

Univerzitetu Beogradu

Ana M. Kapidžić

Temporalna i frekventna kardio-respiratorna
sinhronizacija

Doktorska disertacija

Beograd 2015.

University of Belgrade

Ana M. Kapidžić

Temporal and frequency cardio-respiratory
synchronization

Doctoral dissertation

Belgrade

2015.

Mentor:

Dr Mirjana Platiša, docent

Institut za biofiziku

Medicinskog fakulteta u Beogradu

(merenje i analiza fizioloških signala, biofizika)

Ko-mentor:

Dr Aleksandar Kalauzi, naučni savetnik

Odeljenje za izučavanje živih sistema, Institut za multidisciplinarna istraživanja u Beogradu

(analiza fizioloških i meteoroloških signala, modelovanje sistema)

Članovi komisije:

Dr Tijana Bojić, viši naučni saradnik

Institut za Nuklearne Nauke "Vinča"

(fiziologija, neuronauke)

Dr Siniša Pavlović, redovni profesor

Medicinski fakultet u Beogradu

(interna medicina, kardiologija)

Dr Stevan Stojadinović, vanredni profesor

Fizički fakultet u Beogradu

(karakterizacija materijala, hemija materijala, tanki filmovi i nanotehnologija, materijali)

Ovaj rad je urađen u Institutu za biofiziku Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu. Zahvaljujem se mentoru, ko-mentor, članu komisije, Doc. dr Mirjani Platiša, Dr Aleksandru Kalauziju, Dr Tijani Bojić, na punoj podršci, saradnji i istrajnosti u svim fazama rada.

Prof. dr Siniši Pavloviću, Prof. dr Stevanu Stojadinoviću zahvaljujem se na učešću u Komisiji.

Zahvaljujem se ispitanicima prijateljima i studentima Biološkog fakulteta u Beogradu na dobrovoljnom učešću u istraživanju.

Naročito se zahvaljujem svojoj porodici i prijateljima na pruženoj podršci.

Sadržaj

1. Uvod.....	1
1.1 Fiziološke osnove srčanog i respiratornog ritma.....	1
1.1.1 Srčani ritam.....	1
1.1.2 Respiratorni ritam.....	5
1.1.3 Sprega srčanog i respiratornog ritma.....	7
1.2 Istorijat modela sprege respiracije i srčanog ritma.....	8
1.3 Kardio-respiratorna sinhronizacija.....	12
1.3.1 Hilbertova transformacija.....	15
1.3.2 Fina temporalna struktura kardio-respiratorne sinhronizacije.....	19
1.4 Kvantifikovanje RSA, spektralna analiza.....	24
1.5 Entropija uzorka.....	29
1.5.1 Uzajamna entropija uzorka.....	33
2. Cilj rada.....	35
3. Metode.....	36
3.1 Ispitanici.....	36
3.2 Eksperimentalni protokol.....	36
3.3 Prikupljanje podataka.....	37
3.4 Analiza podataka.....	41
3.4.1 Dobijanje RR.....	41
3.4.2 Respiratorni signal.....	45

3.4.3	Analiza podataka i modeliranje.....	47
3.4.4	Hilbertova transformacija.....	51
3.4.4.1	Naši signali predstavljeni kao zavisnost od Hilbertove transformacije.....	58
3.4.4.2	Finatemporalnastruktura kardio-respiratorne sinhronizacije.....	59
3.4.5	Spektralna analiza.....	60
3.4.6	Entropija uzorka i uzajamna entropija uzorka	61
3.4.7	Statistika.....	64
3.4.7.1	Statistika za modeliranje.....	64
3.4.7.2	Statistika za finu temporalnu strukturu kardio-respiratorne sinhronizacije.....	64
3.4.7.3	Statistika za spektralne snage i entropije.....	64
4.	Rezultati.....	66
4.1	Modeliranje veze između RSA i talasnog oblika respiratornog signala kod sporog nametnutog i spontanog disanja.....	66
4.1.1	Validacija modela pomoću razdvajanja parametara a_0 i a_1	70
4.1.2	Kros-validacija modela pomoću raspodele grešaka.....	72
4.2	Fina temporalna struktura kardio-respiratorne sinhronizacije.....	74
4.3	Efekti starenja i pola na spektralne komponente RR intervala kod nametnutog i spontanog isanja.....	77
4.3.1	Spontano disanje.....	77

4.3.2. Nametnuto disanje – spektralne komponente.....	79
4.4 Efekti starenja i pola na kompleksnost RSA i respiratornog signala kod nametnutog i spontanog disanja.....	80
4.4.1 Nametnuto disanje – efekat polova.....	80
4.4.2 Nametnuto disanje – efekat starenja.....	85
5. Diskusija.....	86
5.1 Modeliranje veze između talasnog oblika RSA i respiratornog signala kod sporog nametnutog i spontanog disanja.....	86
5.2 Fina temporalna struktura kardio-respiratorne sinhronizacije.....	90
5.3 Efekti starenja i pola na spektralne komponente RR intervala kod nametnutog i spontanog disanja.....	91
5.4 Efekti starenja i pola na nelinearne osobine RSA i respiratornog signala kod nametnutog i spontanog disanja.....	92
6. Zaključak.....	95
6.1 Modeliranje veze između talasnog oblika RSA i respiratornog signala kod ispitanika u toku sporog nametnutog i spontanog disanja.....	95
6.2 Fina temporalna struktura kardio-respiratorne sinhronizacije.....	96
6.3 Efekti starenja i pola na nelinearne osobine RSA i respiratornog signala kod nametnutog i spontanog disanja.....	96
Kratak opis korišćenih programa u MATLABu 6.5.....	97
Literatura.....	100
Biografija autora.....	112

Izjava o autorstvu.....	113
Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije.....	114
Izjava o korišćenju.....	115

Rezime

Cilj ove disertacije je da se ispita sprega kardiovaskularnog i respiratornog sistema pomoću analize temporalnih i frekventnih osobina srčanog i respiratornog signala kod spontanog i nametnutog disanja.

Ispitivanje je urađeno na uzorku od 56 zdravih ispitanika podeljenih u grupe po polovima i dve starosne grupe (mladi i sredovečni). Istovremeno su snimani srčani (EKG) i respiratorni signal pri spontanom disanju i 8 puta po 10 minuta za frekvencije nametnutog disanja od 0.1-0.45 Hz sa korakom 0.05 Hz. Korišćena su tri nezavisna pristupa u analizi izmerenih podataka.

U prvom pristupu modelovana je veza između talasnih oblika respiratorne sinusne aritmije (RSA) i respiratornog signala linearnom diferencijalnom jednačinom prvog reda u fazama inspirijuma i ekspirijuma. Jednačina ima dva parametra: a_0 koji je povezan sa trenutnim novoom širenja pluća i a_1 koji je povezan sa brzinom širenja pluća. Tačnost modela je veća za inspirijum nego za ekspirijum. Ova činjenica, uz razlike u talasnim oblicima čini ga primenjivim na niskim frekvencijama nametnutog disanja i samo u toku inspiracija.

Drugi deo odnosi se na određivanje fazne sinhronizacije signala Hilbertovom transformacijom i ispitivanje efekta pola na dobijene parametre. Ovom metodom kvantifikovana je veća sinhronizacija kod nametnutnog disanja nego kod spontanog kod svih ispitanika. Međutim, nametnuto disanje ukazuje na nešto slabiju kardio-respiratornu sinhronizaciju kod žena nego kod muškaraca.

Treći pristup obuhvata ispitivanje efekata pola i starosti na nelinearne osobine oba signala. Određivane su entropije uzorka RR intervala (SampEnRR), respiratornog signala (SampEnResp) i uzajamna entropija signala (cross-SampEn). Kod disanja sa nametnutom frekvencijom, nađeno je da se osobine kardio-respiratorne sprega razlikuju između polova i da je efekat starosti na kardiorespiratornu spregu značajan samo kod muškaraca. Generalno, kod

muškaraca je rigidnija sprega između signala i sa starošću dolazi do nerazdvojivih promena u kardio i respiratornim regulatornim mehanizmima.

Doprinos dobijenih rezultata je višeznačan. Kod nametnutog disanja, ovim metodama pokazano je da se sprega kardiovaskularnog i respiratornog sistema samo kod zdravih ispitanika menja sa finim (efekat inspiracije i ekspiracije) i grubim fiziološkim perturbacijama (efekti pola i starenja). Ove efekte trebalo bi uzeti u obzir kod tumačenja rada ove sprege, kao i u budućim ispitivanjima u nepatološkim i patološkim stanjima.

Ključne reči: kardio-respiratorna sprega, matematičko modeliranje, respiratorna sinusna aritmija, kardio-respiratorna sinhronizacija, starost, polna razlika, entropija uzorka

Abstract

The aim of this dissertation is to investigate coupling between cardiovascular and respiratory systems using waveform and frequency analysis of the heart's and respiratory system's signals during natural and forced breathing.

The study was conducted on 56 healthy participants divided into groups based on gender and age (young and middle aged). Heart's ECG signal and respiratory signal were recorded simultaneously during normal breathing cycle and 8 times in 10 minute intervals during forced breathing at frequency of 0.1-0.45Hz with 0.05Hz steps. Recorded signals were analyzed using 3 independent methods.

The first method uses linear differential equation of the first order to model relationship between waveforms of respiratory sinus arrhythmia (RSA) and respiratory signal during inspiration and expiration phases. The equation consist of two parameters: a_0 is related to the momentary level of lung expansion and parameter a_1 is related to the rate at which the lungs are stretching. Accuracy of the model is higher for inspiriums then for expiriums. This fact, with differences in waveforms make it applicable on low frequencies of forced breathing and for inspiriums only.

In the second approach, Hilbert's transformation is used for signals phase synchronization and resulting parameters are analyzed with respect to participants' gender. This method quantifies higher synchronization of signals during forced breathing than during spontaneous breathing, in all groups of participants. However, during forced breathing, cardio- respiratory synchronization was lower in women than in men.

The third method was applied to study effect of age and gender on nonlinear characteristics of both signals. Entropy of sample RR interval (SampEnRR), respiratory signal entropy (SampEnResp) and signal mutual entropy (cross-SampEn) are determined. It is found that for forced breathing, cardio-respiratory coupling characteristics depend on gender and that cardio-respiratory coupling is affected by age only in men. In general, signal coupling is more rigid in

men and changes in cardio and respiratory regulatory mechanisms caused by ageing are inseparable.

Significance of the obtained results is multifaceted. It has been demonstrated that cardiovascular and respiratory system coupling is affected both by small (inspiration and expiration) and large (gender and age) physiological perturbations in case of the forced breathing. These effects should be considered in future assessments of this coupling in non-pathological and pathological conditions.

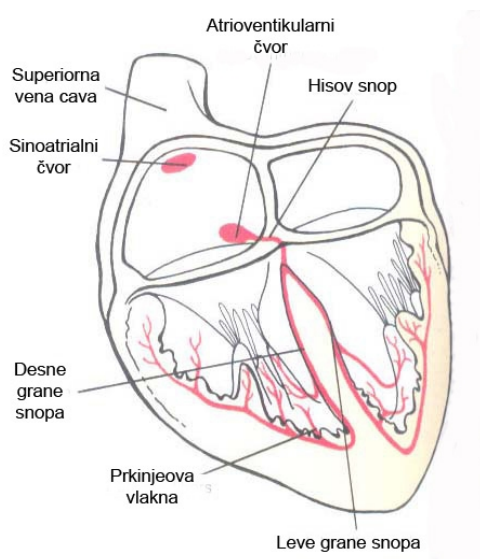
Keywords: cardiorespiratory coupling, mathematical modeling, respiratory sinus arrhythmia, cardiorespiratory synchronization, aging, sex difference, sample entropy

1. Uvod

1.1 Fiziološke osnove srčanog i respiratornog ritma

1.1.1 Srčani ritam

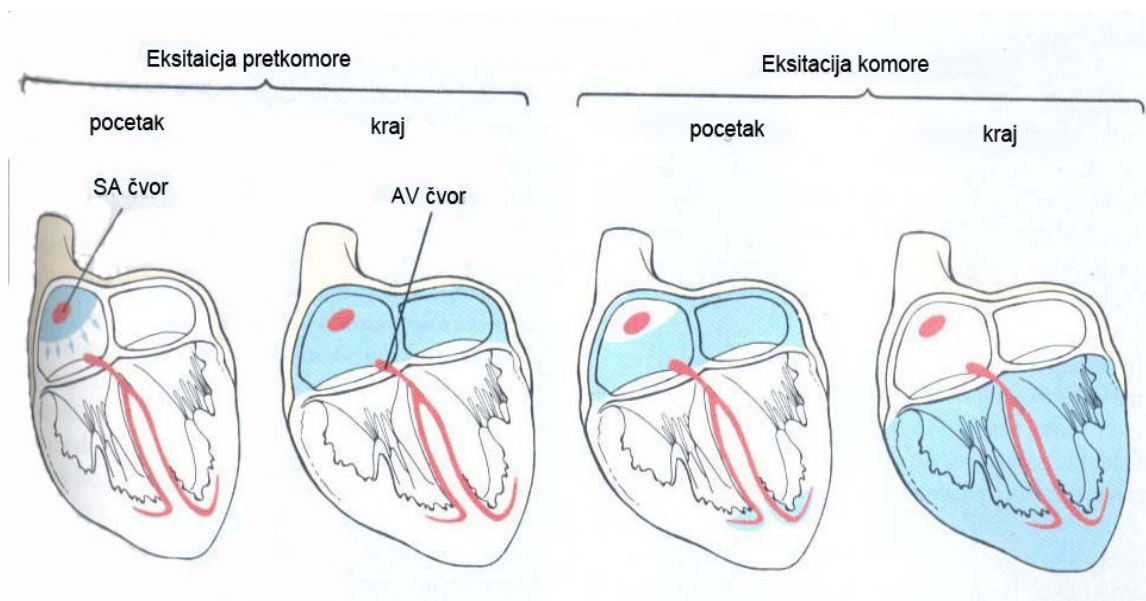
Srce je u suštini dvostruka pumpa kod koje se prvo kontrahuju pretkomore, a neoposredno posle i komore [1]. Kontrakcija srčanog mišića pokreće se depolarizacijom ćelijske membrane. Miokardijalne ćelije uzajamno su povezane tako da početna ekscitacija jedne srčane ćelije rezultuje ekscitacijom ostalih ćelija. Povezanost srčanih ćelija naziva se funkcionalni sincicijum. Ova početna depolarizacija nastaje u maloj grupi ćelija provodnog sistema, sinoatrijalnom (SA) čvoru, koji se nalazi u desnoj pretkomori (Slika 1). Akcioni potencijal zatim se širi iz SA čvora kroz pretkomoru i onda u i kroz komore.



Slika 1. Provodni sistem srca. (Izvor: Vander A., Sherman J., Luciano D. Human physiology. WCB/McGraw-Hill,1998.)

SA čvor je normalni pejsmejker. Njegova depolarizacija generiše električnu struju koja dovodi do depolarizacije svih drugih srčanih mišićnih ćelija. Frekvencija rada ćelija SA čvora određuje frekvenciju rada srca, broj otkucaja srca u minuti.

Akcioni potencijal koji kreće iz SA čvora širi se kroz ceo miokard, najpre od desne ka levoj pretkomori, a zatim kroz srčane komore. Širenje dejstva potencijala u komorama je mnogo komplikovanije i uključuje aktivnost provodnog sistema (Slike 1 i 2). Atrioventrikularni (AV) čvor predstavlja vezu između depolarizacija pretkomore i komore. Širenje akcionog potencijala kroz ćelije AV čvora je relativno sporije i zbog ovog kašnjenja kontrakcija pretkomora se završi pre nego započne ekscitacija komora.

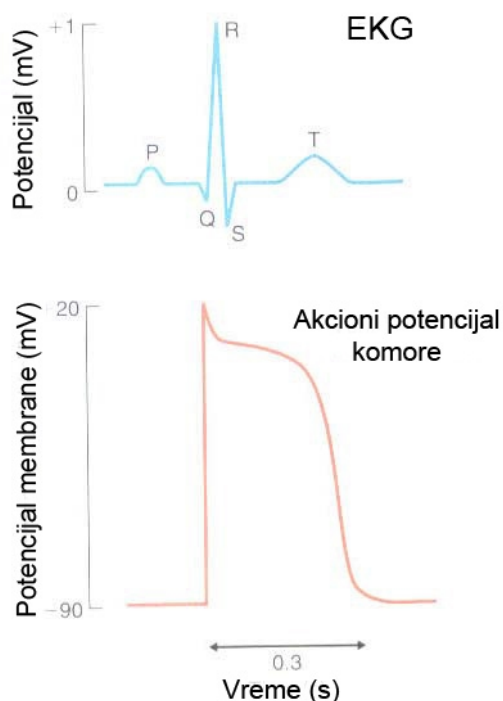


Slika 2. Sekvence srčane pobude. Zatamnjeno su označene oblasti koje su depolarizovane. (Izvor: Vander A., Sherman J., Luciano D. Human physiology. WCB/McGraw-Hill,1998.)

Kada napusti AV čvor, impuls ulazi u zid između dve komore (interventrikularni septum) pomoću sistema provodnih vlakana koji se zovu Hisov snop (atrioventrikularni snop). Unutar interventrikularnog septuma Hisov snop deli se na levu i desnu granu, koje prave kontakt sa Purkinjeovim vlaknima, velikim provodnim ćelijama koje brzo razdele impuls kroz komore.

Elektrokardiogram EKG (ECG) (k je iz nemačkog "kardio" za srce) je prvenstveno alatka za praćenje električnih događaja u srcu. Akcioni potencijali u mišićnim ćelijama srca uzrokuju kretanje naelektrisanja – struje. Drugim rečima, ove struje predstavljaju posledicu zbira akcionih potencijala koji se javljaju istovremeno u mnogim ćelijama miokarda i mogu se beležiti pomoću elektroda na površini kože.

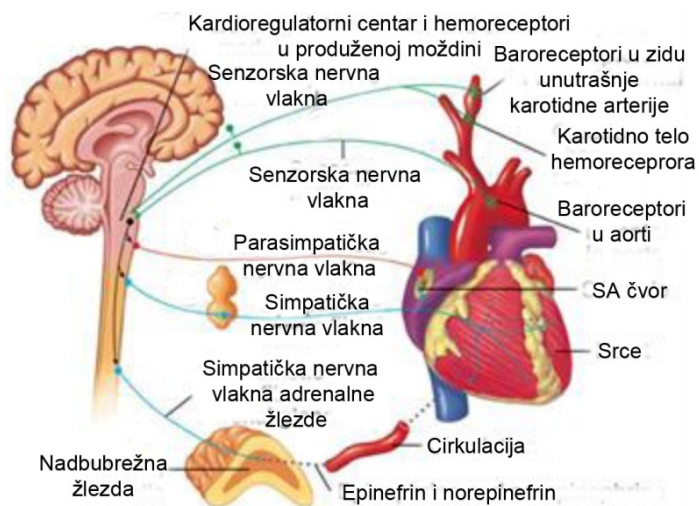
Na Slici 3. Prikazan je tipičan EKG zapis, izmerena razlika potencijala između desnog i levog ručnog zgloba. Prva promena u razlici potencijala koja odgovara struji tokom depolarizacije pretkomore označena je kao P talas. QRS kompleks pojavljuje se aproksimativno 0.15s kasnije i rezultat je depolarizacije komora. Poslednji je T talas, i rezultat je repolarizacije komora.



Slika 3. (Gornja slika) Tipičan elektrokardiogram dobijen sa elektroda prikačenih na ručne zglobove. P depolarizacija pretkomore; QRS depolarizacija komora; T

repolarizacija komora. (Donja slika) Akcioni potencijal jedne mišićne ćelije komore. Označena korespodencija QRS kompleksa sa depolarizacijom i korespodencija T talasa sa repolarizacijom. (Izvor: Vander A., Sherman J., Luciano D. Human physiology. WCB/McGraw-Hill,1998.)

Frekvencija otkucaja srca bez nervnih ili humoralnih uticaja na SA čvor iznosi oko 100 otkicaja/minuti. Međutim, ona je modulirana raznim neuralnih i hormonalnim uticajima tako da vrednost srčane frekvencije može da varira u relativno velikom opsegu. Neuralna regulacija srčanog ritma (a samim tim i kardiovaskularnog sistema) odvija se simpatičkom i parasimpatičkom kontrolom funkcije srca i krvnih sudova. Veliki broj simpatičkih i parasimpatičkih postganglijskih vlakana završava se na SA čvoru. Simpatička stimulacija uzrokuje bržu promenu membranskog potencijala na ćelijama SA čvora što rezultuje povećanjem srčane frekvencije. Parasimpatička stimulacija ima suprotan efekat, sporiju promenu membranskog potencijala i samim tim smanjenje srčane frekvencije.



Slika 4. Regulatorni mehanizmi srčanog ritma. (Izvor:

http://www.rci.rutgers.edu/~uzwiak/EndoSpring10/Endo08_Lect10.htm)

Epinefrin, glavni hormon nadbubrežne žlezde takođe ubrzava srčani ritam delujući na iste beta-adrenergičke receptore u SA čvoru kao i norepinefrin oslobođen iz neurona

(Slika 4). Osim ovih uticaja, srčana frekvencija je osjetljiva i na telesnu temperaturu, koncentraciju elektrolita u plazmi, metabolita i raznih hormona. Centralna autonomna kontrola kardiovaskularnog sistema deluje direktno iz centralnog nervnog sistema, dok se periferna autonomna kontrola ostvaruje povratnom spregom preko barorefleksne funkcije. Promene u baroreceptorima izazvaju promene u neuralnom odgovoru kroz obe grane, simpatičku i parasimpatičku, autonomnog nervnog sistema. Parasimpatički (vagalni) sistem kontroliše oko 75% najbrže barorefleksne efektnoske petlje – srčanu frekvenciju, dok simpatički sistem kontroliše preostalih 25% ovog efektnosa, i kontroliše provodnost i kontraktilnost srca i ukupne periferne otpornosti krvnih sudova [2].

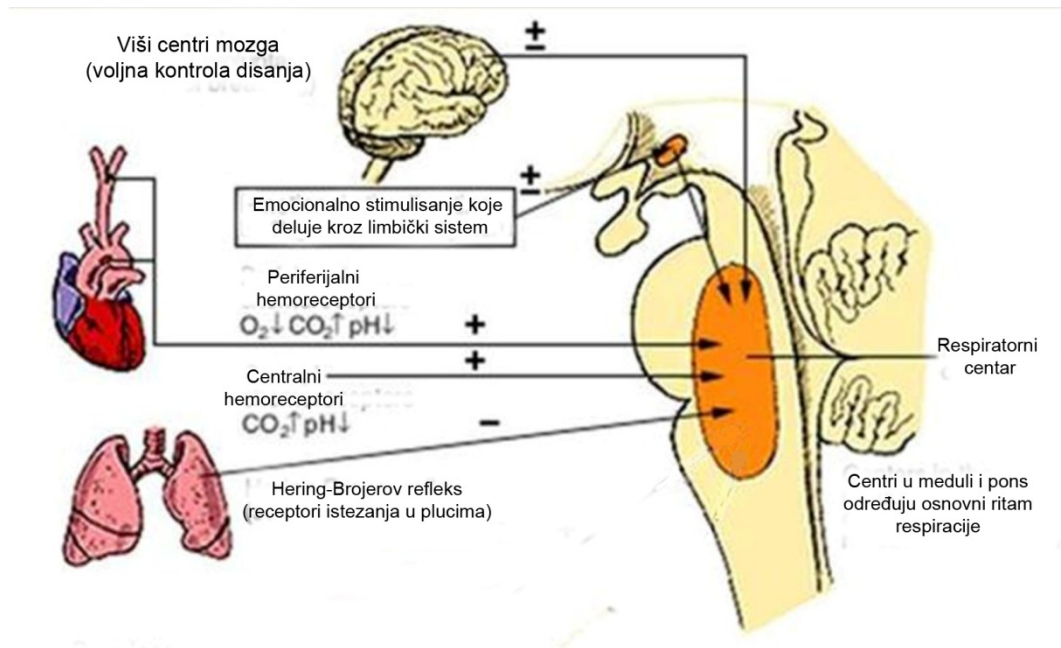
1.1.2 Respiratorni ritam

Disanje se može opisati kao spontani, ritmičko mehaničko proces. Ono ima nekoliko funkcija: unos kiseonika i eliminaciju ugljen disoksida iz organizma, regulaciju acido-bazne ravnoteže u telu i regulaciju temperature tela [3]. Odvija se na četiri nivoa; 1) ventilacija iz okolnog vazduha u plućne alveole; 2) razmena gasova (kiseonika i ugljen dioksida) difuzijom na plućnim kapilarima; 3) prenos gasova iz plućnih kapilara kroz cirkulaciju prema organima i 4) periferna razmena gasova difuzijom iz tkivnih kapilara u ćelije i mitohondrije. Spoljašnje disanje odvija se u alveolama i sastoji se od dve faze: udisanja (inspiracije) i izdisanja (ekspiracije).

Inspiracija je inicirana pomoću neuralno indukovane kontrakcija dijafragme i "inspiracionih" mišića lociranih pretežno između rebara. (Pridev "inspiracioni" ovde je funkcionalnog značenja, ne anatomskog; on označava nekoliko grupa međurebarnih mišića koji se kontrahuju u toku inspiracije). Dijafragma je najvažniji mišić u fazi inspiracije kod normalnog mirnog disanja. Nakon aktivacije, ona se pomera nadole u abdomen i time se uvećava zapremina grudnog koša. Istovremeno, neuralnom aktivacijom inspiratorni međurebarni mišići se kontrahuju, što vodi daljem povećanju veličine grudnog koša pomoću kretanja rebara. Na kraju inspiracije, nervi dijafragme i inspiratornih međurebarnih mišića nisu aktivni, i zato se mišići opuštaju. Grudni zid više nije aktivno povlačen ka spolja i nagore pomoću mišićnih kontrakcija i vraća se na početne dimenzije. Pošto pluća postaju manja, vazduh u alveolama postaje privremeno

zbijen tako da (prema Bojlovom zakonu) je pritisak u alveolama veći od atmosferskog pritiska. Zbog ove razlike u pritiscima, vazduh iz alveola kroz vazdušne puteve izlazi u atmosferu. Fiziološki, ekspiracija u mirovanju je sasvim pasivna, i zavisi samo od relaksacije inspiratornih mišića i povlačenja grudnog zida i istegnutih pluća.

Respiracija je regulisana sa dva nezavisna neuralna mehanizma, jedan za autonomnu i drugi za voljnu kontrolu disanja. Sistem za voljnu kontrolu disanja nalazi se u kori velikog mozga ("cortex cerebri") i šalje impulse kortikospinalnim putem do respiratornih motornih neurona (Slika 5). Drugi, sistem za autonomnu kontrolu disanja, nalazi se centru za respiraciju u moždanom stablu ("pons-u" – moždanom mostu i "medula oblongata-i" – produženoj moždini). U produženoj moždini nalaze se dve grupe neurona; dorzalna respiratorna grupa koja inicira udisanje i ventralna respiratorna grupa odgovorna za udisanje i izdisanje. U gornjem delu "ponsa" nalazi se pneumotaksički centar odgovoran za brzinu i oblik disanja, dok se u donjem delu "ponsa" nalazi apneuistički centar koji promovise inspiraciju. Disanje je regulisano i mnogobrojnim refleksima. Jedan od dominantnijih poznat je kao Hering – Breuer-ov refleks koji nastaje u plućima i posredno je prenet vlaknima vagusnog nerva. Plućni receptori istezanja odgovaraju na prekomerno istezanje pluća tokom duboke inspiracije. (Plućni receptori aktiviraju se jako, tj. intenzivno tokom duboke inspiracije). Pored neuralne, postoji i hemijska kontrola disanja koja se odvija kroz aktivnost hemoreceptora. Centralni hemoreceptori u produženoj moždini odgovaraju na promene u ekstraćelijskom fluidu mozga; stimulisani su povećanim parcijalnim pritiskom ugljen dioksida preko asocirane promene, smanjenja koncentracije jona vodonika. S druge strane, periferni hemoreceptori, odgovaraju na promene u sastavu arterijske krvi i stimulisani su smanjenjem parcijalnog pritiska kiseonika (hipoksijom) i porastom parcijalnog pritiska ugljen dioksida (respiratornom acidozom) i smanjenjem koncentracije vodonikovih jona (metaboličkom acidozom).



Slika 5. Regulacija respiratornog ritma. (Izvor:

http://intranet.tdmu.edu.ua/data/kafedra/internal/normal_phiz/classes_stud/en/stomat/2%20course/4%20Cycle%20Physiology%20of%20breathing/01%20Biomechanics%20of%20respiratory%20act.Ventilation%20of%20lungs.htm)

1.1.3 Sprega srčanog i respiratornog ritma

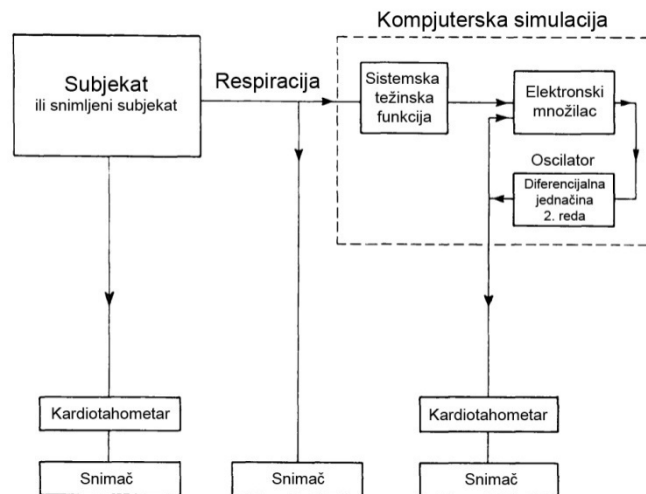
Periferni i centralni respiratorni i kardiovaskularni regulatorni mehanizmi su čvrsto spregnuti fiziološki sistemi. Mesto integracije centralnih i perifernih kardiorespiratornih ulaznih informacija su neuralne mreže u produženoj moždini, pontomedularnoj oblasti. Interakcija srčane i respiratorne regulacije odvija se kao dvosmerna interakcija između ovih neuralnih mreža, gde je jedna primarno specijalizovana za regulaciju disanja, a druga za kardiovaskularnu regulaciju [4]. U fiziološkim ispitivanjima, kardiorespiratorna sprega je tradicionalno prepoznata kao respiratorna sinusna aritmija (RSA), pod kojom se podrazumeva peridična promena srčane frekvencije u ciklusu respiracije (1733. god., Hales, Ludwig). Važne komponente koje doprinose ovom fenomenu su centralni efekti iz respiratornih centara [5], modulacija pritiska punjenja pretkomora (srčani receptori istezanja, Bainbridge-ov reflex [6]), plućni receptori istezanja [7,8] i efekat disanja na barorefleksnu kontrolu srčane frekvencije [4,9,10,11].

Poznato je da su različiti mehanizmi regulacije RSA aktivni tokom dve faze disanja (Anrep). Na primer, Davis i sar. (1977) [12] pratili su efekat stimulacije baroreceptora i hemoreceptora na srčanu frekvenciju u respiratornim fazama i pokazali da su baroreceptori efikasniji u smanjenju srčane frekvencije u ekspiraciji nego u inspiraciji. Intraćelijska merenja aktivnosti srčano vagalnih motoneurona mačke pokazala su da su oni inhibirani tokom inspiracije, aktivirani tokom prve faze ekspiracije, i slabije i promenljivo inhibirani tokom druge faze ekspiracije [5]. Ovaj fenomen takođe je uočen i kod ljudi – membranski potencijali preganglijskih simpatičkih i parasimpatičkih motoneurona zavise od faze respiratornog perioda i poznat je kao respiratorna vrata “respiratory gate” [13,14]. Pored ovih fizioloških mehanizama, poznat je i mehanički – Bainbridge-ov refleks kod koga respiracija uzrokuje varijabilnost srčane frekvencije [15,16]. Nominalno, tahikardija tokom inspiracije nastaje kao posledica negativnog pritiska u grudnom košu i povećanog priliva venske krvi a posredovana je mehanoreceptorima u desnoj pretkomori i gornjoj šupljoj veni (*vena cava*), kao i u plućnoj veni i levoj pretkomori [15]. Međutim, problem je mnogo složeniji zbog intravenske infuzije, koja obično rezultuje refleksnom tahikardijom a može da izazove suprotan, bradikardijski odgovor, u zavisnosti od početne vrednosti srčane frekvencije [15]. Jonesov [15] zaključak bio je da intravenska infuzija određuje promenu srčane frekvencije ka optimalnoj vrednosti za povećanje srčanog izlaza i povratka venskog pritiska na početni nivo.

Pokazano je i da veza između RSA i faze respiracije delimično zavisi i od frekvencije disanja [17,18].

1.2 Istorijat modela sprege respiracije i srčanog ritma

Početni pokušaj pronalazaženja veze između respiracije i srčane frekvencije predstavljen je u radu Clynesa 1960 [19]. On je modelirao vezu ovih signala pomoću analognih računara i preko nelinearnih diferencijalnih jednačina uzevši u obzir efekte glavnih fizioloških mehanizma koji su uzrok fluktuacija srčane frekvencije.



Slika 6. Blok dijagram simulacione procedure. (Izvor: Clynes M. Respiratory sinus arrhythmia: laws derived from computer simulation. J Appl Physiol 1960;15:863-874.)

