

Usporedba indeksa barorefleksne osjetljivosti sa standardnim testovima funkcije autonomnog živčanog sustava

Višnjić, Nika

Master's thesis / Diplomski rad

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:636590>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-10-19**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Nika Višnjić

**Usporedba indeksa barorefleksne osjetljivosti
sa standardnim testovima funkcije autonomnog
živčanog sustava**

Diplomski rad



Zagreb, 2021.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Laboratoriju za ispitivanje autonomnog živčanog sustava, Klinike za neurologiju, Referentnog centra za poremećaje autonomnog živčanog sustava, Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb pod stručnim vodstvom prof. dr. sc. Marija Habeka i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2020/2021.

POPIS KRATICA

AV – atrioventrikulski čvor

AŽS – autonomni živčani sustav

BP – krvni tlak (engl. *blood pressure*)

BRS – osjetljivost barorefleksa (engl. *baroreflex sensitivity*)

dBp – dijastolički krvni tlak (engl. *diastolic blood pressure*)

FFT – brza Fourierova transformacija (engl. *fast Fourier transform*)

HF – visoka frekvencija (engl. *high frequency*)

HR – srčana frekvencija (engl. *heart rate*)

HRV – varijabilnost frekvencije otkucaja srca (engl. *heart rate variability*)

LF – niska frekvencija (engl. *low frequency*)

NN – normalni interval od R do R zupca

PO – periferni otpor

PRT – vrijeme oporavka tlaka (engl. *pressure recovery time*)

rMSSD – korijen srednje kvadratne vrijednosti standardne devijacije (engl. *root mean square standard deviation*)

RR – interval od R do R zupca

RSA – respiratorna sinusna aritmija

SA – sinusatrijski čvor

sBP – sistolički krvni tlak (engl. *systolic blood pressure*)

SDNN – standardna devijacije NN intervala (engl. *standard deviation of NN intervals*)

ULF – ultra niska frekvencija (engl. *ultra low frequency*)

VLF – vrlo niska frekvencija (engl. *very low frequency*)

VM – Valsalva manevar

Sadržaj

Sažetak	
Summary	
Uvod.....	1
Autonomni živčani sustav	1
Indeksi barorefleksne osjetljivosti	2
Valsalva manevar	3
Faze Valsalva manevra.....	3
Varijabilnost frekvencije otkucaja srca	5
Respiratorna sinusna aritmija	6
Hipoteza	9
Opći i specifični ciljevi rada.....	9
Ispitanici i metode.....	10
Ispitanici.....	10
Ispitivanje autonomnog živčanog sustava	10
Određivanje indeksa barorefleksne osjetljivosti	11
Odabir odgovora krivulje krvnog tlaka na Valsalva manevar.....	12
Rekonstrukcija Valsalva manevra	15
Izračun BRS parametara.....	15
Određivanje kardiovagalne funkcije	18
Varijabilnost srčane frekvencije	19
Statistička analiza	21
Rezultati	22
BRS indeksi	22
Srčana frekvencija, sistolički i dijastolički krvni tlak.....	22
Srčana frekvencija i krvni tlak u mirovanju i u tilt-up table testu	22
Usporedba BRS indeksa sa srčanom frekvencijom i krvnim tlakom.....	23
Respiratorna sinusna aritmija	24
Vrijednost RSA.....	24
Usporedba BRS indeksa s RSA.....	24
Razlika srčane frekvencije i krvnog tlaka između tilt-up table testa i mirovanja	24
Vrijednosti razlike srčane frekvencije i razlike krvnog tlaka između tilt-up table testa i mirovanja	24

Usporedba BRS indeksa s razlikom srčane frekvencije i krvnog tlaka između tilt-up table testa i mirovanja.....	25
HRV parametri	25
Vrijednosti HRV parametara u mirovanju i tilt-up table testu	25
Usporedba BRS indeksa s HRV parametrima.....	26
Rasprava.....	28
Zaključak	32
Zahvala	33
Popis literature	34
Životopis	37

Sažetak

Ivan Moštak, Nika Višnjic

Usporedba indeksa barorefleksne osjetljivosti sa standardnim testovima funkcije autonomnog živčanog sustava

Indeks barorefleksne osjetljivosti (engl. *baroreflex sensitivity index*, BRS) važan je kardiovaskularni biljeg koji omogućava kvantifikaciju i analizu prilagodljivosti organizma na hemodinamske promjene. BRS indeksi koriste se za kvantifikaciju autonomne disfunkcije u raznim patološkim stanjima. Cilj istraživanja bio je koristeći programski sustav izračunati indekse barorefleksne osjetljivosti i usporediti ih sa standardnim testovima autonomnog živčanog sustava (AŽS). Za potrebe istraživanja izradili smo aplikaciju u programskom paketu MATLAB R2019b koja je korištena za poluautomatsko izračunavanje indeksa. Razmatran je vrlo velik broj ispitanika, njih ukupno 516, starih od 18 do 85 godina koji su testirani u Laboratoriju za ispitivanje autonomnog živčanog sustava, Klinike za neurologiju, Referentnog centra za poremećaje autonomnog živčanog sustava, KBC Zagreb u razdoblju od 2018. do 2019. godine. Kako bismo mogli analizirati podatke u spomenutoj aplikaciji ručno smo za svakog ispitanika izdvojili snimljene podatke iz uređaja Task Force Monitor korištenog za testiranje AŽS-a. BRS indeksi dobiveni poluautomatskim izračunom pokazuju statistički značajnu korelaciju sa standardnim, validiranim testovima AŽS-a te bi se mogli koristiti u kliničkoj praksi kao potencijalni indikatori za detekciju blage disautonomije.

Ključne riječi: barorefleksna osjetljivost; autonomni živčani sustav; Valsalva manevar; varijabilnost srčane frekvencije

Summary

Ivan Moštak, Nika Višnjic

Comparison of baroreflex sensitivity indices with parameters related to autonomic nervous system function testing

The baroreflex sensitivity index (BRS) is an important cardiovascular marker that allows the quantification and analysis of the body's adaptability to hemodynamic changes. BRS indices are used to quantify autonomic dysfunction in a variety of pathological conditions. The aim of the research was to calculate the indices of baroreflex sensitivity using a software system and compare them with standard tests of the autonomic nervous system (ANS). For the purposes of the research, we developed an application in the software package MATLAB R2019b, which was used for semi-automatic index calculation. A large number of individuals were considered, a total of 516, aged 18 to 85 years, who were tested in the Laboratory for Autonomic Nervous System Examination, Clinic of Neurology, Reference Center for Autonomic Nervous System Disorders, Clinical Hospital Centre Zagreb in the period from 2018 to 2019. In order to analyze the data in the mentioned application, we manually extracted the recorded data for each individual from the Task Force Monitor device used for testing of ANS. BRS indices obtained by semi-automatic calculation show a statistically significant correlation with standard, validated ANS tests and could be used in clinical practice as potential indicators for the detection of mild dysautonomia.

Key words: baroreflex sensitivity; autonomic nervous system; Valsalva maneuver; heart rate variability

Uvod

Autonomni živčani sustav

Autonomni živčani sustav (AŽS) utječe na održavanje homeostaze (regulacija krvnog tlaka, termoregulacija, mokrenje) i gotovo sve funkcije u ljudskom tijelu pa je izuzetno bitno dobiti kvantificiranu informaciju o njegovom funkcionalnom stanju. AŽS se još naziva visceralnim živčanim sustavom, a innervira kardiomiocite, glatke mišiće, razne endokrine i egzokrine žlijezde te modulira aktivnost većine tkiva i organa (Katzung, 2011). AŽS se sastoji od dvije anatomske i funkcionalno odvojene komponente: simpatičkog i parasimpatičkog sustava, koji su konstitutivno uvijek aktivni te cijelo vrijeme moduliraju aktivnost ciljnog tkiva (McCorry, 2007). Eferentni putevi AŽS-a se sastoje od preganglijskog i postganglijskog neurona. Simpatička preganglijska živčana vlakna izlaze iz kralježnične moždine od razine T1 do L2 i prekapčaju se u periaortalnim i paraaortalnim simpatičkim ganglijima te postganglijskim vlaknima putuju do ciljnog organa. Parasimpatička preganglijska vlakna imaju kraniosakralni raspored: polaze iz jezgara moždanih živaca (III, VII, IX, X), ali i iz kralježnične moždine od razine S2 do S5 i prekapčaju se na postganglijsko vlakno u ciljnom organu pa zato imaju puno dulji tijek od simpatičkih preganglijskih vlakana, ali i manju divergenciju i bolju lokalizaciju (McCorry, 2007, Katzung, 2011). 75% vlakana parasimpatikusa se nalazi u X. moždanom živcu, n. vagusu. Glavni neurotransmiter preganglijskih simpatičkih i parasimpatičkih vlakana je acetilkolin (ACh), a razlika postoji u neurotransmiterima postganglijskih vlakana. Za postganglijska simpatička vlakna glavni su neurotransmiteri noradrenalin i adrenalin, dok je glavni neurotransmiter za parasimpatikus acetilkolin (Katzung, 2011). Ciljana tkivna selektivnost se postiže postojanjem velikog broja podtipova receptora. Glavni podtipovi acetilkolinskih receptora su muskarinski i nikotinski, gdje je nikotinski receptor zastupljen na neuromišićnoj spojnici i na postganglijskim neuronima, a muskarinski pretežno nalazimo u središnjem živčanom sustavu (SŽS), ali i u srcu, oku i ostalim tkivima (Katzung, 2011). Simpatički adrenergički receptori se dijele na alfa, beta i dopaminske receptore, ali i dodatno na podskupine (α_1 , α_2 , β_1 , β_2 , β_3 , D1, D2, D3 i D4) na temelju selektivnosti liganada i genskoj podlozi. Izravni učinak na srce određen je većinom β_1 i β_2 receptorima dok je učinak na glatku muskulaturu većine krvnih žila određen α_1 i α_2 receptorima (Katzung, 2011, Gordan, 2015). β_1 receptori ima mnoge učinke na srce, a zastupljeni su u sinusatrijskom (SA) čvoru, gdje njihova aktivacija ima pozitivni kronotropni učinak (povišenje srčane frekvencije), u atrioventrikulskom (AV) čvoru, Hissovom snopu i Purkinjeovim vlaknima gdje imaju pozitivni dromotropni učinak (povećana

provodljivost električnog impulsa). Aktivacija β receptora u srcu ima pozitivni inotropni (kontraktilnost) učinak na miocite. Učinak aktivacije α receptora je vazokonstrikcija arterija i vena te posljedično povišenje sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka (Katzung, 2011).

