end
for im=1:min(floor(nxroc/isc),floor(nyroc/isc))
x(im)=mean(xroc(isc*(im-1)+1:isc*im));
```

```

y(im)=mean(ypoc(isc*(im-1)+1:isc*im));
end
ny=length(y);
nx=length(x);
if sflag>0
y=y-mean(y);
sy=sqrt(mean(y.^2));
y=y/sy;
x=x-mean(x);
sx=sqrt(mean(x.^2));
x=x/sx;
end
A=zeros(M,1);
B=zeros(M,1);
for m=1:M
disp(['m=' int2str(m)])
pause(0.1)
for i=1:ny-m
for j=1:nx-m
if max(abs((x(j:j+m)-y(i:i+m))))<r
A(m)=A(m)+1;
end
end
end
A(m)=A(m)/((nx-m)*(ny-m));
%A(m)=A(m)/(nx-m);
for i=1:ny-m+1
for j=1:nx-m+1
if max(abs((x(j:j+m-1)-y(i:i+m-1))))<r
B(m)=B(m)+1;
end
end
end
B(m)=B(m)/((ny-m+1)*(nx-m+1));
end
p(:,isc)=A./B;
e(:,isc)=-log(p(:,isc))
end

```

**FLP**

```

ds=input(' file name. with samp. signal (without .mat): ','s');
nsamp=input('fr. samp. [samp/sec]:');
kp=input('begin. chanel. (1=<k=<nkan):');
kk=input('end. chanel. (1=<k=<nkan):');
if kk>kp+1
ki=input('chanel. exclude. (0 if all):');
else
ki=0;
end
fk=input('cutt of freq. for low pass [Hz]:');
nfil=input('insert order of filter (try with 4, or lower value):');
Rp=0.1;
Rs=9;
eval(['load ' ds])
eval(['[nodb,nkan]=size(' ds ');'])
nod=1;
nog=nodb;
eval(['dss=' ds '(nod:nog,:);'])
eval(['clear ' ds])
for k=kp:kk
xul=dss(:,k);
Wn=2*fk/nsamp;
[be,ae] = ellip(nfil,Rp,Rs,Wn);
[bc1,ac1] = cheby1(nfil,Rp,Wn);
xize(:,k)=filtfilt(be,ae,xul);
xizc1(:,k)=filtfilt(bc1,ac1,xul);
end
ksn=input('save on disc (d/n)?','s');
if ksn=='d'
dsout=input('enter name of file (without .mat):','s');
eval(['dsout '=xizc1;'])
eval(['save ' dsout ' ' dsout])
disp(['file created:' dsout '.mat'])
end

```

### **upsampc**

```

dsresp=input('name of input fale with filtrated rerspiratory signal (without .mat): ','s');
eval(['load ' dsresp])
eval(['resp=' dsresp ';'])
[nodbresp nkanresp]=size(resp);

```

```

t0=0.001;
t=t0:t0:nodbresp*t0;
respm=[t resp];
dsrr=input('name of input file with corrected RR intervals (with .dat): ','s');
eval(['load ' dsrr])
eval(['absint=' dsrr(1:length(dsrr)-4) ''])
[nodbrr nkanrr]=size(absint);
tup0=mean(absint(:,2));
tup=tup0:tup0:(nodbresp-1)*t0;
nodbup=min(length(tup),nodbrr);
figure
for iodbup=1:nodbup
iresp=floor(tup(iodbup)/t0);
x=tup(iodbup);
x1=respm(iresp,1);
x2=respm(iresp+1,1);
y1=respm(iresp,2);
y2=respm(iresp+1,2);
y=(y2-y1)/(x2-x1)*(x-x1)+y1;
respres(iodbup,:)= [x y];
end
plot(respres(:,1),respres(:,2))
hold on
for iodbup=1:nodbup-1
ispod=-1;
index=1;
while ispod==-1
ispod=sign(absint(index,1)-tup(iodbup));
index=index+1;
end
index=index-1;

```

### **upsmpc68**

```

dsresp=input('name of input file with filtrated respiratory signal (without .mat): ','s');
eval(['load ' dsresp])
eval(['resp=' dsresp ''])
[nodbresp nkanresp]=size(resp);
t0=0.001;
t=t0:t0:nodbresp*t0;

```

```

respm=[t resp];
dsrr=input('name of input file with corrected RR intervals (with .dat): ','s');
eval(['load ' dsrr])
eval(['absint=' dsrr(1:length(dsrr)-4) ',''])
[nodbrr nkanrr]=size(absint);
tup0=mean(absint(:,2));
tup=tup0:tup0:(nodbresp-1)*t0;
nodbup=min(length(tup),nodbrr);
figure
for iodbup=1:nodbup
iresp=floor(tup(iodbup)/t0);
x=tup(iodbup);
x1=respm(iresp,1);
x2=respm(iresp+1,1);
y1=respm(iresp,2);
y2=respm(iresp+1,2);
y=(y2-y1)/(x2-x1)*(x-x1)+y1;
respres(iodbup,:)= [x y];
end
plot(respres(:,1),respres(:,2))
hold on
for iodbup=1:nodbup-1
ispod=-1;
index=2;
while ispod==-1
ispod=sign(absint(index,1)-tup(iodbup));
index=index+1;
end
index=index-1;
x=tup(iodbup);
x1=absint(index-1,1);
x2=absint(index,1);
y1=absint(index-1,2);
y2=absint(index,2);
y=(y2-y1)/(x2-x1)*(x-x1)+y1;
absintres(iodbup,:)= [x y];
end
plot(absintres(:,1),absintres(:,2),'r-o')
xlabel('time (s)')
legend('respir resampled','RR intervals')

```



```

title(dsresp)
title(dsresp)
ksn=input('save file with resampled respiratory and RRI signal (d/n):','s');
if ksn=='d'
eval(['save ' dsresp 'rup respres'])
disp(['formirana datoteka:' dsresp 'rup.mat'])
dsrsn=dsrr(1:length(dsrr)-4);
eval(['save ' dsrsn 'rup absintres'])
disp(['file created:' dsrsn 'rup.mat'])
end

```

## PRQ

%PRQ.m - program za racunanje broja rr intervala unutar svakog ii intervala  
%

```

clear
iifile=input('enter ii filename:','s');
rrfile=input('enter rr filename:','s');
eval(['load ' iifile])
eval(['iif=' iifile '(:,1);'])
eval(['load ' rrfile])
eval(['rrf=' rrfile '(:,1);'])
niip=length(iif);
nrrp=length(rrf);
fl=1;
for iint=1:niip
    if fl==1
        if iif(iint)>rrf(1)
            iintp=iint;
            fl=0;
        end
    end
end
iint=iintp;
numrr=0;

for irrp=1:nrrp
    if iint<=niip
        if (rrf(irrp)<=iif(iint))&&(rrf(irrp+1)>iif(iint))
            b1(iint)=(rrf(irrp+1)-iif(iint))/(rrf(irrp+1)-rrf(irrp));
            b2(iint)=(iif(iint)-rrf(irrp))/(rrf(irrp+1)-rrf(irrp));
            %pause
            if iint>1
                prq(iint-1)=numrr+b1(iint-1)+b2(iint);
            %numrr
            %b1(iint-1)

```

```

    %b2(iint)
    %pause
    end
    numrr=0;
    iint=iint+1;
    else
    numrr=numrr+1;
    %pause
    end
    end
    end
    end
figure
plot(prq)
xlabel('resp interval number')
ylabel('Prq(int)')
title([iifile ';' rfile])
figure
hist(prq,20)
xlabel('Prq')
ylabel('N(Prq)')
title([iifile ';' rfile])
disp([' '])
disp(['int. prq'])
for int=1:length(prq)
    disp([' ' int2str(int) ' ' num2str(prq(int))])
end
end

```

## DCCA

```

load RRIsignal.txt
load Respsignal.txt
Data1=RRIsignal;
Data2=Respsignal;
X=cumsum(Data1-mean(Data1));
Y=cumsum(Data2-mean(Data2));
X=transpose(X);
Y=transpose(Y);
N=length(X);
for n=[4 5 6 7 8 10 11 13 16 19 23 27 32 38 45 54 64 76 91 108]
    for i=1:N-n
        ind1=i;
        ind2=i+n-1;
        index=(ind1:ind2);
        C0=polyfit(index,X(index),1);
    end
end

```

```

C1=polyfit(index,Y(index),1);
fit0=polyval(C0,index);
fit1=polyval(C1,index);
a=1/(n-1);
CovXY(i)=a*sum((X(index)-fit0).*(Y(index)-fit1));
CovX(i)=a*sum((X(index)-fit0).^2);
CovY(i)=a*sum((Y(index)-fit1).^2);
end
CovXYm(n)=mean(CovXY);
VarX(n)=mean(CovX);
VarY(n)=mean(CovY);
ro(n)=CovXYm(n)/(sqrt(VarX(n))*sqrt(VarY(n)));
end
ro

```

```

% fithiperb1.m – програм за нелинеарно фитовање кривих
% хиперболична крива са једним параметром
%
echo off
format long
clear
%clc
% Овај пример демонстрира фитовање нелинеарне функције кроз скуп података.
% Користићемо функцију FMINS која примењује Nelder-Mead simplex algorithm за
% минимизовање нелинеарне функције неколико варијабли.

% Размотримо следеће податке:

% пауза % Притисните било које дугме на тастатури за наставак.

global t1 A1 Data z z1 kg fer kpro
dexp=input('ime datoteke sa odbircima signala (bez .mat): ','s');
eval(['load ' dexp])
eval(['yexp=' dexp ';' ])
[nt ns]=size(yexp);
Data=yexp;
kg=input('graphical tracking? (d-da,n-ne):','s');
% Let's plot this data.

%pause % Strike any key for plot.
t = Data(:,1);
y = Data(:,2);

```

```

plot(t,y,'o'), title('Input data')
%clc
% We would like to fit the function
%
%  $y = (a(1)/t) + \dots$ 
%  $+ (a(n)/t)$ 
%
% to the data. This function has 1*n parameters.

% To fit this function to the data, we write a function, called
% say FITFUNHIPERB1, that, given the nonlinear parameters koef and the
% data, returns the error in the fit. We can then guess for initial
% estimates of the nonlinear parameters, and invoke FMINS:
%
kam=input('automatic or manual parametric input (a/m):','s');
if kam=='a'
    ifil=input('enter input filename for parameters:','s');
    eval(['load ' ifil]);
else
    a=input('enter initial guess for a:');
    %b=input('enter initial guess for b:');
    %c=input('enter initial guess for c:');
    %d=input('enter initial guess for d:');
end
tol=input('enter tollerance for fitting:');
kpro=0;
%koef=[a b c d];
koef=a;
ferp=2e38;
fer=1e38;
while (ferp>fer)
    kpro=kpro+1
    koefp=koef;
    ferp=fer;
    z1p=z1;
    A1p=A1;
    koef = fmins('fitfunhiperb1',koef,tol);
    a=koef(1:length(a));
    disp('a='),disp(a)
    %b=koef(length(a)+1:2*length(a));
    %disp('b='),disp(b)
    %c=koef(2*length(a)+1:3*length(a));
    %disp('c='),disp(c)
    %d=koef(3*length(a)+1:4*length(a));
    %disp('d='),disp(d)
    %disp('E='),disp(c)

```