Izmereni signal respiracije bio je ulazni električni signal u simulaciono kolo analognog kompjutera, a izlazni signal simulirani signal srčane frekvencije istovremeno meren sa realnim signalom srčane frekvencije. Simulacioni pejsmejker srca bio je oscilator čiji je rad opisan diferencijalnom jednačinom drugog reda. Jednačina je zatim modifikovana težinskim funkcijama prilagođenim efektima glavnih fizioloških mehanizama, nelinearnim diferencijalnim jednačinama četvrtog i petog reda. Pomoću njih empirijski su definisane dve linearne transfer funkcije, jedna za inspiraciju i druga za ekspiraciju. Na ovaj način dobijeno je dobro slaganje predviđenih i izmerenih promena srčane frekvencije, nezavisno od načina disanja i ispitanika. Osim toga, Klajnsova fiziološka interpretacija modela najvećim delom povezana je sa refleksnom kontrolom. On je ukazao na dominantnu ulogu receptora istežanja, ukazujući na sekundarni efekat dejstva centralnog nervnog sistema, dok je hemodinamski efekat potpuno eliminisao.

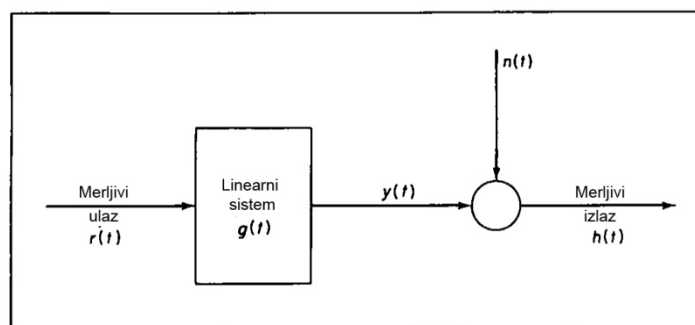
Još jedan model povezao je respiratorni signal sa brzinom srčanih otkucaja [20]. Ahmed i sar. (1986) uvode vezu između respiracije i srčane frekvencije kao transfer funkciju u z-domenu. I u ovom modelu proces disanja je ulazni parametar, a srčani otkucaji su

izlazni parametar. Umesto diferencijalnih, korišćene su integralne jednačine za čiju primenu nije neophodno poznavati i razumeti procese u posmatranom sistemu.

Transfer funkcija definisana je kao količnik Fourier-ovih transformacija izlaznog i ulaznog signala.

$$Grh = \frac{H}{R} \quad (1)$$

gde su Grh – transfer funkcija, H - Fourierova transformacija izlaznog signala, R - Fourier-ova transformacija ulaznog signala.

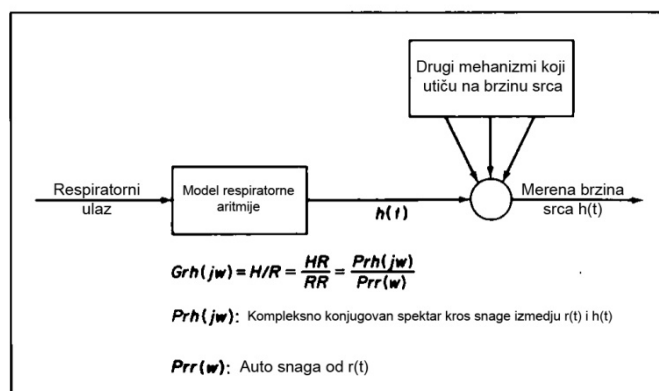


Slika 7. Prezentacija linearnog sistema između respiracije i otkucaja srca. (Izvor: A. K. Ahmed, S. Y. Fakhouri, J. B. Harness and A.J. Mearns, "Modelling of the Control of Heart Rate By Breathing Using a Kernel Method", *J. Theor. Biol.* 119:67-79, 1986.)

Zbog prisutnog šuma u ulaznom signalu, Fourier-ove transformacije ulaznog i izlaznog signala pomnožene su sa kompleksnom konjugacijom Fourier-ove transformacije ulaznog signala, $R(j\omega)$

$$Grh(j\omega) = \frac{HR^*}{RR^*} = \frac{Pr h^*(j\omega)}{Pr r(\omega)} \quad (2)$$

gde je $Prh^*(j\omega)$ kompleksna konjugovana vrednost kros spektra snage između $r(t)$ i $h(t)$ i $Prr(\omega)$ je auto spektr – snage $r(t)$. Iz spektra snage disanja nađeno je da ulazni signal ima osnovni i drugi harmonik što je ukazivalo na predstavljanje sistema sa linearnim i kernelom (jezgrom) drugog reda. Pod kernelom se podrazumeva optimizovana integralna jednačina nakon optimizacije parametara transfer funkcije pomoću razvoja u Voltera redove.



Slika 8. Blok dijagram uticaja na srčane otkucaje. (Izvor: Ahmed AK., Fakhouri SY., Harness JB. and. Mearns AJ. Modelling of the Control of Heart Rate By Breathing Using a Kernel Method. J. Theor. Biol. 1986;119:67-79.)

Nedostatak ovog modela je nepostojanje fizioloških korelata dobijenih parametara i što model nije blizak realnim fiziološkim sistemima.

Model Negoescu i Ciki (Negoescu and Csiki 1989) [21] razlikuje se od prethodnih jer polazi od činjenice da je primarni izvor RSA interakcija između respiratornih i vagalnih neurona u produženoj moždini, i modeluje simpatički efekat prema odgovoru transmembranskog potencijala ćelija SA čvora na vago-simpatičku stimulaciju. Koristeći Laplasovu transformaciju, model ima sofisticiraniju transfer funkciju u generalizovanom frekventnom domenu. Rezultati su potvrdili centralno poreklo RSA i ukazali na zavisnost RSA amplitude od toničnosti vagusa.

Ovih nekoliko pokušaja modelovanja imala su za cilj modelovanje uticaja respiracije na srčani ritam odnosno na njegovu frekvenciju, a ne na talasni oblik RSA u vremenskom domenu. Takav model bi omogućio prepoznavanje anatomskih i fizioloških korelata parametara modela koji bi mogli biti veoma korisni u humanoj dijagnostici. Prema našim saznanjima, ne postoje podaci o sprezi talasnih oblika RSA i respiracije, a posebno ne u razdvojenim respiratornim fazama. Cilj našeg rada je formiranje takvog modela i ispitivanje njegovih osobina u eksperimentima sa variranjem frekvencije disanja.

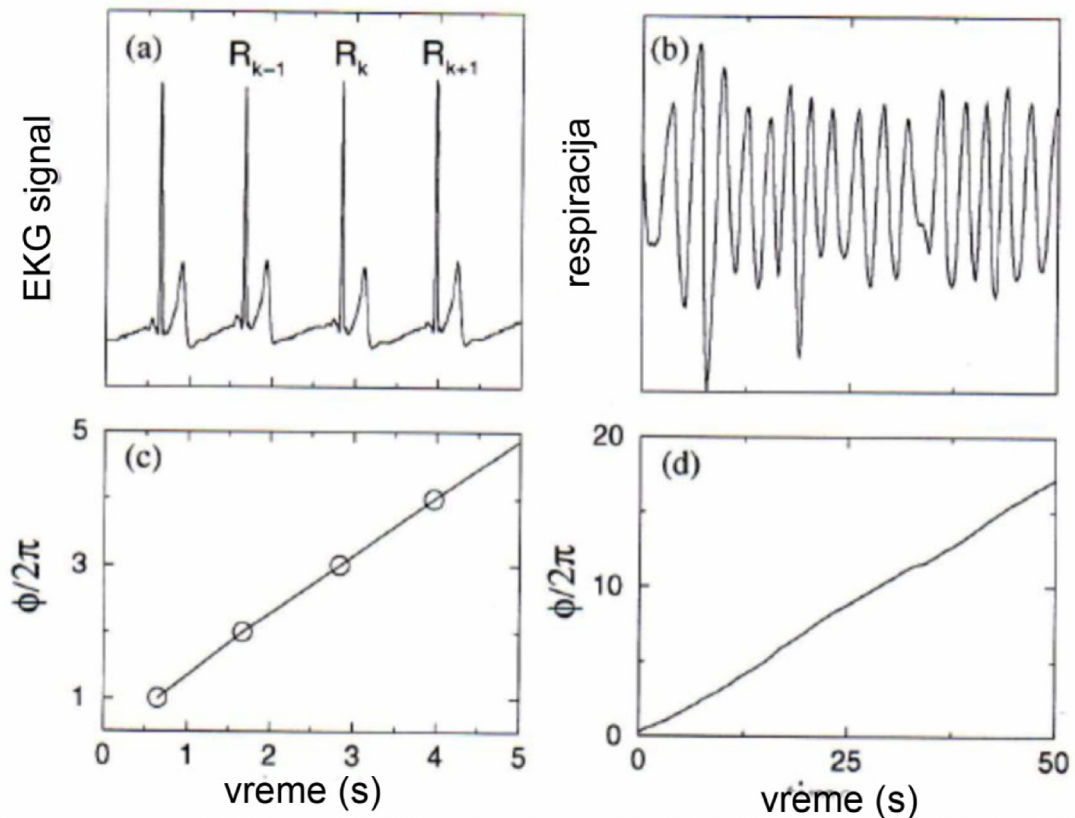
1.3 Kardio-respiratorna sinhronizacija

Holandski naučnik Christian Huygens, poznat po svojim izučavanjima optike i konstrukcije teleskopa i satova, prvi je naučnik koji je posmatrao i opisao sinhronizaciju kao fenomen u XVII veku. On je pokazao da su klatna dva časovnika uzajamno sinhronizovana, tj. njihove oscilacije su koincidentne i klatna se kreću uvek u suprotnom smeru. Danas bismo rekli da su časovnici antifazno sinhronizovani usled sprege između njihovih klatna. Sredinom XIX veka, William Sturutt opisuje fenomen sinhronizacije u akustičkim sistemima. 1945. god. Lord Reyleigh posmatra ne samo zajedničku sinhronizaciju, već i efekat "quenching" gašenja ("oscillation death") kada sprega rezultuje supresijom oscilacija interagujućih sistema. Nov pristup izučavanja sinhronizacije pojavljuje se sa otkrićima u oblasti elektro i radio inženjeringa. 1920. god. W. H. Eccles i J. H. Vinsent pokazali su osobinu sinhronizacije triodnog generatora, jednostavnog električnog uređaja baziranog na vakuum pumpi koja periodično stvara naizmeničnu električnu struju. Frekvencija oscilacije struje određena je parametrima elemenata koji čine šemu, tj. kapacitetom. U njihovom eksperimentu sa dva spregnuta generatora čije se frekvencije oscilovanja neznatno razlikuju pokazali su da sprega sistema dovodi do vibracije sa zajedničkom frekvencijom. Nekoliko godina kasnije Edward Appleton i Baltazar van der Pol proširuju prikaz ovog eksperimenta i prvi put teorijski izučavaju sinhronizaciju. Posmatrajući najjednostavniji slučaj, oni su pokazali da se frekvencija generatora može sinhronizovati pomoću slabog spoljašnjeg

signala sa neznatno drugačijom, bliskom frekvencijom. Ova izučavanja su od velikog praktičnog značaja zato što triodni generatori postaju osnovni elementi radio komunikacijskih sistema. Fenomen sinhronizacije koristi se da stabilizuje frekvenciju moćnih generatora uz pomoć jednog koji je slab ali veoma precizan.

Sinhronizaciju u živim sistemima - 1729. god. posmatrao je Jean-Jacques Dortous de Mairan, francuski astronom i matematičar, posmatrajući seme pasulja. On je primetio da se listovi ove biljke pomeraju na gore ili na dole u zavisnosti od promene dana u noć. Postavio je biljku u mračnu sobu i primetio da se kretanje listova nastavlja čak i bez promene svetlosti u okolini. Slično su pokazali i mnogo komplikovaniji eksperimenti na tu temu. Sada znamo da svi biološki sistemi, od jednostavnijih do složenijih, imaju unutrašnje biološke satove, koji imaju informaciju o promeni dana i noći. Poreklo ovih satova i dalje je nepoznato. Ako je sistem kompletno izolovan od okoline i drži se pod kontrolisanim konstantnim uslovima (konstantno osvetljenje, temperatura, pritisak, parametri elektromagnetnog polja, itd.) - njegov unutrašnji ciklus će se u suštini razlikovati od 24 časovnog ciklusa. Pod prirodnim uslovima, biološki satovi menjaju svoje ritmove u skladu sa periodom 24 časa u toku koga Zemlja dnevno rotira [22].

Generalno, pod sinhronizacijom podrazumevamo podešavanje (usklađivanje) ritmova oscilujućih sistema usled njihove slabe interakcije. Ona nastaje kao rezultat povezanih faza i frekvencija interagujućih oscilatora. Primer od suštinskog značaja za naše izučavanje je sinhronizacija humanog EKG-a i respiratornog signala.



Slika 9. Kratki segmenti (a) elektrokardiograma sa označenim R-pikovima i (b) respiratornog signala; oba signala su pokazana u arbitrarnim jedinicama. (c) faza EKG deo po deo usmerena linearna funkcija vremena; trenuci kada se pojavljuju R pikovi su prikazani krugovima. (d) faza respiracije dobijena pomoću Hilbertove transformacije. (Izvor: Pikovsky A., Rosenblum M., and Kurths J. Synchronization. A univerzal concept in nonlinear sciences, Cambridge Nonlinear Science Series 12, 2001.)

Esencijalna osobina EKGa je da svaki (normalni-sinusni) srčani ciklus ima dobro prepoznatljiv oštar pik koji se može sa dovoljnom velikom preciznošću locirati u vremenu; tradicionalno je označen kao R pik. Aproximativno, nizovi R pikova mogu se posmatrati kao sekvence tačaka vremenskih događaja – početaka srčanog ciklusa, a vremenski interval između dva R pika kao trajanje jednog srčanog ciklusa. U tom ciklusu i faza poraste do 2π i faza može da se definiše pomoću linearne interpolacije između vrednosti nekih proizvoljnih vremena

$$\phi(t) = 2\pi k + 2\pi \frac{t - t_k}{t_{k+1} - t_k} \quad (3)$$

gde su Φ - faza, k – ciklus oscilacije, t - posmatrani vremenski trenutak, t_k – vremenski trenutak za k -ti ciklus, t_{k+1} – vremenski trenutak za $k+1$ - ti ciklus.

Ako se posmatra respiratorni signal (Slika 9), on liči na sinusnu funkciju sa sporo promenljivom frekvencijom i amplitudom. Faza takvog signala može se dobiti pomoću koncepta analitičkog signala, Hilbert-ove transformacije. Za njegovu implementaciju iz skalarnog signala $s(t)$ nekog kompleksnog procesa konstruiše se Hilbert-ova transformacija ovog signala, čime se određuje faza ovog signala.

1.3.1 Hilbertova transformacija

Uobičajeni način da definišemo fazu proizvoljnog signala je koncept analitičkog signala u procesuiranju signala. Ovaj opšti pristup baziran je na Hilbert-ovoj transformaciji (HT) i uveo ga je Gabor 1946. god. [22,23], daje vrednost faze i amplitude za signal $s(t)$ konstrukcijom analitičkog signala $\xi(t)$ koji je kompleksna funkcija vremena i definiše se kao:

$$\xi(t) = s(t) + i s_H(t) = A(t) \cdot e^{i\phi(t)} \quad (4)$$

gde je funkcija $s_H(t)$ Hilbert-ova transformacija (HT) signala $s(t)$

$$s_H(t) = \pi^{-1} P.V. \int_{-\infty}^{\infty} \frac{s(\tau)}{t - \tau} d\tau \quad (5)$$

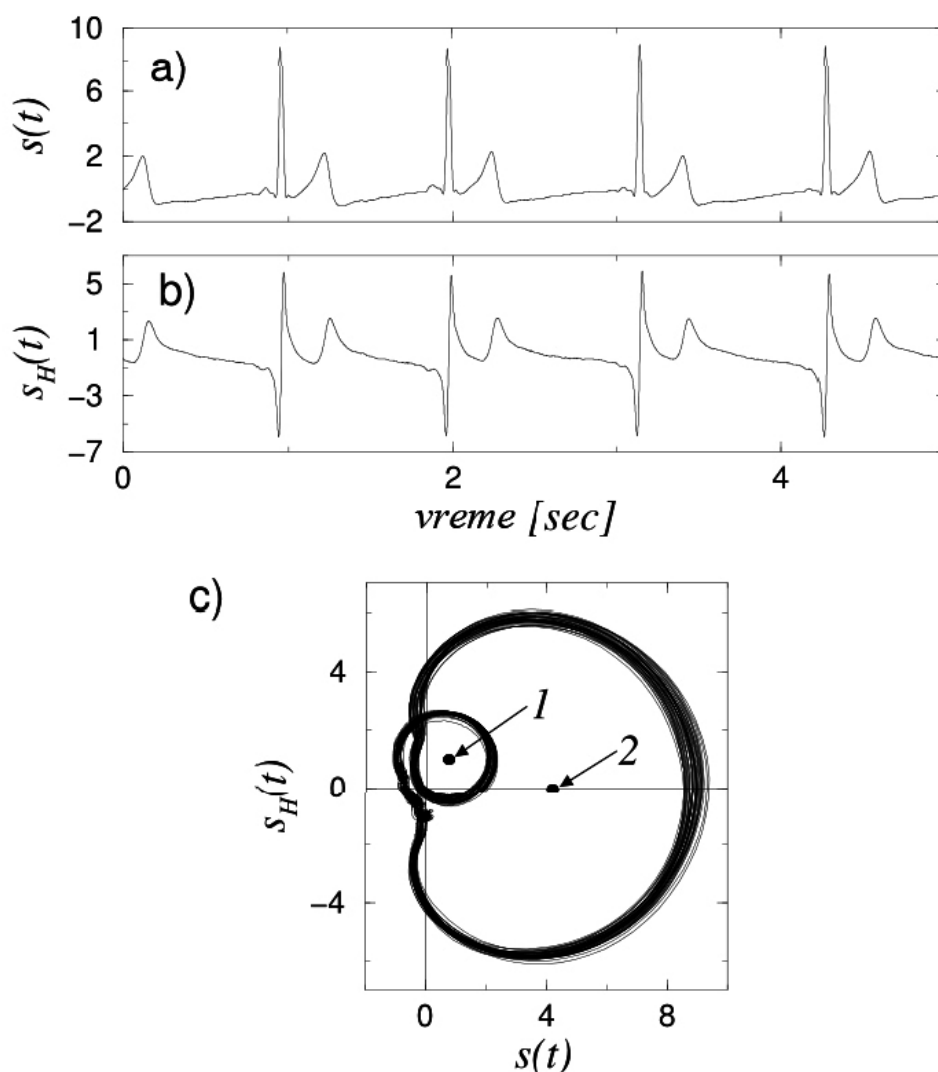
P.V. znači da je "principal value", *G.V.* glavna vrednost.

Neprekidna faza $\phi(t)$ i amplituda signala $A(t)$ su određene jednoznačno sa jednačinom (5). Iako formalno ovo važi za proizvoljne, $s(t)$, $A(t)$, $\phi(t)$, fizički su značajni rezultati za signale niske frekvencije. HT je neparametarska funkcija. Za izračunavanje karakteristika signala potrebno je da znamo signal u celom vremenskom domenu, tj. HT je nelokalna u vremenu. Iz jednačine (5) vidi se da je HT konvolucija funkcija $s(t)$ i $\frac{1}{\pi t}$. Zbog osobine konvolucije Fourier-ove transformacije $s_H(\omega)$ od $s_H(t)$ je proizvod Fourier-ovih transformacija $s(t)$ i $\frac{1}{\pi t}$. Za fizički važne Fourier-ove frekvencije $\omega > 0$, $s_H(\omega) = -s(\omega)$. Znači da je HT idealni filter čija je amplituda 1, a faza je konstantna $-\frac{\pi}{2}$ za sve frekvencije.

Harmonijska oscilacija $s(t) = A \cos(\omega t)$ često se predstavlja u kompleksnom obliku kao $s(t) = A \cos(\omega t) + i A \sin(\omega t)$. Ovo znači da je imaginarni deo pomeren u fazi za $\frac{\pi}{2}$, što je povezanost $s(t)$ sa Hilbert-ovom transformacijom. Analitički signal je direktna i prirodna ekstenzija ove tehnike, pošto HT predstavlja $-\frac{\pi}{2}$ fazni pomeraj za svaku spektralnu komponentu $s(t)$.

Amplituda $A(t)$ je envelope $s(t)$, a odgovarajuća frekvencija $\frac{d\phi}{dt}$ odgovara frekvenciji maksimuma spektra snage izračunatog za dati spektar.

Primer kompleksnog signala: elektrokardiogram čoveka, EKG.



Slika 10. a) Elektrokardiogram čoveka, ECG; b) njegova Hilbertova transformacija; c) ECG predstavljen u kompleksnoj ravni (s , s_H). Za određivanje faze zavisnosti od izbora centra u (s , s_H) ravni dva prihvatljiva rešenja su prikazana strelicama na slici c. (Izvor: Rosenblum M., Pikovsky A., Kurths J., Schäfer C. and Tass PA. Phase synchronization: from theory to data analysis. Handbook of Biological Physics, Elsevier Science, Vol.4, Neuro-informatics 2001;9:279-321.)

Vidimo da tačke u (s , s_H) ravni prave dve rotacije koje korespondiraju takozvanim R i T talasima, respektivno (mala petlja odgovara R talasima). Važno je primetiti da ako trajektorija (s , s_H) prolazi kroz centar, faza nije uvek definisana. Zato je uobicajena procedura pri izracunavanju HT da posmatramo srednju vrednost signala. Često se sreće

slučaj da su trajektorije oko centra. Implicitno koristimo ovu činjenicu. Da bi odredili fazu kardiograma treba da transliramo centar u neku tačku s^* , s_H^* i izračunamo fazu i amplitudu u skladu sa formulom:

$$A(t) \cdot e^{i\phi(t)} = (s - s^*) + i(s_H - s_H^*) \quad (6)$$

$$\phi = \operatorname{arctg} \left(\frac{s - s^*}{s_H - s_H^*} \right) \quad (7)$$

Na ovaj način izbegavamo teškoće u određivanju faze. Određivanje faze zavisi od izbora centra. U ovom slučaju prihvatljiva su dva rešenja, prikazana strelicama na Slici 10. Jedan kardiociklus (interval između dva otkucaja srca) odgovara porastu faze 2π ili 4π . Ovaj primer pokazuje da shvatanje šta je to jedna oscilacija zavisi od odgovarajućeg problema i naše fizičke intuicije.

Poznata je osobina da oscilatorni sistemi i biološki oscilatori imaju mogućnost sinhronizovanja. Izučavaju se - periodični (takođe sa šumom) samo-održivi, pomoću spoljašnje sile, oscilatori ili nekoliko zajedničkih oscilatora [24]. Ovo teorijsko znanje se koristi u eksperimentalnim izučavanjima i pri modelovanju interakcije između različitih fizioloških (pod) sistema. Primeri modelovanja su: rad srca, kardio ritma van der Pol i van der Mark [25,26,27], "phase locking" respiracije sa mehaničkim ventilatorom [28], ili sa lokomotornim ritmom [29], koordinisano kretanje [26] i životinjski hod [30], "phase locking" kokošije embrionske ćelije srca sa spoljašnjim stimulisanjem i interakcija sinusnog čvora sa ektopičnim pejsmejkerima [26], sinhronizacija oscilatora lučenja insulina kod čoveka - infuzija glukoze [31], "phase locking" odgovora elektroleptora ribe na slabo spoljašnje elektromagnetno polje [32], sinhronizacija srčanog ritma sa spoljašnjim audio ili vizuelnim stimulisanjem [33].

Sinhronizacija kardiorespiratornih i kardiovaskularnih sistema se izučava do dana današnjeg [23,34,35,36,37], sa različitim pristupima problematici, kako eksperimentalno, tako i teorijski, modeliranjem. Schäfer i sar. (1998) [38] su objavili da ispitanici sa jakom sinhronizacijom nemaju izraženu RSA, i ispitanici sa značajnom

RSA ne pokazuju sinhronizaciju. Lotrič i Stefanovska (2000) [39] su izučavale relacije između snage fazne sinhronizacije i varijabilnosti srčanog ritma koja je uglavnom proizvod modulacije respiracije srčanim ritmom. Njihov rezultat statistički značajne negativne korelacije između snage fazne sinhronizacije i varijabilnosti srčanog ritma je u skladu sa rezultatima Schäfera i sar [38].

1.3.2 Fina temporalna struktura kardio-respiratorne sinhronizacije

Posmatrali smo analizu vremenskih nizova (vremenske funkcije veličine) da izučimo kako faze oscilacija idu iz i u "phase-locked" stanja za svaki ciklus oscilacija [40]. Pokazano je da je kardiorespiratorni sistem angažovan u slaboj sinhronizacionoj dinamici sa veoma specifičnim temporalnim obrascem sinhronizacije: oscilacije često izlaze iz sinhronizovanog stanja, ali se vraćaju u sinhronizovano stanje veoma brzo (obično unutar samo jednog ciklusa oscilacija). Isti prosečni nivo sinhronizacije alternativno se postiže sa nekoliko dugih desinhronizacija, ali ovo se ne vidi u signalu koji posmatramo. Ovo navodi na funkcionalnu važnost kratke desinhronizacione dinamike. Ova dinamika predlaže da se sinhronizaciono stanje lako formira kada je potrebno, ali se takođe lako prekida. Kratka desinhronizaciona dinamika može olakšati zajedničku koordinaciju kardio i respiratornih ritmova pomoću kreiranja intermitentnih - prekida na neko vreme, sinhronih epizoda. Ovo je efikasan način da ova dinamika promoviše adaptaciju kardio-respiratorne koordinacije na različite spoljašnje i unutrašnje faktore.

Jedna od manifestacija kardio-respiratorne sprege je RSA. RSA je modulacioni fenomen (kardio ritam se moduliše sa respiratornim ritmom), kao suprotan fenomen (bez ritmičke modulacije kao RSA) je ritmička koordinacija, usklađivanje ritmova dva signala: kardio-respiratorna fazna sinhronizacija. Ovo su različiti fenomeni, koji nisu korelisani. RSA i fazna sinhronizacija se generišu različitim fiziološkim mehanizmima i imaju različite funkcije. Fazna sinhronizacija je do sada manje izučavana nego RSA. Barorefleksni mehanizmi doprinose faznoj koordinaciji između ritmova.

Sinhronizacija između kardiovaskularnih i respiratornih sistema je obično slaba ili umerena, što znači da dva spregnuta ritma provode znatan deo vremena u nesinhronizovanom stanju. Ovo opravdava izučavanje sinhronizacionih / desinhronizacionih tranzicija. Postoji univerzalna struktura za kardio-respiratornu sinhronizaciju za sve grupe ispitanika i sve uslove. U ovom izučavanju posmatramo "frequency-locking" odnos 1:m, gde je m broj srčanih otkucaja unutar jednog respiratornog ciklusa.

Analiza faznog domena je odgovarajuća za izučavanje slabe i umerene sinhronizacione dinamike. Uopšteno, kada snaga sprege između oscilacija raste od nulte vrednosti, sinhronizacija se prvo primećuje za fazni domen, a praćena je amplitudnim korelacijama za jače sprege.

Neka je $x(t)$ odgovarajući signal. Onda je kompleksan analitički izraz $x(t)$ dat pomoću Hilbert-ove transformacije, jednačine (4) i (5).

Sada se analitički signal projektuje na jedinični krug:

$$z(t) = \frac{\xi(t)}{\|\xi(t)\|} = e^{i\varphi(t)} \quad (8)$$

$\|\xi(t)\|$ je apsolutna vrednost, moduo od $\xi(t)$. Može se prikazati fazna zavisnost $\varphi(t)$ pomoću argumenta (ugao) od $z(t)$.

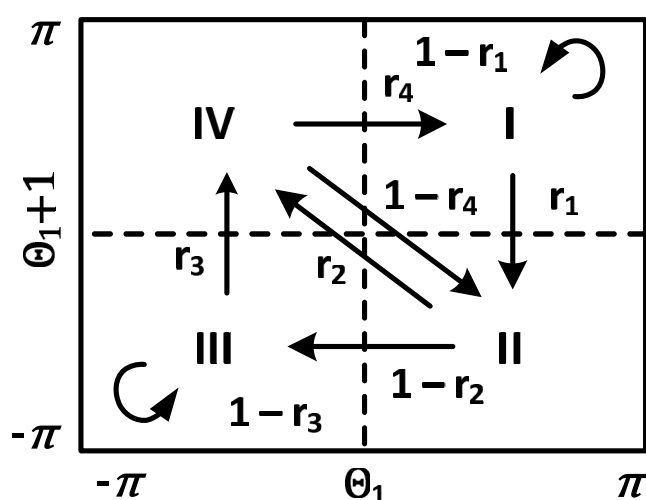
Za svaki par vremenski zavisnih faza $\varphi_1(t)$ and $\varphi_2(t)$, uslov za 1:m "phase-locking" je $|\varphi_1(t_j) - m\varphi_2(t_j)| < \text{const}$, gde je m ceo broj i $\text{const} < 2\pi$. Često se koristi indeks stepena fazne sinhronizacije ("phase synchrony strength indeks", PSSI):

$$\gamma = \left\| \frac{1}{M} \sum_{j=1}^M e^{i\theta(t_j)} \right\|^2 \quad (9)$$

gde je $\theta(t_j) = \varphi_1(t_j) - m\varphi_2(t_j)$ fazna razlika, t_j je tačka vremena za $j=1, \dots, M$ i M je broj semplovanih, uzorkovanih podataka u datom vremenskom intervalu. Ovaj fazni sinhronizacioni indeks može varirati od 0 (nema "phase-locking" pojave) do 1 (maksimalna "phase-locking" pojava).

Na Slici 11 Prikazana je analiza fine temporalne strukture sinhronizacije. Fazni sinhronizacioni indeks i druga slična merenja karakterišu prosečni nivo sinhronizacije izuzimajući temporalne fluktuacije snage "phase-locking"-a. Sada analiziramo faznu sinhronizaciju za kratke vremenske skale. Kad god se sporija (respiratorna) faza φ_1 menja iz negativne u pozitivnu vrednost, snimamo drugu bržu (EKG) fazu φ_2 , generišemo skup uzastopnih faznih vrednosti $\{\theta_i\}$ - $i=1, \dots, N$, koje predstavljaju fazne razlike između dva signala za svakih m ciklusa bržeg ritma.

Onda θ_{i+1} u odnosu na θ_i crtamo za $i=1, \dots, N-1$, Slika 11:

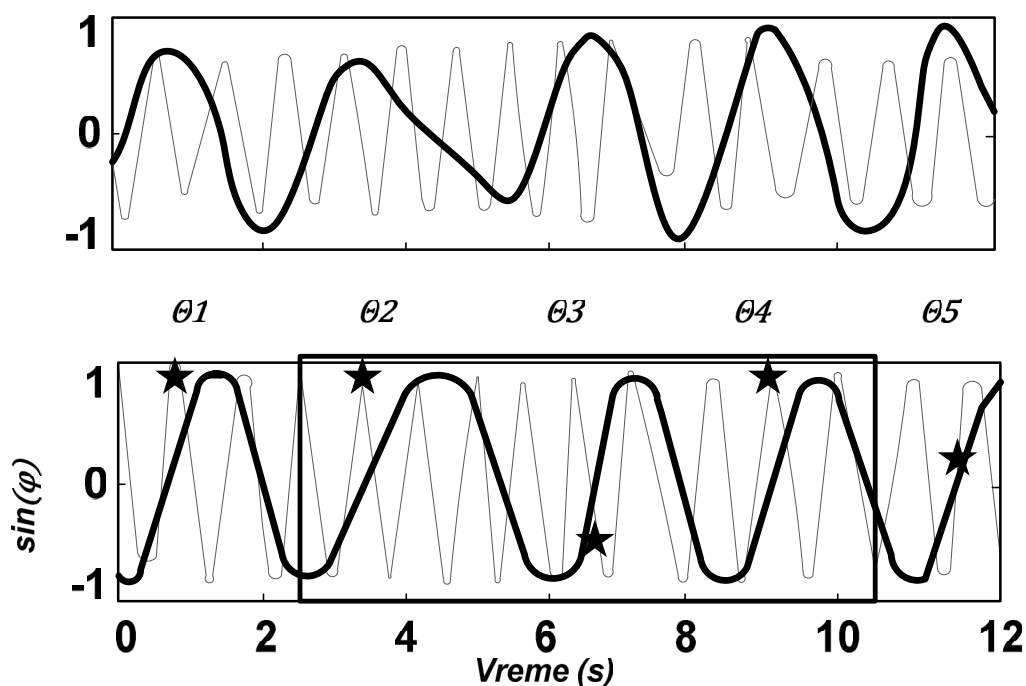


Slika 11. Dijagram (θ_i, θ_{i+1}) . Strelice označavaju sve moguće tranzicije iz jedne oblasti u drugu i r_1, r_2, r_3, r_4 označavaju odgovarajuće brzine tranzicija. (Izvor: Ahn S., Solfest J. and Rubchinsky LL. Fine temporal structure of cardiorespiratory synchronization. Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 2014; 306(5):H755-63.)

Fazni prostor je podeljen u četiri oblasti tako da dozvoli jednostavno izračunavanje tranzicija između ovih oblasti. Prva oblast je sinhronizovano stanje, što je prioritetni fazni korak između oscilacija, a sve druge oblasti su desinhronizovana stanja. Kvantifikujemo tranzicije između različitih oblasti (θ_i, θ_{i+1}) da opišemo kako sistem napušta i vraća se u sinhronizovano stanje.

Tranzicione brzine r_1 , r_2 , r_3 , r_4 između ove četiri oblasti su definisane kao broj tačaka koje napuštaju oblast, podeljen sa ukupnim brojem tačaka u datoj oblasti.