Indeksi barorefleksne osjetljivosti

Svaki put kada osoba ustane iz ležećeg položaja, oko 800 ml krvi se zbog djelovanja gravitacije premjesti iz glave u splahnički bazen i duboke vene nogu (Freeman, 2008). Ako ne postoji odgovor tijela na takav pomak krvi, može doći do ortostatske hipotenzije ili sinkope (Freeman, 2006). Glavni refleks koji omogućava održavanje jednakog krvnog tlaka u ležećem i uspravnom položaju tijela je refleks baroreceptora (engl. *baroreflex*). Refleks baroreceptora je posredovan mehanoreceptorima u karotidnim arterijama i luku aorte koji otkrivaju promjene krvnog tlaka (engl. *blood pressure*, BP) i aktiviraju autonomne centre koji mijenjaju periferni otpor (PO) i srčani minutni volumen (SMV) moduliranjem adrenergičke i vagalne aktivnosti (Freeman, 2008). Uzrokuju vazodilataciju preko inhibicije simpatikusa te posreduju negativni kronotropni i inotropni učinak na srce preko aktivacije parasimpatikusa. Baroreceptori koji se aktiviraju padom tlaka nalaze se u šupljim i plućnim venama te uzrokuju povećano lučenje antidiuretskog hormona (ADH) i aktivaciju renin-angiotenzin-aldosteron sustava (RAAS). Također baroreceptori se nalaze i u atriju gdje se aktiviraju povišenjem tlaka u atrijima. Njihovom se aktivacijom povisuje srčana frekvencija posredovanjem simpatikusa što dovodi do povećanja srčanog minutnog volumena i posljedično smanjenja volumnog opterećenja u atrijima (Gordan, 2015). Indeks barorefleksne osjetljivosti (engl. *baroreflex sensitivity index*, BRS) je važan i validiran kardiovaskularni biljeg koji omogućava kvantifikaciju i analizu prilagodljivosti organizma na hemodinamske promjene. BRS indeksi mogu poslužiti za kvantifikaciju autonomne disfunkcije u raznim patološkim stanjima (La Rovere 2011), kao što je multipla skleroza (MS) (Habek et al., 2008), ortostatska hipotenzija (Schrezenmaier et al., 2007) ili se mogu koristiti za predikciju dugoročnog preživljenja nakon infarkta miokarda (La Rovere et al., 1998, De Ferrari et al., 2007). Vjerodostojnost upotrebe ovih indeksa je potvrđena mikroneurografskim mjerenjem mišićne simpatičke aktivnosti (Schrezenmaier et al., 2007).

BRS se sastoji od vagalne (BRSv) i adrenergičke (BRSa) komponente. BRS indeksi relevantni za istraživanje su: adrenergički indeks BRSa1, alfa adrenergički indeks α -BRSa, beta adrenergički indeks β -BRSa i vagalni indeks BRSv. Vagalna komponenta BRS odražava se kroz promjenu aktivnosti broja otkucaja srca u odnosu na promjene krvnog

tlaka (Wada et al., 2014). BRSa1 kvantificira pad krvnog tlaka uzrokovan aktivacijom baroreceptora i vrijeme potrebno da se krvni tlak oporavi (Wada et al., 2014, Palamarchuk, 2016a). Diskretni adrenergički indeksi su novi indeksi koje je potrebno tek potvrditi mikroneurografskim mjerenjem mišićne simpatičke aktivnosti, ali su pokazali dobre korelacije s već postojećim BRSa1 indeksom (Palamarchuk 2016a). Njihova primjena bi bila razdvajanje i odvojena kvantifikacija α i β adrenergičke aktivnosti. Reflektiraju oporavak sistoličkog krvnog tlaka (engl. *systolic blood pressure*, sBP) nakon pada sBP-a koji se desio zbog aktivacije baroreceptora uslijed porasta intratorakalnog tlaka (alfa adrenergički indeks α -BRSa) te oporavak krvnog tlaka nakon pada sBP-a uslijed pada intratorakalnog tlaka (beta adrenergički indeks β -BRSa) (Palamarchuk 2016a, 2016b).

Valsalva manevar

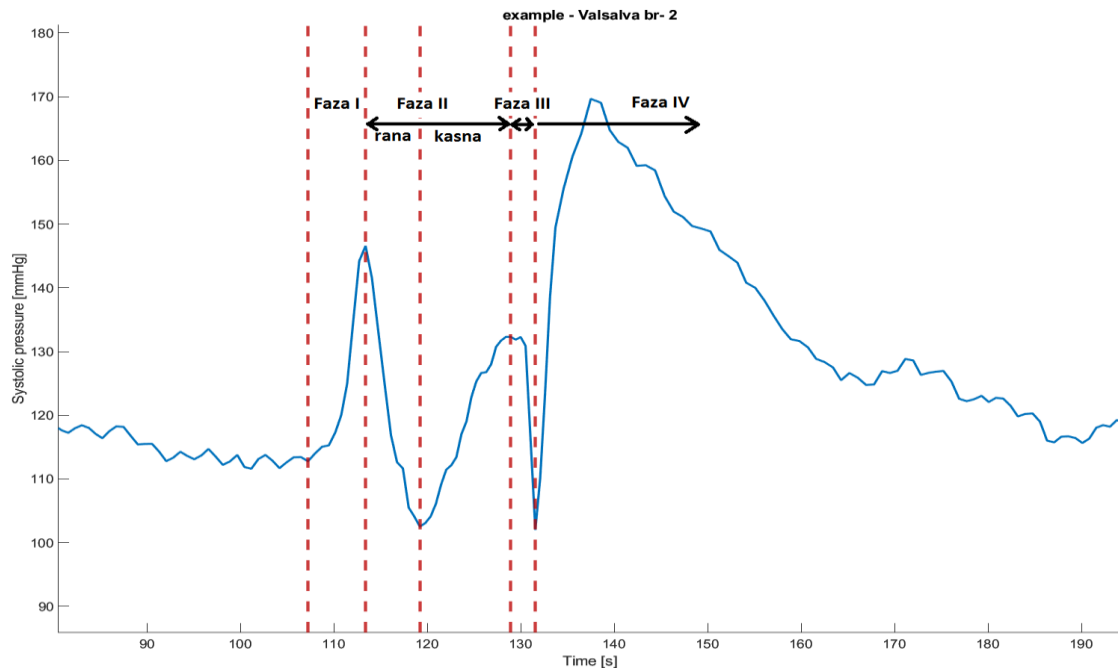
Postoji nekoliko načina za ispitivanje funkcije AŽS-a, pri čemu je jedna od glavnih dijagnostičkih metoda kontinuirano mjerenje krvnog tlaka pri izvođenju Valsalva manevara (VM). VM je neinvazivna, jednostavna metoda koja služi kao mjera simpatičke, vagalne i baroreceptorske funkcije (Freeman, 2006). Tipično se izvodi tako da ispitanik puše 15 sekundi u plastičnu cijev koja je povezana sa živinim manometrom. Potrebno je održavati tlak na živinom manometru oko 40 mmHg kako bi se postigao optimalan rezultat. U cijevi je napravljen malen otvor kroz koji izlazi zrak tako da ne dođe do zatvaranja glotisa tijekom puhanja. Test bi se trebao ponoviti nekoliko puta dok se ne dobije pouzdan rezultat (Novak, 2011b). Tijekom izvođenja VM-a dolazi do pada krvnog tlaka koji rezultira aktivacijom baroreceptora i dovodi do porasta perifernog otpora posredovanog simpatičkim sustavom. Porast perifernog otpora na kraju dovodi do oporavka krvnog tlaka (Novak, 2011a). Fiziološki hemodinamski odgovor na VM rezultira trenutnim povećanjem intratorakalnog i intraabdominalnog tlaka i može se podijeliti u 4 faze.

Faze Valsalva manevara

U kliničkoj se praksi za analizu Valsalva manevara uobičajeno koriste krivulja srednje vrijednosti vremena između dva slijedna otkucaja srca (vrijeme između dva R zupca, još se naziva i RR interval) i vrijeme potrebno da se vrijednosti krvnog tlaka vrate na početnu vrijednost nakon pada krvnog tlaka nastalog prestankom puhanja u cijev (engl. *pressure recovery time*, PRT). Za potrebe izračuna BRS indeksa u ovoj studiji gledala se promjena krivulje vrijednosti sistoličkog krvnog tlaka za vrijeme izvođenja VM-a što daje dodatne informacije o adrenergičkoj i vagalnoj komponenti barorefleksa (Palamarchuk et al. 2016a).

Zato je bitno dobro poznavati faze odgovora krvnog tlaka na Valsalva manevar. Odgovor krvnog tlaka se može podijeliti u 4 faze (Freeman, 2006) prikazane na slici 1.1.

U fazi I dolazi do porasta krvnog tlaka zbog porasta intratorakalnog tlaka koji je uzrokovan forsiranim izdisajem u plastičnu cijev. U ranoj fazi II dolazi do pada krvnog tlaka, zbog pada venskog priljeva. U tom trenutku dolazi do aktivacije baroreceptora, koja dovodi do porasta krvnog tlaka u kasnoj fazi II. Nakon što ispitanik prestane puhati, 15 sekundi nakon početka mjerenja, pada intratorakalni tlak što ponovo dovodi do pada krvnog tlaka koji nalazimo u fazi III. Taj pad opet aktivira baroreceptore koji dovodi do porasta, ali i prebačaja krvnog tlaka u fazi IV iznad vrijednosti tlaka u mirovanju. Porast krvnog tlaka u kasnoj fazi II uzrokovan je alfa adrenergičkom aktivnosti, dok je prebačaj krvnog tlaka u fazi IV uzrokovan beta adrenergičkom aktivnosti (Freeman, 2006). Kako je VM metoda kojom se potiče i vagalna i adrenergička aktivnost, ona je idealna za kliničko otkrivanje kardiovaskularne i adrenergičke disfunkcije putem BRS indeksa. Osim određivanja BRS indeksa u VM-u se može odrediti i tip odgovora, a koji se može manifestirati kao balansiran (BAR, engl. *balanced autonomic response*), pojačan (AAR, engl. *augmented autonomic response*) ili suprimiran (SAR, engl. *suppressed autonomic response*) odgovor (Palamarchuk et al., 2016b). AAR tip odgovora je uzrokovan pojačanim alfa adrenergičkim odgovorom na aktivaciju baroreceptora zbog pada krvnog tlaka u VM-u. U ispitanika sa SAR tipom odgovora, nalazi se povećan simpatički tonus na krvnim žilama. U BAR tipu odgovora ispitanici imaju balansiran simpatički tonus krvnih žila i adrenergički odgovor na pad krvnog tlaka (Palamarchuk et al., 2016a).