```

plot(t1,A1,t1,z1,t,y,'o')
t1ax=min(t)-0.05*(max(t)-min(t));
t2ax=max(t)+0.05*(max(t)-min(t));
y1ax=min(y)-0.05*(max(y)-min(y));
y2ax=max(y)+0.05*(max(y)-min(y));
axis([t1ax t2ax y1ax y2ax])
xt=min(t)+(max(t)-min(t))*0.05;
yx=max(y);
yn=min(y);
%yn=0;
yt=yx-yn;
text(xt,yn+0.95*yt,['a = ' num2str(a)])
%text(xt,yn+0.85*yt,['b = ' num2str(b)])
%text(xt,yn+0.75*yt,['c = ' num2str(c)])
%text(xt,yn+0.65*yt,['d = ' num2str(d)])
text(xt,yn+0.85*yt,['err = ' num2str(fer)])
text(xt,yn+0.75*yt,['\Deltae = ' num2str(ferp-fer)])
[ncomp,npo]=size(A1);
% for icomp=1:ncomp-1
% for ipo=2:npo-1
% if (A1(icomp,ipo)>=A1(icomp,ipo-1))&(A1(icomp,ipo)>A1(icomp,ipo+1))
% tcompmax(icomp)=t1(ipo);
% ycompmax(icomp)=A1(icomp,ipo);
% end
% end
% sumcomp(icomp)=sum(A1(icomp,:));
% end
%text(0.4,0.2,['\lambda_m_a_x = ' num2str(tcompmax)],'units','normalized')
%text(0.4,0.15,['F_m_a_x = ' num2str(ycompmax)],'units','normalized')
%text(0.4,0.1,['Area = ' num2str(sumcomp)],'units','normalized')
pause(0.5)
end
fer=ferp;
np=length(y);
A1=A1p;
z1=z1p;
a=koefp(1:length(a));
disp('a='),disp(a)
%b=koefp(length(a)+1:2*length(a));
%disp('b='),disp(b)
%c=koefp(2*length(a)+1:3*length(a));
%disp('c='),disp(c)
%d=koefp(3*length(a)+1:4*length(a));
%disp('d='),disp(d)
disp('er='),disp(fer),disp('er2='),disp(fer^2)
disp('er/N='),disp(fer/np),disp('er2/N='),disp(fer^2/np)

```

```

% Statements to plot results of fitting:
%plot(t1,A1,t1,z1,t,y,'o')
plot(t1,A1,t,y,'o')
hold on
plot(t1,z1,'LineWidth',2)
t1ax=min(t)-0.05*(max(t)-min(t));
t2ax=max(t)+0.05*(max(t)-min(t));
y1ax=min(y)-0.05*(max(y)-min(y));
y2ax=max(y)+0.05*(max(y)-min(y));
axis([t1ax t2ax y1ax y2ax])
hold off
%text(xt,yn+0.95*yt,['A = ' num2str(a)])
%text(xt,yn+0.85*yt,['\sigma = ' num2str(s)])
%text(xt,yn+0.75*yt,['\lambda_\circ = ' num2str(t0)])
text(0.03,0.9,['a = ' num2str(a)],'units','normalized')
%text(0.03,0.8,['b = ' num2str(b)],'units','normalized')
%text(0.03,0.7,['c = ' num2str(c)],'units','normalized')
%text(0.03,0.6,['d = ' num2str(d)],'units','normalized')
text(0.03,0.8,['err = ' num2str(fer) ' err^2/N = ' num2str(fer^2/np)],'units','normalized')
%text(xt,yn+0.65*yt,['E = ' num2str(c)])
%text(xt,yn+0.65*yt,['err = ' num2str(fer)])
%text(xt,yn+0.65*yt,['err = ' num2str(fer) ' err^2/N = ' num2str(fer^2/np)])
na=int2str(length(a));
%title(['parameters in file: ' dexp 'hiperb1' na])
title(['parameters in file: ' dexp 'hiperb1'])
%preparing export data
%axis([400 500 0 1e3])
%text(xt,yn+1.15*yt,['lam = ' num2str(sort(t0))])
%xlabel('Talasna duzina (nm)')
xlabel('BR')
%ylabel('Intenzitet modelirane fluorescencije (pr. jed.)')
ylabel('PRQ')
%calculation of local maxima and areas
%[ncomp,npo]=size(A1);
% for icomp=1:ncomp-1
% for ipo=2:npo-1
% if (A1(icomp,ipo)>=A1(icomp,ipo-1))&(A1(icomp,ipo)>A1(icomp,ipo+1))
% tcompmax(icomp)=t1(ipo);
% ycompmax(icomp)=A1(icomp,ipo);
% end
% end
% sumcomp(icomp)=sum(A1(icomp,:));
% end
%text(0.4,0.2,['\lambda_m_a_x = ' num2str(tcompmax)],'units','normalized')
%text(0.4,0.15,['F_m_a_x = ' num2str(ycompmax)],'units','normalized')
%text(0.4,0.1,['Area = ' num2str(sumcomp)],'units','normalized')

```

```

%pause
iprikazgreske=0;
if iprikazgreske==1
xx=[min(t) max(t)];
yy=[0 0];
for j=1:length(t)
for i=2:length(t1)
if (t1(i)>t(j))&(t1(i-1)<=(t(j)))
z1d(j)=z1(i-1)+(t(j)-t1(i-1))/(t1(i)-t1(i-1))*(z1(i)-z1(i-1));
end
end
end
z1d(length(t))=y(length(t));
%plot(t1(:),z1(:),t(:),y(:),'ko',t(:),3*(z1(1:length(y))'-y(:))','-',xx,yy,'k-')
plot(t1(:),z1(:),t(:),y(:),'ko',t(:),3*(z1d(1:length(y))'-y(:))','-',xx,yy,'k-')
end
%end
% size(ti)
%izracunavanje kvaliteta fitovanja pomocu R square
meany=mean(y);
sse=0;
sst=0;
ssr=0;
for ip=1:np
sse=sse+(y(ip)-z(ip))^2;
sst=sst+(y(ip)-meany)^2;
ssr=ssr+(z(ip)-meany)^2;
rerr(ip)=(y(ip)-z(ip))/z(ip);
end
%disp([' sse sssr sst'])
%disp([sse ssr sst])
%rsquare=1-sse/sst;
rsquareadj=1-sse*(np-1)/(sst*(np-1-1));
%rsquareadj1=1-(1-rsquare)*(np-1)/(np-5-1)
text(0.03,0.7,['R^2adj=' num2str(rsquareadj)],'units','normalized')

ks=input('save results to disk (d-da,n-ne)?','s');
if ks=='d'
%eval(['save ' dexp 'hiperb' na ' a b c d tol fer'])
%eval(['save ' dexp 'hiperb1' na ' a rsquareadj tol fer'])
eval(['save ' dexp 'hiperb1 a rsquareadj tol fer'])
%disp(['file created: ' dexp 'hiperb1' na '.mat'])
disp(['file created: ' dexp 'hiperb1.mat'])
end
%for j=2:length(z1)-2

```

```

% if (z1(j+1)>=z1(j+2))&(z1(j+1)>z1(j))
%     tmax=t1(j+1);
% end
%end
%tmax

```

```

function f = fitfunhiperb1(koef)
% FITFUNHIPERB1 is used by FITHIPERB1. Fitfunhiperb1(koef) returns the error
% between the data and the values computed by the current
% function of koef. FITFUNHIPERB assumes a function of the form
%
%  $y = \frac{a(1)}{t} + \dots$ 
%  $\quad + \frac{a(n)}{t}$ 
%
% with 1*n parameters.
%
format long
global t1 A1 Data z z1 kg fer kpro
t = Data(:,1); y = Data(:,2);
t1=(min(t):(max(t)-min(t))/300:max(t));
%dimen=(length(koef))/4;
dimen=(length(koef))/1;
a=koef(1:dimen);
%b=koef(dimen+1:2*dimen);
%c=koef(2*dimen+1:3*dimen);
%d=koef(3*dimen+1:4*dimen);
A = zeros(dimen+1,length(t));
A1= zeros(dimen+1,length(t1));
%c1=ones(1,length(t));
%c2=ones(1,length(t1));
for j = 1:dimen
% A(j,:) = (a(j).*t'+b(j))./(c(j).*t'+d(j));
A(j,:) = (a(j)./(1.*t'));
A1(j,:)= (a(j)./(1.*t1));
end
% A(dimen+1,:)=co*c1;
% A1(dimen+1,:)=co*c2;
if dimen>0
z=sum(A);
z1=sum(A1);
else
z=A;
z1=A1;
end
z=z';
%size(z)

```



```

%size(y)
f = norm(z-y);
fer=f;
disp([kpro fer])
% Statements to plot progress of fitting:
if kg=='d'
plot(t1,A1,t1,z1,'-k',t,y,'o')
t1ax=min(t)-0.05*(max(t)-min(t));
t2ax=max(t)+0.05*(max(t)-min(t));
y1ax=min(y)-0.05*(max(y)-min(y));
y2ax=max(y)+0.05*(max(y)-min(y));
axis([t1ax t2ax y1ax y2ax])
xt = min(t)+(max(t)-min(t))*0.05;
yx = max(y);
yn = min(y);
%yn=0;
yt=yx-yn;
text(xt,yn+0.95*yt,['a = ' num2str(a)])
%text(xt,yn+0.85*yt,['b = ' num2str(b)])
%text(xt,yn+0.75*yt,['c = ' num2str(c)])
%text(xt,yn+0.65*yt,['d = ' num2str(d)])
text(xt,yn+0.85*yt,['err = ' num2str(f)])
pause(0.00000001)
end

```

**function [x, cnt] = fmins(funfcn,x,tol,prnt)**

```

%FMINS Minimum of a function of several variables (nonlinear optimization).
% X = FMINS('f',x) starts at x and produces a new vector x which
% minimizes f(x). 'f' is a string containing the name of the
% function to be minimized, normally an M-file.
%
% There are two optional input arguments and one optional output
% argument.
% X = FMINS(F,X,tol) uses tol for the stopping tolerance. The
% default tol is 1.0e-3.
% X = FMINS(F,X,tol,1) succinctly describes each step.
% [X, cnt] = FMINS(F,X,...) also returns a step count.
%
% This function uses the Nelder-Mead simplex algorithm.

% C. Moler, 8-19-86
% Copyright (c) 1986-88 by the MathWorks, Inc.

% Ref: D. J. Woods, Report 85-5, Dept. Math. Sciences, Rice Univ.,
% May, 1985.

```

```

[n,m] = size(x);
if m > n
    x = x';
    n = m;
end
if nargin < 3, tol = 1.e-3; end
if nargin < 4, prnt = 0; end
cnt = 0;

% Set up a simplex near the initial guess.
v = 0.9*x;
f = feval(funfcn,v);
for j = 1:n
    y = x;
    if y(j) ~= 0
        y(j) = 1.1*y(j);
    else
        y(j) = 0.1;
    end
    v = [v y];
    f = [f feval(funfcn,y)];
end
[f,j] = sort(f);
v = v(:,j);

if prnt
    clc
    format compact
    format short e
    home
    cnt
    disp('initial ')
    disp(' ')
    v
    f
end

% Iterate until the diameter of the simplex is less than tol.
% while 1&(cnt<2000)
while 1
    test = 0;
    for j = 2:n+1, test = max(test,norm(v(:,j)-v(:,1),1)); end
    if test <= tol, break, end
    [v,f,how] = fminstep(funfcn,v,f);
    cnt = cnt + 1;
    %if cnt>500;pause;end

```

```

if prnt
    home
    cnt
    disp(how)
    disp(' ')
    v
    f
    test
end
end
x = v(:,1);
if prnt, format, end

```

**function [v,f,how] = fminstep(funfcn,v,f)**

```

%FMNSTEP A function used by FMINS. One step of the Nelder-Mead
% simplex algorithm for minimizing a nonlinear function of
% several variables.
% FMNSTEP(F,v,f) starts with a simplex V consisting of n+1
% points in R(n), so V is an n by n+1 matrix. The corresponding
% function values are
% f(j) = fun(V(:,j)), j = 1:n+1, with f(1) <= ... <= f(n+1)
% and F = 'fun'.
% Returns new simplex V which includes a better minimizer.
% HOW is a string describing the type of step taken.
% See FMINS.