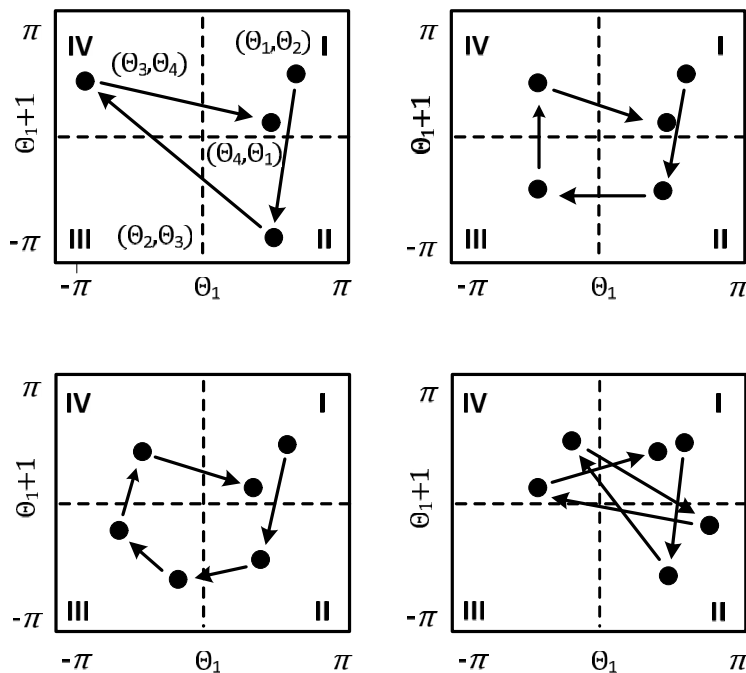
Na Slici 12 prikazani su primeri EKG i respiratornog signala:



Slika 12. Gornja slika: tanke sive linije su EKG signali i debele crne linije su filtrirani respiratorni signali. Donja slika pokazuje sinuse faza iz EKG i filtriranog respiratornog signala. Zvezdice pokazuju faze EKG kada faze respiratornih signala prelaze iz negativnih u pozitivne vrednosti. Sivo označeni pravougaonik predstavlja događaj desinhronizacije u trajanju jednog ciklusa (u sinhronizaciji-iz sinhronizacije-u sinhronizaciji). Maksimumi sinusa faza na donjoj slici su pomereni u odnosu na maksimume signala na gornjoj slici zato što signali imaju sinusne i kosinusne komponente.

(Izvor: Ahn S., Solfest J. and Rubchinsky LL. Fine temporal structure of cardiorespiratory synchronization. Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 2014; 306(5):H755-63.)

Trajanje desinhronizacionih događaja je broj koraka koje sistem provodi izvan prve oblasti minus jedan. Primeri su prikazani na Slici 13:



Slika 13. Primer dijagrama desinhronizacionih događaja dužine jednog ciklusa (gornja leva slika), dva ciklusa (gornja desna slika), i tri ciklusa (doja leva i desna slika).

(Izvor: Ahn S., Solfest J. and Rubchinsky LL. Fine temporal structure of cardiorespiratory synchronization. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2014; 306(5):H755-63.)

Na primer, desinhronizacioni događaj dužine jednog ciklusa odgovara najkraćoj putanji II-IV-I. Desinhronizacioni događaj dva ciklusa odgovara putanji II-III-IV-I i desinhronizacioni događaj tri ciklusa odgovara ili putanji II-III-III-IV-I ili putanji II-IV-II-IV-I. Duže dužine desinhronizacionih događaja imaju više opcija putanja.

Da bi izučili osobine fine temporalne strukture, izračunavamo relativne frekvencije (verovatnoće) desinhronizacionih događaja različitog trajanja. Prob (Cycle n) je verovatnoća desinhronizacionog događaja za n ciklusa oscilacija.

Takođe određujemo srednju dužinu desinhronizacionih događaja za svaki par signala:

$$\langle l \rangle = \frac{1}{L} \sum_{i=1}^L n_i \quad (10)$$

gde je n_i trajanje svakog desinhronizacionog događaja, L je broj semplovanih tačaka [40].

1.4 Kvantifikovanje RSA, spektralna analiza

Kardio-respiratorna sprega obično se detektuje kao dva fenomena: sinhronizacija i RSA. Uticaj respiracije na srčani ritam kvantifikuje se i spektralnim, ali i drugim metodama analize varijabilnosti srčane frekvencije (HRV).

U prvim studijama spektralne analize varijabilnog srčanog ritma Hon i Lee (1965) [41], Penaz i sar. (1968) [42], Sayers (1973) [43], i Akselrod i sar. (1981) [44], pokazali su da modulacioni ritmovi imaju fiziološko poreklo. Spektralne promenljive kao mere aktivnosti autonomnog nervnog sistema ANS definisane su na osnovu eksperimenta sa farmakološkim blokadama ili denervacijom (smanjenje simpatičke aktivnosti) srčanog mišića, u kojima je nađena redukovana ili potpuno iščezla varijabilnost srčanog ritma. Suština analize srčanog ritma u frekvencijskom domenu je kvantifikovanje modulacionih komponenti srčane frekvencije. Zavisno od toga da li se u proceni gustine spektralne snage ("Power Spectrum Density" - PSD) HRV koriste pretpostavke o prirodi signala ili ne, metode procene spektra dele se na parametarske i neparametarske. Neparametarske spektralne metode imaju zajedničku osnovu u Fourier-ovoj transformaciji signala. Ovom transformacijom signal definisan u nekom vremenskom intervalu može se rastaviti u zbir sinusnih talasa različitih frekvencija, amplituda i faza, pri čemu su njihove frekvencije umnošci osnovne frekvencije koja je recipročna vrednost tog vremenskog intervala. Diskretna Fourier-ova transformacija, DFT, je dobila naziv po izračunavanju Fourier-ovih koeficijenata za diskretan signal. Spektar

snage ili funkcija spektralne gustine snage vremenskog signala definisana je kao kvadrat modula Fourier-ove transformacije signala:

$$P(f) = \frac{1}{N\Delta t} \left| \Delta t \sum_{k=0}^{N-1} y(k) e^{-j2\pi f k \Delta t} \right|^2 = \frac{1}{N\Delta t} |Y(f)|^2 \quad (11)$$

gde su Δt period odabiranja (uzorkovanja), N broj uzoraka, f frekvencija k -te Fourier-ove komponente, $Y(f)$ Fourier-ova transformacija diskretnog signala $y(k)$. Kod signala koji predstavlja slučajne procese gustina spektra snage slučajnog signala dobija se iz Fourier-ove transformacije autokorelacione funkcije signala.

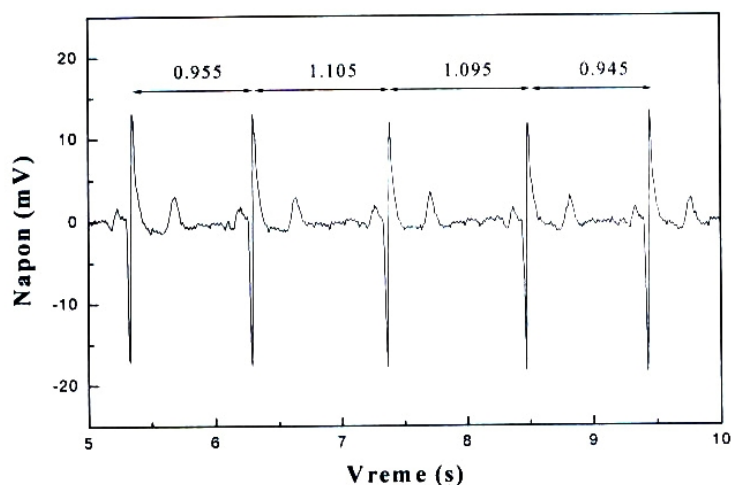
Kada u analiziranom segmentu vremenskog niza nisu obuhvaćene sve postojeće periode na krajevima tih perioda nastaju diskontinuiteti. Zbog ove pojave u spektru se pojavljuju komponente kojih nema u originalnom signalu i dolazi do curenja ("leakage") spektra. Neke spektralne snage novonastalih frekvencija "iscure" na postojeće frekvencije signala i procenjenom spektru daju veliku varijansu. Da bi se popravio kvalitet frekvencijskih karakteristika spektra, ulazni signal množi se sa prozorskom (težinskom) funkcijom. Ovim korakom se međutim ne redukuje samo varijansa procene, već se razmazuje spektar, odnosno redukuje se spektralna rezolucija. Zato je potrebno da prozor bude što je moguće manji da bi se minimizovali efekti curenja, ali i da ne dođe do razmazivanja važnih spektralnih pikova. Jedna od najčešće korišćenih prozorskih funkcija u proceni spektara na osnovu DFT je Hanning-ova prozorska funkcija:

$$w(n) = \frac{1}{2} \left(1 - \cos \frac{2\pi n}{N} \right), \quad n=0,1,2,\dots,N-1 \quad (12)$$

Ovako dobijen spektar iz modifikovanog signala, proizvoda ulaznog diskretnog signala i Hanning-ove funkcije, rezultuje smanjenjem snaga novonastalih frekvencija.

Izraz brza Fourier-ova transformacija ("Fast Fourier Transform") FFT odnosi se na jedan broj računskih algoritama kojima se procenjuje diskretna Fourier-ova transformacija signala na 2^m ekvidistantnih tačaka. Osnovni princip FFT metoda je da se transformacija sekvence signala od n tačaka rastavi u veliki broj transformacija i kraćih sekvenci, što vodi smanjenju vremena izračunavanja.

Teorijski gledano, za period trajanja jednog srčanog ciklusa bilo bi ispravno odrediti rastojanje između dva P pika (Slika 3. sa QRS kompleksom). Međutim, uz pretpostavku da nema promena u rastojanju pikova, odnosno da nije narušena provodnost pretkomore, zbog lakšeg automatskog identifikovanja za analizu varijabilnih srčanih perioda uzima se rastojanje između R pikova, RR.

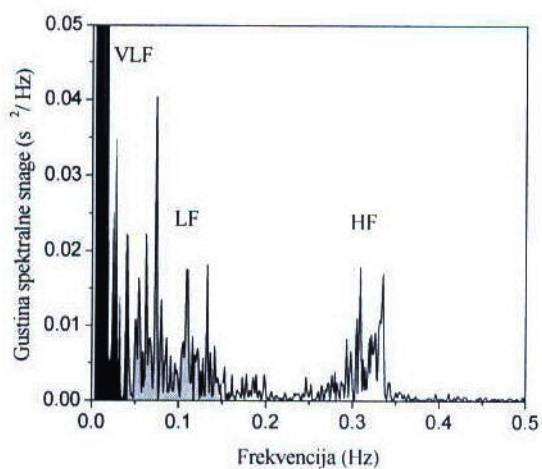
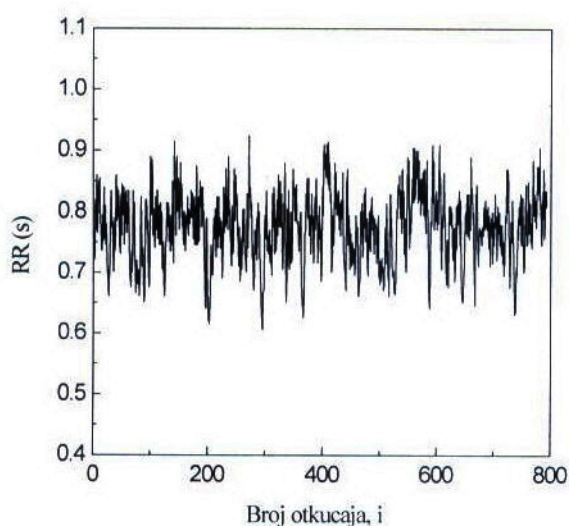


Slika 14. Varijabilnost RR interval u zapisu EKG. (Izvor: Platiša MM. Analiza različitih režima fluktuacija srčanog ritma. Doktorska disertacija, Univerzitet u Beogradu, 2007.)

Spektralne komponente dobijaju se integraljenjem funkcije gustine spektralne snage, dobijene iz niza RR intervala, u definisanim granicama frekvencija. Prema opsegu frekvencija u kojem su izračunate dele se na spektralne snage: vrlo niske frekvencije, VLF, (0.0033-0.04) Hz, niske frekvencije, LF, (0.04-0.15) Hz, i visoke frekvencije, HF, (0.15-0.5) Hz. Ove standarde za primenu spektralne analize u ispitivanju HRV dala je grupa matematičara, inženjera, fiziologa, i kliničkih kardiologa, članova Evropskog udruženja kardiologa i Američkog udruženja elektrofiziologa (Task Force 1996).

Pokazano je da je spektralna komponenta vrlo niskih frekvencija, VLF, povezana sa periodima aktivnosti termoregulacionih mehanizama [44,45]. Ove pionirske i nekoliko ostalih studija pokazale su direktan efekat temperature na pejsmejkersku aktivnost sinusnog čvora [46] i indirektno efekte u promenama aktivnosti autonomnog nervnog

sistema na srčanu frekvenciju i njenu varijabilnost [47,48,49]. Dodatno, Akselrod i sar. (1981) [50], pokazali su direktnu vezu VLF spektralne komponente sa renin-angiotenzin sistemom (to je jedan od mehanizama kojim bubrezi učestvuju u kontroli krvnog pritiska), ali i parasimpatičkim uticajima kod pasa. Ispitivanjem ove komponente na ljudima, Taylor i sar. [51] pokazali su: a) da se u VLF reflektuje vrlo mali uticaj renin-angiotenzin sistema, b) da je dominantna parasimpatička aktivnost i c) da su samo indirektno reflektovani termoregulatorni mehanizmi. Dodatno u radu Takabatake i sar. [52] tumačenje ove komponente zasnovano je na neuroendokrinom uticaju. Nađena je pozitivna korelacija između koncentracije cirkulišućeg leptina (proteinski hormon koji učestvuje u regulaciji unosa i potrošnje energije putem uvećavanja apetita i metabolizma) i vrednosti VLF spektralne komponente u cirkadijalnom ritmu.



Slika 15. Niz RR intervala i njemu odgovarajući spektar sa spektralnim snagama vrlo niskih frekvencija (VLF), niskih frekvencija (LF) i visokih frekvencija (HF). (Izvor: Platiša MM. Analiza različitih režima fluktuacija srčanog ritma. Doktorska disertacija, Univerzitet u Beogradu, 2007.)

Prvobitno tumačenje LF spektralne komponente bilo je zasnovano na čistoj simpatičkoj interpretaciji. Nađeno je da je normalizovana LF* (*normalizovana LF jednaka je odnosu $LF/(LF+HF)$), a normalizovana HF $HF/(LF+HF)$) u vezi sa direktnim simpatičkim uticajima svega u dvema studijama. Saul i sar. [53] našli su značajne korelacije između simpatičke aktivnosti (broj pražnjenja/min) i normalizovane LF samo kod četiri od deset ispitanika, a Pagani i sar. [54] značajnu ali slabu korelaciju između simpatičke aktivnosti (površina pražnjenja/s) i normalizovane LF. Dodatno, "pravo" simpatičko poreklo koje se dobro podudara sa konceptom recipročne aktivnosti dve grane ANS, sledi iz porasta normalizovanog LF u stanjima u kojima je normalizovani HF redukovan [55].

Apsolutne vrednosti LF, međutim, ni u jednoj dosadašnjoj studiji nisu dovedene u vezu sa osnovnim indikatorima simpatičke aktivnosti u srcu (pražnjenjem simpatičkog nerva, koncentracijom norepinefina (stresni hormon, toplotni stres) u plazmi, oslobađanjem norepinefrina iz miokarda (mišićno tkivo srca) [56,57,58,59].

Fiziološko tumačenje amplitude niskofrekventnih modulacionih ritmova, danas je sve manje kontroveržno, bilo da se radi o njenim apsolutnim ili normalizovanim vrednostima. U kasnijim radovima [60,61,62] došlo se do zaključka o čisto vagalnom mehanizmu, ali i u mnogobrojnim prethodnim studijama govori se o delimičnom vagalnom poreklu LF. Spektralna komponenta visokih frekvencija, HF, je u brojnim studijama potvrđena kao mera respiratorne frekvencije [63]. Time je dovedena u vezu sa fluktuacijama mehanizma parasimpatičkog porekla.

1.5 Entropija uzorka

Pored linearnih mera varijabilnost srčane frekvencije (HRV) kojima se određuje varijansa intervala između srčanih otkucaja, u analizi ovih vremenskih nizova primenjuju su i nelinearne metode, izvedene iz opisivanja dinamike kompleksnih sistema. Ovim metodama kvantifikuje se regularnost, a prema nekim autorima i kompleksnost posmatranih nizova [64]. Najčešće primenjivane su metode kojima se procenjuju skalirajuće osobine HRV, skalirajući eksponenti i fraktalna dimenzija [65,66], i metode kojima se procenjuje regularnost, nepredvidivost fluktuacija vremenskih nizova zasnovane na izračunavanju entropije [67,68]. Richman i Moorman [69] modifikovali su raniju verziju metoda aproksimativne entropije Pincusa [67] i nazvali je entropija uzorka ("sample entropy", SampEn).

U algoritmu za izračunavanje entropije uzorka polazi se od vremenskog niza dužine N :

$$\{u(j): 1 \leq j \leq N\} \quad (13)$$

Formiramo $N-m+1$ vektora $\mathbf{x}_m(i)$ za

$$\{i: 1 \leq i \leq N-m+1\} \quad (14)$$

$$\mathbf{x}_m(i) = \{u(i+k): 0 \leq k \leq m-1\} \quad (15)$$

je vektor m tačaka od $u(i)$ do $u(i+m-1)$. Rastojanje između ova dva vektora je:

$$d[\mathbf{x}(i), \mathbf{x}(j)] = \max \{|u(i+k) - u(j+k)|: k \leq m-1\} \quad (16)$$

maksimum razlike njihovih skalarnih komponenti. Neka je B_i broj vektora $\mathbf{x}_m(j)$ u r od $\mathbf{x}_m(i)$ i neka je A_i broj vektora $\mathbf{x}_{m+1}(j)$ u r od $\mathbf{x}_{m+1}(i)$. Definišemo funkciju

$$C_i^m(r) = \frac{B_i}{N-m+1} \quad (17)$$

Pri izračunavanju $C_i^m(r)$ vektor $\mathbf{x}_m(i)$ uzimamo kao ponavljajući obrazac ("template"), a vektor $\mathbf{x}_m(j)$ koji se nalazi u intervalu r zove se podudarajući ponavljajući obrazac

("templejt match"). $C_i^m(r)$ je verovatnoća da se ma koji vektor $\mathbf{x}_m(j)$ nalazi u intervalu r od $\mathbf{x}_m(i)$. Funkcija

$$\phi^m(r) = \frac{1}{N-m+1} \sum_{i=1}^{N-m+1} \ln t [C_i^m(r)] \quad (18)$$

je srednja vrednost prirodnog logaritma funkcija $C_i^m(r)$. Izračunavanje

$$\phi^m(r) - \phi^{m+1}(r) \quad (19)$$

za fiksne parametre N , r i m ima ulogu mere regularnosti i kompleksnosti.

Da bi definisali SampEn potrebno je da imamo samo jednu "template" sekvencu dužine m koja se podudara u intervalu tolerancije r i za dužinu $m+1$.

$$C^m(r) = \frac{1}{N-m+1} \sum_{i=1}^{N-m+1} C_i^m(r) \quad (20)$$

Richman i Moorman definišu SampEn:

$$\frac{C^{m+1}(r)}{C^m(r)} = (N-m+1) \frac{\sum_{i=1}^{N-m} A_i}{N-m} \frac{\sum_{i=1}^{N-m} B_i}{\sum_{i=1}^{N-m} B_i} \quad (21)$$

Ne uzimamo u obzir samopodudaranje ("self-matches"), upoređivanje sekvenci sa samim sobom, kada računamo $C^m(r)$ i razmatramo samo prvih $N-m$ vektora dužine m , uzimajući u obzir da su za $1 \leq i \leq N-m$, $\mathbf{x}_m(i)$ i $\mathbf{x}_m(j)$ definisani.

Definišemo $B_i^m(r)$ kao $(N-m-1)^{-1}$ puta broj vektora $\mathbf{x}_m(j)$ u intervalu r od $\mathbf{x}_m(i)$, gde je j od 1 do $N-m$, i $j \neq i$ to da bi isključili samopodudaranje. Onda definišemo:

$$B^m(r) = \frac{1}{N-m} \sum_{i=1}^{N-m} B_i^m(r) \quad (22)$$

Slično, definišemo $A_i^{m+1}(r)$ kao $(N-m-1)^{-1}$ puta broj vektora $\mathbf{x}_{m+1}(j)$ u intervalu r od $\mathbf{x}_{m+1}(i)$, gde je j od 1 do $N-m$ i $j \neq i$ to da bi isključili samopodudaranje. Onda definišemo:

$$A_i^m(r) = \frac{1}{N-m} \sum_{i=1}^{N-m} A_i^m(r) \quad (23)$$

$B^m(r)$ je onda verovatnoća da će se dve sekvence slagati za m tačaka, takođe $A^m(r)$ je verovatnoća da će se dve sekvence slagati za $m+1$ tačaka.

Definišemo sada entropiju uzorka kao:

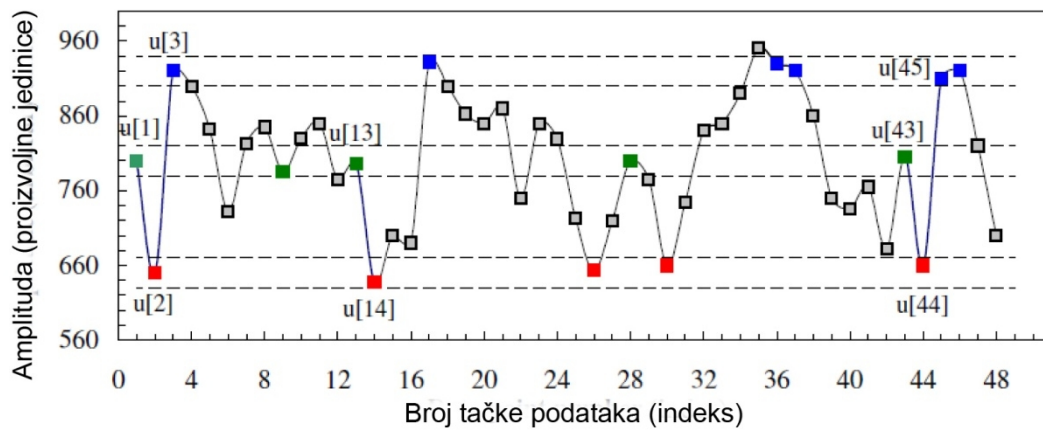
$$SampEn(m, r) = \left\{ \lim_{N \rightarrow \infty} -\ln \left[\frac{A^m(r)}{B^m(r)} \right] \right\} \quad (24)$$

koja se procenjuje statistički na sledeći način:

$$SampEn(m, r) = -\ln \left[\frac{A^m(r)}{B^m(r)} \right] = -\ln \left(\frac{A}{B} \right) \quad (25)$$

Kvantitet A/B je precizno uslovna verovatnoća da dve sekvence koje se podudaraju u intervalu r za m tačaka, podudaraju u istom intervalu r i za sledeću tačku $m+1$.

Na Slici 16 data je ilustracija izračunavanja SampEn kada je definisano $m = 2$ i $r = 20$ (r je obično između 10% i 20 % od standardne devijacije posmatranog vremenskog niza).



Slika 16. Tačkaste horizontalne linije za tačke $u[1]$, $u[2]$ i $u[3]$ predstavljaju $u[1] \pm r$, $u[2] \pm r$ i $u[3] \pm r$, respektivno, gde je r interval tolerancije. Dve vrednosti podataka se upoređuju, što je primetno ako je apsolutna razlika između njih $\leq r$. Sve zelene tačke

predstavljaju tačke koje se upoređuju sa tačkom $u[1]$. Slično, sve crvene i plave tačke predstavljaju tačke koje se upoređuju sa tačkama $u[2]$ i $u[3]$. Razmotrimo drugu komponentu zeleno-crveni ponavljajući obrazac sekvencu $(u[1],u[2])$ i treću komponentu zeleno-crveno-plavi $(u[1],u[2],u[3])$ ponavljajući obrazac sekvencu. Za pokazani segment, postoje dve zeleno-crvene sekvence $(u[13],u[14])$ i $(u[43],u[44])$ koje upoređuju ponavljajući obrazac sekvence $(u[1], u[2])$ ali samo jedna zeleno-crveno-plava sekvenca upoređuje ponavljajući obrazac sekvence $(u[1],u[2],u[3])$. Dakle, u ovom slučaju, broj sekvenci koje upoređujemo sa drugom komponentom ponavljajućeg obrasca sekvence je 2 i broj sekvenci koje upoređujemo sa trećim ponavljajućim obrascem sekvencom je 1. Ova izračunavanja se ponavljaju za sledeće ponavljajuće obrasce sekvence druge komponente i treće komponente, koje su, $(u[2], u[3])$ i $(u[2], u[3], u[4])$, respektivno. Brojevi sekvenci koje se upoređuju za svaku od druge i treće komponente ponavljajućeg obrasca sekvenci se opet broje i dodaju na prethodne vrednosti. Ova procedura se ponavlja za sve druge moguće ponavljajuće obrasce sekvence, $(u[3],u[4],u[5]),\dots, (u[N-2],u[N-1],u[N])$, da bi odredili odnos između ukupnog broja druge komponente ponavljajućeg obrasca upoređivanja i ukupnog broja treće komponente ponavljajućeg obrasca upoređivanja. SampEn je prirodni logaritam ovog odnosa i predstavlja mogućnost da sekvence koje se upoređuju jedna sa drugom za dve prve tačke će se takođe upoređivati za sledeću tačku.

Prisustvo ponavljajućih obrazaca ("templejt"-a) u fluktuacijama vremenskog niza čini ga više predvidljivim od vremenskog niza u kojem oni ne postoje. Entropija predstavlja meru verovatnoće da posmatrani obrasci nisu praćeni sličnim obrascima ("templejt"-ima). Vremenski nizovi sa mnogo ponavljajućih obrazaca imaju relativno male vrednosti entropije, dok manje predvidivi procesi imaju velike vrednosti entropije.

1.5.1. Uzajamna entropija

Unakrsna entropija (cross-SampEn) je mera sprege neka dva posmatrana vremenska niza. Algoritam izračunavanja unakrsne entropije sastoji se iz sledećih koraka. Za dva vremenska niza od N tačaka:

$$\{u(j): 1 \leq j \leq N\} \quad \text{i} \quad \{v(j): 1 \leq j \leq N\} \quad (26)$$

formiraju se vektori

$$\mathbf{x}_m(i) = \{u(i+k): 0 \leq k \leq m-1\} \quad \text{i} \quad \mathbf{y}_m(i) = \{v(i+k): 0 \leq k \leq m-1\} \quad (27)$$

Rastojanje između ova dva vektora se definiše kao:

$$d[\mathbf{x}_m(i), \mathbf{y}_m(j)] = \max \{ |u(i+k) - v(j+k)| : k \leq m-1 \} \quad (28)$$

Definišimo $C_i^m(r)(v||u)$ kao broj vektora $\mathbf{y}_m(j)$ koji se podudaraju u intervalu tolerancije r sa $\mathbf{x}_m(i)$, podelimo sa $(N-m+1)$, pa onda definišimo:

$$\phi^m(r)(v||u) = \frac{1}{N-m+1} \sum_{i=1}^{N-m+1} \ln [C_i^m(r)(v||u)] \quad (29)$$

Obrazac vektori izabrani su iz nizova u i poredi se sa vektorima iz v . Vidimo da je važan pravac za ovu analizu, i zvaćemo nizove koji doprinose "templejt"-ovima "tempejt" nizovima i nizove sa kojim se oni upoređuju "target" nizovima ("target||template").

Za definisanje cross-SampEn uvodimo:

$$B^m(r)(v||u) = \frac{1}{N-m} \sum_{i=1}^{N-m} B_i^m(r)(v||u) \quad (30)$$

što je srednja vrednost $B_i^m(r)(v||u)$. Uvodimo $B_i^m(r)(v||u)$ kao $(N-m)^{-1}$ puta broj vektora $\mathbf{y}_m(j)$ u r od $\mathbf{x}_m(i)$, gde je j od 1 do $N-m$. Slično, uvodi se:

$$A^m(r)(v||u) = \frac{1}{N-m} \sum_{i=1}^{N-m} A_i^m(r)(v||u) \quad (31)$$

što je srednja vrednost od $A_i^m(r)(v||u)$. Uvodimo $A_i^m(r)(v||u)$ kao $(N-m)^{-1}$ puta broj vektora $\mathbf{y}_{m+1}(j)$ u r od $\mathbf{x}_{m+1}(i)$, gde je j od 1 do $N-m$.

Na ovaj način definisani, $B^m(r)(v||u)$ je verovatnoća da dva "template matches" podudarajuća ponavljajuća obrasca važe za m tačaka, i $A^m(r)(v||u)$ je verovatnoća da dva podudarajuća ponavljajuća obrasca važe za $m+1$ tačaka.

Definišemo:

$$cross - SampEn = -\ln \left\{ \frac{A^m(r)(v||u)}{B^m(r)(v||u)} \right\} \quad (32)$$

Kada postoji jaka sprega između posmatranih sistema, uzajamna entropija ima relativno male vrednosti pošto je asinhronost između sistema relativno mala.

U postojećoj literaturi nema sličnih radova koji primenjuju SampEn i cross-SampEn na kardio i respiratorne signale.

2. Cilj rada

Posljednjih godina veliki izazov u nauci predstavlja kvantifikovanje interakcije između kompleksnih sistema kada nam njihova sprema nije dovoljno poznata i kada je jedina dostupna informacija zapravo sadržana u izlaznim signalima posmatranih sistema ili "reguliranim varijablama" [70]. Za integrisane fiziološke sisteme, kao što su srčani i respiratorni sistem, posmatranje se dodatno usložnjava prelaznim i nelinearnim karakteristikama, kao i kontinualnim fluktuacijama izlaznih signala. Oba sistema su pod neuroautonomnom kontrolom koja reguliše njihovu kompleksnu dinamiku i ostale uticaje na njihovu interakciju kroz dodatne povratne sprege. Cilj ovog rada je ispitivanje sprege kardio i respiratornog sistema sa nekoliko metodološki različitih pristupa u analizi srčanog i respiratornog signala, kao i analiza promena njihovih osobina u eksperimentima sa variranjem frekvencije disanja.

Nekoliko ranijih pokušaja modelovanja uticaja respiracije na srčani ritam nisu bili zasnovani na analizi talsnog oblika RSA u vremenskom domenu, niti postoje podaci za razdvojene respiratorne faze. Takav model omogućio bi prepoznavanje anatomskih i fizioloških korelata sa parametarima modela koji bi mogli biti veoma korisni u humanoj dijagnostici. Stoga, jedan od ciljeva ovog rada bio je formiranje takvog modela. Pored toga, od interesa za dalju analizu bila su dva poznata fenomena sprege srčanog i respiratornog sistema: sinhronizacija i RSA u do sada neispitivanim fiziološkim perturbacijama, u eksperimentu sa nametnutim disanjem. Osim toga, zadaci ove disertacije su kvantifikovanje sinhronizacije respiratornog i srčanog ritma u frekventnom domenu, kao i kvantifikovanje promena RSA sa različitim frekvencijama disanja pomoću promena spektralnih komponenti RR intervala. Da bi se procenila složenost integralne kontrole ovih spregnutih sistema, kao i složenost njihovih regulatornih mehanizama, kompleksnost signala RSA i respiratornog signala kvantifikovane su entropijom uzorka pojedinačnih signala, kao i uzajamnom entropijom uzorka oba signala. Analizom svih podataka iz ovog eksperimenta očekujemo da ćemo dobiti više saznanja o načinu sprege između kardio i respiratornog sistema, kao i o uticaju razlike između polova i efekta starosti između grupa mladih i sredovečnih ispitanika na ovu spregu.

3. Metode

3.1 Ispitanici

U ovom radu ispitivanje se radilo na uzorku od 56 zdravih ispitanika (starih od 19 do 44 godine). Ispitanici su podeljeni u dve grupe: (1) mlađi odrasli, od 19 do 25 godina (usrednjeno, 22.5 ± 0.61 godina) sa BMI (usrednjeno, $22.6 \pm 1.0 \text{ kg/m}^2$) i (2) sredovećni odrasli od 35 do 44 godina (usrednjeno, 40.27 ± 0.51 godina) sa BMI (usrednjeno, $24.7 \pm 0.70 \text{ kg/m}^2$). Podaci su obrađivani za 13 muškaraca i 13 žena u grupi mladih odraslih i 15 muškaraca i 15 žena u grupi sredovećnih odraslih ispitanika. U ispitivanjima su učestvovali samo zdravi ispitanici, bez istorije kardiovaskularnih ili drugih oboljenja srca, hipertenzije, dijabetesa i drugih bolesti. Merenja su odobrena od strane Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta u Beogradu, broj reference 29/IX-20., i svaki ispitanik je dobrovoljno učestvovao u merenjima.