Slika 0.1 Krvni tlak tijekom izvođenja Valsalva manevara
 Odgovor krvnog tlaka se može podijeliti u 4 faze: Faza I (porast krvnog tlaka), Faza II (koja se dodatno dijeli na ranu u kojoj dolazi do pada tlaka zbog aktivacije baroreceptora i kasnu u kojoj dolazi do aktivacije simpatikusa i posljedično oporavka tlaka), Faza III (prestanak puhanja i pad krvnog tlaka) i Faza IV (ponovni oporavak krvnog tlaka)

Varijabilnost frekvencije otkucaja srca

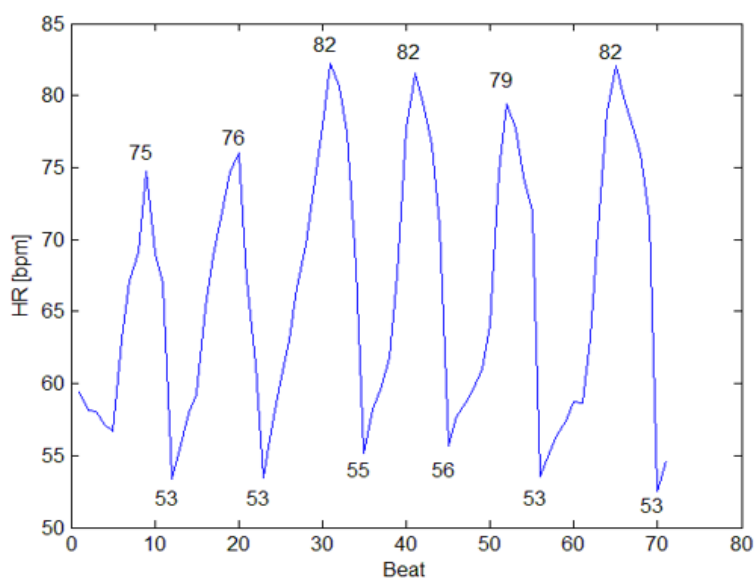
Varijabilnost frekvencije otkucaja srca (engl. *Heart Rate Variability*, HRV) je mjera koja je direktni odraz aktivnosti parasimpatičkog (pretežito vagalnog) i simpatičkog tonusa na srce (Borst et al., 1982, Kleiger et al., 1992). Eferentna simpatička i vagalna aktivnost usmjerena prema SA čvoru može biti modulirana centralnim (respiratorni centar) i perifernim (refleks baroreceptora) oscilacijama (Malik et al., 1996). HRV se manifestira se kao razlika u vremenskom intervalu između dva susljedna otkucaja srca (RR interval) u milisekundama (Shaffer, 2017). HRV sam po sebi odražava regulatorni kapacitet srca koji je bitan za adekvatni odgovor na vanjske i unutarnje podražaje kao što su fizička aktivnost i stres, a produkt je interakcije između eferentne autonomne neuralne aktivnosti, krvnog tlaka, sustava za kontrolu disanja i humoralnih faktora (Shaffer, 2014). Starenjem se vrijednost HRV-a snižava, a pad u varijabilnosti može biti prisutan i u raznim patološkim stanjima (Low et al., 1997, Freeman, 2006, Shaffer, 2014) i predstavlja određen rizik od mortaliteta u nekim bolestima (Malik et al., 1996). Značajke frekvencijske domene procjenjuju distribuciju apsolutne snage u 4 dijela frekvencijskog spektra (Shaffer, 2014, Shaffer 2017). Ultra niska frekvencija, (engl. *ultra low frequency*, ULF) u dijelu spektra <0.003 Hz, jako niska

frekvencija (engl. *very low frequency*, VLF) u dijelu spektra od 0.003 Hz do 0.04 Hz, niska frekvencija (engl. *low frequency*, LF) u dijelu spektra od 0.04 Hz do 0.15 Hz i visoka frekvencija (engl. *high frequency*, HF) u dijelu spektra od 0.15 do 0.4 Hz. Parasimpatikus posreduje aktivnost u visokom dijelu spektra dok aktivnost u niskom dijelu spektra (< 0.15 Hz) po nekima posreduje simpatikus, a po drugim istraživačima, oboje, i simpatikus i parasimpatikus (Akselrod et al., 1981., Malik et al., 1996, Shaffer, 2014, Shaffer, 2017). Takva razlika proizlazi iz činjenice da se snage dijelova spektra promatraju kao apsolutne. Tako bi se u stanjima povećane simpatičke aktivacije (npr. tilt-up table test), kada dolazi do pada u ukupnoj apsolutnoj snazi cijelog spektra, istovremeno smanjile snage i LF i HF dijela spektra. Da je u tom slučaju apsolutna snaga LF dijela spektra ostala ista, normalizacijom bi se vidjelo da je došlo do značajnog porasta snage u LF dijelu u odnosu na snagu HF dijela spektra (Malik et al., 1996). Parametri HRV-a od interesa računaju se iz 5-minutnih intervala u vremenskoj i frekvencijskoj domeni (Shaffer, 2017). U uvjetima mirovanja postoji varijabilnost frekvencije koja ovisi o ciklusu disanja. Prilikom udisaja dolazi do porasta, a prilikom izdisaja dolazi do pada HRV-a. Ta činjenica se koristi u istraživanjima kao jedan od parametara koji opisuje HRV i naziva se respiratorna sinusna aritmija (RSA), a osim o dobi ispitanika ovisi o frekvenciji i dubini disanja.

Respiratorna sinusna aritmija

Respiratorna sinusna aritmija (RSA) definirana je kao razlika u frekvenciji otkucaja srca na kraju izdisaja i na kraju udisaja (Novak, 2011b). RSA je kompleksan fenomen, o čijem se uzroku nastanka i točnoj fiziološkoj funkciji još uvijek raspravlja i istražuje (Julien, 2009). Postavlja se pitanje je li RSA uzrokovana centralnim ili perifernim učincima pa pojedini istraživači objašnjavaju ovu pojavu preko perifernog učinka krvnog tlaka, posredovanog mehanizmom barorefleksa, gdje bi povišenje krvnog tlaka dovelo do barorefleksom posredovane promjene RR intervala (Karemaker, 2009a, Karemaker, 2009b). Postoji i mišljenje da se odgovor vagalnih motoneurona modulira centralnim respiratornim ritmom, tako da je aktivnost vagusa modulirana na način kao i respiratorna frekvencija (Eckberg, 2009). Povratna aferentna informacija iz pluća obavezna je za postojanje RSA i bez nje bi centralni respiratorni neuroni i kardiovagalni motoneuroni neuspješno modulirali vagalnu aktivnost u srcu (Julien, 2009). Promjenjiva simpatička kardiovaskularna aktivnost mogla bi modulirati i respiratornu aritmiju i barorefleksnu regulaciju (Julien, 2009). Kako bi se postigao željeni učinak u razlici otkucaja srca, potrebno je provesti test dubokog disanja i ispitati odgovor baroreceptora na duboko disanje, tj. na porast i pad intratorakalnog tlaka.

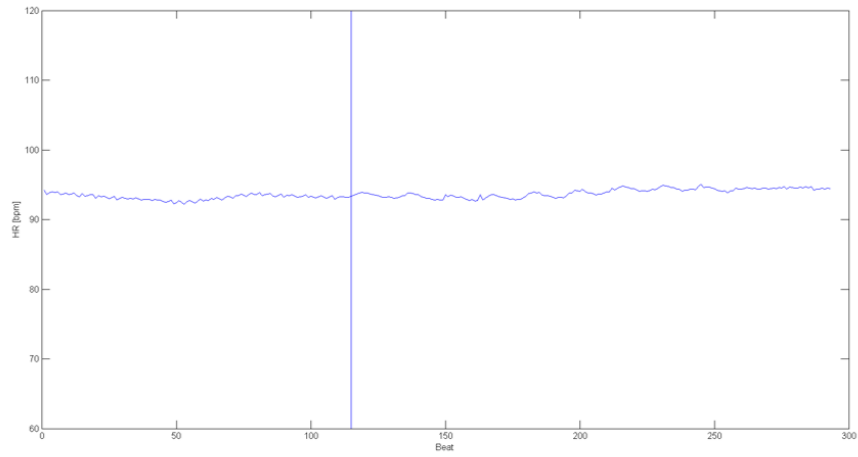
Test se izvodi u ležećem položaju i prije samog početka mjerenja potrebno je ostaviti ispitanika minutu u opuštenom stanju kako bi se relaksirao. Ispitanika se navodi da udiše 5 sekundi i potom izdiše 5 sekundi i taj ciklus bi trebalo ponoviti 6 puta u minuti. Ispitanik bi trebao disati kontinuirano i regularno te bi se pritom trebalo paziti da ne dođe do razvoja hiperventilacije i hipokapnije (Freeman, 2006). Iz ciklusa dubokog disanja trajanja jedne minute RSA se računa usrednjavanjem razlike frekvencije otkucaja srca na kraju udisaja i na kraju izdisaja. Normalan, očekivani odgovor HRV-a na test dubokog disanja prikazan je na slici 1.2, a očituje se visokim, normalnim RSA vrijednostima.



Slika 0.2 Test dubokog disanja.

Prikazane su vrijednosti frekvencije otkucaja srca u 6 respiratornih ciklusa jednakog trajanja udisaja i izdisaja (5 sek).

U slučaju blage disautonomije ili patološkog odgovora nema tako izražene varijabilnosti u srčanoj frekvenciji pa se test očituje nižim RSA vrijednostima. U slučaju potpunog izostanka kardiovagalnog odgovora na test dubokog disanja, varijabilnost praktički ne postoji i teoretski RSA teži u 0 (slika 1.3).



Slika 0.3 Potpuni izostanak varijabilnosti srčane frekvencije prilikom testa dubokog disanja. Za vrijeme izvođenja testa dubokog disanja (desno od vertikalne plave linije) nalazi se približno nepromjenjiva frekvencija otkucaja srca.

Hipoteza

Poluautomatski izmjereni indeksi barorefleksne osjetljivosti su u korelaciji sa standardnim testovima funkcije autonomnog živčanog sustava.

Opći i specifični ciljevi rada

Opći cilj istraživanja je izraditi programski sustav za izračun i usporedbu BRS indeksa: adrenergičkog indeksa BRSa1, alfa adrenergičkog indeksa α -BRSa, beta adrenergičkog indeksa β -BRSa i vagalnog indeksa BRSv sa standardnim testovima funkcije autonomnog živčanog sustava.