% C. Moler, 8-19-86
% Copyright (c) 1986-88 by the MathWorks, Inc.

```

```

alpha = 1; beta = 1/2; gamma = 2;
[n,np1] = size(v);
vbar = mean(v(:,1:n));
vr = (1 + alpha)*vbar - alpha*v(:,n+1); fr = feval(funfcn,vr);
vk = vr; fk = fr; how = 'reflect ';
if fr < f(n)
    if fr < f(1)
        ve = gamma*vr + (1-gamma)*vbar; fe = feval(funfcn,ve);
        if fe < f(1)
            vk = ve; fk = fe;
            how = 'expand ';
        end
    end
end
else
    vt = v(:,n+1); ft = f(n+1);
    if fr < ft
        vt = vr; ft = fr;
    end
end

```

```

end
vc = beta*vt + (1-beta)*vbar; fc = feval(funfcn,vc);
if fc < f(n)
    vk = vc; fk = fc;
    how = 'contract';
else
    for j = 2:n
        v(:,j) = (v(:,1) + v(:,j))/2; f(j) = feval(funfcn,v(:,j));
    end
    vk = (v(:,1) + v(:,n+1))/2; fk = feval(funfcn,vk);
    how = 'shrink ';
end
end
v(:,n+1) = vk;
f(n+1) = fk;
[f,j] = sort(f);
v = v(:,j);

```

## 9. Литература

- [1] Porges SW. The polyvagal theory: phylogenetic substrates of a social nervous system. *International Journal of Psychophysiology* 2001;42:123-146.
- [2] Montano N, Gnechchi Ruscone T, Porta A, Lombardi F, Pagani M, Malliani A. Power Spectrum Analysis of Heart Rate Variability to Assess the Changes in Sympathovagal Balance During Graded Orthostatic Tilt Background The powers of the low-frequency (LF) and high-frequency (HF) oscillations characterizing heart rate variability (HRV) appear to reflect, in their reciprocal relationship, changes in the state of the sympathovagal balance occurring during numerous physiological and pathophysiological. 1994.
- [3] Jasson S, Médigue C, Maison-Blanche P, Montano N, Meyer L, Vermeiren C, et al. Instant power spectrum analysis of heart rate variability during orthostatic tilt using a time-/frequency-domain method. *Circulation* 1997;96:3521–6. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.96.10.3521>.
- [4] Levy MN, Martin PJ. Autonomic control of cardiac conduction and automaticity. *Nervous control of the heart*, Amsterdam: Harwood Academic Publishers; 1996, p. 201–23.
- [5] Vidigal GA de P, Tavares BS, Garner DM, Porto AA, Carlos de Abreu L, Ferreira C, et al. Slow breathing influences cardiac autonomic responses to postural maneuver. *Slow breathing and HRV. Complementary Therapies in Clinical Practice* 2016;23:14–20. <https://doi.org/10.1016/j.ctcp.2015.11.005>.
- [6] Sassi R, Cerutti S, Lombardi F, Malik M, Huikuri H v., Peng CK, et al. Advances in heart rate variability signal analysis: Joint position statement by the e-Cardiology ESC Working Group and the European Heart Rhythm Association co-endorsed by the Asia Pacific Heart Rhythm Society. *Europace* 2015;17:1341–53. <https://doi.org/10.1093/europace/euv015>.
- [7] Chang AT, Boots RJ, Brown MG, Paratz JD, Hodges PW. Ventilatory changes following head-up tilt and standing in healthy subjects. *European Journal of Applied Physiology* 2005;95:409–17. <https://doi.org/10.1007/s00421-005-0019-2>.
- [8] Chang AT, Boots RJ, Hodges PW, Thomas PJ, Paratz JD. Standing with the assistance of a tilt table improves minute ventilation in chronic critically ill patients. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 2004;85:1972–6. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2004.03.024>.
- [9] Zafiroopoulos B, Alison JA, McCarren B. Physiological responses to the early mobilisation of the intubated, ventilated abdominal surgery patient. *Australian Journal of Physiotherapy* 2004;50:95–100. [https://doi.org/10.1016/S0004-9514\(14\)60101-X](https://doi.org/10.1016/S0004-9514(14)60101-X).
- [10] Eckberg DL. Human sinus arrhythmia as an index of vagal cardiac outflow. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol.* 54(4):961-6. doi: 10.1152/jappl.1983.54.4.961. 1983.
- [11] Cooke WH, Cox JF, Diedrich AM, Taylor JA, Beightol LA, Ames Iv JE, et al. Controlled breathing protocols probe human autonomic cardiovascular rhythms. vol. 274. 1998.
- [12] Julien C. The enigma of Mayer waves: Facts and models. *Cardiovascular Research* 2006;70:12–21. <https://doi.org/10.1016/j.cardiores.2005.11.008>.

- [13] Castiglioni P, Parati G. Present trends and future directions in the analysis of cardiovascular variability. *Journal of Hypertension* 2011;29:1285–8. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e3283491d97>.
- [14] Goldberger AL. Complex systems. *Proc Am Thorac Soc*, vol. 3, 2006, p. 467–71. <https://doi.org/10.1513/pats.200603-028MS>.
- [15] Mortola JP. How to breathe? Respiratory mechanics and breathing pattern. *Respiratory Physiology and Neurobiology* 2019;261:48–54. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2018.12.005>.
- [16] Mortola JP, Marghescu D, Siegrist-Johnstone R. Thinking about breathing: Effects on respiratory sinus arrhythmia. *Respiratory Physiology and Neurobiology* 2016;223:28–36. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2015.12.004>.
- [17] Hernandez L, Manning J, Zhang S. Voluntary control of breathing affects center of pressure complexity during static standing in healthy older adults. *Gait and Posture* 2019;68:488–93. <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2018.12.032>.
- [18] Papaioannou VE, Chouvarda IG, Maglaveras NK, Pneumatikos IA. Study of multiparameter respiratory pattern complexity in surgical critically ill patients during weaning trials. *BMC Physiology* 2011;11. <https://doi.org/10.1186/1472-6793-11-2>.
- [19] Stiller K. Physiotherapy in intensive care: An updated systematic review. *Chest* 2013;144:825–47. <https://doi.org/10.1378/chest.12-2930>.
- [20] Silva LEV, Silva CAA, Salgado HC, Fazan R. The role of sympathetic and vagal cardiac control on complexity of heart rate dynamics. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2017;312:469–77. <https://doi.org/10.1152/ajp>.
- [21] Bruton A, Lewith GT. The Buteyko breathing technique for asthma: A review. *Complementary Therapies in Medicine* 2005;13:41–6. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2005.01.003>.
- [22] Dick TE, Hsieh YH, Dhingra RR, Baekey DM, Galán RF, Wehrwein E, et al. Cardiorespiratory coupling: Common rhythms in cardiac, sympathetic, and respiratory activities. *Progress in Brain Research*, vol. 209, Elsevier B.V.; 2014, p. 191–205. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63274-6.00010-2>.
- [23] Russo MA, Santarelli DM, O'Rourke D. The physiological effects of slow breathing in the healthy human. *Breathe* 2017;13:298–309. <https://doi.org/10.1183/20734735.009817>.
- [24] Peng CK, Havlin S, Stanley HE, Goldberger AL. Quantification of scaling exponents and crossover phenomena in nonstationary heartbeat time series. *Chaos* 1995;5:82–7. <https://doi.org/10.1063/1.166141>.
- [25] Peng C-K, Havlin S, Hausdorff J, Mietus J E, Stanley HE, Goldberger AL. Fractal Mechanism and Heart Rate Dynamics: Long-range Correlations and Their Breakdown With Disease. *Journal of Electrocardiology* 1995;28:59–65. [https://doi.org/10.1016/S0022-0736\(95\)80017-4](https://doi.org/10.1016/S0022-0736(95)80017-4).
- [26] Peng CK, Mietus JE, Liu Y, Lee C, Hausdorff JM, Stanley HE, et al. Quantifying fractal dynamics of human respiration: Age and gender effects. *Annals of Biomedical Engineering* 2002;30:683–92. <https://doi.org/10.1114/1.1481053>.

- [27] Ivanov PCh, Amaral LA, Goldberger AL, Halvin S, Rosemblum MG, Struzik ZR, et al. Multifractality in human heartbeat dynamics. *Nature* 1999;399:461–5.
- [28] Fadel PJ, Barman SM, Phillips SW, Gebber GL. Fractal fluctuations in human respiration. *Journal of Applied Physiology* 2004;97:2056–64. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00657.2004>.
- [29] Gierałtowski J, Hoyer D, Tetschke F, Nowack S, Schneider U, Zebrowski J. Development of multiscale complexity and multifractality of fetal heart rate variability. *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical* 2013;178:29–36. <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2013.01.009>.
- [30] Kristoufek L. Measuring correlations between non-stationary series with DCCA coefficient. *Physica A: Statistical Mechanics and Its Applications* 2014;402:291–8. <https://doi.org/10.1016/j.physa.2014.01.058>.
- [31] Barbieri R, Scilingo EP, Valenza G. Complexity and nonlinearity in cardiovascular signals. Springer International Publishing; 2017. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-58709-7>.
- [32] Peng C-K, Buldyrev S v, Havtin S, Simons M, Stanley HE, Goldbergerz AL. Mosaic organization of DNA nucleotides. vol. 49. 1994.
- [33] Francis DP, Willson K, Georgiadou P, Wensel R, Ceri Davies L, Coats A, et al. Physiological basis of fractal complexity properties of heart rate variability in man. *Journal of Physiology* 2002;542:619–29. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2001.013389>.
- [34] Castiglioni P, Parati G, Civijian A, Quintin L, Rienzo M di. Local scale exponents of blood pressure and heart rate variability by detrended fluctuation analysis: Effects of posture, exercise, and aging. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 2009;56:675–84. <https://doi.org/10.1109/TBME.2008.2005949>.
- [35] Costa M, Peng CK, Goldberger AL, Hausdorff JM. Multiscale entropy analysis of human gait dynamics. *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*, vol. 330, 2003, p. 53–60. <https://doi.org/10.1016/j.physa.2003.08.022>.
- [36] Silva LEV, Lataro RM, Castania JA, da Silva CAA, Valencia JF, Murta LO, et al. Multiscale entropy analysis of heart rate variability in heart failure, hypertensive, and sinoaortic-denervated rats: Classical and refined approaches. *American Journal of Physiology - Regulatory Integrative and Comparative Physiology* 2016;311:R150–6. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00076.2016>.
- [37] Silva LEV, Lataro RM, Castania JA, Silva CAA, Salgado HC, Fazan R, et al. Nonlinearities of heart rate variability in animal models of impaired cardiac control: contribution of different time scales. *J Appl Physiol* 2017;123:344–51. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00059.2017.-Heart>.
- [38] Goldberger AL, N Amaral LA, Hausdorff JM, Ch Ivanov P, Peng C, Eugene Stanley H. Fractal dynamics in physiology: Alterations with disease and aging. *Proceedings of National Academy of Sciences* 2002;99:2466–72.
- [39] Huikuri H v, Mäkikallio TH, Peng C-K, Goldberger AL, Hintze U, Møller M. Fractal Correlation Properties of R-R Interval Dynamics and Mortality in Patients With Depressed Left Ventricular Function After an Acute Myocardial Infarction. *Circulation* 2000;101:47–53. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.101.1.47>.

- [40] da Luz Goulart C, Simon JC, de Borba Schneiders P, San Martin EA, Cabiddu R, Borghi-Silva A, et al. Respiratory muscle strength effect on linear and nonlinear heart rate variability parameters in COPD patients. *International Journal of COPD* 2016;11:1671–7. <https://doi.org/10.2147/COPD.S108860>.
- [41] Moser M, Frühwirth M, Penter R, Winker R. Why life oscillates - From a topographical towards a functional chronobiology. *Cancer Causes and Control* 2006;17:591–9. <https://doi.org/10.1007/s10552-006-0015-9>.
- [42] Schulz S, Haueisen J, Bär KJ, Voss A. Multivariate assessment of the central-cardiorespiratory network structure in neuropathological disease. *Physiological Measurement* 2018;39. <https://doi.org/10.1088/1361-6579/aace9b>.
- [43] Zebende GF. DCCA cross-correlation coefficient: Quantifying level of cross-correlation. *Physica A: Statistical Mechanics and Its Applications* 2011;390:614–8. <https://doi.org/10.1016/j.physa.2010.10.022>.
- [44] Podobnik B, Stanley HE. Detrended cross-correlation analysis: A new method for analyzing two nonstationary time series. *Physical Review Letters* 2008;100. <https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.100.084102>.
- [45] Horvatic D, Stanley HE, Podobnik B. Detrended cross-correlation analysis for non-stationary time series with periodic trends. *EPL* 2011;94. <https://doi.org/10.1209/0295-5075/94/18007>.