3.2 Eksperimentalni protokol

Ispitanici su zamoljeni da pre merenja izbegavaju fizičku aktivnost, unošenje hrane, alkohola, kafe i čaja 2 časa pre eksperimenta. Eksperiment je izvršen u tišini, pod istim laboratorijskim uslovima za sve ispitanike, na Institutu za Biofiziku Medicinskog Fakulteta u Beogradu. Procedura merenja je sledeća: signali pulsa i disanja se prvo mere 20 minuta u relaksaciji sa frekvencijom spontanog disanja i osam puta po 10 minuta sa nametnutom frekvencijom disanja, pomoću web metronoma sa interneta, od 0.1 - 0.45 Hz, sa korakom 0.05 Hz. Da bi prikazali "pravu relaksaciju" podatke za spontano

disanje uzimamo iz poslednje polovine relaksacije. Merenja disanja različitih frekvencija su vršena sa pauzama od 2 do 5 minuta. Web metronom (www.webmetronome.com) diktira režim udisaja i izdisaja pomoću dva, ekvidistantna u vremenu, tona različita po dubini. U svim slučajevima ispitanici su disali skoro tačno kao što diktira metronom, nametnutom brzinom disanja. Nije bilo ograničenja za dubinu udisaja, ispitanici su bili upućeni da održavaju najprijatniji nivo udisaja.

3.3 Prikupljanje podataka

EKG i disanje simultano se snimaju sa frekvencijom smplovanja 1000 Hz, pomoću Biopac MP100 sistema sa odgovarajućim softverom *AcqKnowledge* 3.9.1 (BIOPAC System, Inc., Santa Barbara, CA, USA). EKG podaci se prikupljaju uz pomoć ECG 100C elektrokardiogramskog pojačivača modulisanog za merenje u R modu (samo R talasi). Klasično snimanje srčanog ritma se bazira na tri elektrode sa unutrašnjih strana ručnih zglobova i unutrašnje strane zgloba leve noge.

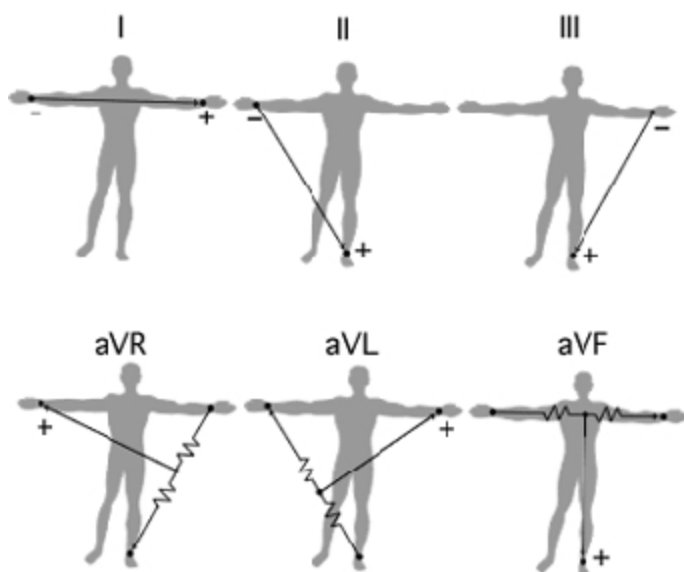
Raspored elektroda pri merenju EKG signala. Holandski naučnik Einthoven, koji je objavio prve rezultate u oblasti elektrokardiografije, predložio je merni sistem od tri elektrode koje su postavljene blizu desne i leve šake i na levom članku. Ovaj sistem je po njemu i nazvan Einthoven-ov raspored.

Na osnovu ove tri elektrode se formira zamišljeni trougao koji obuhvata srce. Na osnovu ovih elektroda se mere razlike potencijala (naponi) koji se izračunavaju i obeležavaju na sledeći način:

$$U_i = V_{\text{leva ruka}} - V_{\text{desna ruka}}$$

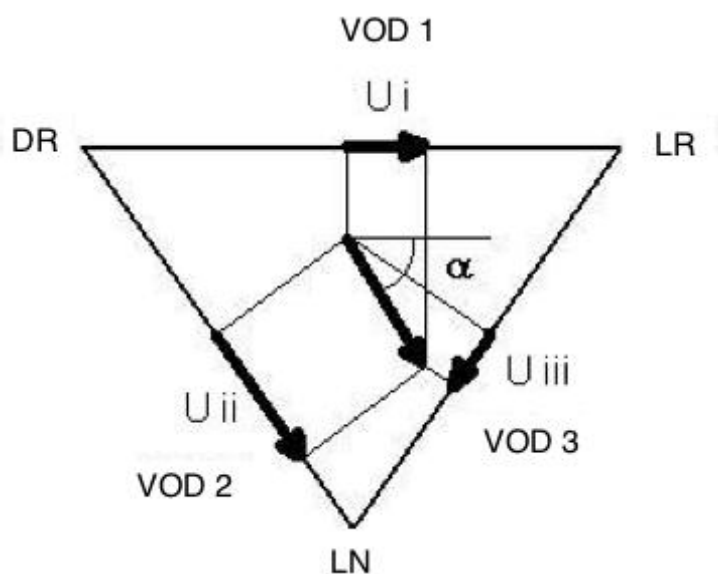
$$U_{ii} = V_{\text{leva noga}} - V_{\text{desna ruka}}$$

$$U_{iii} = V_{\text{leva noga}} - V_{\text{leva ruka}}$$



Slika 17. Einthoven-ov raspored

(Izvor: Osnove biomedicinskog inženjerstva, Handout5 2012/2013. <https://sr.scribd.com/doc/214683310/OBI5>).



Slika 18. Trougao potencijala (Izvor: Osnove biomedicinskog inženjerstva, Handout5 2012/2013.

<https://sr.scribd.com/doc/214683310/OBI5>).

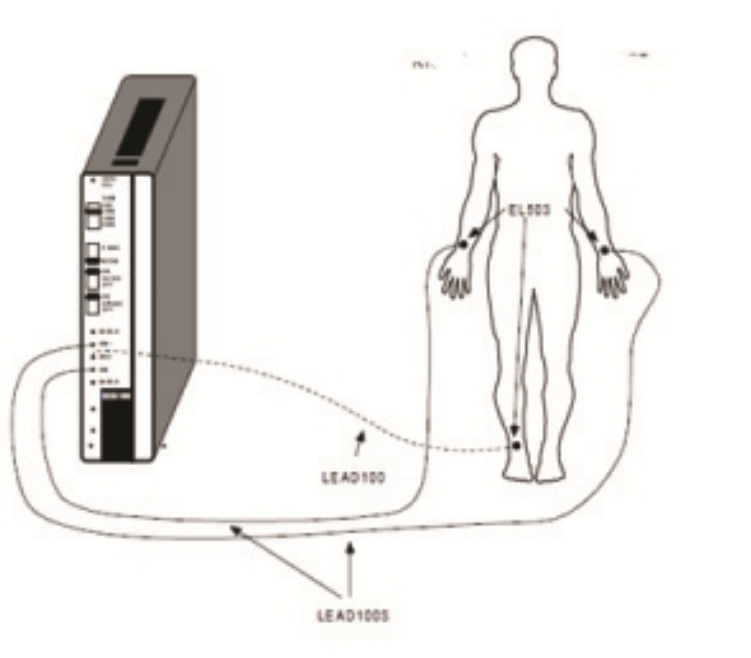
Ovim postupkom se rekonstruiše, na osnovu potencijala merenih sa površine kože i vektora napona, vektor srčanog potencijala. Za potrebe modeliranja ovih procesa, srce se predstavlja kao dipol koji generiše polje čija se jačina menja u prostoru i vremenu i koja se obeležava kao vektorska veličina koju smo opisali. Komponente glavnog vektora se menjaju u prostoru i vremenu. Tako se i glavni vektor menja u prostoru i vremenu pa prema tome se i ugao α menja u prostoru i vremenu. Za vrednosti ugla α se pokazalo da imaju direktnu dijagnostičku vrednost. Tako se zna da je kod zdravih osoba vrednost ovog ugla $-10^\circ < \alpha < 90^\circ$, gde je smer merenja ugla u smeru kazaljke na satu. Ukoliko se vrednosti ugla smanje ispod -10° tada se govori o "devijaciji ose u levo"; odnosno kod uglova većih od 90° govori se o "devijaciji ose u desno" (misli se na osu glavnog vektora) [71].

EKG odvodi. Svaki EKG odvod je definisan svojom: osovinom (prava između postavljenih elektroda), orijentacijom (položaj osovine) i polaritetom (lokacija pozitivnog i negativnog pola na elektrodama). EKG odvoda ima 12 (3+3+6) i to: a) standardni, bipolarni, Einthoven-ovi. Registruju razliku u potencijalu između dva ekstremiteta. Registruju potencijale koji se šire kroz frontalnu ravan. Služe za brzu procenu položaja srca u grudnoj duplji. Ima ih 3. b) pojačani ekstremitetni. Unipolarni-registruju potencijal koji stiže do registrujuće elektrode na ekstremitetu. Pozitivan pol je spojen sa registrujućom elektrodom, a negativan sa nultom tačkom za koju su preko otpornika od $5\text{ k}\Omega$ vezana sva tri ekstremiteta. Registruju potencijale koji se šire kroz frontalnu ravan. Ima ih 3. c) prekordijalni. Unipolarni. Registrujuća elektroda se postavlja na određenu tačku prekordijuma (desne pretkomore i komore, septum, srčanog vrha, leve komore) Registruju potencijale koji se šire kroz transversalnu ravan. Služe za procenu fiziološkog stanja ili oštećenja miokarda. Ima ih 6. [72].

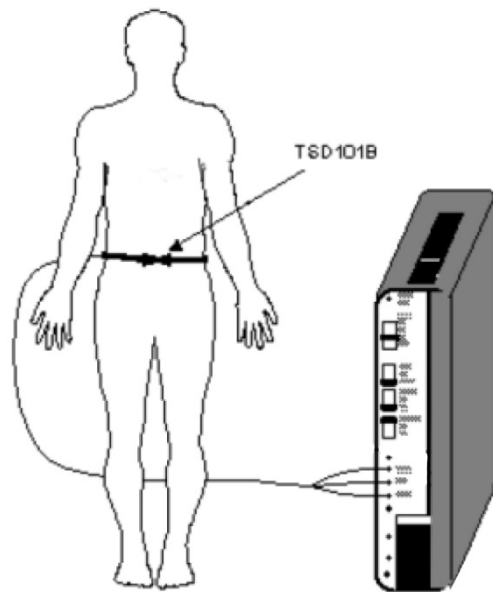
RSP 100C disajni pneumografski pojačivač modulisan sa TSD 201 transduktorom prikačenim za pojas (podešeni najlonski rastegljivi pojas) koristi se za merenje abdominalnog širenja i skupljanja. Transduktor se postavlja na stomak, na mesto gde je minimum obima (maksimalna ekspiracija).



Slika 19. MP100 Sistem.



Slika 20. Merenje EKG-a na ručnom zglobu.

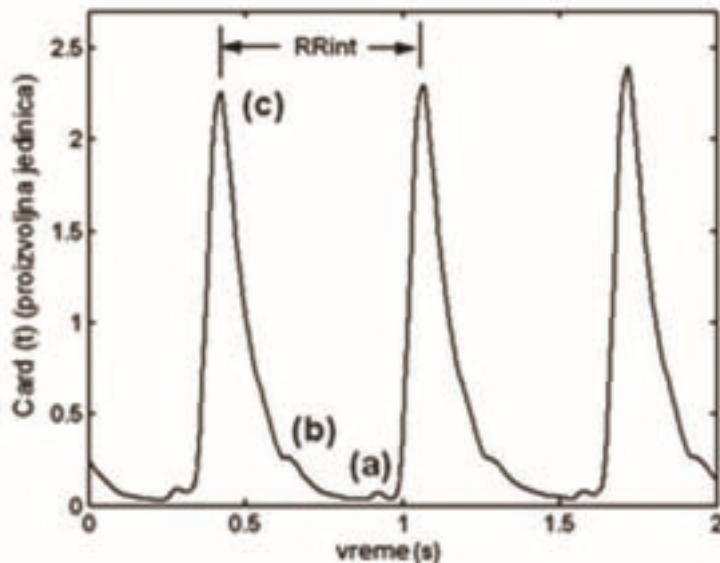


Slika 21. Merenje respiracije rastegljivim pojasom.

3.4 Analiza podataka

3.4.1 Dobijanje RR

Primer signala srčanih otkucaja dat je na Slici 22:



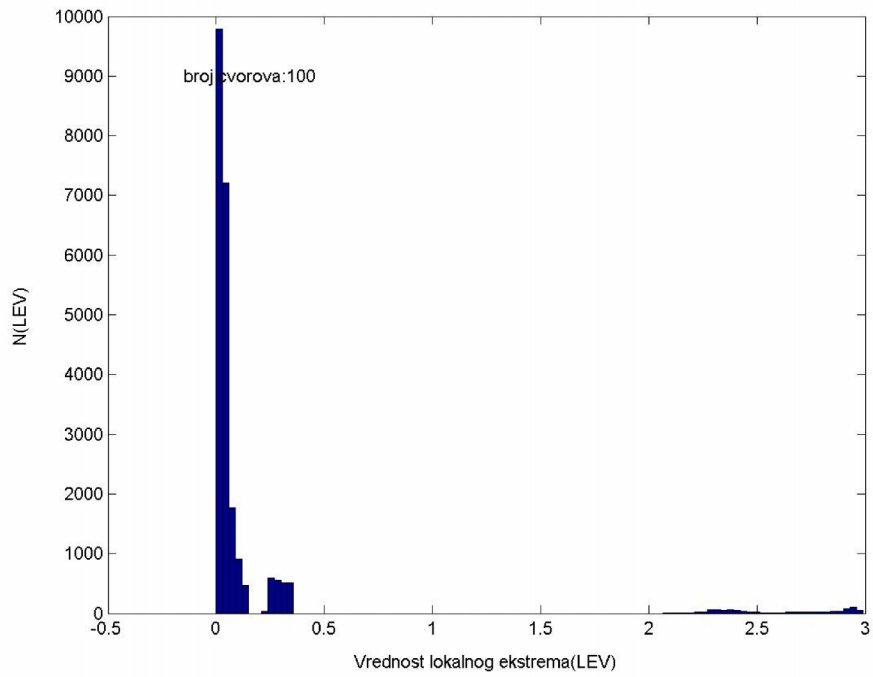
Slika 22. Primer EKG signala $Card(t)$ za jednog ispitanika podvrgnutog nametnutom disanju na 0.1Hz. Tri dela $Card(t)$ talasa na slici, označeni sa (a), (b) i (c), generišu lokalne ekstremume. Na ovaj način $RRint$ su označeni kao razlika pozicija lokalnih maksimuma tipa (c).

Zbog talasnog oblika $Card(t)$, tri dela su odgovorna za generisanje lokalnih ekstremuma, što je prikazano na Slici 22, i označena su sa (a), (b) i (c).

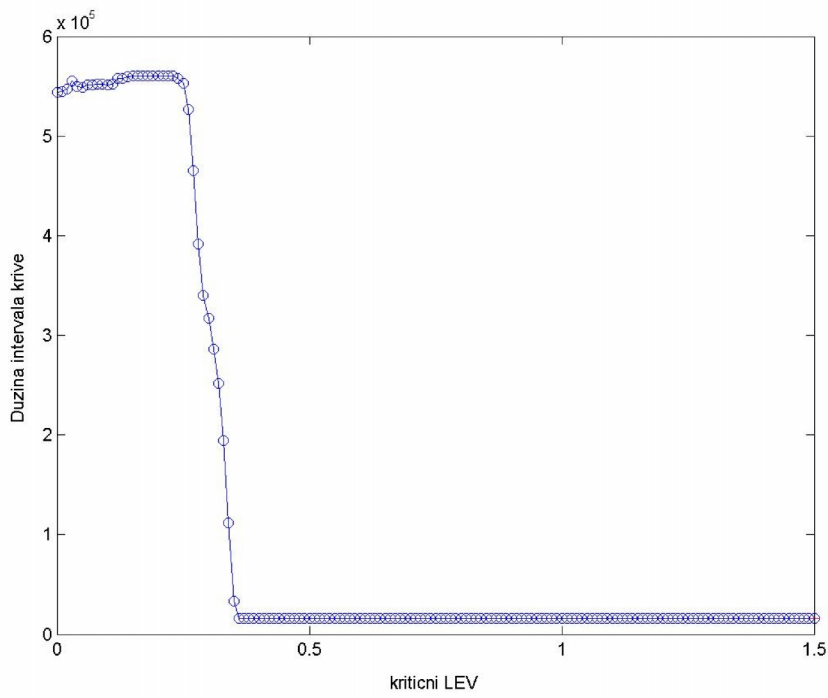
Primenom odgovarajućeg MATLAB programa za ekstrakciju lokalnih ekstrema u prvu kolonu datoteke lokalnih ekstrema se pamti redni broj uzorka, a u drugu kolonu datoteke lokalnih ekstrema pamti se vrednost lokalnog ekstrema, i time je formirama datoteka sa lokalnim ekstremima za srčane otkucaje.

Sledeći korak je primena programa za određivanje dužine krive intervala između susednih maksimuma signala uz variranje kritičnih vrednosti lokalnog maksimuma kao minimuma krive intervala.

Umesto da izračunavamo visine signala monotonih segmenata (obično se određuje razlika vrednosti lokalnih ekstremuma (LEV) za svaki odgovarajući par), u slučaju $Card(t)$ dovoljno je da formiramo histograme svih prethodno određenih LEV podataka, prikazanih na Slici 23:

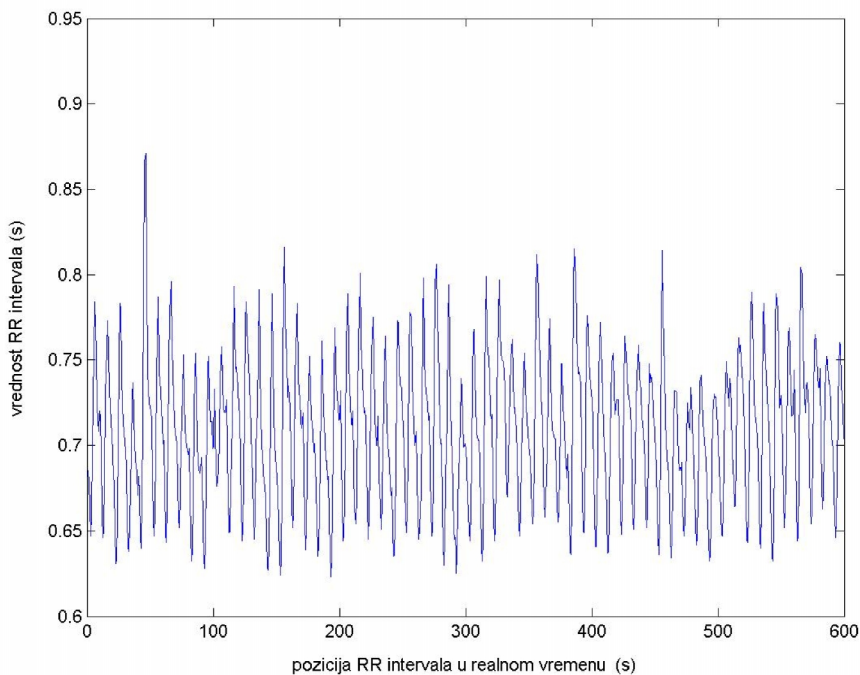


Slika 23. Raspodela broja lokalnih ekstrema $N(\text{LEV})$ od njihovih vrednosti (LEV).



Slika 24. Primer - određivanja kritične vrednosti LEV u odnosu na dužinu krive intervala.

Tri dela odgovaraju trima razdvojenim modovima histograma na Slici 22, označenim takođe sa (a), (b) i (c). Široka zona preklapanja postoji za modove (b) i (c), dozvoljavajući da razdvajamo lokalne maksimume (obično označene kao "R" za konvencionalne EKG) od drugih lokalnih maksimuma. Samo intervali između dva susedna lokalna maksimuma tipa (c) se računaju kao "RRintervali", označeni kao RR.

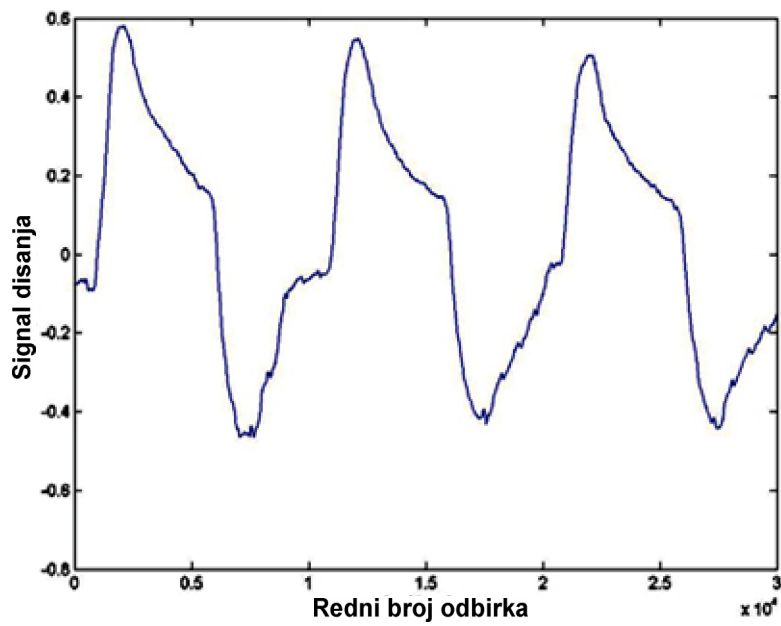


Slika 25. Pokazana je raspodela vrednosti RR intervala u zavisnosti od vremena

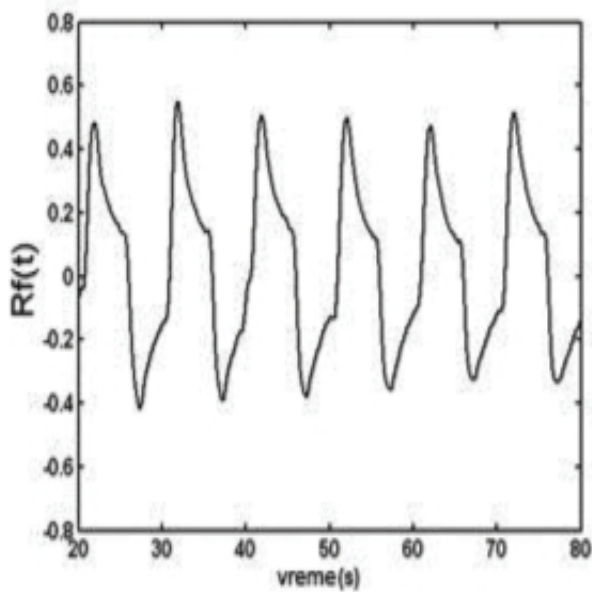
Za svakog ispitanika i za svaki režim disanja, vremenska zavisnost ovih intervala, $RR(t)$, se formira izračunavanjem vremena pojave svakog intervala kao srednje vrednosti položaja dva susedna lokalna maksimuma (c) tipa u $Card(t)$, Slika 25, čime je formiran fajl sa varijablom RR.

3.4.2 Respiratorni signal

Zbog pojave šuma viših frekvencija, respiratorni signal $R(t)$, koji je sniman Biopac sistemom, filtriran je filterom propusnikom niskih frekvencija (Cebyshev Čebišev filterom četvrtog reda) sa ("cutoff") frekvencijom odsecanja individualno određenom i postavljenom na vrednost manju od 2 Hz, tipično oko 1 Hz. Čebišev filter ima osobinu da minimizuje grešku između idealizovanih i aktuelnih karakteristika filtera, u definisanoj propusnoj oblasti. Ime je dobio po matematičkim karakteristikama Čebišev polinoma. Ovi filteri daju gladak signal u odgovarajućem propusnom opsegu. Ovo su filteri brzog odgovora. On nam omogućava da eliminišemo mala amplitudska ("jitter") odstupanja, koja postoje u signalu, tako da se ne pomeraju pozicije i vrednosti lokalnih ekstrema u filtriranom signalu $R_f(t)$. EKG (R talas) signali, $Card(t)$, ne podvrgavaju se ("low pass") nisko propusnom filtriranju pri određivanju ekstremuma. Primer za $R(t)$ prikazan je na Slici 26.



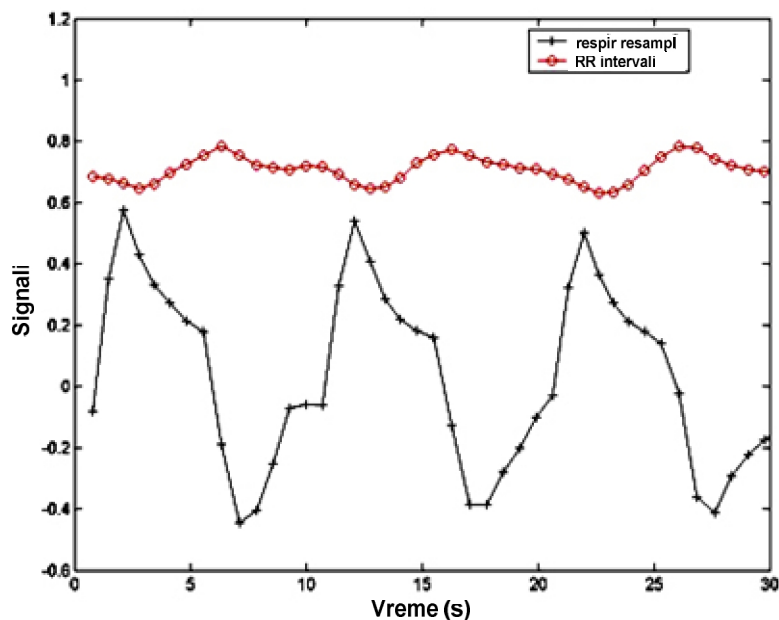
Slika 26. Signal disanja u funkciji rednog broja odbirka.



Slika 27. Filtriran signal disanja, $R_f(t)$.

Pošto je $R_f(t)$ uniformno uzorkovan sa $f_{\text{resp}}=1000$ semplova/s, dok su uzorci $RR(t)$ nejednako pozicionirani i raspoređeni za vrednosti mnogo manje od f_{resp} , vršimo resemplovanje $R_f(t)$, po uzorcima $RR(t)$, pomoću originalnog MATLAB programa,

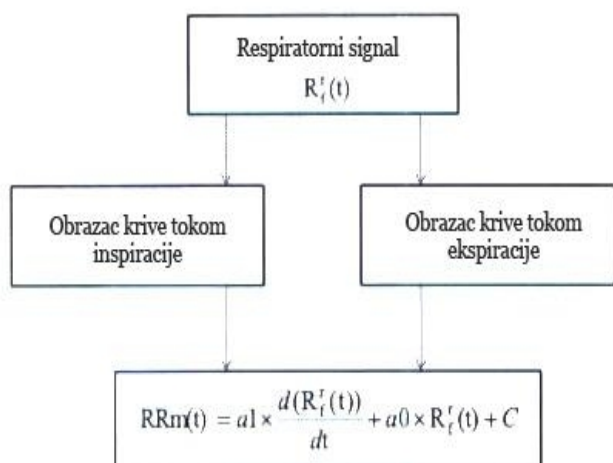
koristeći linearnu interpolaciju i formirajući novi fajl za svakog ispitanika i za svaki režim disanja, označen kao $R_f^r(t)$.



Slika 28. Resemplovan signal disanja po položajima RR intervala.

3.4.3 Analiza podataka i modeliranje

Individualni kvalitativni i kvantitativni doprinosi kardiorespiratornih mehanizama koji utiču na RSA se ne uzimaju u obzir i sistem se posmatra kao crna kutija (Slika 29):



Slika 29. Grafičko predstavljanje matematičke povezanosti između respiratorne aktivnosti i promene RR intervala. $R_f^r(t)$ -resemplovan i filtriran respiratorni signal; $RR_m(t)$ -modelirani period srčanih intervala; a_0 -koeficijent doprinosa trenutnog nivoa širenja pluća; a_1 -koeficijent doprinosa brzine širenja pluća.

Koristimo analizu monotonih segmenata signala opisanu u prethodnim radovima [73,74], koja je efikasan i jednostavan metod za dobijanje osnovnih informacija iz izvora kao što su ekstracelularni neurofiziološki i respiratorni signal. Ona se sastoji od detektovanja i opisivanja položaja i vrednosti lokalnih ekstrema sirovih signala, koje kasnije obrađujemo. Ona se bazira na pretpostavci da se više osobina signala sadrži upravo u pozicijama i vrednostima ovih ekstrema nego u obliku signala između susednih ekstrema.

Da bi izodelirali funkcionalnu zavisnost između $R_f^r(t)$ i $RR(t)$, primećujemo da, kada ih simultano prikažemo, $RR(t)$ zavisi od trenutne vrednosti $R_f^r(t)$ kao i od brzine promene vremenske zavisnosti ovog signala, tj. od $d(R_f^r(t))/dt$. U ovom radu testirali smo samo linearne diferencijalne modele koji se odnose na linearnu kombinaciju ove dve zavisnosti:

$$RR_m(t) = a_1 \times \frac{d(R_f^r(t))}{dt} + a_0 \times R_f^r(t) + C \quad (33)$$

gde je $RR_m(t)$ oznaka za modelirane vrednosti $RR(t)$. Pošto $R_f^r(t)$ označava filtrirani resemplovani signal kod kog se položaji odbiraka poklapaju sa položajima odbiraka $RR(t)$ signala, stvarno izračunavanje $d(R_f^r(t))/dt$ je urađeno numerički pomoću određivanja konačnih razlika između svake dve susedne tačke $R_f^r(t)$, tj. on je aproksimiran na sledeći način:

$$\frac{d(R_f^r(t))}{dt} \approx \frac{\Delta(R_f^r(t))}{\Delta t} = \frac{R_f^r(t_i) - R_f^r(t_{i-1})}{t_i - t_{i-1}},$$

gde - t_i označava poziciju i -tog uzorka oba signala, $i=2, \dots, N_p$, a N_p označava broj nejednako razmaknutih uzoraka u datoj određenoj respiratornoj fazi.

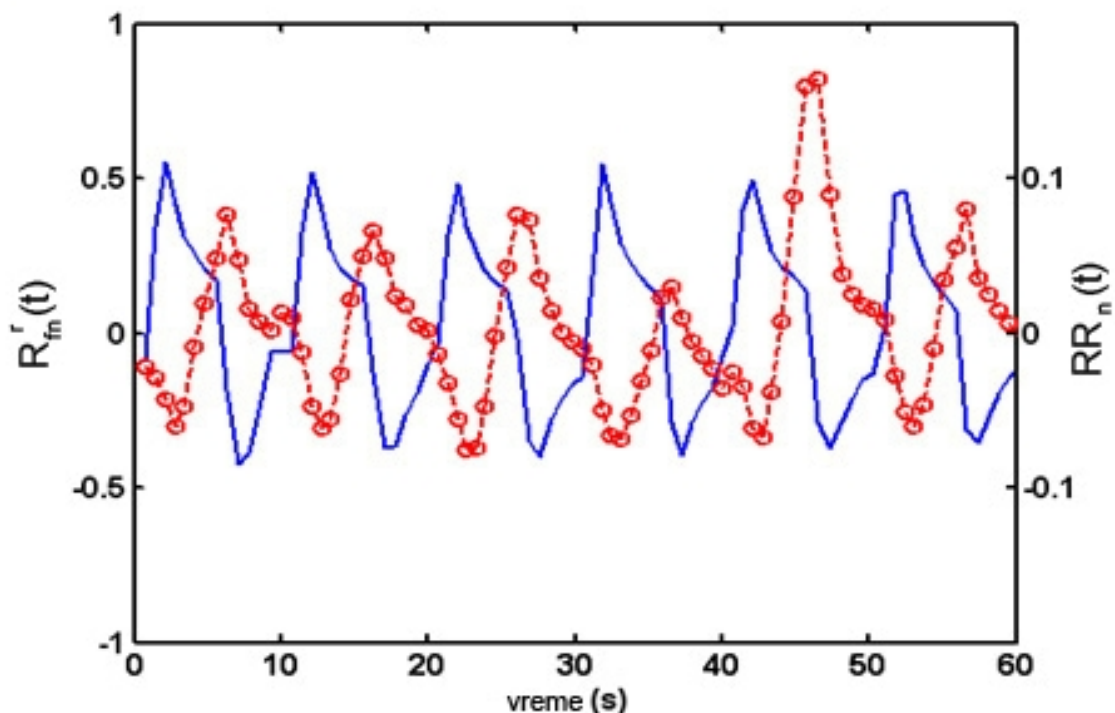
Korišćenjem originalnih programa u MARLABu 6.5 moguće je da se odvoje različite faze respiratornog signala i da se prikaže svaka posebna inspiracija i svaka posebna ekspiracija iz $R_f^r(t)$, i to za svakog ispitanika i za svaki od tri režima disanja. Pre toga se moraju odvojiti značajni lokalni ekstremi, koji pripadaju monotonim segmentima nadkritične visine, koji mogu biti identifikovani sa fiziološkim respiratornim fazama, od onih koji pripadaju šumu. Time su određeni i delovi signala nad kojim se vrši modeliranje: oni koji pripadaju intervalu između značajnog lokalnog minimuma i značajnog lokalnog maksimuma pripadaju inspiraciji i obrnuto. Za svaku inspiraciju kao i za svaku ekspiraciju, koristeći rutinu za određivanje optimalnih vrednosti, parametare modela a_0 i a_1 izračunavamo tako da minimiziramo kvadratnu grešku po tački:

$$\text{errp}^2 = \frac{1}{N_p} \sum_{i=1}^{N_p} (RR_m(t_i) - RR(t_i))^2 \quad (34)$$

gde je N_p oznaka za broj tačaka za svaku detektovanu fazu inspiracije/ekspiracije. Međutim, da bi sveli optimizaciju iz trodimenzionalnog (a_0, a_1, C) (vidi formula (33)) na dvodimenzionalni (a_0, a_1) parametarski prostor, srednje vrednosti ("offset"-ovi) oba signala moraju da se eliminišu. Dalje, da bi omogućili poređenje optimiziranih parametara između različitih snimljenih sekvenci kao i između različitih ispitanika, amplitude se normalizuju pomoću deljenja sa njihovim respektivnim standardnim devijacijama:

$$R_{fn}^r(t) = \frac{R_f^r(t) - \text{Mean}(R_f^r(t))}{\text{Std}(R_f^r(t))}; RR_n(t) = \frac{RR(t) - \text{Mean}(RR(t))}{\text{Std}(RR(t))} \quad (35)$$

gde su $R_{fn}^r(t)$ i $RR_n(t)$ oznake za normalizovane verzije signala bez "offset"-a. Primer za ova dva talasna oblika, za jednog ispitanika snimljenog na 0.1 Hz nametnutog disanja, prikazan je na Slici 30, gde se jasno vidi RSA, pošto dva signala imaju suprotne faze:



Slika 30. Respiratorni signal, filtriran, bez "offset"-a, i amplitudno normalizovan, $R_{fn}^r(t)$ (—), crtano simultano sa normalizovanim RR intervalima izračunatim u skladu sa opisanom procedurom, $RR_n(t)$ (-o-).