Specifični ciljevi istraživanja su:

usporedba BRS indeksa s vrijednostima srčane frekvencije i krvnog tlaka

usporedba BRS indeksa s vrijednostima respiratorne sinusne aritmije

usporedba BRS indeksa s razlikom apsolutnih vrijednosti srčane frekvencije i tlaka između tilt-up table testa i mirovanja

usporedba BRS indeksa s vrijednostima HRV parametara.

Ispitanici i metode

Ispitanici

U ovom istraživanju koristili su se podatci vrlo velikog broja pojedinaca koji su testirani u Laboratoriju za ispitivanje autonomnog živčanog sustava, Klinike za neurologiju, Referentnog centra za poremećaje autonomnog živčanog sustava, KBC Zagreb u razdoblju od 2018.-2019. godine. Radi se o ukupno 516 ispitanika, čime se omogućila obrada i usporedba različitih parametara na velikom uzorku. Osobe stare od 18 do 85 godina, a kojima je u sklopu testiranja u Laboratoriju učinjen Valsalva manevar bile su razmatrane za uključivanje u istraživanje. Za provođenje ovog ispitivanja nisu potrebne dodatne pretrage ni postupci, već su se dodatno obrađivali podaci snimljeni u standardnom kliničkom ispitivanju autonomnog živčanog sustava. Svi su ispitanici potpisali informirani pristanak za testiranje AŽS-a i istraživanje je odobreno od strane etičkog povjerenstva Kliničkog bolničkog centra Zagreb i etičkog povjerenstva Medicinskog fakulteta u Zagrebu.

Ispitivanje autonomnog živčanog sustava

Podaci su dobiveni testiranjem kardiovaskularnog AŽS-a prema standardnom protokolu. Testiranje se provodi kontinuiranim mjerenjem krvnog tlaka i pulsa od otkucaja do otkucaja (engl. *beat to beat*) koristeći Task Force Monitor (TFM) (CNSystems Medizintechnik AG, Austria). Ispitala se kardiovagalna i adrenergička funkcija.

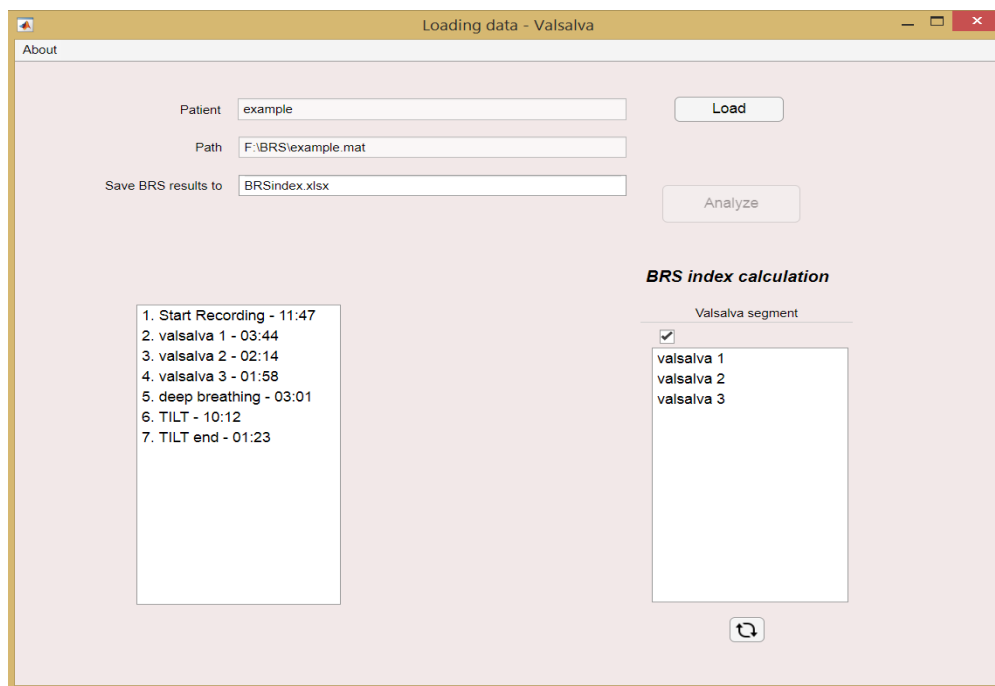
Protokol ispitivanja funkcije AŽS-a uključuje test dubokog disanja, Valsalva manevar i tilt-up table test (Borst et al., 1982, Freeman, 2006). Za svrhe ovog istraživanja u konačnu analizu su uključeni samo ispitanici koji su imali odgovarajuću promjenu krvnog tlaka tijekom izvođenja Valsalva manevra prema kriterijima iz Novak, 2011b. Protokol započinje tako da ispitanik prvo mirno leži 10 minuta kako bi se prilagodio na nove uvjete. Nakon uvodnog dijela rađen je test dubokog disanja gdje se od ispitanika zatražilo da duboko diše u pravilnim ciklusima tako da su udisaj i izdisaj trajali po 5 sekundi. Takvi ciklusi su ponavljani 6 puta u minuti kako bi se mogla promatrati varijabilnost srčane frekvencije i izračunati parametar RSA. Zatim se započinje se s izvođenjem VM koji se izvodi u ležećem položaju. Ispitanik puše u cijev spojenu na živin manometar tako da se tlak na manometru održava na 40 mmHg u trajanju od 15 sekundi. Test je ponavljan dok se nisu dobile mjerljive promjene krvnog tlaka za vrijeme izvođenja VM-a, a koji je potvrđen vizualnom inspekcijom

krivulje krvnog tlaka (Novak, 2011b). Nakon VM-a po potrebi (u ovisnosti o uputnoj dijagnozi) rađen je i tilt-up table test u trajanju od 10 minuta gdje se stol na kojem ispitanik leži digne za 70° te se promatra odgovor otkucaja srca i krvnog tlaka uz praćenje svijesti ispitanika.

Određivanje indeksa barorefleksne osjetljivosti

Prilikom manualnog izračuna BRS indeksa, pri čemu osoba koja izračunava indekse određuje specifične parametre koji su potrebni za izračun, prisutan je utjecaj subjektivne procjene, koji smanjuje pouzdanost i povećava varijabilnost izračunatih BRS indeksa te zahtijeva jako puno vremena za ispravan izračun. Zbog toga smo za potrebe ovog istraživanja napravili aplikaciju za izračunavanje BRS indeksa u MATLAB R2019b programskom paketu, koja je validirana usporedbom manualno i poluautomatski izračunatih BRS parametara (Višnjić et al., 2020). Kako bi mogli analizirati podatke u spomenutoj aplikaciji, iz uređaja Task Force Monitor, kojim se provodilo ispitivanje autonomnog živčanog sustava, ručno smo za svakog ispitanika izdvojili snimljene podatke i pohranili ih u MATLAB-ov standardni *.mat* format.

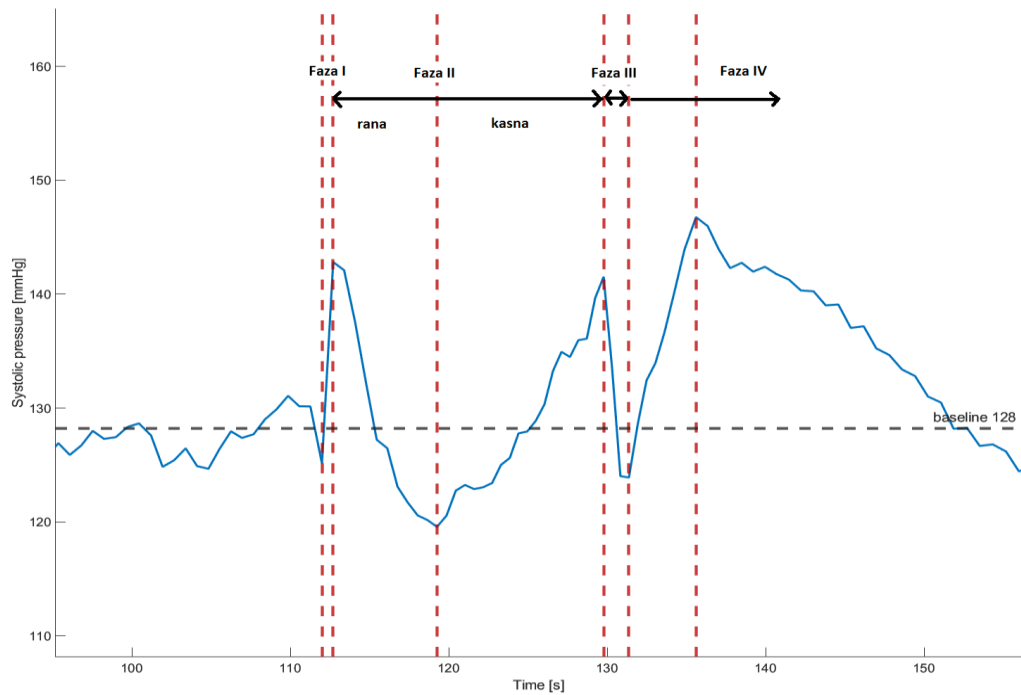
Poluautomatski izračun BRS parametara započinje učitavanjem podataka za svakog bolesnika u korisničko sučelje nakon kojeg slijedi odabir najboljeg VM-a za analizu (slika 4.1.).