- [46] Podobnik B, Jiang ZQ, Zhou WX, Stanley HE. Statistical tests for power-law cross-correlated processes. *Physical Review E - Statistical, Nonlinear, and Soft Matter Physics* 2011;84. <https://doi.org/10.1103/PhysRevE.84.066118>.
- [47] Kwapien J, Oświęcimka P, Drozd S. Detrended fluctuation analysis made flexible to detect range of cross-correlated fluctuations. *Physical Review E - Statistical, Nonlinear, and Soft Matter Physics* 2015;92. <https://doi.org/10.1103/PhysRevE.92.052815>.
- [48] Blinowska-Cieślak KJ, Zygierecz J (Jaroslaw). *Practical biomedical signal analysis using MATLAB*. CRC Press; 2012.
- [49] Billman GE. Heart rate variability - A historical perspective. *Frontiers in Physiology* 2011;2 NOV. <https://doi.org/10.3389/fphys.2011.00086>.
- [50] Irvine JM, Israel SA, Todd Scruggs W, Worek WJ. eigenPulse: Robust human identification from cardiovascular function. *Pattern Recognition* 2008;41:3427–35. <https://doi.org/10.1016/j.patcog.2008.04.015>.
- [51] Rogoff B, Pride YB. EKG Rhythm. StatPearls, Treasure Island (FL), NCBI Bookshelf, A Service of National Library of Medicine 2021. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK555952/?report=printable>.
- [52] Gordan R, Gwathmey JK, Xie L-H. Autonomic and endocrine control of cardiovascular function. *World Journal of Cardiology* 2015;7:204. <https://doi.org/10.4330/wjc.v7.i4.204>.



- [53] Porta A, Bassani T, Bari V, Tobaldini E, Takahashi ACM, Catai AM, et al. Model-based assessment of baroreflex and cardiopulmonary couplings during graded head-up tilt. *Computers in Biology and Medicine* 2012;42:298–305. <https://doi.org/10.1016/j.combiomed.2011.04.019>.
- [54] Peale SJ. Celestial mechanics. *Encyclopædia Britannica* 2015. <https://www.britannica.com/science/celestial-mechanics-physics/Tidal-evolution>.
- [55] Lombardi F. Chaos theory, heart rate variability, and arrhythmic mortality. *Circulation* 2000;101:8–10. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.101.1.8>.
- [56] Garcia AJ, Koschnitzky JE, Dashevskiy T, Ramirez JM. Cardiorespiratory coupling in health and disease. *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical* 2013;175:26–37. <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2013.02.006>.
- [57] Alvarez-Ramirez J, Rodríguez E, Echeverría JC. Fractal scaling behavior of heart rate variability in response to meditation techniques. *Chaos, Solitons and Fractals* 2017;99:57–62. <https://doi.org/10.1016/j.chaos.2017.03.026>.
- [58] Shaffer F, McCraty R, Zerr CL. A healthy heart is not a metronome: an integrative review of the heart's anatomy and heart rate variability. *Frontiers in Psychology* 2014;5. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2014.01040>.
- [59] Lloyd D, Aon MA, Cortassa S. Why homeodynamics, not homeostasis? *The Scientific World Journal* 2001;1:133–45. <https://doi.org/10.1100/tsw.2001.20>.
- [60] Yates FE. *Order and Complexity in Dynamical Systems: Homeodynamics as a Generalized Mechanics for Biology\**. vol. 19. 1994.
- [61] Ernst G. *Heart Rate Variability*. London: Springer; 2014. [https://doi.org/DOI 10.1007/978-1-4471-4309-3](https://doi.org/DOI%2010.1007/978-1-4471-4309-3).
- [62] Matic Z, Platiša MM, Kalauzi Aleksandar, Bojić Tijana. Slow 0.1 Hz Breathing and Body Posture Induced Perturbations of RRI and Respiratory Signal Complexity and Cardiorespiratory Coupling. *Frontiers in Physiology* 2020;11. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00024>.
- [63] Force of The European Society of Cardiology T, North American Society of Pacing T. Guidelines Heart rate variability Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. 1996.
- [64] Thayer JF, Yamamoto SS, Brosschot JF. The relationship of autonomic imbalance, heart rate variability and cardiovascular disease risk factors. *International Journal of Cardiology* 2010;141:122–31. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2009.09.543>.
- [65] Stauss HM. Heart rate variability. *American Journal of Physiology - Regulatory Integrative and Comparative Physiology* 2003;285. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00452.2003>.
- [66] Tsuji H, Larson MG, Venditti FJ, Manders ES, Evans JC, Feldman CL, et al. Impact of reduced heart rate variability on risk for cardiac events: The Framingham Heart Study. *Circulation* 1996;94:2850–5. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.94.11.2850>.

- [67] Kemp AH, Quintana DS. The relationship between mental and physical health: Insights from the study of heart rate variability. *International Journal of Psychophysiology* 2013;89:288–96. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2013.06.018>.
- [68] Lee SW. A copernican approach to brain advancement: The paradigm of allostatic orchestration. *Frontiers in Human Neuroscience* 2019;13. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2019.00129>.
- [69] Goldberger AL. Fractal variability versus pathologic periodicity: Complexity loss and stereotypy in disease. *Perspectives in Biology and Medicine* 1997;40:543–61. <https://doi.org/10.1353/pbm.1997.0063>.
- [70] Francesco B, Maria Grazia B, Emanuele G, Valentina F, Sara C, Chiara F, et al. Linear and nonlinear heart rate variability indexes in clinical practice. *Computational and Mathematical Methods in Medicine* 2012;2012. <https://doi.org/10.1155/2012/219080>.
- [71] Goldstein B, Fiser DH, Kelly MM, Mickelsen D, Ruttimann U, Pollack MM. Decomplexification in critical illness and injury: Relationship between heart rate variability, severity of illness, and outcome. *Critical Care Medicine* 1998;26.
- [72] Frohlich H. Long-Range Coherence and Energy Storage in Biological Systems. *International Journal of Quantum Chemistry* 1968;11:641–9.
- [73] Popp FA, Nagl W, Li KH, Scholz W, Weing O, Wolf R. Biophoton Emission New Evidence for Coherence and DNA as Source. vol. 3. 1984.
- [74] Jandová A, Pokorný J, Pokorný J, Kobilková J, Nedbalová M, Čoček A, et al. Diseases caused by defects of energy level and loss of coherence in living cells. *Electromagnetic Biology and Medicine* 2015;34:151–5. <https://doi.org/10.3109/15368378.2015.1036076>.
- [75] Jeschke G. The contribution of modern EPR to structural biology. *Emerging Topics in Life Sciences* 2018;2:9–18. <https://doi.org/10.1042/etls20170143>.
- [76] Schwerdtfeger AR, Schwarz G, Pfurtscheller K, Thayer JF, Jarczok MN, Pfurtscheller G. Heart rate variability (HRV): From brain death to resonance breathing at 6 breaths per minute. *Clinical Neurophysiology* 2020;131:676–93. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2019.11.013>.
- [77] Raoufy M, Ghafari T, Mani A. Complexity Analysis of Respiratory Dynamics. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2017;196:247–8. <https://doi.org/10.1164/rccm.201608-1666OC>.
- [78] Goldberger AL, Rigney DR, West BJ. *Chaos and Fractals in Human Physiology*. vol. 262. 1990.
- [79] Thayer JF, Lane RD. Claude Bernard and the heart-brain connection: Further elaboration of a model of neurovisceral integration. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 2009;33:81–8. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2008.08.004>.
- [80] Geisler FCM, Kubiak T, Siewert K, Weber H. Cardiac vagal tone is associated with social engagement and self-regulation. *Biological Psychology* 2013;93:279–86. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2013.02.013>.

- [81] Young H, Benton D. We should be using nonlinear indices when relating heart-rate dynamics to cognition and mood. *Scientific Reports* 2015;5. <https://doi.org/10.1038/srep16619>.
- [82] Ernst G. Heart-Rate Variability—More than Heart Beats? *Frontiers in Public Health* 2017;5. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2017.00240>.
- [83] Grunewald P. Resonant frequency and emotional resilience. *Biological Oscillations and Health, Proceedings of The 10th ESCGO European Study group on Cardiovascular Oscillations conference, September 17-19, 2018, Vienna: Human Research Institut GmbH, Human Research Institut für Gesundheitstechnologie und Präventionsforschung GmbH; 2018, p. 26-undefined.*
- [84] Bers DM. Excitation-Contraction Coupling. *Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside: Seventh Edition, Elsevier; 2018, p. 151–9. https://doi.org/10.1016/B978-0-323-44733-1.00016-X.*
- [85] Baillargeon B, Rebelo N, Fox DD, Taylor RL, Kuhl E. The living heart project: A robust and integrative simulator for human heart function. *European Journal of Mechanics, A/Solids* 2014;48:38–47. <https://doi.org/10.1016/j.euromechsol.2014.04.001>.
- [86] Santiago A, Aguado-Sierra J, Zavala-Aké M, Doste-Beltran R, Gómez S, Arís R, et al. Fully coupled fluid-electro-mechanical model of the human heart for supercomputers. *International Journal for Numerical Methods in Biomedical Engineering* 2018;34. <https://doi.org/10.1002/cnm.3140>.
- [87] Wong J, Göktepe S, Kuhl E. Computational modeling of chemo-electro-mechanical coupling: A novel implicit monolithic finite element approach. *International Journal for Numerical Methods in Biomedical Engineering* 2013;29:1104–33. <https://doi.org/10.1002/cnm.2565>.
- [88] del Negro CA, Funk GD, Feldman JL. Breathing matters. *Nature Reviews Neuroscience* 2018;19:351–67. <https://doi.org/10.1038/s41583-018-0003-6>.
- [89] West BJ. Fractal physiology and the fractional calculus: A perspective. *Frontiers in Physiology* 2010;1 OCT. <https://doi.org/10.3389/fphys.2010.00012>.
- [90] Fleisher LA, Frank SM, Sessler DI, Cheng C, Matsukawa T, Vannier CA. Thermoregulation and heart rate variability. 1996.
- [91] Beaumont E, Salavatian S, Southerland EM, Vinet A, Jacquemet V, Armour JA, et al. Network interactions within the canine intrinsic cardiac nervous system: Implications for reflex control of regional cardiac function. *Journal of Physiology* 2013;591:4515–33. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2013.259382>.
- [92] Ardell JL, Andresen MC, Armour JA, Billman GE, Chen PS, Foreman RD, et al. Translational neurocardiology: preclinical models and cardioneural integrative aspects. *Journal of Physiology* 2016;594:3877–909. <https://doi.org/10.1113/JP271869>.
- [93] Jänig W. Neurocardiology: a neurobiologist's perspective. *The Journal of Physiology* 2016;594. <https://doi.org/10.1113/JP271895>.
- [94] Bainbridge FA. The relation between respiration and the pulse-rate. *J Physiol* 1920;54:192–202. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1920.sp001918>.

- [95] Kiselev AR, Karavaev AS. The intensity of oscillations of the photoplethysmographic waveform variability at frequencies 0.04–0.4 Hz is effective marker of hypertension and coronary artery disease in males. *Blood Pressure* 2020;29:55–62. <https://doi.org/10.1080/08037051.2019.1645586>.
- [96] Kiselev AR, Borovkova EI, Shvartz VA, Skazkina V v., Karavaev AS, Prokhorov MD, et al. Low-frequency variability in photoplethysmographic waveform and heart rate during on-pump cardiac surgery with or without cardioplegia. *Scientific Reports* 2020;10. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-58196-z>.
- [97] Karavaev AS, Kiselev AR, Runnova AE, Zhuravlev MO, Borovkova EI, Prokhorov MD, et al. Synchronization of infra-slow oscillations of brain potentials with respiration. *Chaos* 2018;28. <https://doi.org/10.1063/1.5046758>.
- [98] Kiselev AR, Karavaev AS, Gridnev VI, Prokhorov MD, Ponomarenko VI, Borovkova EI, et al. Method of estimation of synchronization strength between low-frequency oscillations in heart rate variability and photoplethysmographic waveform variability. *Russian Open Medical Journal* 2016;5. <https://doi.org/10.15275/rusomj.2016.0101>.
- [99] Pagaduan J, Wu SSX, Kameneva T, Lambert E. Acute effects of resonance frequency breathing on cardiovascular regulation. *Physiological Reports* 2019;7. <https://doi.org/10.14814/phy2.14295>.