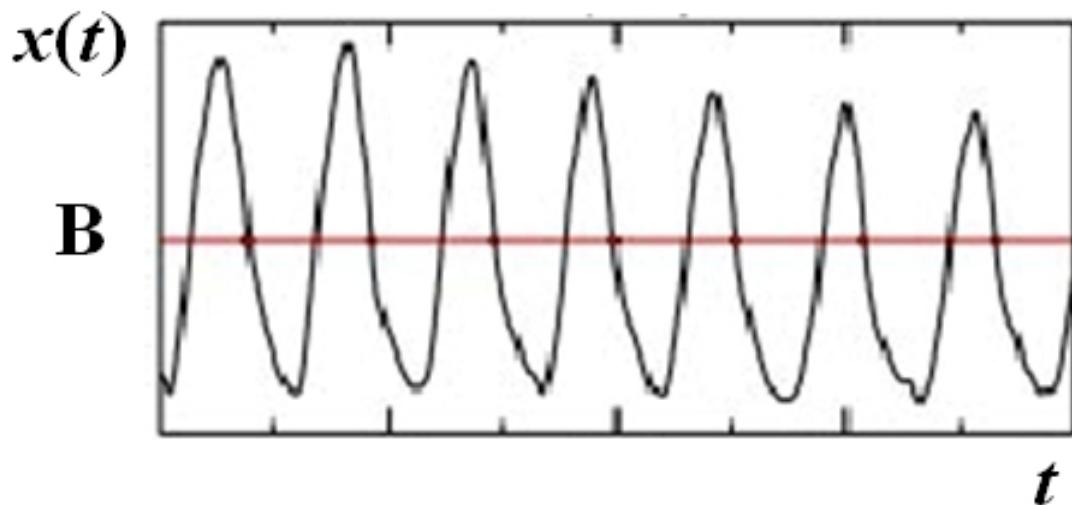
U dvodimenzionalnom prostoru parametara (a_0, a_1), započinjemo rutinu od početne tačke i testiramo devet mogućih vrednosti greške kada variramo svaki od parametara sa korakom Δa : $\text{errp}^2(a_0, a_0 \pm \Delta a, a_1, a_1 \pm \Delta a)$. Na ovaj način određujemo tačku sa minimalnom kvadratnom greškom i sistem se pomera u nju. Ako se minimalna greška nađe u centru pravougaonika prostora parametara, Δa se smanjuje za faktor 10 i procedura se ponavlja, sve dok Δa nije $=0.00001$. Prirodno, zbog diferencijalne prirode

modela, broj modelovanih tačaka je za jedan manji od broja $R_{fn}^f(t)$ tačaka, za svaku posebnu fazu disanja. Zbog toga, usled postojanja nekih kratkih iregularnih faza disanja ne mogu se sve respiratorne faze modelirati već samo inspiracije/ekspiracije sa $N_p > 3$, čime se smanjuje njihov broj i to se dešava uglavnom u toku spontanog disanja. Individualne spontane frekvencije disanja se određuju kao recipročne vrednosti srednjih vrednosti IBI-inter disajnih intervala (vremenskih intervala između udisaja), za svakog ispitanika i svaku frekvenciju disanja posebno.

3.4.4 Hilbertova transformacija

Koncept sinhronizacije [75] se koristi za otkrivanje interakcije između dva ili više sistema iz eksperimentalnih podataka. U slučaju fazne sinhronizacije sistema ili procesa, je važna samo pojava "phase locking"-a, kada nema ograničenja koja se nameću za amplitude. Zato, se fazna sinhronizacija spregnutih sistema definiše kao pojava neke relacije između njihovih faza, dok amplitude ostaju ne-korelisane.

- 1) Jedan od načina da posmatramo faze je da razmatramo sve vremenske momente t_k kada signal $x(t)$ prolazi kroz neki ("threshold") prag nivoa B u jednom pravcu (npr., od gornjeg ka donjem) pri čemu doprinos faznom porastu pri svakom tom prolasku iznosi 2π .

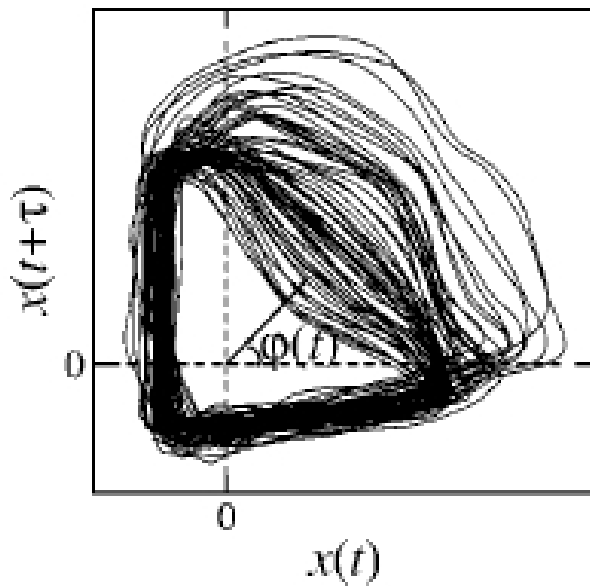


Slika 31. Slika signala $x(t)$ u zavisnosti od vremena. (Izvor: Prokhorov M., Ponomarenko V. and Gridnev V. Detecting synchronization between the signals from multivariate and univariate biological data. Nonlin. Phen. in Compl. Syst. 2003;V.6,N.4:885-893.)

U intervalu između ovih vremenskih momenata faza Φ signala $x(t)$ linearno raste na sledeći način:

$$\phi(t) = 2\pi \frac{t - t_k}{t_{k+1} - t_k} + 2\pi k, \quad t_k \leq t < t_{k+1} \quad (36)$$

- 2) Drugi metod za rekonstruisanje promene faze iz signala je njeno crtanje u faznoj ravni



Slika 32. Slika fazne ravni za rekonstruisanje promene faze signala. (Izvor: Prokhorov M., Ponomarenko V. and Gridnev V. Detecting synchronization between the signals from multivariate and univariate biological data. Nonlin. Phen. in Compl. Syst. 2003;V.6,N.4:885-893.)

i uvođenje faznog ugla u ovoj ravni:

$$\phi = \arctan \frac{x(t+\tau)}{x(t)} + 2\pi k \quad (37)$$

- 3) Treći način za definisanje faze [76,77] je konstruisanje analitičkog signala $\zeta(t)$ koji je kompleksna funkcija vremena definisanog na sledeći način:

$$\zeta(t) = x(t) + i\tilde{x}(t) = A(t)e^{i\phi(t)} \quad (38)$$

gde su $A(t)$ i $\phi(t)$ respektivno neprekidna amplituda i neprekidna faza signala $x(t)$ i funkcija $\tilde{x}(t)$ je Hilbertova transformacija od $x(t)$:

$$\tilde{x}(t) = \pi^{-1} P.V. \int_{-\infty}^{\infty} \frac{x(\tau)}{t-\tau} d\tau \quad (39)$$

Za detekciju sinhronizacije između dva signala izračunavamo faznu razliku:

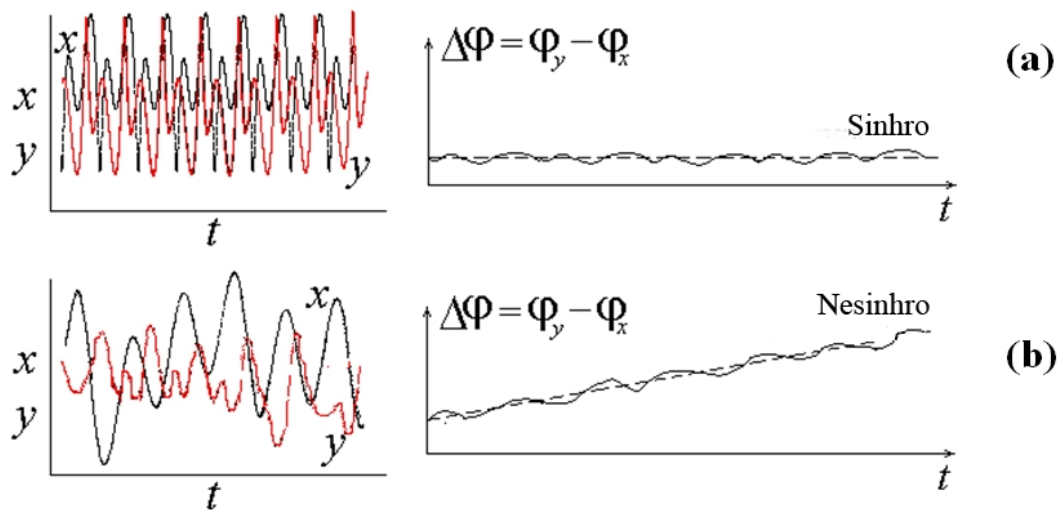
$$\varphi_{n,m}^{12} = n\phi_1 - m\phi_2, \quad (40)$$

gde su ϕ_1 i ϕ_2 faze prvog i drugog signala, n i m su celi brojevi, i $\varphi_{n,m}^{12}$ je generalizovana fazna razlika, ili razlika faza.

Prisustvo $n:m$ fazne sinhronizacije definiše se uslovom:

$$\left| \varphi_{n,m}^{12} - C \right| < const, \quad (41)$$

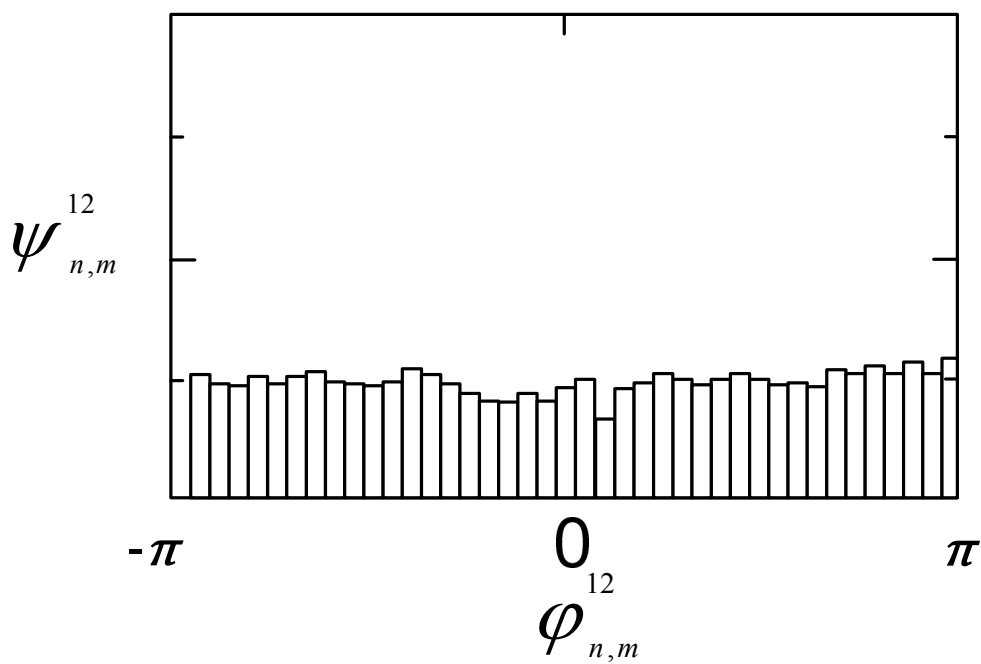
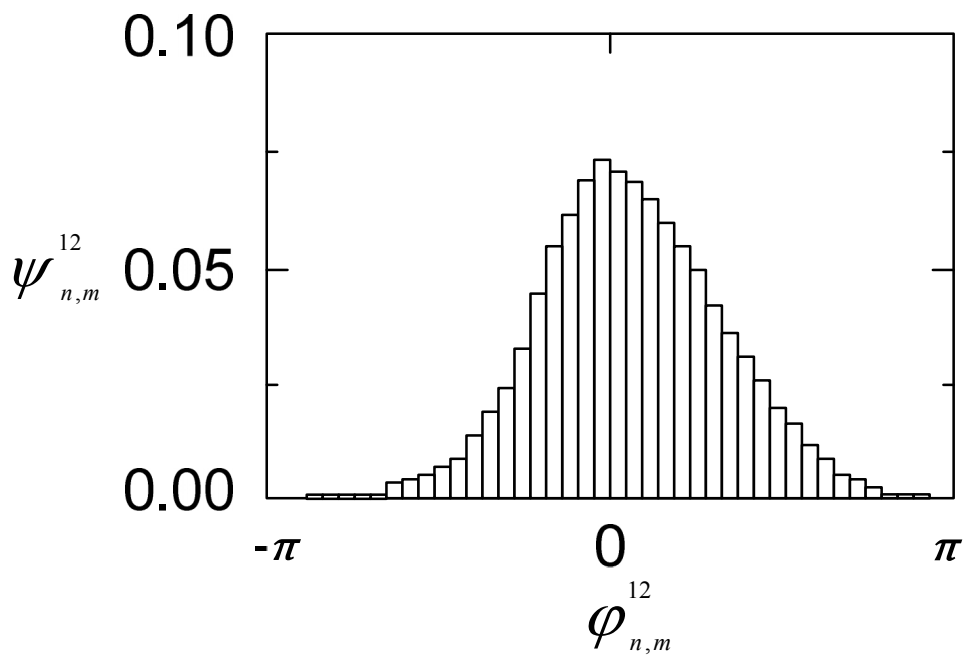
gde je C konstanta. U ovom slučaju relativna fazna razlika $\varphi_{n,m}^{12}$ fluktuirá oko konstantne vrednosti.



Slika 33. Na slikama levog i desnog panela pod (a) prikazana je fazna sinhronizacija 1:1 između x i y ; na slikama levog i desnog panela pod (b) prikazan je slučaj kada nema fazne sinhronizacije. (Izvor: Prokhorov M., Ponomarenko V. and Gridnev V. Detecting synchronization between the signals from multivariate and univariate biological data. Nonlin. Phen. in Compl. Syst. 2003;V.6,N.4:885-893.)

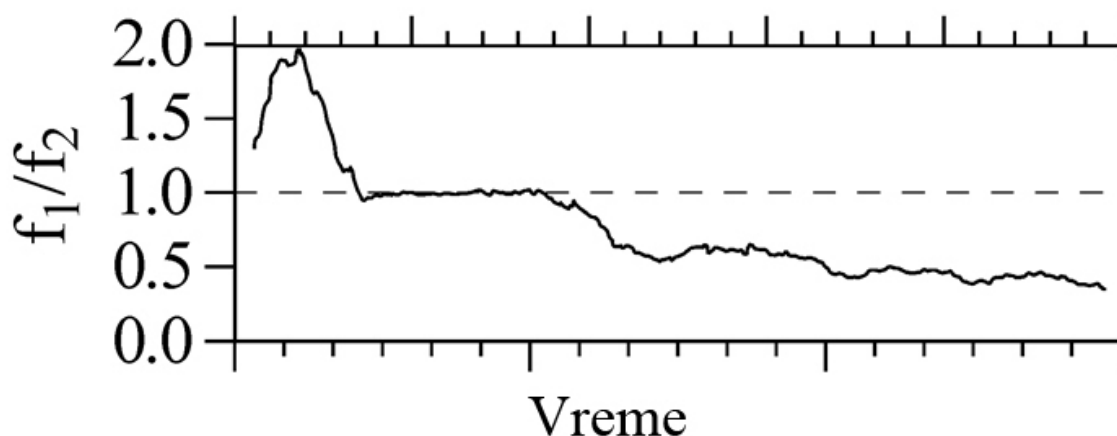
Fazna sinhronizacija u sistemima sa šumom u statističkom smislu podrazumeva pojavu pika u raspodeli ciklične relativne faze:

$$\Psi_{n,m}^{12} = \varphi_{n,m}^{12} \bmod 2\pi \quad (42)$$



Slika 34. Gornji panel pokazuje faznu sinhronizaciju u statističkom smislu, donji panel pokazuje odsustvo fazne sinhronizacije. Na abscisama je $\Psi_{n,m}^{12}$, na ordinatama je $\varphi_{n,m}^{12}$. (Izvor: Prokhorov M., Ponomarenko V. and Gridnev V. Detecting synchronization between the signals from multivariate and univariate biological data. Nonlin. Phen. in Compl. Syst. 2003;V.6,N.4:885-893.)

Druga tehnika koja se često koristi za detekciju sinhronizacije između dva signala se bazira na analizi količnika neprekidnih frekvencija f_1/f_2 ovih signala. Neprekidne frekvencije možemo izračunati kao brzinu promene neprekidnih faza. U oblasti frekventne sinhronizacije količnik frekvencija signala sa šumom ostaje aproksimativno konstantan.



Slika 35. Pokazuje frekventnu sinhronizaciju signala sa šumom. (Izvor: Prokhorov M., Ponomarenko V. and Gridnev V. Detecting synchronization between the signals from multivariate and univariate biological data. Nonlin. Phen. in Compl. Syst. 2003;V.6,N.4:885-893.)

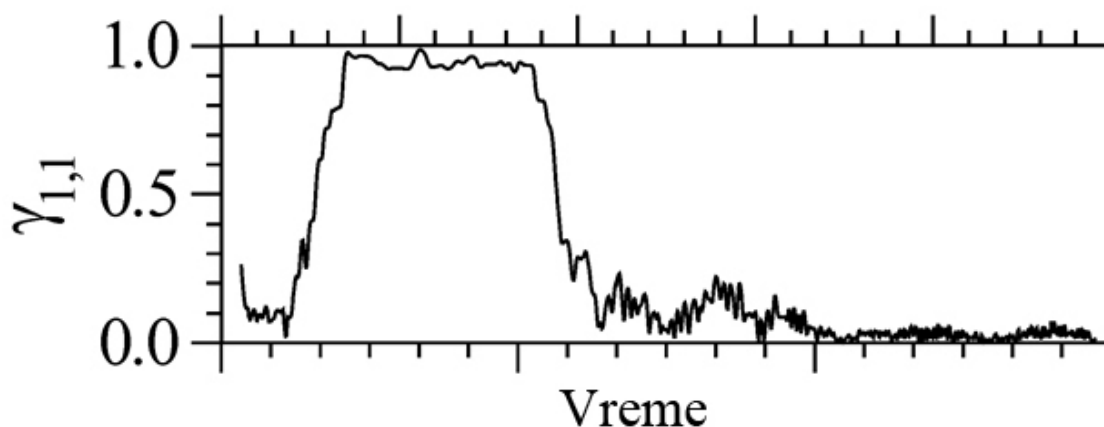
Da bi karakterisali stepen sinhronizacije između signala preporučuju se različita merenja sinhronizacije.

Analizirajući relativne faze $\varphi_{n,m}^{12}$ izračunavamo indeks stepena fazne sinhronizacije:

$$\gamma_{n,m}^{12} = \left| \langle \exp \left(i \varphi_{n,m}^{12} (t) \right) \rangle_t \right| = \sqrt{\langle \cos \varphi_{n,m}^{12} (t) \rangle_t^2 + \langle \sin \varphi_{n,m}^{12} (t) \rangle_t^2} \quad (43)$$

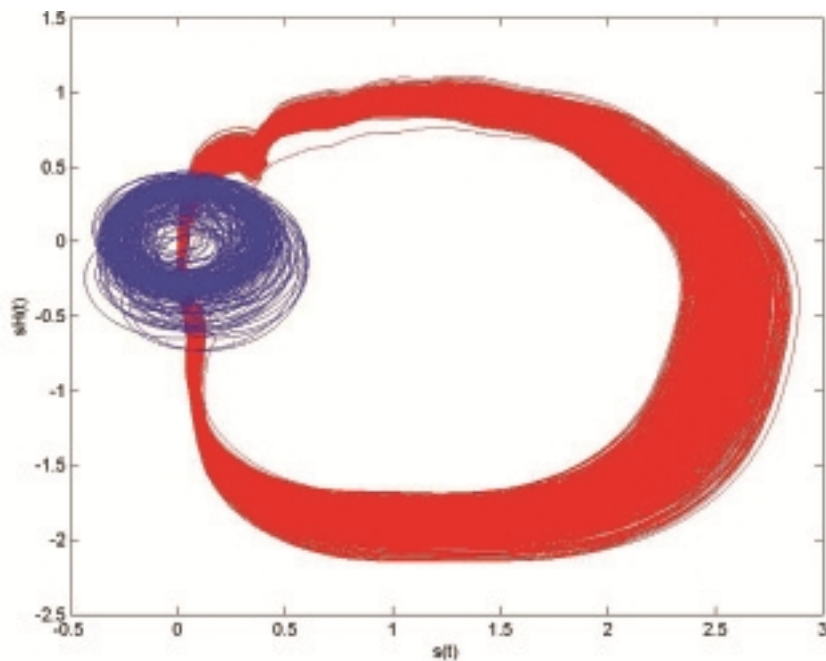
gde zagrade $\langle \cdot \rangle$ podrazumevaju usrednjavanje po vremenu.

Konstruišemo $\gamma_{n,m}^{12}$ i ako je $\gamma_{n,m}^{12} = 0$ faze nisu sinhronizovane, dok je $\gamma_{n,m}^{12} = 1$ kada je fazna razlika konstantna, tj. kada postoji idealna sinhronizacija.



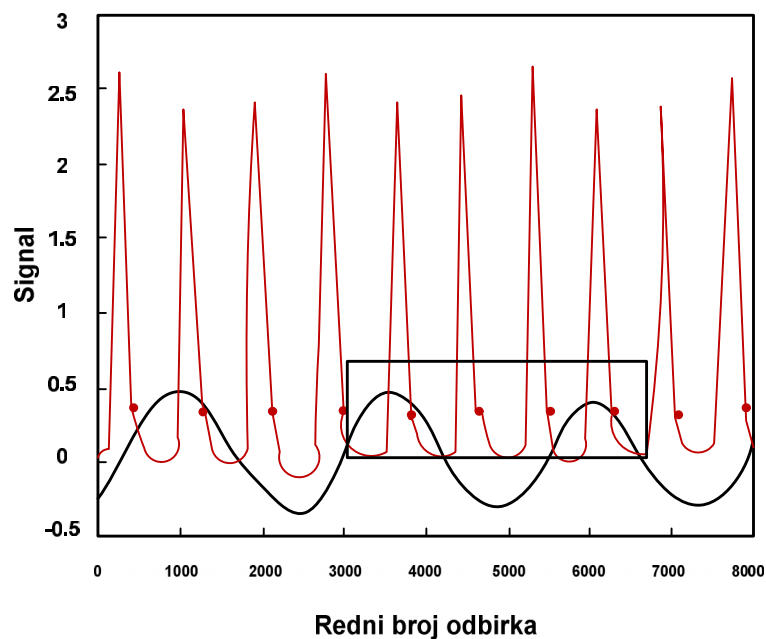
Slika 36. Indeks fazne sinhronizacije u zavisnosti od vremena za signale multivarijantnih i univarijantnih bioloških podataka. (Izvor: Prokhorov M., Ponomarenko V. and Gridnev V. Detecting synchronization between the signals from multivariate and univariate biological data. Nonlin. Phen. in Compl. Syst. 2003;V.6,N.4:885-893.)

3.4.4.1 Naši signali predstavljeni kao zavisnost od Hilbertove transformacije



Slika 37. Određivanje faze zavisi od izbora koordinata centra u (s, s_H) ravni. Prikazan je primer za slučaj nametnute frekvencije 0.4 Hz. Veću krivu predstavlja signal srčanog ritma, manju krivu predstavlja filtriran signal disanja.

Koordinate centra u ovom slučaju su za signal srčanog ritma $[1.4 \ -0.5]$, za signal disanja $[0 \ 0]$.



Slika 38. Prikazani su signali srčanog ritma i disanja za nametnutu frekvenciju 0.4 Hz. Sa slike se vidi da jednom ciklusu ($n=1$) signala disanja odgovaraju četiri periode ($m=4$) srčanih otkucaja, pri čemu je N redni broj odbirka.

3.4.4.2 Fina temporalna struktura kardio-respiratorne sinhronizacije

Pri analizi smo koristili signal srčanih otkucaja $Card(t)$ i filtriran respiratorni signal $Respf(t)$. Ovi signali se predstavljaju kao Gabor reprezentacija pomoću Hilbert-ove transformacije i projektuju se na jedinični krug da pokažu vremenske redove faza respiratornog i EKG signala $\varphi_1(t)$ i $\varphi_2(t)$.

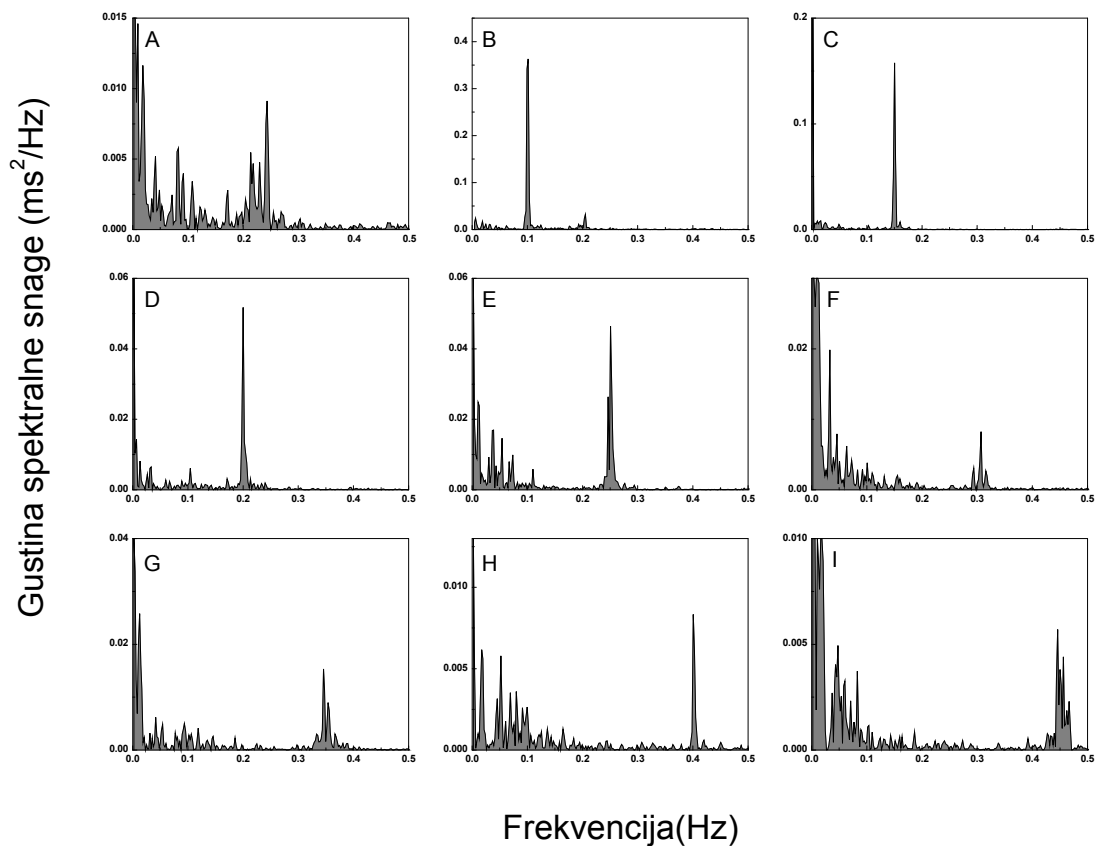
Analiza podataka je izvršena u MATLAB 6.5 matematičkom paketu, originalnim programom za određivanje lokalnih ekstrema EKG signala i respiracije.

Rezultati su predstavljeni kao četiri parametra koja se predstavljaju u uvodu i rezultatima. "Frequency-locking" količnici razmatrani u našem slučaju su (1:2, 1:3 i 1:4), kada su ritmovi disanja brzi (>0.24 Hz), tako da je RSA slaba i nije značajna. Za veće količnike "frequency-locking" RSA je dominantna pojava, a fazna kardio-respiratorna sinhronizacija nije prisutna. Amplituda RSA zavisi od frekvencije disanja: ona opada kada frekvencija disanja raste [40].

3.4.5 Spektralna analiza

Za procenu spektara i njihovih komponenti korišćen je komercijalni program Origin 6.0 (Microcal Software, Inc., Northampton, Ma., USA). RR(t) intervali su određeni automatski pomoću programa Origin 6.0. Svi podaci su vizuelno provereni. Koristimo srednju vrednost RR(t) za svakog ispitanika i svaki skup podataka.

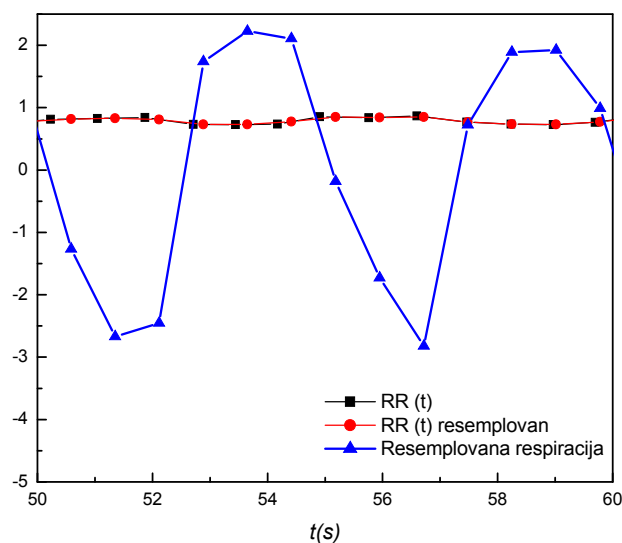
Funkcija gustine spektralne snage određena je brzom Fourier-ovom transformacijom (FFT) sa Hanning-ovom kosinusnom (prozorskom) funkcijom iz niza od 512 RR intervala (Task Force, 1996) (Slika 39.). Spektralne komponente dobijene su integraljenjem funkcije gustine spektralne snage u sledećim granicama spektra: vrlo niskih frekvencija (VLF, 0.004-0.04 Hz), niskih frekvencija (LF, 0.04-0.15 Hz) i visokih frekvencija (HF, 0.15-0.5 Hz), a ukupna snaga ("total power", TP) određivana je u oblasti 0.004-0.5 Hz [78]. Da bi obuhvatili ceo efekat nametnutog disanja za frekvenciju 0.15 Hz, napravljen je izuzetak i spektralna snaga niskih frekvencija LF izračunata je u oblasti 0.04-0.16 Hz, a HF u oblasti 0.16-0.5 Hz.



SSlika 39. Spektar snage redova RR intervala dobijenih za jednu 42-godišnju ženu, ispitanika, u toku spontanog disanja (A) i nametnutog disanja (B-I) za oblasti frekvencija disanja 0.1-0.45 Hz u koraku 0.05 Hz.

3.4.6 Entropija uzorka i uzajamna entropija uzorka

Pošto RR intervali nisu bili ekvidistantni uradjeno je resemplovanje prema srednjem RR za odgovarajući RR niz. Zatim je vršeno resemplovanje respiratornog signala prema RR, linearnom interpolacijom – Slika 40, zato što SampEn i cross-SampEn rutine zahtevaju ekvidistantne odbirke.



Slika 40. Resemplovani signali RR i respiracije

Entropija uzorka ("Sample entropy", SampEn) je mera iregularnosti (nepredvidljivosti) za podatke vremenskih nizova. Entropija uzorka i uzajamna entropija uzorka, su određene korišćenjem programa autora algoritma, Richmana i Moormana [71]. SampEn je po definiciji negativna vrednost prirodnog logaritma uslovne verovatnoće da dve sekvence slične za m tačaka ostaju slične unutar tolerancije r za sledeću tačku, pri čemu se ne uzima u obzir poređenje tačke sa samom sobom. Program je preuzet sa mrežne stranice www.physionet.org. Izračunavanje SampEn i cross-SampEn iz $RR(t)$ i $Resp_r^f(t)$ (filtriran, resemplovan po RR signalu disanja), nizova vremenskih intervala je urađeno u programskom paketu MATLAB 6.5 (The MathWorks, Inc., USA). Ulazni parametri, bili su po preporuci autora (Richmana i Moormana), $m=2$ dužina posmatrane sekvence i $r=0.2$ SD parametar podudaranja (SD je standardna devijacija vremenskih nizova). Dva poređena segmenta podudaraju se ako je njihova razlika manja ili jednaka 20% od standardne devijacije ukupnog niza. Niske vrednosti entropije uzorka govore o predvidljivom srčanom ritmu i disanju, male kompleksnosti, sa visokom regularnošću obrasca unutar signala; visoke vrednosti o manje predvidljivom srčanom ritmu i disanju, veće kompleksnosti, manje regulacije. Uzajamna entropija uzorka (cross-SampEn) kao nelinearna mera sprege između

vremenskih nizova dva signala procenjuje njihovu asinhronizaciju tj. ona karakteriše verovatnoću nalaženja sličnih uzoraka unutar signala. Za male vrednosti dobijene cross-SampEn veće je slaganje vremenskih redova, pošto je relativno mala asinhronizacija, i obrnuto, za velike vrednosti cross-SampEn manje je slaganje vremenskih nizova [79]. Šablon je izabran za dve vektorske sekvence: prva je uzeta iz $RR(t)$ i druga iz $Resp_f^f(t)$. Cross-SampEn se definiše kao negativni prirodni logaritam uslovne verovatnoće da dve sekvence slične za m tačaka niza $RR(t)$ ostaju slične unutar tolerancije r za $m+1$ tačaka niza $Resp_f^f(t)$. Računamo je za fiksne parametre $m=2$ i $r=0.2$ SD (standardne devijacije niza).