Slika 0.1 Učitavanje signala i pripadnih parametara mjerenja u aplikaciju te odabir Valsalva manevra koji se želi analizirati
 tablica na lijevoj strani – dijelovi ispitivanja AŽS-a za svakog bolesnika koji su dostupni za obradu i njihovo trajanje, tablica na desnoj strani – Valsalva manevri dostupni za analizu

Odabir odgovora krivulje krvnog tlaka na Valsalva manevar

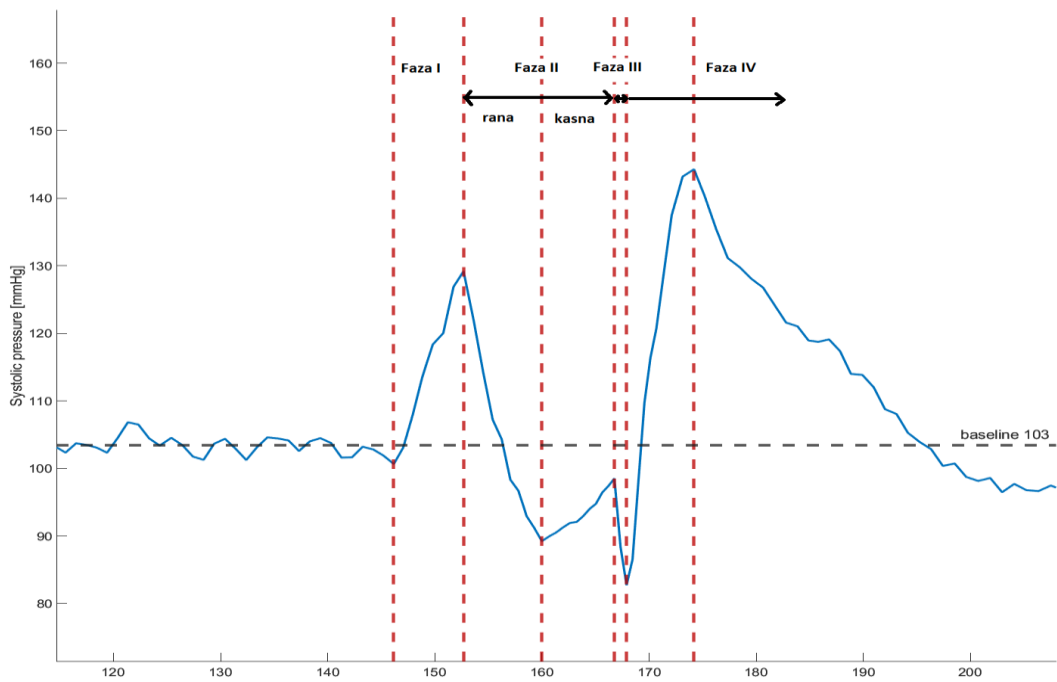
Kako je vidljivo na slici 4.1, neki ispitanici imaju učinjeno više od jednog Valsalva manevra prilikom ispitivanja. Postoji mnogo tehničkih razloga zbog kojih Valsalva manevar može dati pogrešan rezultat, a jedan od razloga može biti ako je ispitanik prekratko/predugo puhao u cijev (puhanje inače traje 15 sekundi, optimalno je držati manometar na 40 mmHg), a koje je operater primijetio. Da bi se utvrdio uzrok atipičnog VM-a potrebno je ponoviti nekoliko mjerenja, jer razlog atipičnog VM-a može biti patološke naravi, ako ispitanik nema fiziološki oblik krivulje odgovora krvnog tlaka zbog disautonomije. Tipičan fiziološki odgovor krvnog tlaka na VM prikazan je na slici 4.2. te se u ovom slučaju radi o AAR tipu odgovora.



Slika 0.2 AAR odgovor krvnog tlaka
 VM sa porastom krvnog tlaka u kasnoj fazi II iznad vrijednosti tlaka u mirovanju (engl. *baseline*)

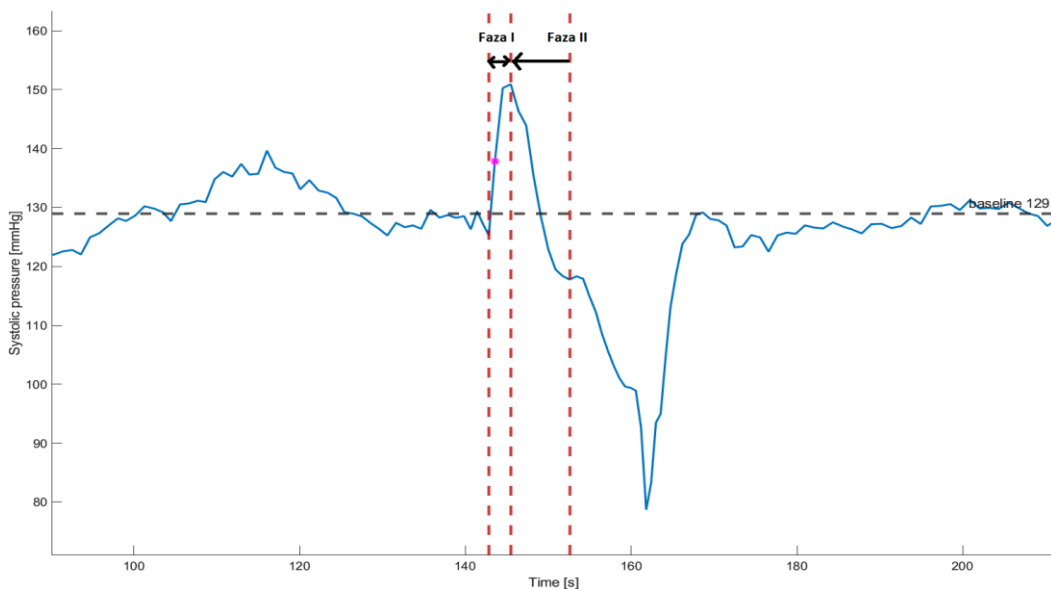
VM sa slabim porastom krvnog tlaka koji ne doseže vrijednosti krvnog tlaka u mirovanju (engl. *baseline*) u kasnoj fazi 2 odgovara BAR tipu odgovora i prikazana je na slici 4.3. Vrijednost tlaka u mirovanju definirali smo kao srednju vrijednost sBP 60 sekundi prije početka puhanja.

Kriterij za odabir prikladnog VM-a, između više izmjerenih, kao što su primjeri prikazani na slikama 4.2 i 4.3, bili su prisutnost svih faza, adekvatan odgovor krvnog tlaka u svim fazama i što veći porast krvnog tlaka u kasnoj fazi II.



Slika 0.3 BAR odgovor krvnog tlaka VM sa slabim porastom krvnog tlaka u kasnoj fazi II

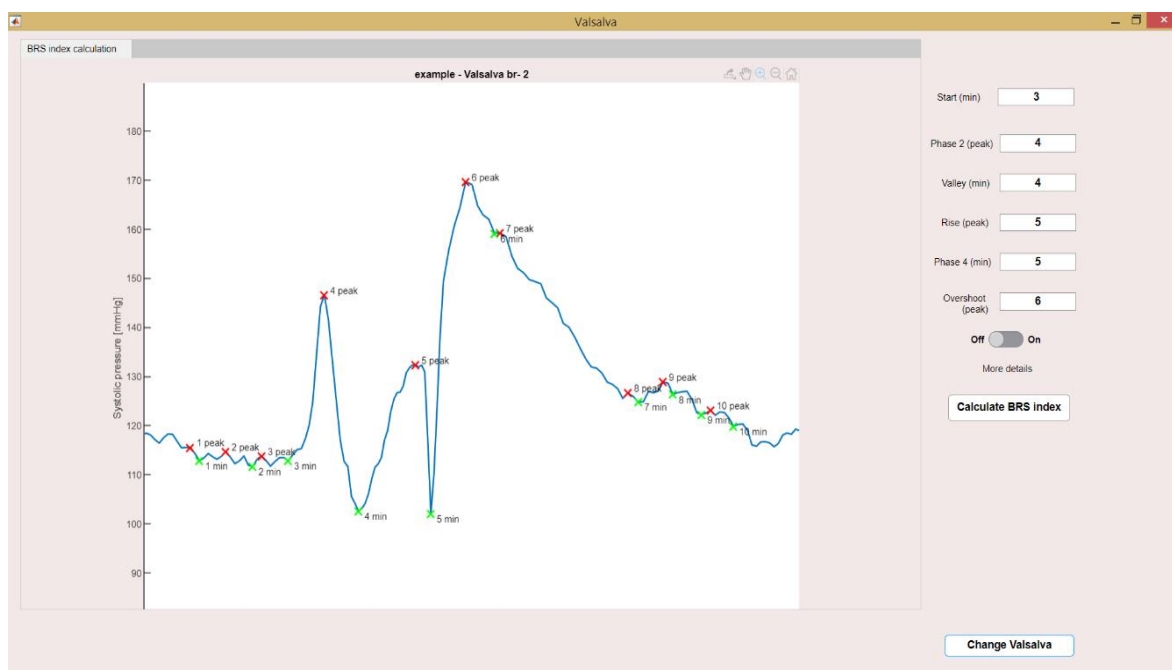
Primjeri VM-a u kojima je porast krvnog tlaka izostao u kasnoj fazi 2 ili je potpuno izostao adrenergički odgovor (slika 4.4) i u fazi II i u fazi IV, nisu se dalje promatrali jer se radi o patološkim Valsalva manevrima sa značajnom autonomnom disfunkcijom.



Slika 0.4 Potpuni izostanak adrenergičkog odgovora tijekom izvođenja VM-a Ne vidi se porast krvnog tlaka u kasnoj fazi II, osim faze I ostale faze se ne razabiru.

Rekonstrukcija Valsalva manevara

Kako bi se pravilno rekonstruirao manevar, potrebno je poznavati faze kroz koje prolazi krvni tlak, a koje su pobliže opisane u poglavlju 1.2. Valsalva manevar. Nakon odabira najboljeg Valsalva manevara potrebno je ručno odrediti točke u krivulji sistoličkog krvnog tlaka kako bi se VM mogao pravilno rekonstruirati uz dobro definirane faze, a da bi se u konačnici mogao pravilno provesti izračun parametara sistoličkog krvnog tlaka (slika 4.5).