- [100] Lehrer P, Kaur K, Sharma A, Shah K, Huseby R, Bhavsar J, et al. Heart Rate Variability Biofeedback Improves Emotional and Physical Health and Performance: A Systematic Review and Meta Analysis. *Applied Psychophysiology Biofeedback* 2020;45:109–29. <https://doi.org/10.1007/s10484-020-09466-z>.
- [101] Kiselev AR, Borovkova EI, Simonyan MA, Ishbulatov YM, Ispiryan AY, Karavaev AS, et al. Autonomic control of cardiorespiratory coupling in healthy subjects under moderate physical exercises. *Russian Open Medical Journal* 2019;8. <https://doi.org/10.15275/rusomj.2019.0403>.
- [102] Schwalm T. *Modern Tilt Table Testing and Non-invasive Monitoring: Traditional and Innovative Applications in Theory and Practice*. ABW, Wiss.-Verlag; 2006.
- [103] Noble DJ, Hochman S. Hypothesis: Pulmonary Afferent Activity Patterns During Slow, Deep Breathing Contribute to the Neural Induction of Physiological Relaxation. *Frontiers in Physiology* 2019;10. <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.01176>.
- [104] Wysocki M, Cracco C, Teixeira A, Mercat A, Diehl JL, Lefort Y, et al. Reduced breathing variability as a predictor of unsuccessful patient separation from mechanical ventilation. *Critical Care Medicine* 2006;34:2076–83. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000227175.83575.E9>.
- [105] Hakim A, Usmani OS. *Structure of the Lower Respiratory Tract. Reference Module in Biomedical Sciences*, Elsevier; 2014. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-801238-3.00215-4>.
- [106] Cloutier M, Thrall R. *The Respiratory System*. In: Koeppen BM, Stanton BA, editors. *Berne & Levy Physiology*. 7th ed., Phyladelphia: Elsevier; 2018, p. 433–509.
- [107] Bates JHT. Sighs matter. *Respirology* 2018;23:727–8. <https://doi.org/10.1111/resp.13283>.

- [108] Gerritsen RJS, Band GPH. Breath of Life: The Respiratory Vagal Stimulation Model of Contemplative Activity. *Frontiers in Human Neuroscience* 2018;12. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2018.00397>.
- [109] Wuyts R, Vlemincx E, Bogaerts K, van Diest I, van den Bergh O. Sigh rate and respiratory variability during normal breathing and the role of negative affectivity. *International Journal of Psychophysiology* 2011;82:175–9. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2011.07.021>.
- [110] Valente M, Javorka M, Porta A, Bari V, Krohova J, Czippelova B, et al. Univariate and multivariate conditional entropy measures for the characterization of short-term cardiovascular complexity under physiological stress. *Physiological Measurement* 2018;39. <https://doi.org/10.1088/1361-6579/aa9a91>.
- [111] Grassmann M, Vlemincx E, von Leupoldt A, Mittelstädt JM, van den Bergh O. Respiratory changes in response to cognitive load: A systematic review. *Neural Plasticity* 2016;2016. <https://doi.org/10.1155/2016/8146809>.
- [112] Baudin F, Wu HT, Bordessoule A, Beck J, Jouvét P, Frasch MG, et al. Impact of ventilatory modes on the breathing variability in mechanically ventilated infants. *Frontiers in Pediatrics* 2014;2. <https://doi.org/10.3389/fped.2014.00132>.
- [113] Stankovski T, Pereira T, McClintock PVE, Stefanovska A. Coupling functions: Universal insights into dynamical interaction mechanisms. *Reviews of Modern Physics* 2017;89. <https://doi.org/10.1103/RevModPhys.89.045001>.
- [114] Karapetyan S. *Design Principles and Coupling of Biological Oscillators*. 2015.
- [115] Dimitrov NK, Liu Y, Horstemeyer MF. Electroplasticity: A review of mechanisms in electro-mechanical coupling of ductile metals. *Mechanics of Advanced Materials and Structures* 2020;1–12. <https://doi.org/10.1080/15376494.2020.1789925>.
- [116] Midolo L, Schliesser A, Fiore A. Nano-opto-electro-mechanical systems. *Nature Nanotechnology* 2018;13:11–8. <https://doi.org/10.1038/s41565-017-0039-1>.
- [117] Zabusky N, Porter M. Soliton. *Scholarpedia* 2010;5:2068. <https://doi.org/10.4249/scholarpedia.2068>.
- [118] Singh S, Krishnaswamy JA, Melnik R. Biological cells and coupled electro-mechanical effects: The role of organelles, microtubules, and nonlocal contributions. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials* 2020;110. <https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2020.103859>.
- [119] Strogatz S, Stewart I. coupled oscillators and biological synchronization. *Sci Am* 1993;269:102–7.
- [120] Oliveira HM, Melo L v. Huygens synchronization of two clocks. *Scientific Reports* 2015;5. <https://doi.org/10.1038/srep11548>.
- [121] Sweeney Y, Clopath C. Population coupling predicts the plasticity of stimulus responses in cortical circuits. *Elife* 2020;9. <https://doi.org/10.7554/eLife.56053>.
- [122] Cao Y, Lopatkin A, You L. Elements of biological oscillations in time and space. *Nature Structural and Molecular Biology* 2016;23:1030–4. <https://doi.org/10.1038/nsmb.3320>.

- [123] Bainbridge FA. The Relation Between Respiration and the Pulse Rate, *J Physiol*. 1920 Aug 23; 54(3): 192–202. doi: 10.1113/jphysiol.1920.sp001918.
- [124] Yartsev A. Cardiac reflexes. *Deranged Physiology: A Free Online Resource for Intensive Care Medicine* 2020. <https://derangedphysiology.com/main/cicm-primary-exam/required-reading/cardiovascular-system/Chapter%20491/cardiac-reflexes> (accessed March 12, 2021).
- [125] Madona Pakkam AL, Brown Affiliations KN. *Physiology, Bainbridge Reflex*. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL) 2021. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541017/?report=printable>.
- [126] Hayano J, Yasuma F, Okada A, Mukai S, Fujinami T. Respiratory Sinus Arrhythmia A Phenomenon Improving Pulmonary Gas Exchange and Circulatory Efficiency. *Circulation* 1996;94:842–7. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.94.4.842>.
- [127] Cui J, Gao Z, Blaha C, Herr MD, Mast J, Sinoway LI. Distension of central great vein decreases sympathetic outflow in humans. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology* 2013;305. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00019.2013>.
- [128] Boettcher DH, Zimpfer M, Vatner SF. Phylogenesis of the bainbridge reflex. *American Journal of Physiology - Regulatory Integrative and Comparative Physiology* 1982;11. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.1982.242.3.r244>.
- [129] Cecconi M, Parsons AK, Rhodes A. What is a fluid challenge? *Current Opinion in Critical Care* 2011;17:290–5. <https://doi.org/10.1097/MCC.0b013e32834699cd>.
- [130] Chizh NA. Physiological interpretation of heart rate variability spectral analysis data. *Фізіологічний Журнал* 2019;65:201–8489.
- [131] Green AL, Paterson DJ. Using deep brain stimulation to unravel the mysteries of cardiorespiratory control. *Compr Physiol* 2020;10:1085–104. <https://doi.org/10.1002/cphy.c190039>.
- [132] Gibbons CH. Basics of autonomic nervous system function. *Handbook of Clinical Neurology*, vol. 160, Elsevier B.V.; 2019, p. 407–18. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64032-1.00027-8>.
- [133] Bojić T, Radak D, Putniković B, Alavantić D, Isenović ER. Methodology of monitoring cardiovascular regulation. *Vojnosanitetski Pregled* 2012;69:1084–90. <https://doi.org/10.2298/VSP110707019B>.
- [134] Paton JFR, Boscan P, Pickering AE, Nalivaiko E. The yin and yang of cardiac autonomic control: Vago-sympathetic interactions revisited. *Brain Research Reviews* 2005;49:555–65. <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2005.02.005>.
- [135] Bojic T, Perovic VR, Glišić S. In silico therapeutics for neurogenic hypertension and vasovagal syncope. *Frontiers in Neuroscience* 2016;9. <https://doi.org/10.3389/fnins.2015.00520>.
- [136] Schulz S, Bolz M, Bär KJ, Voss A. Central-and autonomic nervous system coupling in schizophrenia. *Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences* 2016;374. <https://doi.org/10.1098/rsta.2015.0178>.



- [137] Scholkmann F, Wolf U. The pulse-respiration quotient: A powerful but untapped parameter for modern studies about human physiology and pathophysiology. *Frontiers in Physiology* 2019;10. <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00371>.
- [138] Scholkmann F, Zohdi H, Wolf U. The resting-state pulse-respiration quotient of humans: Lognormally distributed and centered around a value of four. *Physiological Research* 2019;68:1027–32. <https://doi.org/10.33549/physiolres.934232>.
- [139] Moser M, Voica M, Kenner T, Lehofer M, Egner S, Hildebrandt G. Phase- and Frequency Coordination of Cardiac and Respiratory Function. *Biological Rhythm Research* 1995;26:100–11. <https://doi.org/10.1080/09291019509360328>.
- [140] Bojić T, Matić Z, Stojković M, Platiša M, Kalauzi A, Lazarević M, et al. Cardiorespiratory coupling is influenced by body position and slow paced 0.1Hz breathing in a state specific manner. *FENS 2020 Virtual Forum 2020*. <https://slide.ctimeetingtech.com/fens2020/attendee/eposter/poster/5958?r=snm%7E571> (accessed August 11, 2020).
- [141] Wehrwein EA, Orer HS, Barman SM. Overview of the Anatomy, Physiology, and Pharmacology of the Autonomic Nervous System. *Compr Physiol* 2016;6:1239–78. <https://doi.org/10.1002/cphy.c150037>.
- [142] Matić Z, Kalauzi A, Platiša MM, Bojić T. Artificial neural networks can recognize physiological states by means of nonlinear fluctuations from cardio-respiratory oscillators. *FENS Regional Meeting Abstract Book, Belgrade: Serbian Neuroscience Society; 2019, p. 646-undefined*.
- [143] Karemaker JM. An introduction into autonomic nervous function. *Physiological Measurement* 2017;38:R89–118. <https://doi.org/10.1088/1361-6579/aa6782>.
- [144] Đajić V, Milovanović B, Gligorijević T. *Kliničko ispitivanje funkcije autonomnog nervnog sistema*. 2nd ed. Banja Luka: Akademija nauka i umjetnosti Republike Srpske; 2016.
- [145] Armour JA. *Neurocardiology Anatomical and Functional Principles*. Boulder Creek: Institute of HeartMath; 2003.
- [146] Nozdrachev AD. John Newport Langley and His Construction of the Autonomic (Vegetative) Nervous System. *Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology* 2002;38:537–46. <https://doi.org/10.1023/A:1022056815191>.
- [147] Maehle A-H. *to a Receptor Theory of Drug Action*. vol. 48. 2004.
- [148] Moser M, Grote V, Frühwirth M. Biological Oscillations and Health. In: Klotz E, Zaufenberger L, Moser M, editors. *Biological Oscillation and Health, Proceedings on 10th ESCGO European Study Group on Cardiovascular Oscillations*, Vienna: Human Research Institut GmbH; 2018, p. 21-undefined.
- [149] Matić Z, Bojić T. Acupuncture, autonomic nervous system and biophysical origin of acupuncture system. *Vojnosanitetski Pregled* 2020;77. <https://doi.org/10.2298/VSP170818016M>.

- [150] Matić ZA, Bojić T, Žikić A, Raković D, Milovanović B. Neurocardiological anamnesis: development from complementarities with syndrome differentiation of Traditional Chinese Medicine. In: Sovilj M, Jovičić S, Subotić M, Maksimović S, editors. *Speech and Language 6th International Conference on Fundamental and Applied Aspects of Speech and Language*. Sovilj, Mirjana, Belgrade: Institute for Experimental Phonetics and Speech Pathology, Life Activities Advancement Center; 2017, p. 351–60.
- [151] Matić Z, Žikić A, Raković D, Milovanović B. Neurocardiology as Integrative Science: Coordination with Traditional Chinese Medicine. In: Milovanović B, Podoleanu C, editors. *Neurocard The 8th International Symposium on Neurocardiology*, Belgrade: University Press Târgu Mureș; 2016, p. 70–4.
- [152] Škokljević A. Osnovi Akupunktura. In: Raković D, editor. *Anti-stres holistički priručnik sa osnovama akupunktura, mikrotalasne rezonantne terapije, relaksacione masaže, aerojonoterapije, autogenog treninga i svesti*, Belgrade: Internacionalni anti-stres centar; 1999, p. 145–73.
- [153] Hellhammer D. Principles of the Crosstalkbetween Brain and Body –Glandotropy, Ergotropy, and Trophotropy. In: Hellhammer D, Hellhammer J, editors. *Stress: The brain-body connection*, vol. 174, Basel: Karger; 2008, p. 21–8. <https://doi.org/10.1159/000119045>.