Ovim proračunom entropije (SampEn) procenjuje se regularnost (predvidljivost) vremenskih nizova $RR(t)$ signala koji su izračunati automatski pomoću Origina 6.0 (Microcal Software, Inc., Northampton, MA, USA) i filtriranih resemplovanih respiratornih signala.

3.4.7. Statistika

3.4.7.1 Statistika za modeliranje

Statistička obrada podataka urađena je u programskom paketu IBM SPSS 17.0 (SPSS Inc. Chicago, Illinois, USA). Pomoću Kolmogorov-Smirnov testa našli smo da greške modela nemaju normalnu raspodelu i koristili smo Mann-Whitney U test da bi uporedili greške modela za sve ispitanike. Rezultati su predstavljani kao srednja vrednost \pm standardna greška (SE). Kao statistički značajna vrednost usvojeno je $p < 0.05$. Korelacija između parametara modela računata je preko Pearson-ovog i Spearman-ovog koeficijenta.

3.4.7.2 Statistika za finu temporalnu strukturu kardio-respiratorne sinhronizacije

Statistička analiza je urađena je u programskom paketu SPSS 17.0 (SPSS Inc. Chicago, Illinois, USA). Rezultati su predstavljani kao srednja vrednost \pm standardna greška (SE). Za poređenje podataka između mladih žena i muškaraca, pri spontanom i nametnutom disanju koristimo Studentov t -test. Analiza varijanse za ponovljena merenja sa jednim faktorom (frekvencija disanja) korišćena je za poređenje parametara fine temporalne sinhronizacije na različitim frekvencijama disanja, posebno za svaki pol. Vrednosti $p < 0.05$ se uzimaju kao statistički značajne.

3.4.7.3 Statistika za spektralne snage i entropije

Statistička analiza urađena je u programskom paketu SPSS 17.0 (SPSS Inc. Chicago, Illinois, USA). Rezultati su predstavljani kao srednja vrednost \pm standardna greška (SE). U cilju dobijanja normalne raspodele podataka koristimo prirodan

logaritam spektralnih komponenti u absolutnim jedinicama. Pomoću Shapiro-Wilk testa našli smo da svi parametri imaju normalne raspodele, u svakoj od četiri grupe za spontano disanje i za svaku frekvenciju nametnutog disanja. Dvofaktorska (starost i pol) analiza varijanse ANOVA korišćena je za poređenje podataka dobijenih kod spontanog disanja. Analize varijanse sa ponovljenim merenjima mešovito dizajna sa jednim faktorom (nametnuta frekvencija disanja) i dva faktora između ispitanika (starost i pol) korišćena je za procene interakcije između nametnute frekvencije disanja i starosti, nametnute frekvencije disanja i pola, i glavnih efekata starosti i pola za različite HRV mere. Greenhouse-Geisser korekcija stepena slobode korišćena je kada pretpostavka o sferičnosti nije bila prisutna. Veza između podataka kvantifikovana je pomoću Pearsonovog (r) koeficijenta korelacije. Svaka vrednost r je računata za svaku kategoriju ispitanika i za svaku nametnutu frekvenciju disanja iz dva ansambla podataka: srednjih RR vrednosti i odgovarajućih SampEn vrednosti (RR, Resp, cross-), dobijenih za svakog ispitanika. Za sve analize, vrednosti $p < 0.05$ uzimale su se kao statistički značajne vrednosti.

4. Rezultati

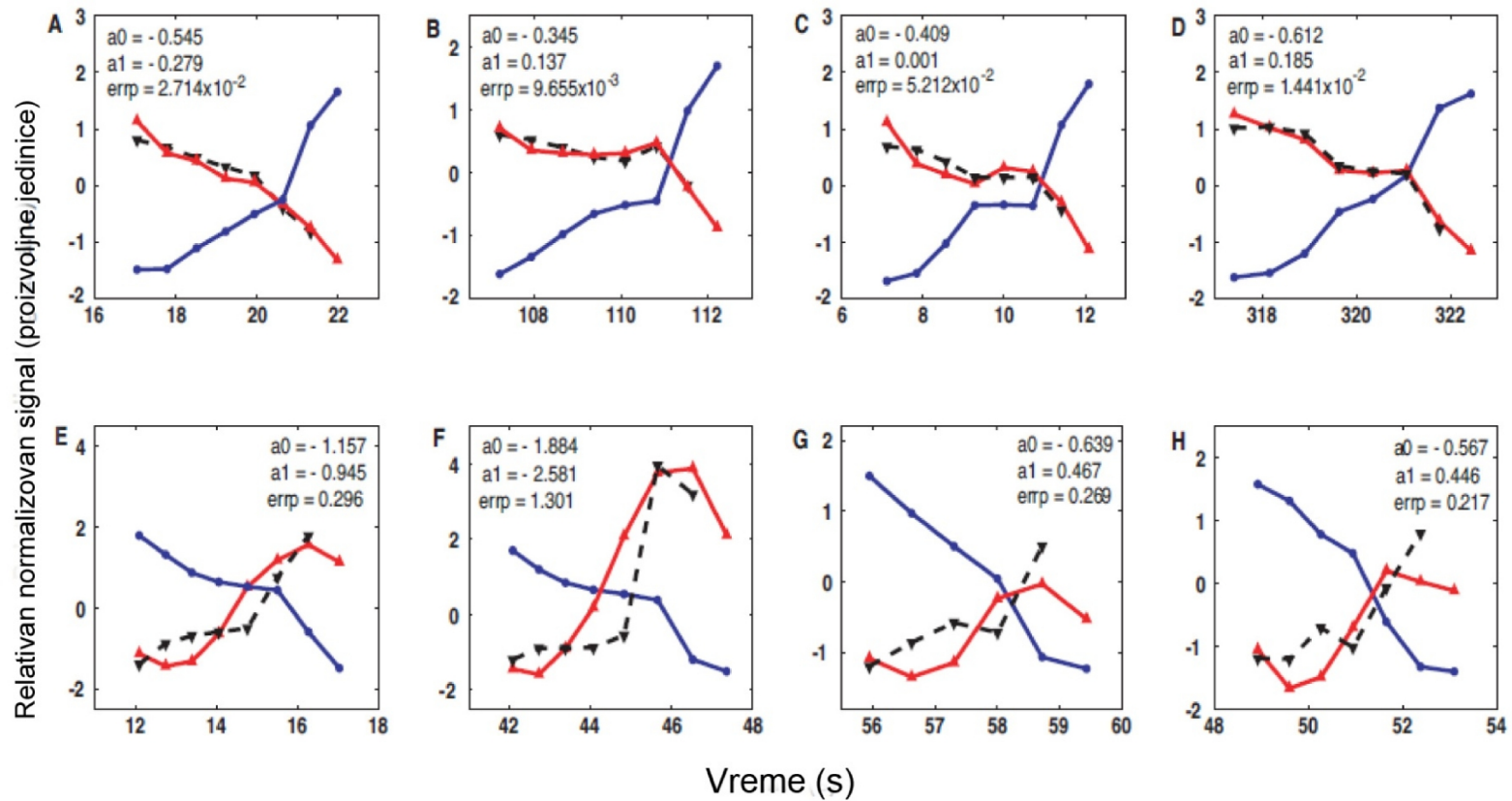
Rezultati su predstavljeni u četiri zasebne celine, prema primenjenim metodama u obradi podataka.

4.1 Modeliranje veze između RSA i talasnog oblika respiratornog signala kod sporog nametnutog i spontanog disanja

Primeri modeliranja veze između filtrirane resemplovane normalizovane respiracije $R_{fn}^r(t)$ i normalizovanog RR-a $RR_n(t)$ sa jednačinom (33) predstavljeni su na Slici 41 (paneli A-D za inspiracije; E-H za ekspiracije).

Očigledno je mnogo bolje slaganje modela i merenih vrednosti $RR_n(t)$ u slučaju modeliranja inspiracija. Slika 41A opisuje slučaj kada su oba, $R_{fn}^r(t)$ i $RR_n(t)$, monotoni. Na Slici 41B, iako je $R_{fn}^r(t)$ monoton, mereni $RR_n(t)$ nisu, pokazujući promenu pravca posle 6-te tačke resemplovanja. Ova osobina je uspešno izmodelirana sa jednačinom (33), tj. $RR_m(t)$ ima istu osobinu. Na Slici 41C nijedan od signala nije monoton, i model ima nešto manju tačnost. Za većinu ekspiracija model je nešto manje uspešan. Među drugim uzrocima, suštinska razlika dva talasa je evidentna: $R_{fn}^r(t)$ je u većini slučajeva monotona, dok $RR_n(t)$ ima dva lokalna ekstrema, dobijajući sigmoidalni oblik (Slike 41E-41H).

Rezultati dobijeni za sve detektovane i modelirane inspiracije i ekspiracije za trideset ispitanika srednjih godina, u svakom od tri režima disanja, predstavljeni su u Tabeli 1 i na Slici 41.

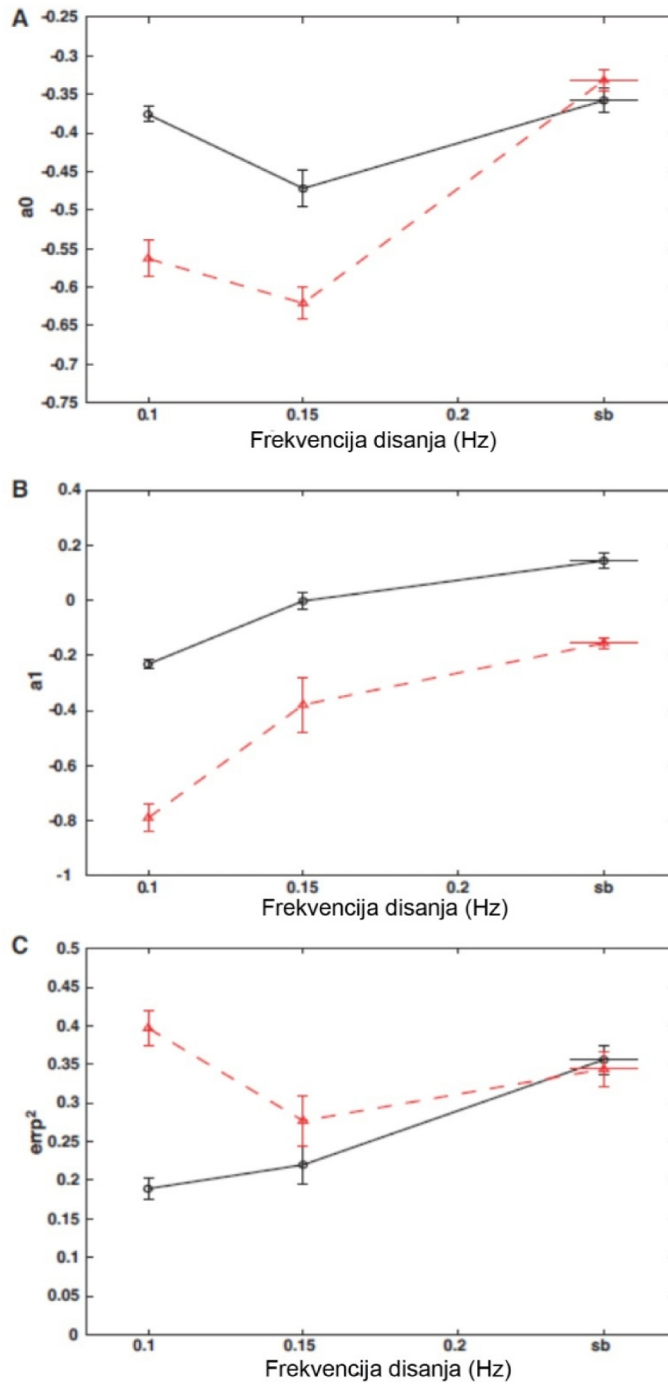


Slika 41. Primeri modeliranja normalizovanog respiratornog signala $RR_n(t)$ jednačinom (33). A-D. Inspiracije; E-H. Ekspiracije. Linije i oznake simbola: (-o-) $R_{fm}^r(t)$; (-Δ-) $RR_n(t)$; (-▼-) $RR_m(t)$. Na svakom panelu date su i vrednosti parametara, kao i greška modeliranja po tački.

Tabela 1. Srednje vrednosti parametara modela a_0 , a_1 i kvadratna greška modela po tački ($errp^2$) za različite nametnute frekvencije i za spontano disanje (sb).

	Inspiracija			Ekspiracija		
	0.1 Hz	0.15 Hz	sb	0.1 Hz	0.15 Hz	sb
$N_{i/e}$	1768	2360	2412	1789	2561	2482
a_0	$-0.376 \pm 0.010^{* \#}$	$-0.472 \pm 0.023^*$	-0.358 ± 0.016	$-0.563 \pm 0.024^{* \#} \tau$	$-0.621 \pm 0.021^* \tau$	-0.332 ± 0.014
a_1	$-0.232 \pm 0.015^{* \#}$	$-0.003 \pm 0.029^*$	0.143 ± 0.026	$-0.790 \pm 0.051^{* \#} \tau$	$-0.38 \pm 0.10^* \tau$	$-0.156 \pm 0.019 \tau$
$errp^2$	$0.189 \pm 0.014^{* \#}$	$0.220 \pm 0.025^*$	0.356 ± 0.019	$0.397 \pm 0.023^{* \#} \tau$	$0.277 \pm 0.032^* \tau$	0.344 ± 0.022

U tabeli su date srednje vrednosti \pm standardna greška. $N_{i/e}$ označava broj modeliranih inspiracija/ekspiracija. Značajne razlike između nametnutih frekvencija disanja i spontanog disanja označene su zvezdicom. Značajne razlike između nametnutih frekvencija disanja označene su sa "#". Značajne razlike između inspiracija i ekspiracija označene su sa " τ ". $p < 0.05$.



Slika 42. Zavisnost parametara modela a_0 (A); a_1 (B) i kvadratne greške po tački, $errp^2$ (C) od frekvencije nametnutog disanja i spontanog disanja (sb). Svaka srednja vrednost \pm standardna greške je izračunata pulovanjem podataka za sve modelirane inspiracije (-o-) i ekspiracije (- Δ -)

). Sve standardne greške frekvencija spontanog disanja u okviru grupe ispitanika, ucrtane su kao horizontalne linije.

Kao što se vidi u Tabeli 1 i na Slici 42C, model je najtačniji u slučaju inspiracija za sporo nametnuto disanje 0.1 Hz ($\text{errp}^2=0.189\pm 0.014$), dok se najmanje tačni rezultati dobijaju kada modeliramo ekspiracije za sporo nametnuto disanje na istoj frekvenciji ($\text{errp}^2=0.397\pm 0.023$). Razlike u greškama su velike statističke značajnosti. Ova pravila, šta više statistička značajnost, se održavaju kada posmatramo disanje na frekvenciji 0.15 Hz, mada su razlike u greškama manje. Međutim, za spontano disanje pravila su suprotna i razlika gubi svoju statističku značajnost.

4.1.1 Validacija modela pomoću razdvajanja osobina parametara a_0 i a_1

Pokušali smo da izučimo osobine parametara modela a_0 i a_1 ponaosob, testirajući njihove različite zavisnosti od frekvencije nametnutog disanja kao i frekvencije spontanog disanja. Naime, pod tekućom procedurom obrađivanja podataka, pošto su oba signala $R_f^f(t)$ i $RR(t)$ amplitudno normalizovana, parametar a_0 , usrednjen po svim inspiracijama/ekspiracijama za svaku osobu, ne zavisi monotono od frekvencije disanja, dok je a_1 pozitivno korelisan sa njom. Ovo je razumljivo ako se uzme u obzir da kada frekvencija disanja raste, očekuje se da će se više udisaja izbrojati u toku istog perioda merenja, povećavajući pri tom prvi izvod jedne ili obe pojedinačne faze disanja, kao što je prikazano na slikama 42A i 42B.

U toku eksperimenta, ansambl frekvencija spontanog disanja se formira za sve ispitanike $\{(SBF)_i, i=1,\dots,30\}$, ($SBF=0.247 \pm 0.011$ Hz). Pošto se vrednosti $\{(a_0)_i, i=1,\dots,30\}$ i $\{(a_1)_i, i=1,\dots,30\}$ takođe izračunavaju za svakog ispitanika u toku spontanog disanja, njihova korelacija sa ansamblom SBF ispitanika se takođe može ispitati. Rezultat je u skladu sa slikama 42A i 42B – a_1 pokazuje značajnu pozitivnu korelaciju sa SBF, dok a_0 ne zavisi od SBF, što je prikazano u Tabeli 2. Zavisnost a_1 od SBF je značajna za slučaj inspiracija gde je

nađen i najveći Spearman-ov koeficijent (S_c) ($S_c=0.426$; $p=0.019$), dok u slučaju a_1 taj koeficijent pokazuje tendenciju ka značajnosti u toku ekspiracija ($S_c=0.353$; $p=0.056$). Suprotno od a_1 , odgovarajuće vrednosti za a_0 nisu značajne.

Tabela 2. Korelacioni koeficijenti i njihove značajnosti izračunate za zavisnost parametara modela a_0 and a_1 od spontane frekvencije disanja u toku inspiracija (ins) i ekspiracija (exp). Značajne vrednosti su boldirane (označene masnim tiskom).

	Pearson	Spearman
a_0 ins	0.128	0.020
p	0.499	0.915
a_1 ins	0.307	0.426
p	0.099	0.019
a_0 exp	0.152	0.147
p	0.422	0.437
a_1 exp	0.308	0.353
p	0.098	0.056

4.1.2 Kros-validacija modela pomoću raspodele grešaka

U ovom radu nije bio cilj da se izmere vrednosti a_0 i a_1 koji bi bili validni za celu populaciju ispitanika. Prema tome, uobičajena kros-validacija modela, gde bi a_0 i a_1 , dobijeni za jednu polovinu testiranih ispitanika, bili testirani na drugoj polovini, ne mora biti najpogodniji pristup u ovom slučaju. Umesto toga, naš cilj je samo da pokažemo da analitički izraz, predstavljen jednačinom (33), važi u toku inspiracije. Ova ograničena kros-validacija vrši se testiranjem raspodele grešaka, $errp^2$, definisane jednačinom (34), unutar grupe od 30 testiranih ispitanika. Još preciznije, ako označimo sa $errp_i^2(k)$ kvadratnu grešku po tački, izračunatu za ispitanika i u toku modelovanja k -te inspiracije/ekspiracije, skup od 30 grešaka se formira pomoću usrednjavanja $errp_i^2(k)$ po svim respiratornim fazama za svakog ispitanika

$$\left\{ errp_i^2 = \frac{1}{N_{i/e}} \sum_{k=1}^{N_{i/e}} errp_i^2(k), \quad i = 1, \dots, 30 \right\} \quad (44)$$

gde $N_{i/e}$ označava broj modelovanih inspiracija/ekspiracija. Postoji šest tipova ovih greški: jedan triplet za sb, 0.1 i 0.15 Hz nametnutog disanja inspiracije i odgovarajuće tri za ekspiracije. Pomoću slučajnog razdvajanja grupe na dve jednake polovine od po 15, urađeni su neparametarski statistički testovi (Mann-Whitney U test; Kolmogorov-Smirnov test) između dve polovine $\{errp_{i1}^2, i1=1, \dots, 15\}$ i $\{errp_{i2}^2, i2=1, \dots, 15\}$, za svaki od šest skupova podataka, i njihovi rezultati su predstavljeni u Tabeli 3.

Rezultati oba testa su pokazali da slučajno razdvajanje podataka ne menja $errp^2$ raspodele značajno u ma kojoj grupi od šest slučajeva. Šta više, pomoću izračunavanja rastojanja, izraženih u članovima standardnih devijacija, za svaku $\{errp_i^2, i=1, \dots, 30\}$ od odgovarajuće $mean(errp_i^2)$ za svaki od šest skupova podataka, nalazimo da samo u jednom slučaju ova vrednost premašuje 3 std. dev., što je uobičajeni kriterijum da član nekog ansambla bude proglašen da leži van grupe koju smo posmatrali (pronađeno za ekspiracije na 0.15 Hz za jednog ispitanika).

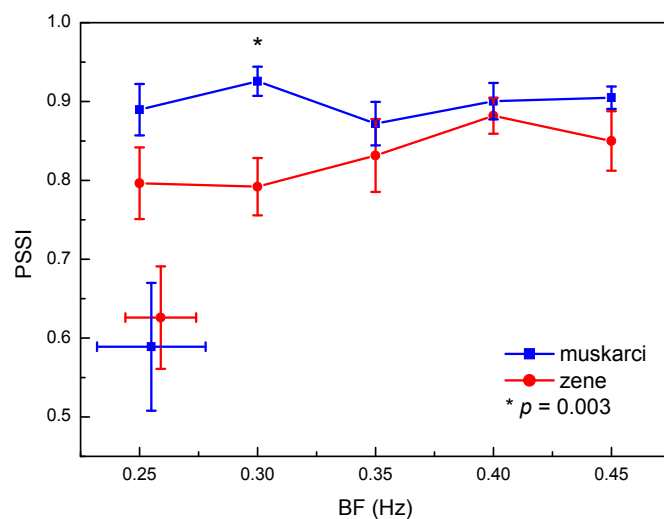
Tabela 3. Rezultati neparametarskih statističkih testova između dva modela raspodele grešaka (errp^2 , u skladu sa jednačinom (34)), formiranih posle slučajnog razdvajanja populacije od 30 testiranih ispitanika u dve jednake polovine.

	Spontano disanje		Nametnuto disanje 0.1 Hz		Nametnuto disanje 0.15 Hz	
	Inspiracija	Ekspiracija	Inspiracija	Ekspiracija	Inspiracija	Ekspiracija
Mann-Whitney U test	Z=-0.062 p=0.950	Z=-0.767 p=0.443	Z=-0.643 p=0.520	Z=-0.021 p=0.983	Z=-0.726 p=0.468	Z=-0.145 p=0.885
Kolmogorov-Smirnov test	Z=0.730 p=0.660	Z=0.730 p=0.660	Z=0.730 p=0.660	Z=0.730 p=0.660	Z=0.730 p=0.660	Z=0.548 p=0.925

4.2 Fina temporalna struktura kardio-respiratorne sinhronizacije

U Tabelama 4 i 5 predstavljena su četiri karakteristična parametra fine temporalne strukture kod spontanog disanja i na frekvencijama nametnutog disanja kod 13 žena i 13 muškaraca. U Tabeli 4 data su poređenja izračunatih parametara između žena i muškaraca, a u Tabeli 5 poređenja parametara na različitim frekvencijama disanja.

Sa Slike 43 vidimo da je sinhronizacija mnogo jača kod nametnutog disanja nego kod spontanog. Kod muškaraca postoji značajna razlika za parametar PSSI između vrednosti dobijene za spontano disanje i ostalih vrednosti PSSI, dobijenih na svim frekvencijama nametnutog disanja ($p < 0.05$), a kod žena ta razlika teži ka značajnosti ($p < 0.06$), Slika 43, Tabela 5. Našli smo da se parametar PSSI jedino statistički značajno razlikuje između žena i muškaraca kod nametnutog disanja, i to na frekvenciji 0.3 Hz, Tabela 4. Kod žena jačina kardio-respiratorne sinhronizacije je manja nego kod muškaraca.



Slika 43. Zavisnost indeksa stepena fazne sinhronizacije PSSI od frekvencije spontanog i nametnutog disanja (BF) za muškarce i žene.

Tabela 4. Poređenje parametara fine temporalne sinhronizacije PSSI-indeksa stepena fazne sinhronizacije, r1-tranzicione brzine iz sinhronizacije u desinhronizaciju, Prob(1)-verovatnoće desinhronizacionih događaja za 1 ciklus oscilacija, <l>-srednje dužine desinhronizacionih događaja, između mladih žena (Ž) i muškaraca (M).

Frekvencija disanja	PSSI			r1			Prob(1)			<l>		
	Ž	M	p	Ž	M	p	Ž	M	p	Ž	M	p
sb	0.626±0.066	0.556±0.080	0.503	0.111±0.005	0.162±0.026	0.079	0.180±0.003	0.178±0.004	0.752	6.978±0.087	7.04±0.13	0.689
0.25	0.796±0.044	0.889±0.032	0.100	0.148±0.027	0.124±0.016	0.447	0.179±0.005	0.182±0.004	0.700	6.99±0.15	6.850±0.095	0.445
0.3	0.792±0.035	0.928±0.019	0.003	0.134±0.013	0.141±0.017	0.747	0.170±0.007	0.180±0.009	0.387	7.26±0.19	7.10±0.24	0.605
0.35	0.832±0.046	0.872±0.028	0.462	0.161±0.017	0.162±0.013	0.969	0.183±0.005	0.168±0.003	0.028	6.83±0.14	7.128±0.094	0.093
0.4	0.882±0.023	0.900±0.023	0.527	0.153±0.010	0.175±0.013	0.190	0.175±0.014	0.181±0.006	0.477	7.07±0.12	7.00±0.16	0.713
0.45	0.850±0.038	0.891±0.015	0.323	0.177±0.013	0.210±0.015	0.113	0.181±0.005	0.184±0.006	0.672	7.00±0.16	6.88±0.21	0.663

U tabeli su date srednje vrednosti ± SE (standardna greska).

Tabela 5. Parametri fine strukture sinhronizacije na različitim frekvencijama disanja. Sb – frekvencija spontanog disanja.

Frekvencija disanja (Hz)						
	sb	0.25	0.3	0.35	0.4	0.45
Žene	0.259 ± 0.015					
PSSI	0.626±0.066 ^a	0.796±0.044	0.792±0.035 ^b	0.832±0.046	0.882±0.023	0.850±0.038
r1	0.111±0.005 ^c	0.148±0.027	0.134±0.013 ^d	0.161±0.017	0.153±0.010 ^e	0.177±0.013
Prob(1)	0.180±0.003	0.179±0.005	0.170±0.007 ^f	0.183±0.006	0.175±0.004	0.181±0.005
<I>	6.978±0.087	6.986±0.146	7.260±0.188 ^f	6.834±0.138	7.072±0.125	6.995±0.164
Muškarci	0.255 ± 0.023					
PSSI	0.556±0.080 ^g	0.890±0.033	0.928±0.019 ^f	0.872±0.028	0.900±0.023	0.891±0.015
r1	0.162±0.026	0.124±0.016 ^h	0.141±0.017 ⁱ	0.162±0.013	0.175±0.013 ^e	0.210±0.015
Prob(1)	0.178±0.004	0.182±0.004	0.180±0.009	0.168±0.003	0.181±0.006	0.184±0.006
<I>	7.041±0.130	6.850±0.095	7.102±0.236	7.128±0.094	6.997±0.159	6.877±0.212

U tabeli su date srednje vrednosti ± SE (standardna greska).

^a $p \leq 0.058$ spontano vs. sve frekvencije nametnutog disanja, ^b $p = 0.034$ 0.3Hz vs. 0.4Hz, ^c $p < 0.05$ sb vs (0.35, 0.4 i 0.45) Hz, ^d $p < 0.05$ 0.3Hz vs (0.35 i 0.45) Hz, ^e $p < 0.05$ 0.4 Hz vs 0.45 Hz, ^f $p < 0.05$ 0.3Hz vs 0.35 Hz, ^g $p < 0.05$ spontano vs sve frekvencije nametnutog disanja, ^h $p < 0.05$ 0.25 Hz vs (0.3, 0.35, 0.4, 0.45) Hz, ⁱ $p < 0.05$ 0.3Hz vs (0.4 i 0.45) Hz, ^j $p < 0.05$ 0.25 Hz vs (0.35 i 0.45) Hz

Kod spontanog disanja nismo našli statistički značajnu razliku ni za jedan parametar fine temporalne strukture sinhronizacije između žena i muškaraca, Tabela 4. Kod disanja sa nametnutom frekvencijom našli smo razliku između polova za parametar PSSI na 0.3 Hz i za parametar Prob(1) na 0.35 Hz, Tabela 4.

Parametar tranzicione brzine prelaska iz sinhronizacije u desinhronizaciju, r_1 , između žena i muškaraca pri spontanom disanju se statistički značajno ne razlikuje ($p=0.079$). Međutim, vrednosti ovog parametra se kod žena značajno razlikuju između spontanog disanja i poslednje tri frekvence nametnutog disanja, kada su ove vrednosti mnogo veće, Tabela 5. Kod muškaraca vrednosti ovog parametra rastu sa povećanjem frekvencije nametnutog disanja, Tabela 5.

4.3 Efekti starenja i pola na spektralne komponente RR intervala kod nametnutog i spontanog disanja

4.3.1 Spontano disanje

Linearni i nelinearni parametri dobijeni iz srčanog i respiratornog signala kod spontanog disanja predstavljeni su u Tabeli 6. Pol ima uticaj kod mladih i sredovečnih ispitanika. Mlade žene imaju značajno niže vrednosti VLF dok sredovečne žene imaju veće SampEn RR intervala i spontanu frekvenciju disanja, BF ($p<0.05$). Značajna interakcija (pol i starost) nađena je samo za VLF, $p<0.05$. Efekat starenja je sličan za žene i muškarce; postoji značajno smanjenje svih HRV spektralnih parametara sa jednim izuzetkom - nepromenjena VLF kod ispitanica.

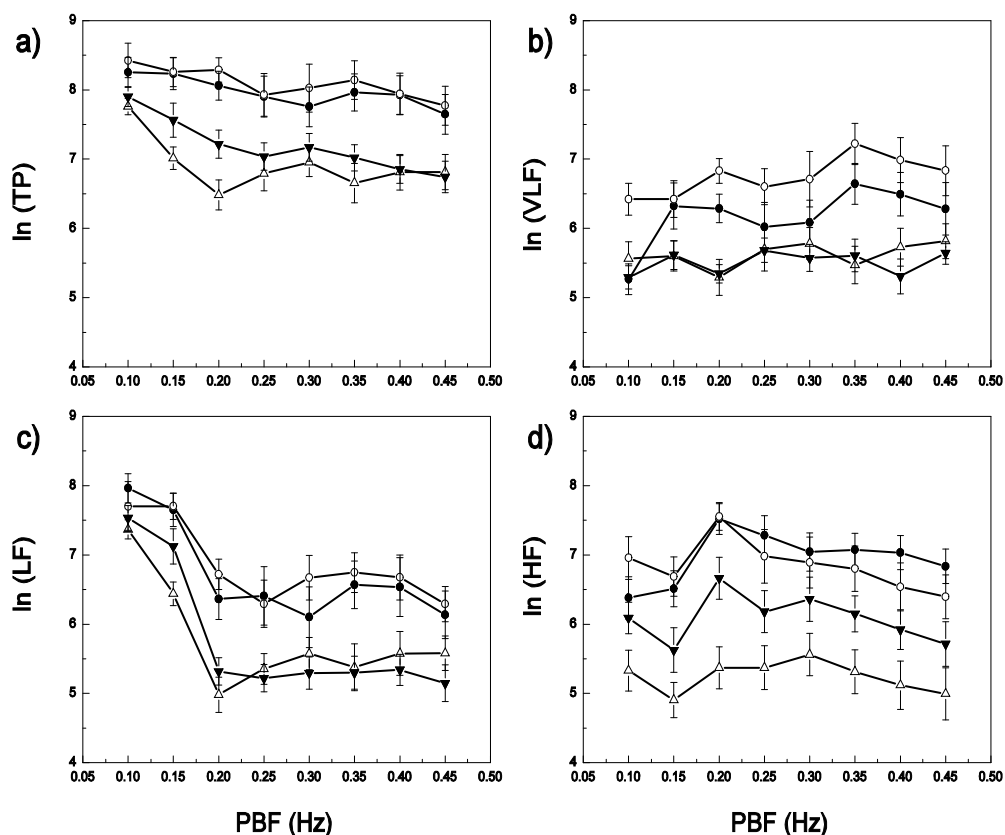
Tabela 6. Parametri određeni iz nizova RR intervala i respiratornog signala izmerenih u toku mirovanja kod spontanog disanja

	Mladi			Sredovečni		
	Žene	Muškarci	<i>p</i> (Ž vs. M)	Žene	Muškarci	<i>p</i> (Ž vs.M)
RR (s)	0.864 ± 0.033	0.869 ± 0.035	0.911	0.900 ± 0.017	0.852 ± 0.0300	0.232
BF (Hz)	0.259 ± 0.015	0.255 ± 0.023	0.870	0.268 ± 0.015	0.226 ± 0.014	0.049
ln[VLF(ms ²)]	5.762 ± 0.094	6.45 ± 0.19	0.003	5.68 ± 0.13	5.46 ± 0.18*	0.304
ln[LF(ms ²)]	6.28 ± 0.23	6.85 ± 0.22	0.063	5.69 ± 0.17*	5.69 ± 0.20*	0.998
ln[HF(ms ²)]	6.39 ± 0.27	6.58 ± 0.31	0.623	5.64 ± 0.22*	5.08 ± 0.26*	0.124
ln[TP(ms ²)]	7.37 ± 0.19	7.81 ± 0.22	0.108	6.84 ± 0.15*	6.64 ± 0.17*	0.425
SampEnRR	1.558 ± 0.080	1.464 ± 0.090	0.384	1.562 ± 0.069	1.365 ± 0.056	0.034
SampEnResp	1.668 ± 0.078	1.714 ± 0.083	0.708	1.57 ± 0.10	1.764 ± 0.060	0.090
CrossSampEn	1.404 ± 0.075	1.19 ± 0.11	0.092	1.353 ± 0.089	1.133 ± 0.070	0.062

Vrednosti su predstavljene kao srednja vrednost ± standardna greška; * *p* < 0.05 sredovečni u odnosu na mlade ispitanike.