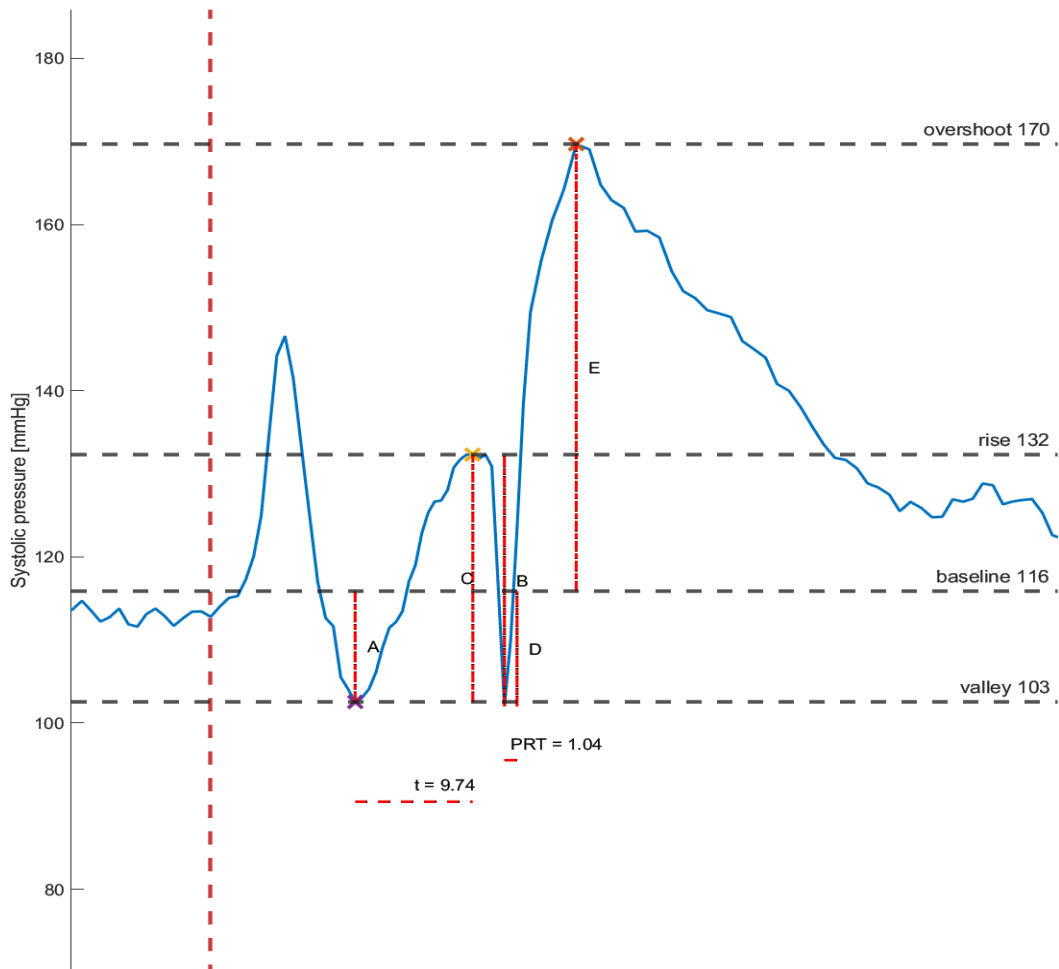


Slika 0.5 Rekonstrukcija Valsalva manevara iz krivulje sistoličkog tlaka

Maksimum 4 sa slike 4.5. odgovara kraju faze I i početku rane faze II, minimum 4 odgovara prijelazu iz rane faze II u kasnu fazu II, maksimum 5 predstavlja kraj kasne faze II i početak faze III, a nastao je zbog prestanka puhanja u cijev nakon kojeg slijedi pad krvnog tlaka u fazi III (minimum 5). U fazi IV slijedi prebačaj krvnog tlaka do vrijednosti u maksimumu 6.

Izračun BRS parametara

Parametri sistoličkog krvnog tlaka (engl. *systolic blood pressure*, sBP), nužni za daljnju analizu i izračun BRS parametara prikazani su na slici 4.6.



Slika 0.6 Parametri sistoličkog krvnog tlaka.

baseline – srednja vrijednost sBP 60 sekundi prije početka izvođenja Valsalva manevara, valley – najniža vrijednost sBP u fazi II, rise – porast sBP u kasnoj fazi II, overshoot – prebačaj, najviša vrijednost sBP u fazi IV, A – maksimalni pad sBP tijekom rane faze II u odnosu na baseline vrijednost, B – maksimalni pad sBP tijekom faze III u odnosu na maksimalnu vrijednost u kasnoj fazi II, C – porast sBP tijekom od rane faze II do kraja kasne faze II, D – oporavak sBP tijekom PRT, E – porast sBP nakon dostizanja baseline vrijednosti u fazi IV, t – trajanje kasne faze II, PRT – engl. *Pressure recovery time*, vrijeme potrebno da sBP dostigne vrijednost baseline u fazi IV

Adrenergički indeks BRS_{a1} , alfa adrenergički indeks α - BRS_a , beta adrenergički indeks β - BRS_a i vagalni indeks BRS_v -a automatski se izračunavaju iz parametara sBP krivulje tijekom VM-a prema unaprijed objavljenim formulama (Palamarchuk, 2016a).

Adrenergički indeks BRS_{a1} (1) definiran je kao suma amplitude pada sBP u ranoj fazi II (parametar krvnog tlaka – A) i tri četvrtine amplitude pada sBP u fazi III (parametar krvnog tlaka – B) podijeljeno s vremenom oporavka krvnog tlaka PRT (Palamarchuk, 2016a; Palamarchuk, 2016b)

$$BRS_{a1} = \frac{A + 0.75 * B}{PRT} \quad (1)$$

Diskretni adrenergički indeksi koji reflektiraju oporavak sBP tijekom pada tlaka u kasnoj fazi II (alfa adrenergički indeks α -BRS $_{\alpha}$) i u fazi III (beta adrenergički indeks β -BRS $_{\alpha}$) prikazani su formulama (2) i (3).

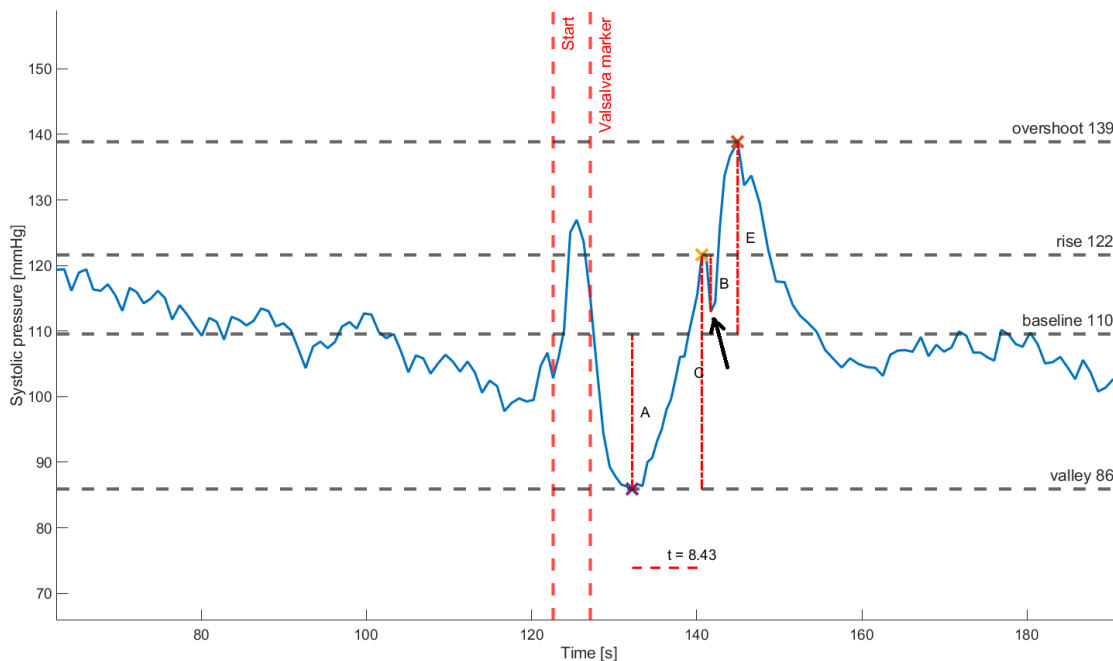
$$\alpha - BRS_{\alpha} = \frac{t_{\alpha} * C}{\sqrt{t_{\alpha}^2 + C^2}} \quad (2)$$

$$\beta - BRS_{\alpha} = \frac{PRT * D}{\sqrt{PRT^2 + D^2}} \quad (3)$$

Vagalni indeks BRS $_v$ definiran je kao regresija nagiba sistoličkog krvnog tlaka tijekom rane faze II i RR intervala (4) i izražen u ms/mmHg (Wada et al. 2014, Palamarchuk, 2016a).

$$BRS_v = \frac{\sum_i (RR_i - \overline{RR}) * (SBP_i - \overline{SBP})}{\sum_i (SBP_i - \overline{SBP})^2} \quad (4)$$

U pojedinim Valsalva manevrima koji imaju porast krvnog tlaka u kasnoj fazi II iznad razine u mirovanju, a kojima u fazi III ne dolazi do pada krvnog tlaka ispod vrijednosti u mirovanju, kao što je prikazano na slici 4.7, nije moguće izračunati BRS indekse koji ovise o vremenu oporavka krvnog tlaka, PRT. Ti indeksi su BRS $_{\alpha 1}$ i β -BRS $_{\alpha}$.



Slika 0.7, AAR tip odgovora krvnog tlaka na VM

Vidi se porast krvnog tlaka u kasnoj fazi II koji prelazi vrijednosti u mirovanju (engl. *baseline*), ali u fazi III ne dolazi do značajnog pada krvnog tlaka (označeno strelicom) ispod vrijednosti u mirovanju.

Određivanje kardiovagalne funkcije

Varijabilnost srčane frekvencije odredila se tilt-up table testom pod kutom od 70° i testom dubokog disanja. Tilt-up table test stimulira autonomni živčani sustav ortostatskom provokacijom tako da se bolesnik pasivno uspravi iz ležećeg položaja u trajanju od 10 minuta. Cijelo vrijeme se mjeri krvni tlak i srčana frekvencija. Za potrebe izračuna parametara HRV-a, iskoristili su se dijelovi ispitivanja gdje ispitanik leži i mirno diše 10 minuta (najčešće na početku mjerenja kada se ostavi 10 minuta radi prilagodbe), a promatrao se 5-minutni interval od 2. do 7. minute kako bi se dalo vremena da se ispitanik prilagodi novim uvjetima. Osim mirovanja promatrao se i tilt-up table test (koji je također trajanja 10 minuta), a promatrao se interval od 4. do 9. minute, tako da se ispitanik stigne priviknuti na nove uvjete nagnutog stola i kako bi se postigle stabilne vrijednosti. Odabran je 5-minutni interval kao optimalan interval za izračun parametara jer je to minimalno potrebno vrijeme za izračun vremenskih i frekvencijskih značajki koje su od interesa za ovo istraživanje (Malik et al., 1996, Shaffer, 2017). Osim HRV parametara, kao biljeg kardiovagalne aktivnosti poslužio je i BRSv indeks izračunat kroz VM, a koji također kvantificira kardiovagalnu aktivnost.

Iz testa dubokog disanja izdvojilo se 6 respiratornih ciklusa te se iz njih izračunala prosječna respiratorna sinusna aritmija. Iz toga se izračunala RSA koja se definira kao razlika u srčanoj frekvenciji na kraju udisaja i kraju izdisaja.