- [154] Retamal MA, Reyes EP, Alcayaga J. Petrosal ganglion: A more complex role than originally imagined. *Frontiers in Physiology* 2014;5. <https://doi.org/10.3389/fphys.2014.00474>.
- [155] Ardell JL. Neurohumoral Control of Cardiac Function. In: Sperelakis N, Kurachi Y, Terzić A, Cohen M, editors. *Heart Physiology and Pathophysiology*. 4th ed., San Diego: Elsevier, Academic Press; 2001, p. 45–59.
- [156] Ohmori Y, Wakita T, Watanabe T. Sympathetic and sensory neurons projecting into the cervical sympathetic trunk in the chicken. vol. 40. 1992.
- [157] Caughey G. Chymases. *Handbook of Proteolytic Enzymes*, vol. 3. 3rd ed., Elsevier Ltd; 2013, p. 2675–83. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-382219-2.00590-1>.
- [158] Goldberger AL, Moody GB, Costa MD. Variability vs. complexity. *PhysioNet* 2012. <https://archive.physionet.org/tutorials/cv/> (accessed October 29, 2020).
- [159] Malik M, Hnatkova K, Huikuri H v., Lombardi F, Schmidt G, Zabel M. CrossTalk proposal: Heart rate variability is a valid measure of cardiac autonomic responsiveness. *Journal of Physiology* 2019;597:2595–8. <https://doi.org/10.1113/JP277500>.
- [160] Bai X, Li J, Zhou L, Li X, Li X. Influence of the menstrual cycle on nonlinear properties of heart rate variability in young women Downloaded from. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2009;297:765–74. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.01283.2008.-This>.
- [161] The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2017 Press Release. 2017.
- [162] Bojić T. Mechanisms of Neural Control and Effects of Acoustic Stimulation on Cardiovascular System During the Wake-Sleep Cycle. 2003.



- [163] Piedimonte A, Barbiani D, Benedetti F, Zamfira DA, Carlino E. The placebo effect in breath holding: a preliminary behavioral investigation. *Neuroscience Letters* 2020;739. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2020.135434>.
- [164] Chen X, Chen T, Yun F, Huang Y, Li J. Effect of repetitive end-inspiration breath holding on very short-term heart rate variability in healthy humans. *Physiological Measurement* 2014;35:2429–45. <https://doi.org/10.1088/0967-3334/35/12/2429>.
- [165] Chen X, Liu N, Huang Y, Yun F, Wang J, Li J. Using the multi-parameter variability of photoplethysmographic signals to evaluate short-term cardiovascular regulation. *Journal of Clinical Monitoring and Computing* 2015;29:605–12. <https://doi.org/10.1007/s10877-014-9641-z>.
- [166] Kapidžić A. Temporalna i frekventna kardio-respiratorna sinhronizacija. 2015.
- [167] Schulz S, Bär KJ, Voss A. Analyses of heart rate, respiration and cardiorespiratory coupling in patients with schizophrenia. *Entropy* 2015;17:483–501. <https://doi.org/10.3390/e17020483>.
- [168] Schulz S, Haueisen J, Bär KJ, Voss A. Altered causal coupling pathways within the central-autonomic-network in patients suffering from schizophrenia. *Entropy* 2019;21. <https://doi.org/10.3390/e21080733>.
- [169] Weippert M, Behrens K, Rieger A, Kumar M, Behrens M. Effects of breathing patterns and light exercise on linear and nonlinear heart rate variability. *Applied Physiology, Nutrition and Metabolism* 2015;40:762–8. <https://doi.org/10.1139/apnm-2014-0493>.
- [170] Shiau Y-H. Can Fractal Analysis on Heart Rate Variability Reflect Physiological Causes for Cardiorespiratory Interaction? *Annals of Sleep Medicine Research* 2018;2:1–2.
- [171] Goodstein D. Mechanics. *Encyclopædia Britannica* 2015. <https://www.britannica.com/science/mechanics/Simple-harmonic-oscillations> (accessed August 12, 2020).
- [172] Faes L, Nollo G. Multivariate Frequency Domain Analysis of Causal Interactions in Physiological Time Series. In: Laskovski AN, editor. *Biomedical Engineering, Trends in Electronics, Communications and Software*. 1st ed., Rijeka: InTech; 2011, p. 403–28. <https://doi.org/10.5772/13065>.
- [173] Kristoufek L. Detrended fluctuation analysis as a regression framework: Estimating dependence at different scales. *Physical Review E - Statistical, Nonlinear, and Soft Matter Physics* 2015;91. <https://doi.org/10.1103/PhysRevE.91.022802>.
- [174] Perakakis P, Taylor M, Martinez-Nieto E, Revithi I, Vila J. Breathing frequency bias in fractal analysis of heart rate variability. *Biological Psychology* 2009;82:82–8. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2009.06.004>.
- [175] Platiša MM, Gal V. Influence of breathing frequency on short-term scaling exponent and spectral powers of RR interval series. *The 6th ESGCO conference, Berlin: 2010*.
- [176] de Souza AC, Cisternas JR, Carlos de Abreu L, Roque AL, Monteiro CB, Adami F, et al. Fractal correlation property of heart rate variability in response to the postural change maneuver in healthy women. 2014.

- [177] Kalauzi A, Vuckovic A, Bojić T. EEG alpha phase shifts during transition from wakefulness to drowsiness. *International Journal of Psychophysiology* 2012;86:195–205. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2012.04.012>.
- [178] Richman JS, Moorman RJ. Physiological time-series analysis using approximate entropy and sample entropy. *American Journal of Physiology: Heart and Circulatory Physiology* 2000;278:H2039–49. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.2000.278.6.H2039>.
- [179] Pincus SM. Approximate entropy as a measure of system complexity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of United States of America* 1991;88:2297–301.
- [180] Pincus S. Approximate entropy (ApEn) as a complexity measure. *Chaos* 1995;5:110–7. <https://doi.org/10.1063/1.166092>.
- [181] Pincus SM. Quantifying Complexity and Regularity of Neurobiological Systems. *Methods in Neurosciences* 1995;28:336–63. [https://doi.org/10.1016/S1043-9471\(06\)80040-6](https://doi.org/10.1016/S1043-9471(06)80040-6).
- [182] Woods DJ. *Solving Multi-Objective Optimization Problems*. 1985.
- [183] Henri Theil. *Henri Theil's contributions to economics and econometrics*. vol. 1. 1st ed. Springer; 1992. <https://doi.org/10.1007/978-94-011-2546-8>.
- [184] Shieh G. Improved shrinkage estimation of squared multiple correlation coefficient and squared cross-validity coefficient. *Organizational Research Methods* 2008;11:387–407. <https://doi.org/10.1177/1094428106292901>.
- [185] Wikipedia contributors. Coefficient of determination. *Wikipedia, The Free Encyclopedia* 2021. [https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Coefficient\\_of\\_determination&oldid=1040924570](https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Coefficient_of_determination&oldid=1040924570) (accessed September 1, 2021).
- [186] Daoud M, Ravier P, Buttelli O. Use of cardiorespiratory coherence to separate spectral bands of the heart rate variability. *Biomedical Signal Processing and Control* 2018;46:260–7. <https://doi.org/10.1016/j.bspc.2018.08.003>.
- [187] Platiša MM, Bojić T, Pavlović SU, Radovanović NN, Kalauzi A. Uncoupling of cardiac and respiratory rhythm in atrial fibrillation. *Biomedizinische Technik* 2016;61:657–63. <https://doi.org/10.1515/bmt-2016-0057>.
- [188] Platiša MM, Radovanović NN, Kalauzi A, Milašinović G, Pavlović SU. Multiscale entropy analysis: Application to cardio-respiratory coupling. *Entropy* 2020;22. <https://doi.org/10.3390/E22091042>.
- [189] Shields JW. Heart rate variability with deep breathing as a clinical test of cardiovagal function. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 2009;76. <https://doi.org/10.3949/ccjm.76.s2.08>.
- [190] Zaidi SN, Collins SM. Orthostatic Stress Induced Changes in Heart Rate Variability, Pulse Transit Time and QRS Duration. *Journal of Bioengineering & Biomedical Science* 2016;6. <https://doi.org/10.4172/2155-9538.1000194>.

- [191] Zygmunt A, Stanczyk J. Methods of evaluation of autonomic nervous system function. *Archives of Medical Science* 2010;6:11–8. <https://doi.org/10.5114/aoms.2010.13500>.
- [192] Hoshi RA, Andreão R v., Santos IS, Dantas EM, Mill JG, Lotufo PA, et al. Linear and nonlinear analyses of heart rate variability following orthostatism in subclinical hypothyroidism. *Medicine* 2019;98:e14140. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000014140>.
- [193] Kabir MM, Saint DA, Nalivaiko E, Abbott D, Voss A, Baumert M. Quantification of cardiorespiratory interactions based on joint symbolic dynamics. *Annals of Biomedical Engineering* 2011;39:2604–14. <https://doi.org/10.1007/s10439-011-0332-3>.
- [194] Javorka M, El-Hamad F, Czipelova B, Turianikova Z, Krohova J, Lazarova Z, et al. Role of respiration in the cardiovascular response to orthostatic and mental stress. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2018;314:761–9. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00430.2017.-The>.
- [195] Jha RK, Acharya A, Nepal O. Autonomic Influence on Heart Rate for Deep Breathing and Valsalva Maneuver in Healthy Subjects. vol. 56. n.d.
- [196] Vandepu S. Heart rate variability: linear and nonlinear analysis with application in human physiology. 2010.
- [197] Fernandes de Godoy M. Nonlinear Analysis of Heart Rate Variability: A Comprehensive Review. *Journal of Cardiology and Therapy* 2016;3:528–33. <https://doi.org/10.17554/j.issn.2309-6861.2016.03.101-4>.
- [198] Reulecke S, Charleston-Villalobos S, Voss A, Gonzalez-Camarena R, Gonzalez-Hermosillo JA, Gaitan-Gonzalez MJ, et al. Temporal Analysis of Cardiovascular and Respiratory Complexity by Multiscale Entropy Based on Symbolic Dynamics. *IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics* 2018;22:1046–58. <https://doi.org/10.1109/JBHI.2017.2761354>.
- [199] Sobiech T, Buchner T, Krzesiński P, Gielerek G. Cardiorespiratory coupling in young healthy subjects. *Physiological Measurement* 2017;38:2186–202. <https://doi.org/10.1088/1361-6579/aa9693>.
- [200] Feldman JL, McCrimmon D. Neural Control of Breathing. In: Squire L, Berg D, Bloom F, Lac S du, Ghosh A, Spitzer N, editors. *Fundamental Neuroscience*. 3rd ed., New York: Academic Press; 2008, p. 855–72.
- [201] Feldman JL, Ellenberger HH. Central coordination of respiratory and cardiovascular control in mammals. *Ann Rev Physiol* 1988;50:593–606. <https://doi.org/doi:10.1146/annurev.ph.50.030188.003113>.
- [202] Orem J, Kubin L. Respiratory Physiology: Central Neural Control. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, editors. *Principles and Practice of Sleep Medicine (Fourth Edition)*, Philadelphia: W.B. Saunders; 2005, p. 213–23. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B0-72-160797-7/50024-0>.
- [203] Somers VK, White DP, Amin R, Abraham WT, Costa F, Culebras A, et al. Sleep Apnea and Cardiovascular Disease: An American Heart Association/American College of Cardiology Foundation scientific statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council on

Cardiovascular Nursing. *Circulation* 2008;118:1080–111.  
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.189420>.

- [204] Bojić T, Matic Z, Platiša M, Kalauzi A. Breathing modulation of cardiopulmonary coupling—a potential way out of autonomic deconditioning after prolonged microgravity exposure. *Publications of the Astronomical Observatory of Belgrade (See Universe, South-East Europe Space Conference)* 2020;101:305–15.
- [205] Dampney RAL. Central mechanisms regulating coordinated cardiovascular and respiratory function during stress and arousal. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2015;309:429–43.  
<https://doi.org/10.1152/ajpregu.00051.2015.-Actual>.
- [206] Bajić D, Lončar-Turukalo T, Stojić S, Arenac O, Bojić T, Murphy D, et al. Temporal analysis of the spontaneous baroreceptor reflex during mild emotional stress in the rat. *Stress* 2010;13:142–54.  
<https://doi.org/10.3109/10253890903089842>.
- [207] Park J, Marvar PJ, Liao P, Kankam ML, Norrholm SD, Downey RM, et al. Baroreflex dysfunction and augmented sympathetic nerve responses during mental stress in veterans with post-traumatic stress disorder. *Journal of Physiology* 2017;595:4893–908. <https://doi.org/10.1113/JP274269>.