4.3.2 Nametnuto disanje - spektralne komponente

Na Slici 44 predstavljene su zavisnosti logaritamskih vrednosti spektralnih komponenti od frekvencija nametnutog disanja. Razlika između rezultata predstavljenih na slici 44b ,44c i 44d je odmah uočljiva.



Slika 44. Zavisnost logaritamskih vrednosti ukupne snage (TP), vrlo niske frekvencije (VLF), niske frekvencije (LF) i visoke frekvencije (HF) spektralnih komponenti od frekvencija nametnutog disanja (PBF). Apsolutne vrednosti su merene u ms^2 . Mladi ispitanici su predstavljeni pomoću krugova (žene punim, muškarci otvorenim simbolima). Sredovečni ispitanici su predstavljeni trouglovima (žene punim, muškarci otvorenim simbolima).

Vidimo da je spektralna komponenta iz oblasti vrlo niskih frekvencija, VLF (0.004-0.04 Hz) pozicionirana na levo u odnosu na sve frekvencije nametnutog disanja BF (0.1-0.45 Hz), sprečavajući najizraženiju Fourier-ovu komponentu (koja se podudara sa BF) da ima ma koji direktan uticaj na merenu spektralnu snagu (slika 44b). Na drugim slikama, međutim, izraženo opadanje merenih snaga se pojavljuje kada BF ne pripada definisanoj zoni merenih frekvencija. Na slici 44c ovo ponašanje se vidi između frekvencija 0.15 i 0.2 Hz. Međutim, na slici 44d merena HF snaga i dalje opada sa BF jer je došlo do smanjenja amplitude Fourier-ove komponente sa BF, Slike 39 A-39 I.

4.4 Efekti starenja i pola na kompleksnost RSA i respiratornog signala kod nametnutog i spontanog disanja

4.4.1 Nametnuto disanje - efekat polova

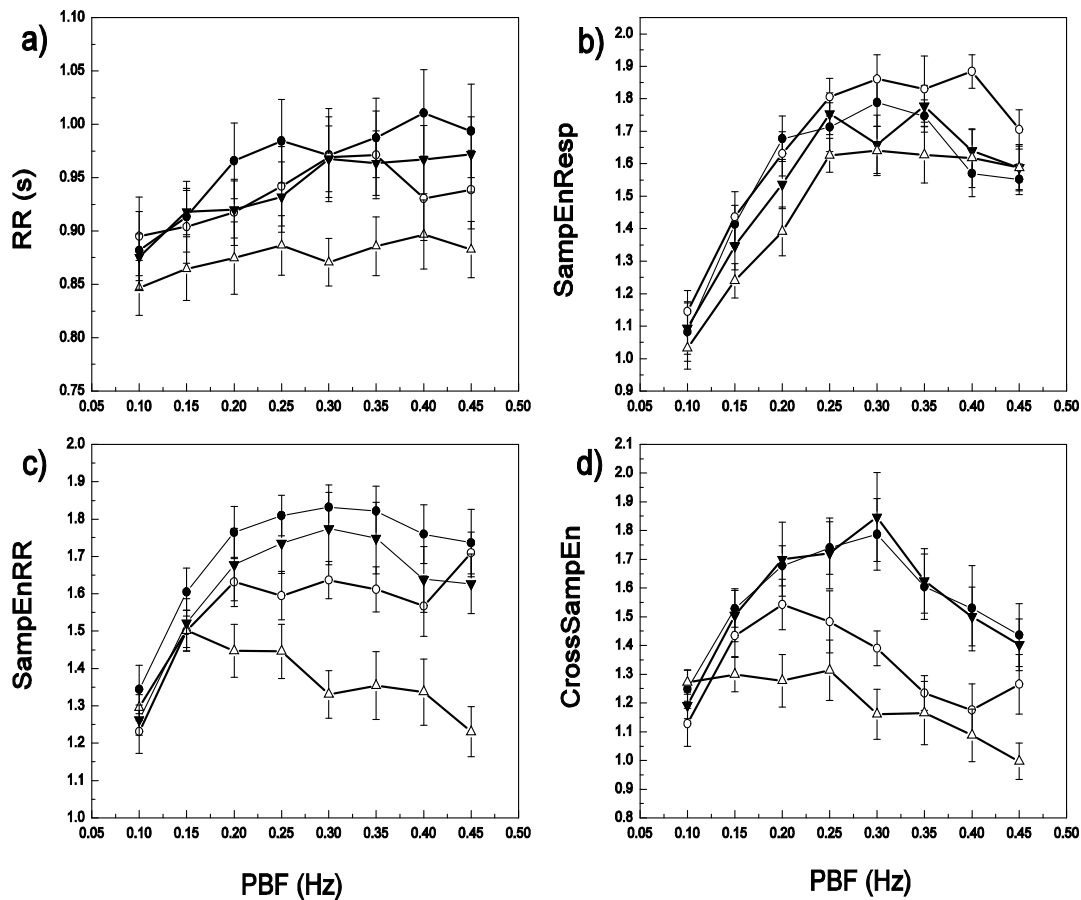
Kod mladih ispitanika, dobili smo značajan efekat pola na cross-SampEn ($p=0.019$) i tendenciju u pravcu statističke značajnosti za SampEnRR ($p=0.053$) i SampEnResp ($p=0.051$), Tabela 7.

Sa Slike 45 evidentno je da različite entropije kao funkcije BF postižu različite oblike između polova. Kod mladih žena, SampEnRR i cross-SampEn su veće i SampEnResp je manje nego kod mladih muškaraca (Slika 45). Značajna interakcija između polova i frekvencije disanja nađena je za srednje RR ($p=0.038$), Tabela 7. Različiti obrasci promena srednjeg RR prouzrokovani nametnutim disanjem ukazuju na polno zavisani režim u kardio-respiratornoj sprezi kod mladih ispitanika (Slika 45a).

Tabela 7. Nivoi značajnosti glavnih efekata (starosti i pola) i njihove interakcije sa frekvencijom nametnutog disanja (PBF)

	RR	ln(TP)	ln(VLF)	ln(LF)	ln(HF)	SampEnRR	SampEnResp	cross·SampEn
Žene								
starost·PBF	0.225*	0.478	0.103	0.156*	0.224*	0.986*	0.807	0.979*
starost-glavni efekat	0.536	0.006	0.016	0.010	0.020	0.328	0.761	0.970
Muškarci								
starost·PBF	0.215*	0.128*	0.291	0.078*	0.465*	0.001*	0.693*	0.037*
starost-glavni efekat	0.227	0.000	0.001	0.001	0.001	0.012	0.001	0.135
Mladi								
pol·PBF	0.038*	0.942*	0.639	0.528*	0.169*	0.634	0.214*	0.295*
pol-glavni efekat	0.550	0.916	0.113	0.786	0.709	0.053	0.051	0.019
Sredovečni								
pol·PBF	0.157*	0.145*	0.822	0.108*	0.622*	0.011	0.897*	0.008
pol-glavni efekat	0.136	0.191	0.770	0.836	0.029	0.007	0.139	0.003

* Korišćene su Greenhouse-Geisser korekcije



Slika 45. Zavisnost srednjeg RR intervala od frekvencije nametnutog disanja (a). Zavisnost entropije uzorka respiratornog signala - SampEnResp (b), entropije uzorka RR intervala - SampEnRR (c) i, uzajamne entropije uzorka RR i respiratornog signala - cross-SampEn (d) od nametnute frekvencije disanja (PBF). Mladi ispitanici su predstavljeni krugovima (žene punim, muškarci otvorenim). Sredovečni ispitanici su predstavljeni trouglovima (žene punim, muškarci otvorenim).

Kod sredovečnih ispitanika značajan efekat pola dobijen je za HF ($p=0.029$), SampEnRR ($p=0.007$) i cross-SampEn ($p=0.003$), Tabela 6. U statistički različitim obrascima/profilima ovih mera, muškarci imaju smanjene HF, SampEnRR, i cross-SampEn (Slike 44d i 45c i 45d

). Značajna interakcija između pola i frekvencije disanja dobijena je za SampEnRR ($p=0.011$) i cross-SampEn, ($p=0.008$), Tabela 6. Kod sredovečnih muškaraca, porast frekvencije nametnutog disanja smanjuje kompleksnost integralne kardio i/ili kardio-respiratorne kontrole (slike 45c i 45d).

Tabela 8. Pearsonovi koeficijenti korelacija između specifičnih tipova entropije i srednjeg RR-a

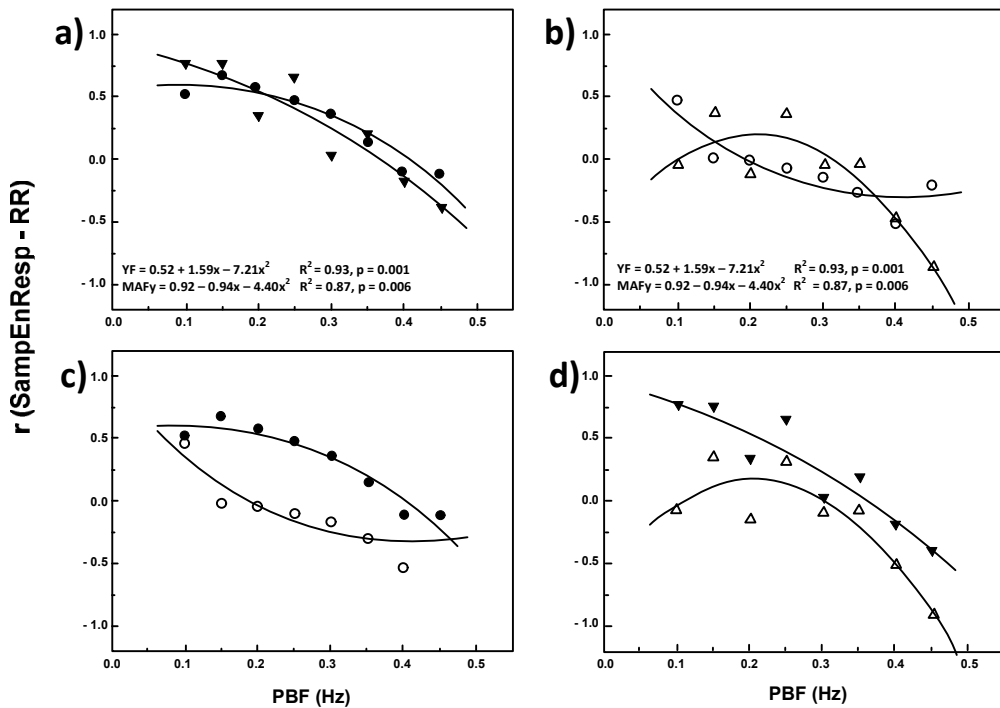
	SampEnRR				SampResp				Cross-SampEn			
	MZ	MM	SZ	SM	MZ	MM	SZ	SM	MZ	MM	SZ	SM
Spont. BF	0.63*	0.73*	0.10	0.12	0.46	0.01	0.33	0.43	0.45	0.68*	0.22	0.14
Nam. BF												
0.1 Hz	0.45	0.48	0.41	0.45	0.52	0.46	0.78**	-0.07	0.47	0.61*	0.32	0.34
0.15 Hz	0.55	0.81**	0.27	0.42	0.68*	-0.02	0.76**	0.36	0.68*	0.65*	0.36	0.29
0.2 Hz	0.44	0.73**	0.57*	0.34	0.58*	-0.03	0.35	-0.14	0.45	0.63*	0.60*	0.13
0.25 Hz	0.15	0.61*	0.33	0.52*	0.48	-0.10	0.66**	0.34	0.11	0.41	0.32	0.53*
0.3 Hz	0.47	0.66*	0.37	0.26	0.36	-0.17	0.03	-0.08	0.18	0.42	0.30	0.31
0.35 Hz	0.08	0.46	0.37	0.34	0.13	-0.31	0.19	-0.07	-0.14	0.05	0.12	0.30
0.4 Hz	0.01	0.56*	-0.10	0.63*	-0.13	-0.54	-0.19	-0.51	-0.19	0.21	-0.14	0.54*
0.45 Hz	0.39	-0.43	0.64*	0.36	-0.12	-0.24	-0.40	-0.92**	-0.06	-0.29	0.54*	0.31

MZ- mlade žene, MM –mladi muškarci, SZ – sredovečne žene i SM – sredovečni muškarci. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

U Tabeli 8 predstavljeni su Pearsonovi koeficijenti korelacija pomoću kojih kvantifikujemo linearnu vezu između svih izračunatih entropija i RR intervala, za sve kategorije ispitanika i sve tipove disanja. Na frekvenciji spontanog disanja, našli smo značajnu korelaciju između SampEnRR i RR kod mladih ispitanika i veće vrednosti za muškarce. Kod nametnutog disanja, ova SampEnRR-RR veza je takođe jača kod mladih muškaraca, u poređenju sa

drugim grupama ispitanika, ali nismo našli značajan trend u zavisnosti $r(\text{SampEnRR-RR})$ od BF ni u jednoj grupi.

Slika 46 pokazuje zavisnost Pearsonovih koeficijenata korelacije, r , od BF, pomoću koje kvantifikujemo povezanost između SampEnResp i RR intervala, aproksimativno između regularnosti respiratornog signala i vagalnog tona od BF. Zavisnost $r(\text{SampEnResp-RR}) = f(\text{BF})$ kvantifikuje se pomoću značajnih kvadratnih trendova i polna razlika je evidentna kod mladih (Slika 46c) i kod sredovečnih ispitanika (Slika 46d). Uzimajući sve u obzir, najpozitivnije korelacije nađene su na niskim nametnutim BF kod sredovečnih žena i najnegativnije korelacije su nađene na višim nametnutim BF kod sredovečnih muškaraca (Slika 46d). Značajan trend na dole za $r(\text{cross-SampEn}) = f(\text{BF})$ je nađen kod mladih ispitanika (Tabela 8).



Slika 46. Zavisnost Pearsonovog koeficijenta korelacije između SampEnResp i srednjeg RR od nametnute frekvencije disanja (BF) za mlade i sredovečne žene (a), za mlade i sredovečne muškarce (b), mlade muškarce i žene (c) i sredovečne muškarce i žene (d). Koeficijenti za

mlade ispitanike su predstavljeni krugovima i za sredovečne ispitanike trouglovima, (žene punim simbolima, muškarci otvorenim simbolima).

4.4.2 Nametnuto disanje - efekat starenja

Efekat starenja kod muškaraca je značajan kod svih spektralnih mera i entropije uzorka RR i respiratornog signala (Tabela 7). Kod sredovečnih muškarca sve HRV mere su smanjenje (Slika 44). Interakcija starosti i frekvencije disanja nađena je za SampEnRR ($p=0.001$) i cross-SampEn ($p=0.037$). Uticaj interakcije na entropijske mere je predstavljen na Slici 45, gde sredovečni muškarci imaju niže vrednosti entropija od mladih muškaraca na skoro svim BF.

Kod ispitanica uticaj starosti je značajan samo za spektralne komponente (Tabela 7), gde sredovečne žene imaju smanjene spektralne snage za sve BF i u celom opsegu merenih frekvencija (Slika 44).

Generalno, nametnuto disanje ukazalo je na efekat interakcije između frekvencije disanja, starosti i pola kod SampEnRR ($p=0.014$), tj. sve ove uticaje na regularnost integralne kardio kontrole. Takođe, nametnuto disanje pokazuje da je efekat starenja evidentan kao značajno opadanje SampEnRR i SampEnResp kod muškaraca u poređenju sa znatno manjim i beznačajnim opadanjem entropija kod žena (Slika 45b - 45d). Štaviše, ukazuje na zavisnost Pearsonovih koeficijenata korelacije od frekvencije disanja $r(\text{SampEnResp-RR}) = f(\text{BF})$, koja je kod žena nepromenjena (Slika 46a). Efekat starosti je evidentan kod muškaraca (Slika 46b), gde zavisnosti dobijene kod sredovečnih ispitanika ukazuju na različit režim regulacije na višim nametnutim frekvencijama BF, sa negativnim korelacijama između respiratorne regulacije i kardio-vagalnog tona.

5. Diskusija

5.1 Modeliranje veze između talasnog oblika RSA i respiratornog signala kod sporog nametnutog i spontanog disanja

Ovo je prvi put da je uvedena globalna veza između talasnih oblika RR intervala i respiratornog signala, koristeći linearni diferencijalni model prvog reda, sa pokušajem da povežemo izmerene parametre modela sa osnovnim fiziološkim/nervnim RSA mehanizmima. Glavna novina u ovom radu je da temporalni obrazac vagalnog povlačenja, opisan kao RSA talasni oblik, pokazuje linearnu diferencijalnu zavisnost od talasnog oblika inspiracije, posebno za inspiraciju kod sporog nametnutog disanja. Ovaj model uključuje dva parametra: a_0 (koji se odnosi na doprinos trenutnog nivoa ekspanzije pluća na RSA) i a_1 (koji se odnosi na doprinos brzine ekspanzije pluća), koji opisuju dinamiku ovog procesa na aditivan način (jednačina 33). Činjenica da je predloženi model dao značajno bolju matematičku vezu između $RR(t)$ i respiracije u toku inspiracije nego u toku ekspiracije dovodi do zaključka da postoji mehanizam koji integriše trenutni nivo ekspanzije pluća i njegovu brzinu da bi produkovao talasni oblik inspiracije RSA, bez obzira na prirodu procesa koji leže u osnovi dve aditivne komponente ovog mehanizma.

Iako ograničen samo na inspiracije, naš model pokazuje da se veza respiracija - RSA može znatno pojednostaviti u odnosu na druge uvedene modele kada modeliramo spore nametnute inspiracije, a kvalitet modeliranja se znatno smanjuje sa porastom frekvencije disanja (Slika 42C). U literaturi postoji drugačiji model Ahmeda i sar. [20] koji povezuje respiratorni signal sa varijabilnošću srčane frekvencije integralnim jednačinama i koristeći jezgro identifikaciju Volterra redova. Za ovaj tip modeliranja, iako je dobijeno relativno dobro slaganje između modelovanih i merenih izlaznih vrednosti srčane frekvence, teško je povezati parametre transfer funkcija sa aktuelnim fiziološkim mehanizmima koji leže u osnovi ovog fenomena. Štaviše, izračunavanjem transfer funkcija između respiratornog i signala srčanih otkucaja,

može se dobiti korisna informacija o rezonantnim efektima [20,80,81]. Naime, transfer funkcije možemo formalno izračunati za širok spektar fizioloških i signala drugog tipa, dozvoljavajući rekonstrukciju izlaza koja se bazira na prethodnim uzorcima/semplovima ulaznog, kao i izlaznog signala. Međutim, često nije moguće povezati dva komplikovana fiziološka procesa sa jednostavnim analitičkim izrazima, posebno za modele bez memorije, tj. povezujući samo trenutne vrednosti dve promenljive.

Iz Tabele 1 i Slike 40 evidentno je da kvadratna greška po tački, $errp^2$, meri sposobnost modela da matematički poveže talasne oblike respiracije sa RSA, i zavisi od respiratorne faze i frekvencije respiracije. Ustvari, u toku inspiracije, postoji monotono povećanje $errp^2$ sa frekvencijom respiracije. Ovo nije slučaj sa ekspiracijom.

Individualni kvalitativni i kvantitativni doprinosi kardio-respiratornih mehanizama koji utiču na RSA nije bilo moguće razmatrati detaljnije u ovom radu. Iako je sistem analiziran kao celina, neki zaključci mogu se doneti za dinamiku osnovnih mehanizama, dinamika zajedničkog izlaza – vagalne eferentne aktivnosti i njena povezanost sa različitim tipovima receptora istezanja [82,83,84]. Kardio vagalna eferentna aktivnost je uveliko inhibirana tokom inspiracije [17,85,86] i aktivna u toku ekspiracije. Novina u našem radu je da obrazac vagalnog povlačenja pokazuje zavisnost od talasnog oblika inspiracije, koja se može modelirati pomoću linearnog diferencijalnog modela.

U slučaju sporog nametnutog disanja, kompleksnost regulatorne mašinerije uzete kao celine je pojednostavljena, usled nametanja voljnog respiratornog pogona i povećanja doprinosa plućnih receptora istezanja. Taha i sar. [8] objavili su da plućni receptori istezanja aproksimativno doprinose polovini RSA pri spontanom disanju. Naši rezultati ukazuju čak na njihovu veću ulogu u toku sporog nametnutog disanja. Ova pretpostavka je izvedena iz činjenice da je veća tačnost predloženog RSA modela u toku inspiracije u odnosu na ekspiraciju, kao i kod sporog nametnutog disanja (Slika 38, Tabela 1).

U skladu sa svojim ponašanjem – postepenim povećanjem pražnjenja u toku inspiracije – sporo adaptirajući receptori istezanja ("Slowly Adapting Stretch Receptors", SARs) su jaki kandidati za fiziološki korelat parametra modela a_0 [82,83,84]. Prema rezultatima Eldridg-a [87], ovaj parametar je i deo centralnog integrativno spregnutog sistema. Naime, on je našao

da je pik brzine integrisanog EMG dijafragme u toku zatvaranja vazdušnog puta kod mačaka u anesteziji jako korelisan sa pritiskom vazduha u toku inspiracije. Sa druge strane, pik brzine ovog mišića bio je u korelaciji sa zapreminom pluća i izlazom respiratornog kontrolnog sistema.

Brzo adaptirajući receptori istezanja ("Rapidly Adapting Stretch Receptors", RARs), sa druge strane, ne odgovaraju željenim osobinama hipotetičkih korelata za parametar a_1 , pošto su oni aktivni i u toku druge polovine perioda inspiracije u eksperimentima sa održavanjem širenja pluća [86], dok bi idealni kandidati za a_1 trebalo da postepeno povećavaju svoje pražnjenje u prvoj polovini i smanjuju pražnjenje u toku druge polovine inspiracije. Štaviše, RARovi imaju nepravilna impulsna pražnjenja usled tanjih mijelinskih vlakana i nemijelinskih završetaka; oni su i delom hemosenzitivni i aktiviraju se pomoću inflamatornih i imunoloških posrednika [84]. RAR-ovi se takođe pobuđuju supstancama koje pobuđuju druge nociceptivne (kao C-vlakno i $A\delta$) receptore. Ovo uključuje capsaicin, histamin, prostaglandin, bradykinin i 5-hidroxytryptamine (serotonin), od kojih svi imaju mogućnost da pobude kašalj kod ljudi i drugih vrsta [88, 89]. Oba receptora, RARovi i C-vlakna, se zato karakterišu kao funkcionalni u refleksu kašlja [90]. Kao takvi, oni se pojavljuju kao malo verovatni isključivi učesnici u procesu kodovanja brzine širenja pluća. Ipak, moguće je da svi ili podskup postojećih plućnih receptora prenose svoj izlaz u kardio respiratorno regulatorno kolo u pontomedularnoj oblasti gde se vrše neki dodatni procesi na njihovim izlazima pomoću integrisanja informacija o stepenu širenja pluća sa jedne strane, i stepenu brzine porasta širenja pluća, sa druge strane. Koncept dodatnog post-procesiranja mora se posebno razmatrati zato što među poznatim receptorima istezanja nema eksplicitnih podataka o kodovanju brzine širenja pluća. Štaviše, pošto je integracija informacija o širenju pluća, kao i o brzini širenja pluća, prisutna samo u toku inspiracije a ne i u toku ekspiracije, što je sugerisano našim rezultatima, može se pretpostaviti da se promena u pontomedularnoj kontroli događa kada se prelazi iz inspiracije u ekspiraciju i obrnuto. U toku inspiracije, povlačenje vagalnog izlaza spregnuto je sa integralnim rastezanjem pluća - brzina statusa širenja je u dubljem, većem stepenu nego u toku ekspiracije, gde je kompleksnost različitih uticaja na vagalnu aktivnosti u opadanju. Ovi podaci o dinamičkim promenama u respiratorno-kardiovagalnoj sprezi u toku respiratornog ciklusa mogu biti od posebnog interesa za objašnjenje patofizioloških fenomena gde je ova

sprega od kritične važnosti, kao što su vazovagalna sinkopa (VVS) [91,92], hipertenzija [93] i hronične srčane slabosti (HSS) [94].

Respiratorno-kardiovagalna sprega je zavisna od frekvencije respiracije, a najbolji rezultati dobijeni su u toku sporog nametnutog disanja. Sporo disanje je takođe fenomen koji neposredno prethodi vazovagalnoj sinkopi [91,92]. Sagledavajući ove podatke razumljivo je izvesti hipotezu da postoji mogućnost da je sprega plućnih receptora istezanja i RSA, iz nekog razloga inhibirana u toku inspiracije kod VVS pacijenata, predhodeći epizodi sinkope. Neposredno potom, aktivira se hiperpneja kao zaštitni mehanizam, a sa ciljem da indukuje kompenzatornu tahikardiju kao odgovor na smanjenje srčanog preopterećenja. Kada ovaj mehanizam prestane, usled disfunkcije sprege respiratornog signala i RSA, potpuna kardiovagalna aktivnost izaziva značajnu bradikardiju, oznaku približavanja VVS. Ova interpretacija je takođe u skladu sa podacima Ocon-a i sar. [92] koja govori o oslabljenom kardiovagalnom barorefleksu u toku VVS, imajući u vidu da pri bazalnim uslovima isti eferentni izlaz posreduje u oba, i RSA i vagalnom barorefleksu. Zbog toga, pojava razdvajanja sprege respiratornog signala i RSA najverovatnije je na nivou vagalnog premotornog ulaza u pontomedularnu oblast, sa nucleus tractus solitarii kao jednom komponentom regulatorne mreže [95]. Hipotezu o ulozi plućnih receptora istezanja kod VVS trebalo bi eksperimentalno potvrditi kod pacijenata sa VVS i ovo je u planu za naša dalja istraživanja. Štaviše, naš model može potencijalno otkriti individue sklone VVS, pošto se očekuje da je kod njih spregnutost respiratornog signala i RSA manje povezana u linearnim diferencijalnim relacijama predloženim u ovom modelu.

Hipertenzija i HSS takođe su patološki sindromi u kojima je važna kardio-respiratorna sprega [93,94]. Novak V. i sar. [93] predstavili su narušenu kardio-respiratornu spregu kod pacijenata sa hipertenzijom u poređenju sa normotenzivnima. Ova sprega pokazuje obrnutu tendenciju kod hipertenzivnosti u odnosu na kontrolnu grupu, smanjenjem kardiorespiratorne sprege sa smanjenjem nametnute respiratorne frekvencije. Očigledno je iz ovih podataka da se kardiopulmonarna sprega kvantitativno i kvalitativno menja kod pacijenata sa hipertenzijom. Na osnovu naših podataka, kod zdravih ispitanika sporo nametnuto disanje je situacija gde uticaj plućnih receptora istezanja na RR interval ima svoju maksimalnu vrednost. Stoga,

razumna je hipoteza da će ovaj model dati novi uvid u uloge pogona plućnih receptora istezanja na kardiovagalnu aktivnost kod hipertenzivnih pacijenata.

Mogući budući rad na ovom modelu može se ostvariti u dva pravca – ka konstruisanju nelinearne veze, ili povećanjem reda linearnog diferencijalnog modela. Međutim, sa ovim pristupom, gde su respiratorne faze modelirane sekvencijalno i odvojeno, poslednja opcija ima nekoliko ograničenja, pošto povećanje reda zahteva veći broj merenih tačaka za svaku respiratornu fazu. Čak i sa predstavljenim modelom prvog reda, značajan broj inspiracija mora biti izostavljen iz analize, pošto traju tri ili manje RR intervala. Ovo je posebno slučaj u toku spontanog disanja.

Rezultate ovog izučavanja trebalo bi interpretirati uz neka potencijalna ograničenja: oni se odnose na uticaj individualnih mehanizama koji takođe utiču na RSA (mehanički doprinosi, hemoreceptori, baroreceptori, atrijalno istezanje). Međutim, mehanički doprinosi RSA – respiratorna fazna sprega (u toku napornog vežbanja [96,97]) su malo verovatni, usled činjenice da su preovlađujući mehanizmi RSA u toku mirnog ležanja nervno posredovani [8].

5.2. Fina temporalna struktura kardio-respiratorne sinhronizacije

Finu strukturu kardio-respiratorne sinhronizacije prvi put su uveli Ahn i sar. 2014. godine [40].

Kardio-respiratorna sinhronizacija je izražena u iščezavajućim HR fluktuacijama, kada je smanjen nivo RSA, ukazujući na smanjenu parasimpatičku stimulaciju srca. Moguće je da je niska HR varijabilnost povezana sa sinhronizacijom usled manjeg šuma, pre nego u fiziološkim uslovima koji se ispoljavaju [98].

Neuralne mreže mozga učestvuju tako da mehanizmi sinhronizovanih stanja unapređuju kratku desinhronizacionu dinamiku. Ovo je u skladu sa novijim izučavanjima i pretpostavlja funkcionalno značenje sinhronizacije usled kritične dinamike korteksa mozga [99].

Posebno barorefleks posredovani mehanizmi doprinose faznoj koordinaciji između ritmova [40].

Sinhronizacija može biti posledica sprege dva nelinearna sistema. Ova sinhronizacija je samo sekundarni mehanizam koji nema fiziološke prednosti. Druga mogućnost je da sinhronizacija ima energetska korist, pošto smanjenje intratorakalnog pritiska, koje se javlja u toku inspiracije povećava kardio izlaz. Zato, sinhronizovani srčana varijabilnost i respiracija mogu povećati kardio izlaz dok čuvaju energiju. Ovaj mehanizam može biti usađen prirodnom selekcijom u toku evolucije. Zato kardio-respiratorna sinhronizacija može biti važna u ekstremnim fiziološkim uslovima, gde je takva energetska korist krucijalna [98].

Red primena sinhronizacije se objavljuje u poslednje vreme u oblasti neuronauke. Neuralna sinhronizacija je kritična za različite kognitivne i motorne fenomene. Višak neuralne sinhronizacije je povezan sa mnogim poremećajima mozga kao Parkinsonova bolest i šizofrenija [99]. Takođe i za koronarne arterijske bolesti [42], VVS [91].

5.3 Efekti starenja i pola na spektralne komponente RR intervala kod nametnutog i spontanog disanja

Kod spontanog disanja, spektralna snaga RR signala iz oblasti vrlo niskih frekvencija (VLF) veća je kod mladih muškaraca nego kod ostale tri kategorije ispitanika (mladih žena, i muškaraca i žena srednjih godina), Tabela 6. Pošto je varijabilnost RR intervala u ovom opsegu frekvencija zavisna od neuroendokrine regulacije [51,100], vagalne [49,101] i barorefleksne kontrole [102], ovaj rezultat ukazuje na veće prisustvo navedenih regulatornih mehanizama kod mladih muškaraca u odnosu na sredovečne muškarce i mlade žene. Analogan fenomen, smanjenje spektralne snage kod sredovečnih muškaraca u poređenju sa mladim muškarcima, detektovan je i u oblasti visokih frekvencija (HF). Zato, možemo zaključiti da je smanjenje vagalne kontrole sa starenjem u pozadini redukovanih spektralnih komponenti. Štaviše, VLF snaga se smanjuje sa godinama kod muškaraca, ali ne

kod žena, što može biti prouzrokovano različitim relativnim doprinosom brojnih fizioloških mehanizama u spektralnoj oblasti vrlo niskih frekvencija [49,50,51,102]. Veća VLF snaga kod mladih muškaraca u odnosu na žene posmatrana je u nekoliko 24-časovnih izučavanja varijabilnosti srčane frekvence (HRV) [78,103,104]. U skladu sa prethodnim rezultatima izučavanja kratkotrajnih snimaka HRV [105,106,107] naši rezultati pokazuju da se varijabilnost RR intervala smanjuje sa starošću.

Kada se posmatra efekat starosti, u celom opsegu nametnutih frekvenci disanja, spektralne komponente iz tri RR frekventne oblasti (VLF, LF i HF) pokazuju tri različita profila (Slike 44b – 44d). Za oba pola našli smo smanjenje VLF snage; međutim, muškarci imaju veće (ali statistički ne značajno) smanjenje (Slika 44b). Za LF, nema razlike među polovima (za obe starosne grupe) dok je HF više redukovana kod muškaraca nego kod žena. Ovoga puta, međutim, polna razlika se pojavljuje sa starošću a ne nestaje. Razmatrajući činjenicu da vagus doprinosi VLF i određuje HF, možemo zaključiti da je funkcija vagusa specifična za različite polove i da opada sa starošću i to u većem stepenu kod muškaraca nego kod žena. Ovo je u skladu sa nalazima Du i sar. [108] koji su objavili da kardio holinergična kontrola zavisi od pola.

5.4 Efekti starenja i pola na nelinearne osobine RSA i respiratornog signala kod nametnutog i spontanog disanja

Naši nalazi, dobijeni kod spontanog disanja, da sredovečne žene imaju kompleksniju dinamiku srčane frekvencije i veću HF (ali ne značajno) nego sredovečni muškarci, u skladu su sa rezultatima Ryan i saradnika [105]. Smanjene vrednosti frekvencije spontanog disanja i entropije RR intervala (SampEnRR) kod sredovečnih muškaraca, u poređenju sa sredovečnim ženama, ukazuju na promenjenu kardio-respiratornu interakciju kod ovih kategorija ispitanika.