Varijabilnost srčane frekvencije

Iz dva intervala u trajanju od 5 minuta promatrale su se HRV parametri vremenske domene izračunate iz NN intervala (interval između dva R zubaca). NN interval je isto što i RR interval, ali uz uklanjanje ektopičnih srčanih otkucaja. Značajke vremenske domene kvantificiraju količinu varijabilnosti intervala između otkucaja srca (vremenski interval između dva uspješna otkucaja) (Malik et al., 1996). Izračunate značajke vremenske domene su:

SDNN (ms) – standardna devijacija svih NN intervala (engl. SDNN - *standard deviation of normal to normal R-R intervals*).

SDNN-u pridonose i simpatička i parasimpatička aktivnost. Promatranje snimaka srčane frekvencije tijekom 24 sata može se koristiti kao zlatni standard u procjeni kardiovaskularnog rizika, gdje se vrijednosti SDNN-a veće od 100 ms smatraju zdravim, 50-100 ms narušenim zdravim i manje od 50 ms se smatraju lošim (Shaffer, 2017).

pNN50 (%) – postotak susljednih NN intervala koji se razlikuju jedan od drugog u više od 50 ms

pNN50 značajka ima izrazitu povezanost s parasimpatičkom aktivnosti i rMMSD parametrom (Shaffer, 2017).

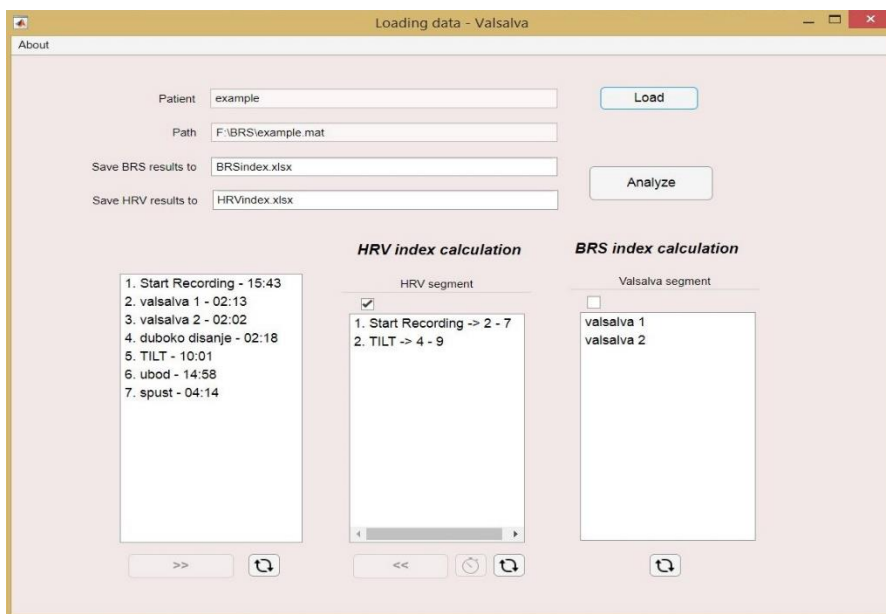
rMSSD – kvadratni korijen razlika između susljednih NN intervala (engl. rMSSD - *root mean square of successive differences between normal heartbeats*), a računa se tako da se prvo izračuna razlika između svih susjednih NN intervala u ms koje se potom kvadriraju, zatim usrednje i na kraju se uzme kvadratni korijen usrednjene vrijednosti.

rMMSD je odraz vagusom posredovane modulacije u HRV-u, snažnije nego SDNN, te pokazuje značajnu povezanost s pNN50 parametrom (Shaffer, 2017).

Za izračun spektralne gustoće snage korišten je dobro poznati Lomb-Scargle periodogram (VanderPlas, 2017.), algoritam koji se pokazao dobrim za otkrivanje periodičnosti u nejednoliko uzorkovanim vremenskim nizovima, a koji pokazuje bolje značajke od brze Fourierove transformacije (FFT) u procjeni HF frekvencijskog područja prilikom analize HRV

parametara (Delani et al., 2016). Značajke frekvencijske domene koje su se promatrale su apsolutne vrijednosti spektra snage u LF i HF frekvencijskom pojasu, kao i omjer LF prema HF (LF/HF omjer), a koji može procijeniti omjer između aktivnosti simpatičkog i parasimpatičkog živčanog sustava u kontroliranim uvjetima (Malik et al., 1996). Apsolutne vrijednosti snage frekvencijskog područja ovise o frekvencijskoj rezoluciji, koja je u ovom slučaju, korištenjem Lomb-Scargle periodograma namještena tako da se omogući promatranje frekvencijskog područja ULF, no ULF i VLF nisu bile od interesa za ovaj rad. Izračun apsolutnih snaga frekvencijskih područja može pokazati trend kretanja snage frekvencijskih područja u mirovanju i tilt-up table testu. ULF, VLF i LF frekvencijski pojas imaju značajnu povezanost sa SDNN parametrom, dok je HF povezan s rMMSD i pNN50 (Shaffer, 2017).

Pregledom dostupnih materijala o HRV analizi odabrani su parametri relevantni za ovo istraživanje, a sam izračun navedenih parametara izveden je automatski programskim sustavom koju smo napravili u MATLAB R2019b programskom paketu (slika 4.8) integriranjem validiranog, standardiziranog i dobro dokumentiranog programskog paketa *PhysioNet Cardiovascular Signal Toolbox* (Vest et al., 2018). Upotrebom programskog sustava moguće je napraviti HRV analizu istovremeno s analizom BRS indeksa. Nakon učitavanja signala i pripadnih parametara u korisničko sučelje potrebno je jedino upisati željeni interval (2-7 min za mirovanje i 4-9 min za tilt-up table test) u kojem se žele izračunati parametri HRV-a. Ako je mjerenje trajalo kraće od toga, za slučaj mirovanja kraće od 7 minuta ili za slučaj tilt-up table testa kraće od 9 minuta, u tom se slučaju uzima prvi mogući interval u trajanju od 5 minuta. Ako ne postoje 5-minutni intervali, za taj dio mjerenja se nisu računali HRV parametri. Na slici 4.8 se vidi kako se istovremeno može napraviti analiza i HRV parametara i BRS indeksa za istog ispitanika.



Slika 0.8 Izračun HRV parametara.

Potrebno je pravilno namjestiti interval za izračun u mirovanju (2 – 7 minuta) i u nagnutom položaju u tilt-up table testu (4 - 9 minuta). Naknadno se mogu dodati sve dionice mjerenja prikazane u lijevoj tablici uz dodavanje ili promjenu intervala po želji. Uz analizu HRV parametara može se napraviti i izračun BRS indeksa.

Statistička analiza

Kolmogorov-Smirnov test je primijenjen kako bi se utvrdilo imaju li podatci normalnu razdiobu. Korelacije između pojedinih varijabli ispitane su Pearsonovom i Spearmanovom metodom korelacije. P vrijednosti manje od 0.05 su smatrane statistički značajnima. Program korišten za statističku analizu bio je IBM SPSS Statistics, verzija 25.

Rezultati

BRS indeksi

Ukupno 423 ispitanika (305 žena i 118 muškaraca) prosječne dobi $44,85 \pm 16,74$ godina (min. 18, maks. 85) imalo je barem jedan Valsalva manevar koji se mogao analizirati, a od toga 115 ispitanika u fazi III nije imalo prisutan pad krvnog tlaka ispod vrijednosti u mirovanju, a što je uvjet kako bi se mogao izračunati PRT i time parametri BRSa1 i β -BRSa. Ostalih 93 ispitanika koji nisu uključeni u istraživanje nisu mogli izvesti VM pravilno ili kvaliteta snimljenog signala nije bila zadovoljavajuća zbog prisutnih artefakata. Deskriptivne vrijednost BRS indeksa dobivenih poluautomatskim izračunom prikazane su u tablici 1.

Tablica 1. Deskriptivne vrijednosti BRS indeksa dobivenih poluautomatskim izračunom
neparametrijska raspodjela – podebljano su označeni median i (min – maks interval)
parametrijska raspodjela – podebljano su označeni mean i std. devijacija

	BRSa1	α -BRSa	β -BRSa	BRSv
N	308	423	308	423
mean	25,988	6,763	1,990	5,076
median	20,375	6,896	1,302	4,143
std devijacija	19,254	2,511	2,122	4,297
min. vrijednost	1,829	0,722	0,0002	-4,611
maks. vrijednost	95,558	14,380	19,226	30,022

Srčana frekvencija, sistolički i dijastolički krvni tlak

Srčana frekvencija i krvni tlak u mirovanju i u tilt-up table testu

Vrijednosti srčane frekvencije (engl. *heart rate*, HR) i krvnog tlaka (sistoličkog, sBP i dijastoličkog, dBP) za vrijeme mirovanja i za vrijeme izvođenja tilt-up table testa prikazane su u tablici 2.

Tablica 2. Deskriptivne vrijednosti HR, sBP i dBP u mirovanju i u tilt-up table testu
 neparametrijska raspodjela – podebljano su označeni median i (min – maks interval)
 parametrijska raspodjela – podebljano su označeni mean i std. devijacija

	mirovanje			tilt-up table test		
	HR	sBP	dBP	HR	sBP	dBP
N	284	289	289	276	280	280
mean	72,26	113,44	70,98	86,42	110,60	73,39
median	71,00	112,00	70,00	84,00	110,00	72,00
std. devijacija	11,297	14,149	10,999	15,377	17,639	12,780
min. vrijednost	42	78	48	57	60	34
maks. vrijednost	109	149	110	140	191	128

Usporedba BRS indeksa sa srčanom frekvencijom i krvnim tlakom

Rezultati usporedbe BRS indeksa sa HR-om i apsolutnim vrijednostima sBP i dBP izmjerenih u tilt-up table testu i u mirovanju prikazani su u tablici 3. Do razlike u broju ispitanika za pojedinu usporedbu dolazi zbog razlike u prisutnosti dijelova mjerenja (mirovanje, tilt-up table test) u pojedinog ispitanika.

Tablica 3. Usporedba BRS indeksa s apsolutnim vrijednostima HR-a, sBP-a i dBP-a u mirovanju i za vrijeme izvođenja tilt-up table testa
 Crvenom bojom označene su statistički značajne korelacije.

		mirovanje			tilt-up table test		
		HR	sBP	dBP	HR	sBP	dBP
BRSa1	koeficijent korelacije	0,291	-0,029	-0,056	0,329	0,065	0,035
	p	<0,001	0,670	0,416	<0,001	0,356	0,619
	N	211	214	214	203	206	205
α -BRSa	koeficijent korelacije	0,164	-0,010	0,096	0,114	0,163	0,149
	p	0,006	0,872	0,102	0,060	0,006	0,013
	N	284	289	289	276	280	279
β -BRSa	koeficijent korelacije	-0,064	0,107	0,164	-0,155	-0,031	-0,008
	p	0,357	0,118	0,016	0,027	0,654	0,906
	N	211	214	214	203	206	205
BRSv	koeficijent korelacije	-0,473	-0,216	-0,229	-0,298	-0,233	-0,236
	p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
	N	284	289	289	276	280	279

Respiratorna sinusna aritmija

Vrijednost RSA

Respiratorna sinusna aritmija analizirana je kod 385 ispitanika. Minimalna vrijednost respiratorne sinusne aritmije iznosila je 1,00, maksimalna vrijednost iznosila je 43,00, srednja vrijednost 17,603 te standardna devijacija 8,749.