- [208] Zoccoli G, Andreoli E, Bojić T, Cianci T, Franzini C, Predieri S, et al. Central and Baroreflex Control of Heart Rate During the Wake-Sleep Cycle in Rat. *Sleep* 2001;24:753–8.  
<https://doi.org/10.1093/sleep/24.7.753>.
- [209] Radovanović NN, Pavlović SU, Milašinović G, Kirčanski B, Platiša MM. Bidirectional cardio-respiratory interactions in heart failure. *Frontiers in Physiology* 2018;9. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00165>.
- [210] Mlynczak M, Krysztofiak H. Discovery of causal paths in cardiorespiratory parameters: A time-independent approach in elite athletes. *Frontiers in Physiology* 2018;9.  
<https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01455>.
- [211] Migeotte P-F, Kim Prisk G, Paiva M. Microgravity alters respiratory sinus arrhythmia and short-term heart rate variability in humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003;284:1995–2006.  
<https://doi.org/10.1152/ajpheart.00409.2002.-We>.
- [212] Bojić T. Neurocardiovascular diseases: New aspects of the old issues. *Frontiers in Neuroscience* 2019;13.  
<https://doi.org/10.3389/fnins.2018.01032>.
- [213] Platiša MM, Bojić T, Mazić S, Kalauzi A. Generalized Poincaré plots analysis of heart period dynamics in different physiological conditions: Trained vs. untrained men. *PLoS ONE* 2019;14.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0219281>.
- [214] Lehrer P, Vaschillo B, Zucker T, Graves J, Katsamanis M, Aviles M, et al. Protocol for Heart Rate Variability Biofeedback Training. *Biofeedback* 2013;41:98–109. <https://doi.org/10.5298/1081-5937-41.3.08>.
- [215] Zautra AJ, Fasman R, Davis MC, Craig AD (Bud). The effects of slow breathing on affective responses to pain stimuli: An experimental study. *Pain* 2010;149:12–8. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2009.10.001>.

- [216] Steffen PR, Austin T, DeBarros A, Brown T. The Impact of Resonance Frequency Breathing on Measures of Heart Rate Variability, Blood Pressure, and Mood. *Frontiers in Public Health* 2017;5. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2017.00222>.
- [217] Lin IM, Tai LY, Fan SY. Breathing at a rate of 5.5 breaths per minute with equal inhalation-to-exhalation ratio increases heart rate variability. *International Journal of Psychophysiology* 2014;91:206–11. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2013.12.006>.
- [218] Kyeong S, Kim J, Kim DJ, Kim HE, Kim JJ. Effects of gratitude meditation on neural network functional connectivity and brain-heart coupling. *Scientific Reports* 2017;7. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-05520-9>.
- [219] Won DO, Lee BR, Seo KS, Kim HJ, Lee SW. Alteration of coupling between brain and heart induced by sedation with propofol and midazolam. *PLoS ONE* 2019;14. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0219238>.
- [220] Herrero JL, Khuvis S, Yeagle E, Cerf M, Mehta AD. Breathing above the brain stem: volitional control and attentional modulation in humans. *J Neurophysiol* 2018;119:145–59. <https://doi.org/10.1152/jn.00551.2017.-Whereas>.
- [221] de Zambotti M, Trinder J, Silvani A, Colrain IM, Baker FC. Dynamic coupling between the central and autonomic nervous systems during sleep: A review. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 2018;90:84–103. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.03.027>.
- [222] Prisk GK. Microgravity and the respiratory system. *European Respiratory Journal* 2014;43:1459–71. <https://doi.org/10.1183/09031936.00001414>.
- [223] Mandsager KT, Robertson D, Diedrich A. The function of the autonomic nervous system during spaceflight. *Clinical Autonomic Research* 2015;25:141–51. <https://doi.org/10.1007/s10286-015-0285-y>.
- [224] Patel S. The effects of microgravity and space radiation on cardiovascular health: From low-Earth orbit and beyond. *IJC Heart and Vasculature* 2020;30. <https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2020.100595>.
- [225] Antonutto G, di Prampero PE. Cardiovascular deconditioning in microgravity: Some possible countermeasures. *European Journal of Applied Physiology* 2003;90:283–91. <https://doi.org/10.1007/s00421-003-0884-5>.
- [226] Demontis GC, Germani MM, Caiani EG, Barravecchia I, Passino C, Angeloni D. Human pathophysiological adaptations to the space environment. *Frontiers in Physiology* 2017;8. <https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00547>.
- [227] Welsh JS, Bevelacqua JJ, Mozdarani H, Mortazavi SAR, Mortazavi SMJ. Why can COVID-19 fatality in space be significantly higher than on Earth? *International Journal of Radiation Research* 2020;18:421–6. <https://doi.org/10.18869/acadpub.ijrr.18.3.421>.
- [228] Wuest SL, Gantenbein B, Ille F, Egli M. Electrophysiological experiments in microgravity: Lessons learned and future challenges. *Npj Microgravity* 2018;4. <https://doi.org/10.1038/s41526-018-0042-3>.

- [229] Nassef MZ, Melnik D, Kopp S, Sahana J, Infanger M, Lützenberg R, et al. Breast cancer cells in microgravity: New aspects for cancer research. *International Journal of Molecular Sciences* 2020;21:1–22. <https://doi.org/10.3390/ijms21197345>.
- [230] Hill JA, Olson EN, Biology M-L. *Mechanisms of Disease Cardiac Plasticity*. vol. 358. 2008.
- [231] Payne MWC, Williams DR, Trudel G. Space flight rehabilitation. *American Journal of Physical Medicine and Rehabilitation* 2007;86:583–91. <https://doi.org/10.1097/PHM.0b013e31802b8d09>.
- [232] Hargens AR, Vico L. Analogs of Microgravity: Space Research without Leaving the Planet Long-duration bed rest as an analog to microgravity. *J Appl Physiol* 2016;120:891–903. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00935.2015.-Long-duration>.
- [233] Trappe S, Costill D, Gallagher P, Creer A, Peters JR, Evans H, et al. Exercise in space: human skeletal muscle after 6 months aboard the International Space Station. *J Appl Physiol* 2009;106:1159–68. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.91578.2008.-The>.
- [234] Holick MF. Microgravity-induced bone loss—will it limit human space exploration? *The Lancet* 2000;355:1569–70.
- [235] Gaffney FA. Spacelab life sciences flight experiments: an integrated approach to the study of cardiovascular deconditioning and orthostatic hypotension. *Acta Astronautica* 1987;15:291–4.
- [236] Xu D, Tremblay MF, Verma AK, Tavakolian K, Goswami N, Blaber AP. Cardio-postural interactions and muscle-pump baroreflex are severely impacted by 60-day bedrest immobilization. *Scientific Reports* 2020;10. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-68962-8>.
- [237] Eckberg DL, Diedrich A, Cooke WH, Biaggioni I, Buckey JC, Pawelczyk JA, et al. Respiratory modulation of human autonomic function: long-term neuroplasticity in space. *Journal of Physiology* 2016;594:5629–46. <https://doi.org/10.1113/JP271656>.
- [238] Strauss-Blasche G, Moser M, Voica M, Mcleod D, Klammer N, Marktl W. Relative timing of inspiration and expiration affects respiratory sinus arrhythmia. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* 2000;27:601–6. <https://doi.org/10.1046/j.1440-1681.2000.03306.x>.
- [239] Porges SW. The polyvagal perspective. *Biological Psychology* 2007;74:116–43. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2006.06.009>.
- [240] van Diest I, Verstappen K, Aubert AE, Widjaja D, Vansteenwegen D, Vlemincx E. Inhalation/Exhalation Ratio Modulates the Effect of Slow Breathing on Heart Rate Variability and Relaxation. *Applied Psychophysiology Biofeedback* 2014;39:171–80. <https://doi.org/10.1007/s10484-014-9253-x>.
- [241] ESGCO History. European Study Group on Cardiovascular Oscillations n.d. <https://www.esgco.org/history> (accessed November 4, 2020).
- [242] European Study Group on Cardiovascular Oscillations n.d. <https://esgco.org>.

- [243] Floessner T, Hut R. Basic Principles Underlying Biological Oscillations and Their Entrainment. In: Kumar V, editor. *Biological Timekeeping: Clocks, Rhythms and Behaviour*, New Delhi: Springer; 2017, p. 47–58. <https://doi.org/10.1007/978-81-322-3688-7>.
- [244] Moser M. Life is a time-crystal. In: Klotz E, Zaufenberger L, Moser M, editors. *Biological Oscillation and Health, Proceedings on 10th ESCGO European Study Group on Cardiovascular Oscillations*, Vienna: Human Research Institut GmbH; 2018, p. 3-undefined.
- [245] Moser M, Frühwirth M, Kenner T. The symphony of life. *IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine* 2008;27:29–37. <https://doi.org/10.1109/MEMB.2007.907365>.
- [246] Moser M, Schaumberger K, Schernhammer E, Stevens RG. Cancer and rhythm. *Cancer Causes and Control* 2006;17:483–7. <https://doi.org/10.1007/s10552-006-0012-z>.
- [247] Kraleman B, Frühwirth M, Pikovsky A, Rosenblum M, Kenner T, Schaefer J, et al. In vivo cardiac phase response curve elucidates human respiratory heart rate variability. *Nature Communications* 2013;4. <https://doi.org/10.1038/ncomms3418>.
- [248] Schwartz W, Serge D. Origins: A Brief Account of the Ancestry of Circadian Biology. In: Kumar V, editor. *Biological Timekeeping: Clocks, Rhythms and Behaviour*, New Delhi: Springer; 2017, p. 4–22. <https://doi.org/10.1007/978-81-322-3688-7>.
- [249] Roenneberg T, Chua EJ, Bernardo R, Mendoza E. Modelling Biological Rhythms. *Current Biology* 2008;18. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2008.07.017>.
- [250] Hirai M, Hiraki K. The relative importance of spatial versus temporal structure in the perception of biological motion: An event-related potential study. *Cognition* 2006;99. <https://doi.org/10.1016/j.cognition.2005.05.003>.
- [251] Lange J, Lappe M. The role of spatial and temporal information in biological motion perception. *Advances in Cognitive Psychology* 2007;3:419–28.
- [252] Nikhil KL, Sharma VK. On the Origin and Implications of Circadian Timekeeping: An Evolutionary Perspective. In: Kumar V, editor. *Biological Timekeeping: Clocks, Rhythms and Behaviour*, New Delhi: Springer; 2017, p. 81–129. <https://doi.org/10.1007/978-81-322-3688-7>.
- [253] Forger D. *Biological Clocks, Rhythms, and Oscillations*. Cambridge: Massachusetts Institute of Technology; 2017.
- [254] Günther B, Morgado E. Time in physics and biology. *Biological Research* 2004;37:759–65. <https://doi.org/10.4067/S0716-97602004000500005>.
- [255] Bloomfield DM, Magnano A, Bigger JT, Rivadeneira H, Parides M, Steinman RC. Comparison of spontaneous vs. metronome-guided breathing on assessment of vagal modulation using RR variability. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001;280:1145–50.



- [256] Ren P, Ma X, Lai W, Zhang M, Liu S, Wang Y, et al. Comparison of the Use of Blink Rate and Blink Rate Variability for Mental State Recognition. *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering* 2019;27:867–75. <https://doi.org/10.1109/TNSRE.2019.2906371>.
- [257] Sekiya N. *Optimal Walking in Terms of Variability in Step Length*. vol. 26. 1997.
- [258] West BJ, Griffin L. Allometric Control of Human Gait. *Fractals* 1998;6:101–8. <https://doi.org/doi.org/10.1142/S0218348X98000122>.
- [259] West BJ, Griffin L. Allometric control, inverse power laws and human gait. *Chaos, Solitons and Fractals* 1999;10:1519–27. [https://doi.org/10.1016/S0960-0779\(98\)00149-0](https://doi.org/10.1016/S0960-0779(98)00149-0).
- [260] Lestienne R. From physical to biological time. *Mechanisms of Ageing and Development* 1988;43:189–228.
- [261] Maeda K, Kurata H. Long negative feedback loop enhances period tunability of biological oscillators. *Journal of Theoretical Biology* 2018;440:21–31. <https://doi.org/10.1016/j.jtbi.2017.12.014>.
- [262] Hoyer D, Schmidt A, Gustafson K, Schneider U. From Darwin to Monitoring the Fetal Development – a Multi-Score using Categories of Heart Rate Patterns. In: Valenza G, Faes L, Toschi N, Barbieri R, editors. *Computation and modelling in physiology new challenges and opportunities 2020 11th Conference of the European Study Group on Cardiovascular Oscillations (ESGCO) virtual conference, Pisa: European Study Group on Cardiovascular Oscillations, IEEE Engineering in Medicine and Biology Society; 2020*.