U literaturi, entropija uzorka SampEn nizova RR intervala, opšte je poznata kao procena kompleksnosti signala i smatra se da predstavlja integralnu meru svih regulatornih

mehanizama kardiovaskularnog sistema [61,66,67]. Naši podaci na Slici 45c pokazuju da nema razlike između polova na niskim frekvencijama nametnutog disanja (0.1 i 0.15 Hz), za obe starosne grupe, mlade i ispitanike srednjih godina. Ovaj rezultat se menja sa porastom frekvencije nametnutog disanja kod mladih i još značajnije kod sredovečnih ispitanika. Po analogiji sa kvantifikovanjem integralne srčane kontrole, izračunali smo entropiju uzorka respiratornog signala da bismo odredili promene u kompleksnosti respiratorne kontrole sa nametnutim BF. Kod muškaraca smo našli smanjenje kompleksnosti respiratorne kontrole sa starošću u celoj oblasti nametnutih frekvencija disanja (Slika 45b). Uloga polnih hormona u nervnoj kontroli disanja, naročito preko njihovih interakcija sa seksualnim dimorfnim serotogeničnim neuromodularnim sistemom, je dokumentovana [109]. Međutim, uticaji seksualnih hormona na centralnu nervnu kontrolu disanja još nisu dovoljno jasni.

Obično, ispitivanjem osobina jedne fiziološke promenljive dobijamo informaciju o obe, centralnoj i lokalnoj autonomnoj modulaciji, dok merama kojima se kvantifikuje sprega između dva povezana fiziološka sistema možemo da dobijemo informaciju o centralnoj nervnoj autonomnoj funkciji [110].

Uzajamna entropija (cross-SampEn) srčanog i respiratornog ritma razlikuje se između polova u obe grupe kategorija ispitanika, međutim kod ispitanika srednjih godina postoji i efekat interakcije pola i nametnute frekvence disanja (Tabela 7, Slika 45d).

Pretpostavljamo da veće vrednosti cross-SampEn kod žena, u poređenju sa muškarcima, ukazuju na slabiji ili drugačiji način kardio-respiratorne sprege na nivou centralnog nervnog sistema. Taj tip interakcije kod žena verovatno dozvoljava centralnoj autonomnoj kontroli da odgovori i da se adaptira na nametnuto disanje i proces starenja tako da skoro nema promena na nivou kontrole srca (Slika 45c). Sa druge strane, manje vrednosti cross-SampEn kod mladih muškaraca na višim BF, i manje i skoro konstantne vrednosti cross-SampEn u celoj oblasti nametnutih BF kod sredovečnih muškaraca, ukazuju na rigidnu kardio-respiratornu spregu koja ima za posledicu da starenje indukuje nerazdvojive promene u regulatornim mehanizmima kardio i respiratornog sistema.

Pearsonovim koeficijentima korelacije predstavili smo linearnu vezu između srednjih RR intervala i specifičnih tipova entropije (RR, Resp i cross-). Svaka vrednost u Tabeli 8 ili svaka

tačka na Slici 46, može se razumeti na sledeći način: ako je r pozitivno, to znači da one osobe koje imaju duže RR intervale takođe pokazuju veću kompleksnost (entropiju) ovih posebnih signala (SampEnRR, SampEnResp ili njihovih cross-SampEn). Ako BF raste, ova korelacija u populaciji opada ili čak iščezava (naročito za vezu SampEnResp i RR kod muških ispitanika, gde dalje povećanje BF čak izaziva preokrenutu vezu sa negativnim r vrednostima). Na ovaj način, pokušali smo da kvantifikujemo zavisnost parcijalnih i integralnih kardio-respiratornih regulatornih mehanizama od vagalnog tona, izraženog kao srednji RR interval [111,112]. Statistički značajniji Pearsonovi koeficijenti između SampEnRR i srednjih RR u celoj oblasti nametnutih BF kod mladih muškaraca demonstriraju jaču vezu između kompleksnosti integralne srčane kontrole i vagalnog tonusa, nego kod mladih žena. Ovi podaci ukazuju da kompleksnost kontrole srca kod žena je pored vagalnog tona određena i nekim drugim mehanizmima. Sa druge strane, veći Pearsonovi koeficijenti između SampEnResp i srednjih RR u oblasti nižih nametnutih BF nađeni su kod mladih žena, pre nego kod muškaraca. Naš rezultat da su kod muškaraca r vrednosti između RR i SampEnResp manje nego r vrednosti između RR i SampEnRR u skladu su sa podacima Shogai i sar. [113] koji ukazuju da je kardio-respiratorna veza jača kod žena. Više od toga, naši podaci naglašavaju da je ova veza sa porastom BF osetljivija kod muškaraca. Oni potvrđuju, još jednom, da kardio-pulmonarna sprega, izražena u ovom slučaju kao r , zavisi od starosti i pola. U okolnostima kada r postaje negativno, prihvatljivo je da drugi mehanizam, utičući na oba sistema paralelno, deluje na obe regulacije - i regulaciju RR intervala i respiratornu regulaciju.

Naizgled kontradiktorni rezultati o polno zavisnoj jačini sprege između srčanog i respiratornog sistema, dobijeni iz cross-SampEn i r (SampEnResp i RR), očigledno imaju pozadinu na različitom nivou kardio-respiratorne interakcije. Muškarci imaju jaču centralnu kontrolu kardio-respiratorne sprege i drugačiju vrstu linearne veze između kompleksnosti neuralne respiratorne kontrole i lokalnog kardio vagalnog tonusa, nego žene. Eksperiment sa nametnutim disanjem otkrio je postojanje linearne veze između neuralne respiratorne kontrole i vagalnog tonusa na srcu kod žena za niže BF, dok kod muškaraca ona zavisi od godina i pojavljuje se kao negativna linearna zavisnost na višim BF kod sredovečne grupe.

Da bi u potpunosti bio ispitan efekat starenja na kardio-respiratornu spregu, ovo ispitivanje trebalo bi dopuniti još jednom grupom starijih zdravih ispitanika. S druge strane, da bi se

dobila preciznija fiziološka interpretacija rezultata, u daljim izučavanjima trebalo bi pratiti i nekoliko parametara kao što su zapremina pluća, krvni pritisak i respiratorni odnos razmene gasova, kao i fizička spremnost ispitanika.

6. Zaključak

6.1 Modeliranje veze između talasnog oblika RSA i respiratornog signala kod ispitanika u toku sporog nametnutog i spontanog disanja

1. Naš rezultat pokazuje da kod zdravih odraslih ljudi, talasni oblici respiratornog signala i RR intervala u toku inspiracije, ali ne u toku ekspiracije, mogu biti modelovani koristeći linearnu diferencijalnu jednačinu prvog reda sa dva parametra (a_0 i a_1). Jednačinom konstatujemo da se u toku inspiracije RSA u ma kojem momentu sastoji od integrisane informacije o trenutnom stepenu širenja pluća i njegove brzine. Ovo je značajno jednostavniji model u odnosu na ranije modele, koji dozvoljava traženje konkretnih fizioloških korelata parametara modela.
2. Tačnost modela raste kada frekvencija nametnutog disanja opada, bar za tri frekvencije disanja analiziran u ovom radu.
3. Sporo adaptirajući receptori istezanja (SARs) su jaki kandidati za fiziološke korelate parametra modela a_0 , dok u slučaju parametra a_1 situacija nije tako jasna i verovatno SARs u koordinaciji sa drugim postojećim receptorima istezanja obezbeđuje informaciju o brzini širenja pluća.
4. Ovaj model direktno povezuje plućne receptore istezanja sa varijabilnošću srca, i ima potencijal da postane obećavajuća alatka za objašnjavanje uloge plućnih receptora istezanja u oblasti neurokardiovaskularnih bolesti.

6.2 Fina temporalna struktura kardio-respiratorne sinhronizacije

Kratka desinhronizaciona dinamika je efikasan mehanizam pomoću kojeg se kardiorespiratorni sistem adaptira na unutrašnje i spoljašnje perturbacije. Pokazali smo da je PSSI manji kod spontanog disanja nego kod disanja sa nametnutim frekvencijama. Nametnuto disanje ukazuje na to da PSSI zavisi od pola ispitanika, statistički značajno na frekvenciji 0.3 Hz. Muškarci imaju jaču faznu sinhronizaciju srčanog i respiratornog ritma, koju ostvaruju bržim prelascima između sinhronizovanih i desinhronizovanih stanja, manju verovatnoću desinhronizacionih događaja, i manji broj stanja sa desinhronizacijom.

6.3 Efekti starenja i pola na nelinearne osobine RSA i respiratornog signala kod nametnutog i spontanog disanja

Odgovor kardio i respiratornog sistema na nametnuto disanje, kvantifikovan nelinearnim osobinama RR i respiratornog signala, pokazao je da razlika između polova kod mladih i ispitanika srednjih godina imaju različitu fiziološku pozadinu i da je efekat starenja izraženiji kod muškaraca, sa značajnim promenama u nerazdvojivim kardio-respiratornim regulatornim mehanizmima.

Kratak opis korišćenih programa u MATLABu 6.5

Model (autor svih programa je Aleksandar Kalauzi):

1. flp.m - program za filtriranje podataka - low pass
2. lextract1.m - program za ekstrakciju lokalnih ekstremuma iz jedne kolone u prvu kolonu datoteke lokanih ekstrema pamti se redni broj sempla u drugu kolonu datoteke lokalnih ekstrema pamti se vrednost lokalnog ekstrema
3. sigintervals.m - program za određivanje duzine krive ntervala izmedju susednih maximuma signala uz variranje kritičnih vrednosti lokalnih maximuma određivanje kritične vrednosti lokalnog maximuma kao minimuma krive intervala crtanje signala u vremenskom domenu sa lokalnim maximumima kao krsticima racunanje i crtanje PDE intervala, kao i apsolutnih i relativnih intervala u realnom vremenu
4. respresamp.m - program za resemplovanje respiratornog signala po semplovima RR intervala

Fina temporalna struktura fazne kardio-respiratorne sinhronizacije (autor svih programa je Aleksandar Kalauzi):

1. synchrodet.m - program za detekciju sinhronizacije tj. parove dva bliska lokalna maximuma
2. sznchrodetcv.m - program za detekciju sinhronizacije tj. parove dva bliska lokalna maximuma verzija sa variranjem kritične udaljenosti

Entropije (programi su preuzeti sa mrežne stranice www.physionet i korigovani za naše podatke od strane Aleksandra Kalauzija):

1. upsampc.m - program za upsemplovanje respiratornog signala i korigovanih RR intervala
iz .dat formata
2. crossenup.m - program za racunanje cross-entropije
3. sampen.m – program za racunanje SampEn

Literatura

- [1] Vander A., Sherman J., Luciano D. Human physiology. WCB/McGraw-Hill,1998.
- [2] Bojić T., Radak Dj., Putniković B., Alavantić D., Isenović ER. Methodology of monitoring cardiovascular regulation. *Vojnosanitetski Pregled* 2012;616:1-7.
- [3] Đurić D., Kojić Z., Lončar-Stevanović H., Maširević-Dražković G., Rašić-Marković A., Stanojlović O. Fiziologija za studente medicine, odabrana poglavlja I. Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, 2012.
- [4] Frazini C. Cardiovascular Physiology: The Peripheral Circulation. in: M.H. Kryger, T. Roth and W. Dement (Eds.). Principles and Practice of Sleep Medicine. W. B. Saunders Comany 2000; 193-203.
- [5] Gilbey MP., Jordan D., Richter DW. i sar. Synaptic mechanisms involved in the inspiratory modulation of vagal cardio-inhibitory neurones in the cat. *J. Physiol.* 1984: 356: 65-78.
- [6] Barbieri, R., Triedman, J.K., Saul, J.P. Heart rate control and mechanical cardiopulmonary coupling to assess central volume: a systems analysis. *Am. J.Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2002; 283, R1210–R1220.
- [7] Hirsch, J.A., Bishop, B. Respiratory sinus arrhythmia in humans: how breathing pattern modulates heart rate. *Am. J. Physiol.* 1981; 241, H620–H629.
- [8] Taha BH., Simon PM., Dempsey JA. i sar. Respiratory sinus arrhythmia in humans: an obligatory role for vagal feedback from the lungs. *J. Appl. Physiol.* 1995; 78(2): 638-645.
- [9] Bojić T. Mechanisms of cardiovascular control and effects of acoustic stimulation on cardiovascular system during the wake-sleep cycle. Dissertation, Alma Mater Università di Bologna, Bologna, 2003.

- [10] Eckberg DL., Kifle YT. and. Roberts VL. Phase relationship between normal human respiration and baroreflex responsiveness. *J. Physiol.* 1980;304: 489-502.
- [11] Zoccoli G., Andreoli E., Bojic T., i sar. Central and baroreflex control of heart rate during the wake-sleep in rat sleep. 2001;24(7) 753-758.
- [12] Davis A.L., McCloskey D.I., Potter E.K. Respiratory modulation of baroreceptor and chemoreceptor reflexes affecting heart rate and cardiac vagal efferent nerve activity. *J. Physiol.* 1977;259(2):523-530.
- [13] Lopes O.U., Palmer J.F. Proposed respiratory 'gating' mechanism for cardiac slowing. *Nature* . 1976;264, 454–456.
- [14] Eckberg DL. The human respiratory gate. *J.Physiol.* 2003;548: 339-352.
- [15] Jones, J.J. The Bainbridge reflex. *J. Physiol.* .1962;160(2), 298–305.
- [16] Hakumäki, M.O.K. Seventy years of the Bainbridge reflex. *Acta Physiol. Scand.*130 (2), 177–185. Hales, S., 1733. *Statistical Esseys Including Haemastatics.* Wilson and Nichol, London. 1987.
- [17] Eckberg, D.L. Human sinus arrhythmia as an index of vagal cardiac outflow. *J.Appl. Physiol.* 1983;54, 961–966.
- [18] Sin, P.Y., Galletly, D.C., Tzeng, Y.C. Influence of breathing frequency on the pat-tern of respiratory sinus arrhythmia and blood pressure: old questions revisited. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2010; 298, H1588–H1599.
- [19] Claynes M. Respiratory sinus arrhythmia: laws derived from computer simulation. *J. Appl. Physiol.* 1960; 15: 863-874.
- [20] Ahmed AK., Fakhouri SY., Harness JB. i sar. Modelling of the control of heart rate by breathing using a kernel method. *J. Theor. Biol.* 1986;119(1): 67-79.
- [21] Negoescu, R.M., Csiki, I.E.. Model of respiratory sinus arrhythmia in man. *Med.Biol. Eng. Comput.* 1989;27 (3), 260–268.

- [22] Pikovsky A., Rosenblum M., and Kurths J. Synchronization. A universal concept in nonlinear sciences, Cambridge Nonlinear Science Series 12, 2001.
- [23] Rosenblum M., Pikovsky A., Kurths J., Schäfer C., and Tass PA. Phase synchronization: from theory to data analysis. Elsevier Science, Vol. 4, Ch. 9 2001; 279-321.
- [24] Schäfer C., Rosenblum MG., Abel H., and Kurths J. Synchronization in the human cardiorespiratory system. Physical Review E 1999;60:857-869.
- [25] Van der Pol B. and Van der Mark J., Philos. Mag. 6 1928;763.
- [26] Glass L. and Mackey MC. From clocks to chaos: the rhythms of life. Princeton University Press, Princeton, NJ 1998.
- [27] Aschoff J., Daan S., and Groos G. Vertebrate circadian systems. Structure and Physiology, Springer, Berlin 1982.
- [28] Petrillo GA. and Glass L. A theory for phase locking of respiration in cats to a mechanical ventilator. Am. J. Physiol. 1984;246, 311.
- [29] Branble D. and Carrier D., Science 1983;219, 251.
- [30] Collins J. and Stewart I., J. Nonlinear Sci.3 1993;349.
- [31] Sturis J. i sar., Chaos 5 1995;193.
- [32] Neiman A. i sar., Phys. Rev. Lett. 82 1999; 660.
- [33] Anishchenko VS. i sar. Antiphase synchronization in symmetrically coupled self-oscillators; neobjavljeno
- [34] Lotrič MB., Stefanovska A. Synchronization and modulation in the human cardiorespiratory system. Physica A 2000; 283: 451-461.

- [35] Prokhorov MD., Ponomarenko VI., Gridnev VI, Bodorov MB. and Bespyatov AB. Synchronization between main rhythmic processes in the human cardiovascular system. *Phy. Rew. E* 2003;68,041913.
- [36] Shr-Da W. and Pei-Chen L. Cardiorespiratory phase synchronization during normal rest and inward-attention meditation. Elsevier Ireland 2008;325-328.
- [37] Bloomfield DM., Magnano A., Bigger JT., Rivadeneira JH., Parides M. and Steinman RC. Comparison of spontaneous vs. metronome-guided breathing on assessment of vagal modulation using RR variability. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol* 2012; 280:H1145-H1150.
- [38] Schäfer C, Rosenblum MG, Kurths J, and Abel HH. Heartbeat synchronized with ventilation. *Nature* 1998, 392: 239–240.
- [39] Lotrič MB and Stefanovska A. Synchronization and modulation in the human cardiorespiratory system. *Physica A* 2000, 283: 451-461.
- [40] Ahn S., Solfest J. and Rubchinsky LL. Fine temporal structure of cardiorespiratory synchronization. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2014; 306(5):H755-63.
- [41] Hon EH. and Lee ST. Electronic evaluations of the fetal heart rate patterns preceding fetal death: further observations. *Am. J. Obstet Gynecol* 1965;87: 814-826.
- [42] Penaz J., Rouknez J., Van der Waal H. J. Spectral analysis of some spontaneous rhythms in the circulation. *Biokybernetik Bd. I.*, In Drischel H., Tiedt N. (eds), Leipzig, Germany: Karl Max University, 1968;233.
- [43] Sayers B. Mc A. Analysis of heart rate variability. *Ergonomics* 1973;16: 85-97.
- [44] Akselrod MW., Gordon DS., Ubel FA., Shannon DC., Berger AC., Cohen RJ. Power spectrum analysis of heart rate fluctuations: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science* 1981;213: 213-220.

- [45] Coenen AJRM., Kitney RI., Rompelman O. Thermally elicited entertainment of hart rate variability. *J. Physiol* 1977;270:5P-6P.
- [46] Langer SF., Lambertz M., Langhorst P., Schmidt R. Interbeat interval variability in isolated working rat hearts at various dynamic conditions and temperatures. *Res. Exp. J. (Berl)* 1999;199:1-99.
- [47] Cui J., Wilson TE., Crandall CG. Baroreflex modulation of simpatetic nerve activity to muscle in heat-stressed humans. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2002; 282: R252-R258.
- [48] Vornanen M., Ryokkynen A., Nurmi A. Temperature-dependent expression of sarcolemmal K⁺ currents in rainbow trout atrial and venticular myocytes. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol* 2002; 282: R1191-R1199.
- [49] Young JB., Weiss J., Boufath N. Effects of rearing temperature on sympathoadrenal activity in young adult rats. *Am. J. Physiol.* 2002; 283:R1198-R1209.
- [50] Akselrod S., Gordon DS., Ubel FA., Shannon DC., Berger AC., Cohen RJ. Power spectrum analysis of heart rate fluctuations: a quantitative probe of beat-to beat-cardiovascular control. *Science* 1981; 213:213-220.
- [51] Taylor JA., Carr DL., Myers CW., Eckberg DL. Mechanisms underlying very-low frequency RR-interval oscillations in humans. *Circulation* 1998; 98:547-555.
- [52] Takabatake N., Nakamura H., Minamihaba O., Inage M., Inoue S., Kagaya S., Yamaki M., Tomoike H. A novel pthophysiologic phenomenon in cachexic pations with obstructive pulmonary disease: relationship between the circadian rhythm of circulating leptin and the very low-frequency component of heart rate variability. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 2001;63:1314-1319.
- [53] Saul JP., Rea RF., Eckberg DL., Berger RD., Cohen RJ. Heart rate and muscle sympathetic nerve variability during reflex changes of autonomic activity. *Am. J. Physiol.* 1990; 258:H713-H721.

- [54] Pagani M., Montano N., Porta A., Malliani A., Abboud FM., Birkett C., Somers VK. Relationship between spectral components of cardiovascular variabilities and direct measures of muscle sympathetic nerve activity in humans. *Circulation* 1997;95:1441-1448.
- [55] Montano N., Gneccchi 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. *Circulation* 1994; 90:1826-1831.
- [56] Kingwell BA., Thompson JM., Kaye DM., McPherson GA., Jennings GL., Esler MD. Heart rate spectral analysis, cardiac norepinephrine spillover, and muscle sympathetic nerve activity during human sympathetic nervous activation and failure. *Circulation* 1994;90:234-240.
- [57] Ahmed MW., Kadish AH., Parker MA., Goldberger JJ. Effect of physiologic and pharmacologic adrenergic stimulation on heart rate variability. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1994;24:1082-1090.
- [58] Sloan RP., Shapiro PA., Bagiella E., Bigger JT., Lo ES., Gorman JM. Relationships between circulating catecholamines and low frequency heart period variability as indexes of cardiac sympathetic activity during mental stress. *Psychosom Med.* 1996;58:25-31.
- [59] Cooke WH., Hoag JB., Crossman AA., Kuusela TA., Tahavanainen KU., Eckberg DL. Human responses to upright tilt: a window on central autonomic integration. *J. Physiol.* 1999; 517: 617-628.
- [60] Beckers F., Verheyden B., Aubert AE. Aging and non-linear heart rate control in healthy population. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2006; 290: H2560-H2570.
- [61] Martinmaki K., Rusko H., Kooistra L., Kettunen J., Saalasti S. Intraindividual validation of heart rate variability indexes to measure vagal effects on hearts. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2006;290: H640-H647.
- [62] Platiša MM., Gal V. Dependence of heart rate variability on heart period in disease and aging. *Physiol. Meas.* 2006;27:989-999.

[63] Task Force of European Society of Cardiology and North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation* 1996;93:1043-1065.

[64] Pincus S.M., Goldberger A.L. Physiological time-series analysis: what does regularity quantify?. *Am. J. Physiol.* 1994;266:H1643-56.

[65] 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.

[66] Butler GC, Yamamoto Y, Xing HC, Northey DR, Hughson RL. Heart rate variability and fractal dimension during orthostatic challenges. *J Appl Physiol*1993;75:2602–12.

[67] Pincus SM. Approximate entropy as a measure of system complexity. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;88:2297–301.

[68] Lake DE, Richman JS, Griffin MP, Moorman JR. Sample entropy analysis of neonatal heart rate variability. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*2002;283:R789–97.

[69] Richman JS, Moorman JR. Physiological time-series analysis using approximate entropy and sample entropy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*2000;278:H2039–49.

[70] Widmaier E.P. (Boston University), Raff H. (Medical College of Wisconsin), The mechanisms of body function. Vander, Sherman, Luciano's Human Physiology-Madison.

[71] Osnove biomedicinskog inženjerstva, Handout5 2012/2013.

<https://sr.scribd.com/doc/214683310/OBI5>.

[72] Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu. Katedra za medicinsku fiziologiju.

Seminar: EKG: registrovanje i analiza

www.mfub.bg.ac.rs/.../seminari/SEMINAR11EKGregistrovanjeianaliza.pdf

- [73] Todorovic D., Kalauzi A., Polic Z., Jovic M., Mutavdzic D. A method for detecting effect of magnetic field on activity changes of neuronal populations of *Morimus funereus* (Coleoptera Cerambycidae). *Bioelectromagnetics* 2007;28(3):238-241.
- [74] Bojic T., Saponjic J., Radulovacki M., Carley D.W., Kalauzi A. Monotone Signal Segments Analysis as a novel method of breath detection and breath-to-breath interval analysis in rat. *Respir. Physiol. Neurobiol.* 2008;161(3): 273-280.
- [75] Prokforov M., Ponomarenko V., Gridnev V. Detecting synchronization between the signals from multivariate and univariate biological data. Power Point presentation, Internet, 2003.
- [76] Pikovsky A., Rosenblum M., and Kurths J. Synchronization. A universal concept in nonlinear sciences, Cambridge Nonlinear Science Series 12, 2001.
- [77] Gabor D. J. IEE London 1946; V.93, P.429–457.
- [78] Platiša MM., and Gal V. Reflection of heart rate regulation on linear and nonlinear heart rate variability measures. *Physiol. Meas.* 2006;27:145-154.
- [79] Wenbin S., Pengjian S. Cross-sample entropy as a measure of synchronism and cross-correlation of stock markets. Springer Science+Business Media Dordrecht 2012;71:539-554.
- [80] Vaschillo E., Lehrer P., Konstantinov M. Heart rate variability biofeedback as a method for assessing baroreflex function: a preliminary study of resonance in the cardiovascular system. *Appl. Psychophysiol. Biofeedback* 2002;27(1):1-27.
- [81] Vaschillo E., Vaschillo B., Lehrer P. Heartbeat Synchronizes With Respiratory Rhythm Only Under Specific Circumstances. *Chest* 2004;4:1385-1387.
- [82] Widdicombe J. Functional morphology and physiology of pulmonary rapidly adapting receptors (RARs). *Anat. Rec. A Discov. Mol. Cell Evol. Biol.* 2003;270(1):2-10, doi:10.1002/ar.a.10003.

- [83] Schelegle ES. Functional morphology and physiology of slowly adapting pulmonary stretch receptors. *Anat. Rec. A Discov. Mol. Cell Evol. Biol.* 2003;270(1):11-16, doi:10.1002/ar.a.10004.
- [84] Widdicombe J. Airway receptors. *Resp. Physiol.* 2001;125(1):3-15.
- [85] Saul JP., Berger RD., Albercht P., Stein SP., Chen MH., Cohen RJ. Transfer function analysis of the circulation: unique insights into cardiovascular regulation. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol* 1991;261: H1231-H1245.
- [86] Hedman AE., Hartikainen JE., Tahvanainen KU., Hakumaki MO. The high frequency component of heart variability reflects cardiac parasympathetic modulation rather than parasympathetic "tone". *Acta Physiol. Scand.* 1995;155(3):267-273, doi:10.1111/j.1748-1716.1995.tb09973.x.
- [87] Eldridge FL. Relationship between respiratory nerve and muscle activity and muscle force output. *J.App.Physiol.* 1975;39(4):567-574.
- [88] Hargreaves M., Ravi K., Kappagoda CT. Effect of bradykinin on respiratory rate in anesthetized rabbits; role of rapidly adapting receptors. *J. Physiol.* 1993;468(1):501-513.
- [89] Udem BJ., Carr MJ. Pharmacology of airway afferent nerve activity. *Respir. Res.* 2001;2(4): 234.
- [90] Karlsson JA., Fuller RW. Pharmacological regulation of the cough reflex—from experimental models to antitussive effects in man. *Pulm.Pharmacol. Therap.* 1999;12(4): 215-228.
- [91] Lipsitz LA., Hayano J., Sakata S., Okada A., Morin RJ. Complex demodulation of cardiorespiratory dynamics preceding vasovagal syncope. *Circulation* 1998;98(10):977-983.
- [92] Ocon AJ., Medow MS., Taneja I., Stewart JM. Respiration drives phase synchronization between blood pressure and RR interval following loss of cardiovagal baroreflex during

vasovagal syncope. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2011;300(2):H527-H540, doi:ajpheart.00257.2010[pii] 10.1152/ajpheart.00257.2010.

[93] Novak V., Novak P., de Champlain J., Nadeau R. Altered cardiorespiratory transfer in hypertension. *Hypertension* 1994;23(1):104-113.

[94] Mangin L., Monti A., Medigue C. Cardiorespiratory system dynamics in chronic heart failure. *Eur. J. Heart Fail.* 2002;4(5):617-625, doi:S1388984202000983[pii].

[95] Molokov YI., Bacak BJ., Dick TE., Rybak IA. Control of breathing by interacting pontine and pulmonary feedback loops. *Front Neural Circuits* 2013;7:16.doi:10.3389/fncir.2013.00016.

[96] Bernardi L., Salvucci F., Suardi R., Solda PL., Calciati A., Perlini S., Falcone C., Riccardi L. Evidence for an intrinsic mechanism regulating heart rate variability in the transplanted and the intact heart during submaximal dynamic exercise. *Cardiovasc. Res.* 1990;24(12):969-981.

[97] Blain G., Meste O., Bermon S. Influences of breathing patterns on respiratory sinus arrhythmia in humans during exercise. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 288(2):H887-H895, doi:10.1152/ajpheart.00767.2004 00767.2004 [pii]

[98] Toledo E., Akselrod S., Pinhas I., Aravot D. Does synchronization reflect a true interaction in the cardiorespiratory system? *Medical Engineering&Physics* 2002;24:45-52.

[99] Rubinsky L., Ahn S., Park C. Dynamics of desynchronized episodes in intermittent synchronization. <http://arxiv.org/ftp/arxiv/papers/1406/1406.1537>.

[100] Fleisher LA., Frank SM., Sessler DL., Cheng C., Matsukawa T., Vannier CA. Thermoregulation and heart rate variability. *Clin. Sci. (Lond)* 1996;90:97-103.

[101] Taylor JA., Carr DL., Myers CW., Eckberg DL. Mechanisms underlying very-low-frequency RR-Interval oscillations in humans. *Circulation* 1998;98:547-55.

- [102] Francis DP., Davies LC., Willson K., Ponikowski P., Coats AJ., and Piepoli M. Very-low-frequency oscillations in heart rate and blood pressure in periodic breathing: role of cardiovascular limb of the hypoxic chemoreflex. *Clin. Sci. (Lond.)* 2000;99:125-132.
- [103] Stein PK., Kleiger RE., Rottman JN. Differing effects of age on heart rate variability in men and women. *Am. J. Cardiol.* 1997;80:302-5.
- [104] Antelmi I., Silva De Paula R., Shinzato AR., Peres CA., Mansur AJ., Grupi CJ. Influence of age, gender, body mass index, and functional capacity on heart rate variability in a cohort of subjects without heart disease. *Am. J. Cardiol.* 2004;93:381-5.
- [105] Ryan SM., Goldberger AL, Pincus SM., Mietus J., Lipstiz LA. Gender- and age- related differences in heart rate dynamics: are women more complex than men? *J. Am. Coll. Cardiol.* 1994;24:1700-7.
- [106] Angelic MW., Malessa R., Bauman B., Majewski T., Akila F., Zeit T. i sar. Standardized tests of heart rate variability: normal ranges obtained from 309 healthy humans, and effects of age, gender, and heart rate. *Clin.Auton.Res.* 2001;11:99-108.
- [107] Tsuji H., Venditti FJ., Manders ES., Evans JS., Larson MG., Feldman CL. i sar. Determinants of heart rate variability. *J.Am.Coll.Cardiol* 199628:1539-46.
- [108] Du X. J., Dart M., and Riemersma RA. Sex differences in the parasympathetic nerve control of rat heart. *Clin. Pharmacol. Physiol.* 1994;21:485-493.
- [109] Behan M., Zabka AG., Thomas CF., Mitcheli GS. Sex steroid hormones and the neural control of breathing. *Respr. Physiol. Neurobiol.* 2003;136:249-263.
- [110] Pincus SM. Approximate entropy as a measure of irregularity for psychiatric serial metrics. *Bipolar Disord.* 2006;8:430-440.
- [111] Grossman P., Stemmler G., and Meinhardt E. Paced respiratory sinus arrhythmia as an index of cardiac parasympathetic tone during varying behavioral tasks. *Psychophysiology* 1990;27:404-416.

[112] Grossman P. and Kollai M. Respiratory sinus arrhythmia, cardiac vagal tone, and respiration: within and between-individual relations. *Psychophysiology* 1993;30:486-495.

[113] Shogai Y., Stefanovska A., and McClintoc PV. Nonlinear dynamics of cardiovascular ageing. *Physics Reports* 2010;488:51-110.

Biografija autora

Ana Kapidžić rođena je u Moskvi 1971. god. 1990. završila je Matematičku gimnaziju "Veljko Vlahović" u Beogradu. 2001. diplomirala je na Fizičkom fakultetu Univerziteta u Beogradu, sa prosekom 8,12. 2001.-2006. Student poslediplomskih studija na katedri za fiziku pod mentorstvom dr Miroslava Dramićanina, višeg naučnog saradnika INN "Vinča". 2006.-2007. Magistrirala na katedri za metrologiju sa ocenom 10, teza je pod nazivom "Prilog analizi nelinearnih fototermalnih efekata u čvrstim telima", gde je radila simulaciju određene tematike u matematičkom paketu MATLAB.

Прилог 1.

Изјава о ауторству

Потписани-а Ana Kapidžić

број индекса _____

Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом

Temporalna i frekventna kardio-respiratorna sinhronizacija

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

Потпис докторанда

У Београду, 9.02.2015



Прилог 2.

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

Име и презиме аутора __Ana Kapidžić

Број индекса _____

Студијски програм __multidisciplinarne studije

Наслов рада __Temporalna i frekventna kardio-respiratorna sinhronizacija

Ментор __Doc dr Mirjana Platiša

• Потписани/а __Kapidžić Ana_____

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

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

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

Потпис докторанда

У Београду, 9.02.2015 _____

Прилог 3.

Изјава о коришћењу

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

Temporalna i frekventna kardio-respiratorna sinhronizacija

која је моје ауторско дело.

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

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

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

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

Потпис докторанда

У Београду, 09.02.2015


_____ Ана

1. Ауторство - Дозвољавате 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. Дозвољавате 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 прераде. Дозвољавате 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. Дозвољавате 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 прераде. Дозвољавате 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. Дозвољавате 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.