- [263] Tanabashi M, Hagiwara K, Hikasa K, Nakamura K, Sumino Y, Takahashi F, et al. Review of Particle Physics. *Physical Review D* 2018;98. <https://doi.org/10.1103/PhysRevD.98.030001>.
- [264] Coupling. *Biology Online* n.d. <https://www.biologyonline.com/dictionary/coupling> (accessed August 11, 2020).
- [265] Schwarz K, Siddiqi N, Singh S, Neil CJ, Dawson DK, Frenneaux MP. The breathing heart - Mitochondrial respiratory chain dysfunction in cardiac disease. *International Journal of Cardiology* 2014;171:134–43. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.12.014>.
- [266] ATP cycle and reaction coupling. *Khan Academy* n.d. <https://www.khanacademy.org/science/biology/energy-and-enzymes/atp-reaction-coupling/a/atp-and-reaction-coupling> (accessed August 11, 2020).
- [267] Isaacs ED, Shukla A, Platzman PM, Hamann DR, Barbiellini B, Tulk CA. Covalency of the Hydrogen Bond in Ice: A Direct X-Ray Measurement. 1999.
- [268] *The Secret Nature of Hydrogen Bonds*. American Institute of Physics 2000. <https://swift.cmbi.umcn.nl/teach/B2/HTML/hbonds.html> (accessed August 11, 2020).
- [269] Castelvechi D. The next wave. *Nature* 2016;531:428–31.
- [270] Castelvechi D. Astronomers detect “mindboggling” black-hole collision. *Nature* 2020;585:171–2. <https://doi.org/10.1038/d41586-020-02524-w>.



- [271] McKinnon WB, Richardson DC, Marohnic JC, Keane JT, Grundy WM, Hamilton DP, et al. The solar nebula origin of (486958) Arrokoth, a primordial contact binary in the Kuiper Belt. *Science* (1979) 2020;367. <https://doi.org/10.1126/science.aay6620>.
- [272] Castelvechi D. here come the waves. *Nature* 2018;556:164–8.
- [273] NOAA-3 visible range VHRR image of Hurricanes Ione (left) and Kirsten (right.)The rare effect of two interacting hurricanes is termed the Fujiwhara effect. NOAA Photo Library (National Oceanic and Atmospheric Administration) 1974. <https://photolib.noaa.gov/Collections/NOAA-In-Space/Imagery/Visible-Imagery/emodule/707/eitem/23071> (accessed September 28, 2020).
- [274] Kuiper Belt Object Arrokoth (2014 MU69). NASA Solar System Exploration 2019. <https://solarsystem.nasa.gov/resources/2254/kuiper-belt-object-arrokoth-2014-mu69/> (accessed September 28, 2020).
- [275] Sutton J. Asteroid or potato? NASA Official Web Site 2020. <https://apod.nasa.gov/apod/ap200401.html> (accessed September 28, 2020).
- [276] Cooper SJ. From Claude Bernard to Walter Cannon. Emergence of the concept of homeostasis. *Appetite* 2008;51:419–27. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2008.06.005>.
- [277] Rattan SIS. Aging is not a disease: Implications for intervention. *Aging and Disease* 2014;5:196–202. <https://doi.org/10.14336/AD.2014.0500196>.
- [278] McEwen BS. Stress, Adaptation, and Disease: Allostasis and Allostatic Load. *Ann N Y Acad Sci* 1998;840:33–44. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1998.tb09546.x>.
- [279] McEwen BS. Allostasis and Allostatic Load: Implications for Neuropsychopharmacology. vol. 22. 2000.
- [280] McEwen BS, Wingfield JC. The concept of allostasis in biology and biomedicine. *Hormones and Behavior* 2003;43:2–15. [https://doi.org/10.1016/S0018-506X\(02\)00024-7](https://doi.org/10.1016/S0018-506X(02)00024-7).
- [281] Romero LM, Dickens MJ, Cyr NE. The reactive scope model - A new model integrating homeostasis, allostasis, and stress. *Hormones and Behavior* 2009;55:375–89. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2008.12.009>.
- [282] Day TA. Defining stress as a prelude to mapping its neurocircuitry: No help from allostasis. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 2005;29:1195–200. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2005.08.005>.
- [283] Tiller W, McCraty R, Atkinson M. Cardiac coherence: a new, noninvasive measure of autonomic nervous system order. *Altern Ther Health Med* 1996;2:52–65.
- [284] Zohar AH, Cloninger CR, McCraty R. Personality and Heart Rate Variability: Exploring Pathways from Personality to Cardiac Coherence and Health. *Open Journal of Social Sciences* 2013;01:32–9. <https://doi.org/10.4236/jss.2013.16007>.

- [285] McCraty R. New Frontiers in Heart Rate Variability and Social Coherence Research: Techniques, Technologies, and Implications for Improving Group Dynamics and Outcomes. *Frontiers in Public Health* 2017;5. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2017.00267>.
- [286] Bernardi L, Wdowczyk-Szulc J, Valenti C, Castoldi S, Passino C, Spadacini G, et al. Effects of controlled breathing, mental activity and mental stress with or without verbalization on heart rate variability. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1462–9. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(00\)00595-7](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(00)00595-7).
- [287] Tao H, Yu M, Yang H, Qu R, Yang C, Zhou X, et al. Correlations Between Fasciology and Yin Yang Doctrine. *Journal of Acupuncture and Meridian Studies* 2011;4:141–6. [https://doi.org/10.1016/S2005-2901\(11\)60021-6](https://doi.org/10.1016/S2005-2901(11)60021-6).
- [288] Avila Gonzalez CA, Driscoll M, Schleip R, Wearing S, Jacobson E, Findley T, et al. Frontiers in fascia research. *Journal of Bodywork and Movement Therapies* 2018;22:873–80. <https://doi.org/10.1016/j.jbmt.2018.09.077>.
- [289] Wilke J, Macchi V, de Caro R, Stecco C. Fascia thickness, aging and flexibility: is there an association? *Journal of Anatomy* 2019;234:43–9. <https://doi.org/10.1111/joa.12902>.
- [290] Schleip R, Klingler W. Active contractile properties of fascia. *Clinical Anatomy* 2019;32:891–5. <https://doi.org/10.1002/ca.23391>.
- [291] Correa-Gallegos D, Jiang D, Christ S, Ramesh P, Ye H, Wannemacher J, et al. Patch repair of deep wounds by mobilized fascia. *Nature* 2019;576:287–92. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1794-y>.
- [292] Geyer H, Saranlı U. Gait Based on the Spring-Loaded Inverted Pendulum. *Humanoid Robotics: A Reference*, Springer Netherlands; 2017, p. 1–25. [https://doi.org/10.1007/978-94-007-7194-9\\_43-1](https://doi.org/10.1007/978-94-007-7194-9_43-1).
- [293] Kuo AD, Donelan JM. Dynamic Principles of Gait and Their Clinical Implications. *Physical Therapy* 2010;90:157.
- [294] Gorodilov YN. The biological clock in vertebrate embryogenesis as a mechanism of general control over the developmental organism. *Russian Journal of Developmental Biology* 2010;41:201–16. <https://doi.org/10.1134/S1062360410040016>.
- [295] Diaz-Cuadros M, Wagner DE, Budjan C, Hubaud A, Tarazona OA, Donnelly S, et al. In vitro characterization of the human segmentation clock. *Nature* 2020;580:113–8. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1885-9>.
- [296] Sedmera D, McQuinn T. Embryogenesis of the Heart Muscle. *Heart Failure Clinics* 2008;4:235–45. <https://doi.org/10.1016/j.hfc.2008.02.007>.

## 10. Биографија аутора

Зоран Матић, рођен 21. октобра 1986. године у Лозници, дипломирани је инжењер – мастер машинства (Машински факултет Универзитета у Београду) и истраживач сарадник Од 2013. до 2016. године учествовао је у истраживањима мултидисциплинарног тима при Неурокардиолошкој лабораторији Клиничко-Болничког центра Бежанијска Коса, која се тичу испитивања утицаја стања аутономног нервног система на терапеутске ефекте лекова и акупунктуре. Као инжењер тим истраживањима доприносио је кроз обраду и анализу ЕКГ параметара снимљених на експертском систему Task Force Monitor, као и кроз обављање статистичких анализа, класификација и кластеризација резултата клиничких испитивања која су се, затим, користила у развоју неуро-кардиолошког софтвера ANSA SCAN. Током докторских, мастер и основних студија биомедицинског инжењерства упознао се са савременим клиничким истраживањима, дијагностичком и терапеутском опремом више приватних и државних клиника као што су Клинички Центар Србије, ВМА, лабораторије Nanolab (Машински факултет у Београду), AS medicus ( у којој је обавио М. Sc. праксу), ORS Hospital (у којој је обавио В. Sc. праксу). Од 2017. г. учествује у интердисциплинарним истраживањима при Лабораторији за радиологију, Института за нуклеарне науке Винча, Универзитет у Београду, Србија, под менторским руководством проф. др Тијане Бојић и проф. др Александра Калаузија.

Објавио је 2 рада у међународним часописима са impact фактором (ИФ) који су на SCI листи и који су до сада укупно 9 пута цитирани. Успешно је обавио 2 рецензије научних радова који су објављени у међународним часописима са ИФ 0.66 и 7.276. Учествовао је на 17 домаћих и иностраних научних скупова на којима је у 4 конференције био у организацији; одржао је 5 пленарних предавања и презентовао 10 радова у постер сесијама. Добитник је ALBA-FKNE-YIBRO diversity grants за учешће у FENS 2020 Virtual Forum, Глазгов, 11-15. јул, 2020. Један је од победника конкурса у конкуренцији Educatio 2013. године, за објављивање одабраних радова домаћих и страних аутора који доприносе иновирању и подизању нивоа знања; након чега му је у издаваштву Задужбине Андрејевић штампана научна монографија *Логос квантне медицине* у тиражу од 500 примерака.

## 11. Изјава о ауторству

Образац изјаве о ауторству

### Изјава о ауторству

Име и презиме аутора \_\_\_\_\_ Зоран Матић \_\_\_\_\_

Број индекса \_\_\_\_\_ 25/2013 \_\_\_\_\_

#### Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом

***„Испитивање интеракција срчаног и респираторног ритма код физиолошких пертурбација дисања“***

---

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

**Потпис аутора**

У Београду, \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

## 12. Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Име и презиме аутора Зоран Матић

Број индекса 25/2013

Студијски програм Биомедицинско инжењерство и технологије

Наслов рада ***„Испитивање интеракција срчаног и респираторног ритма код физиолошких пертурбација дисања“***

Ментор Др Тијана Бојић

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

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

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

**Потпис аутора**

У Београду, \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

### 13. Изјава о коришћењу

#### Изјава о коришћењу

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

***„Испитивање интеракција срчаног и респираторног ритма код физиолошких пертурбација дисања“***

---

која је моје ауторско дело.

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

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

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

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

**Потпис аутора**

У Београду, \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

1. **Ауторство.** Дозвољава се умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце, чак и у комерцијалне сврхе. Ово је најслободнија од свих лиценци.
2. **Ауторство – некомерцијално.** Дозвољава се умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела.
3. **Ауторство – некомерцијално – без прерада.** Дозвољава се умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе дела у свом делу, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела. У односу на све остале лиценце, овом лиценцом се ограничава највећи обим права коришћења дела.
4. **Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима.** Дозвољава се умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада.
5. **Ауторство – без прерада.** Дозвољава се умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе дела у свом делу, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела.
6. **Ауторство – делити под истим условима.** Дозвољава се умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада. Слична је софтверским лиценцама, односно лиценцама отвореног кода.