Usporedba BRS indeksa s RSA

Postoji statistički značajna korelacija između RSA i BRSa1 ($r = 0,311$, $p < 0,001$), RSA i β -BRSa ($r = -0,349$, $p < 0,001$), RSA i BRSv ($r = 0,200$, $p < 0,001$), dok između RSA i α -BRSa nije dobivena statistički značajna korelacija.

Razlika srčane frekvencije i krvnog tlaka između tilt-up table testa i mirovanja

Vrijednosti razlike srčane frekvencije i razlike krvnog tlaka između tilt-up table testa i mirovanja

Vrijednosti razlike srčane frekvencije i krvnog tlaka između tilt-up table testa i mirovanja prikazane su u tablici 4.

Tablica 4. Deskriptivne vrijednosti razlike apsolutnih vrijednosti HR, sBP i dBP za vrijeme izvođenja tilt-up table testa i mirovanja
neparametrijska raspodjela – podebljano su označeni median i (min – maks interval)
parametrijska raspodjela – podebljano su označeni mean i std. devijacija

	razlika (tilt-up table test - mirovanje)		
	HR	sBP	dBP
N	272	280	280
mean	13,99	-2,92	2,33
median	12,00	-3,00	1,00
std. devijacija	10,88	13,40	9,33
min. vrijednost	-18,00	-50,00	-33,00
maks. vrijednost	49,00	42,00	43,00

Usporedba BRS indeksa s razlikom srčane frekvencije i krvnog tlaka između tilt-up table testa i mirovanja

Rezultati usporedbe BRS indeksa s razlikom apsolutnih vrijednosti HR-a i krvnog tlaka izmjerenih u tilt-up table testu i u mirovanju prikazani su u tablici 5. Do razlike u broju ispitanika za pojedinu usporedbu dolazi zbog razlike u prisutnosti dijelova mjerenja (mirovanje, tilt-up table test) u pojedinog ispitanika. Statistički značajne korelacije prikazane su crvenom bojom.

Tablica 5. Usporedba BRS indeksa s razlikom apsolutnih vrijednosti HR-a, sBP-a i dBP-a za vrijeme izvođenja tilt-up table testa i mirovanja
Crvenom bojom označene su statistički značajne korelacije.

		Razlika (tilt-up table test-mirovanje)		
		HR	sBP	dBP
BRSa1	koeficijent korelacije	0,207	0,139	0,190
	p	0,003	0,047	0,006
	N	201	206	205
α-BRSa	koeficijent korelacije	0,004	0,218	0,114
	p	0,941	<0,001	0,056
	N	272	280	279
β-BRSa	koeficijent korelacije	-0,171	-0,176	-0,239
	p	0,015	0,011	0,001
	N	201	206	205
BRSv	koeficijent korelacije	0,081	-0,073	-0,022
	p	0,180	0,223	0,717
	N	272	280	279

HRV parametri

Vrijednosti HRV parametara u mirovanju i tilt-up table testu

Deskriptivne vrijednosti HRV parametara u mirovanju dobivene analizom u programskom sustavu prikazane su u tablici 6., a deskriptivne vrijednosti HRV parametara u tilt-up table testu prikazane su u tablici 7. Svaki ispitanik čije mjerenje je uključeno u analizu ima barem jedan 5-minutni interval od interesa. Ispitanici kojima nedostaje 5-minutni interval u

mirovanju imaju prisutan interval u tilt-up table testu i obrnuto. Od 423 ispitanika, za koje se moglo izračunati BRS indekse, a čiji su rezultati prikazani u tablici 1, 413 ispitanika je imalo prisutan 5-minutni interval u mirovanju iz kojeg su se mogli izračunati HRV parametri, a 409 ispitanika je imalo prisutan 5-minutni interval u tilt-up table testu. Sve vrijednosti su pokazale neparametrijsku raspodjelu.

Tablica 6. Deskriptivne vrijednosti HRV parametara iz 5-minutnog intervala u mirovanju
Parametri su pokazali neparametrijsku raspodjelu – podebljano su označeni median i (min – maks interval)

mirovanje

	SDNN	rMSSD	pNN50	LF	HF	LF/HF
N	413	413	413	413	413	413
mean	41,99	32,75	12,64	756,12	688,97	2,22
median	37,04	24,04	2,99	443,22	255,12	1,59
std. devijacija	23,24	25,65	17,93	969,35	1146,02	2,24
min. vrijednost	10,26	3,86	0,00	12,34	7,19	0,09
maks. vrijednost	182,05	184,44	88,71	8356,79	12626,49	19,20

Tablica 7. Deskriptivne vrijednosti HRV parametara iz 5-minutnog intervala u tilt-up table testu
Parametri su pokazali neparametrijsku raspodjelu – podebljano su označeni median i (min – maks interval)

tilt-up table test

	SDNN	rMSSD	pNN50	LF	HF	LF/HF
N	409	409	409	409	409	409
mean	33,77	18,12	3,45	701,05	217,40	5,39
median	31,18	14,18	0,38	411,60	103,54	4,26
std. devijacija	16,57	15,12	8,76	816,43	375,31	4,64
min. vrijednost	3,81	1,30	0,00	2,77	0,64	0,13
maks. vrijednost	122,53	103,43	68,10	5650,04	4297,59	39,69

Usporedba BRS indeksa s HRV parametrima

Rezultati usporedbe BRS indeksa s HRV parametrima u mirovanju prikazane su u tablici 8., a usporedba BRS indeksa s HRV parametara u tilt-up table testu prikazane su u tablici 9.

Tablica 8. Usporedba BRS indeksa s HRV parametrima u mirovanju
Crvenom bojom su označene korelacije koje su statistički značajne.

		mirovanje					
		SDNN	rMSSD	pNN50	LF	HF	LF/HF
BRSa1	koef. korelacije	0,060	-0,049	-0,047	0,159	0,020	0,155
	p	0,297	0,398	0,419	0,006	0,735	0,007
	N	302	302	302	302	302	302
α -BRSa	koef. korelacije	-0,063	-0,127	-0,132	-0,019	-0,107	0,148
	p	0,203	0,010	0,007	0,701	0,030	0,003
	N	413	413	413	413	413	413
β -BRSa	koef. korelacije	-0,153	-0,091	-0,102	-0,223	-0,152	-0,033
	p	0,008	0,113	0,076	<0,001	0,008	0,567
	N	302	302	302	302	302	302
BRSv	koef. korelacije	0,325	0,373	0,364	0,257	0,342	-0,212
	p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
	N	413	413	413	413	413	413

Tablica 9. Usporedba BRS indeksa s HRV parametrima u tilt-up table testu
Crvenom bojom su označene korelacije koje su statistički značajne.

		tilt-up table test					
		SDNN	rMSSD	pNN50	LF	HF	LF/HF
BRSa1	koef. korelacije	0,090	0,000	0,063	0,264	0,080	0,251
	p	0,123	0,998	0,276	<0,001	0,169	<0,001
	N	297	297	297	297	297	297
α -BRSa	koef. korelacije	-0,058	-0,027	-0,043	0,035	-0,021	0,060
	p	0,245	0,585	0,387	0,481	0,669	0,230
	N	409	409	409	409	409	409
β -BRSa	koef. korelacije	-0,213	-0,129	-0,177	-0,353	-0,201	-0,210
	p	<0,001	0,026	0,002	<0,001	<0,001	<0,001
	N	297	297	297	297	297	297
BRSv	koef. korelacije	0,315	0,258	0,207	0,277	0,214	0,089
	p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,071
	N	409	409	409	409	409	409

Rasprava

BRS indeksi su u ovom istraživanju pokazali dobru korelaciju sa standardnim mjerama funkcije AŽS-a, čime se potvrđuje njihova moguća uloga za detekciju blage disautonomije. Usporedbom BRS indeksa dobivenih poluautomatskim izračunom s vrijednostima HR-a dobivena je statistički značajna pozitivna korelacija između adrenergičkog indeksa BRSa1 i HR-a i u mirovanju i za vrijeme izvođenja tilt-up table testa. Porast HR-a je pod direktnim utjecajem simpatikusa (primarno djelovanjem na β 1 receptore u srcu) (McCorry, 2007, Katzung, 2011) pa se BRSa1 može smatrati dobrim pokazateljem aktivnosti simpatikusa (Schrezenmaier et al., 2007). Osim za BRSa1, dobivena je značajna negativna korelacija između HR-a i β -BRSa u tilt-up table testu, što nije sukladno očekivanju povišenja HR-a s većom aktivacijom β adrenergičkih receptora (Katzung, 2011). Kako se radi o testu koji provocirano proizvodi pad tlaka, dolazi do aktivacije simpatikusa kako bi se normalizirao krvni tlak. Porast sBP-a i dBP-a u tilt-up table testu pretežito se događa zbog vazokonstrukcije posredovanom simpatikusom, primarno preko aktivacije α 1 receptora na krvnim žilama (Freeman, 2008) te posljedično povećanjem perifernog otpora i venskog priljeva (Freeman, 2006), a što na kraju uzrokuje snažnu refleksnu bradikardiju (Katzung, 2011). Refleksna bradikardija može prevladati učinak simpatikusa nad srčanom frekvencijom i mogla bi potencijalno biti uzrok statistički značajne negativne korelacije između β -BRSa i HR-a u tilt-up table testu, iako, i u drugim istraživanjima je primijećena negativna korelacija između BRSa1 i β -BRSa u pacijenata koji su imali BAR tip odgovora krivulje krvnog tlaka na VM (Palamarchuk, 2016a). U mirovanju je postignuta pozitivna korelacija između HR-a i α -BRSa što također nije očekivano, jer su β adrenergički receptori glavni receptori simpatikusa za regulaciju srčane frekvencije (Katzung, 2011). Ipak, u srcu postoji mala ekspresija α 1 receptora u kardiomiocitima čija aktivacija također ima pozitivan kronotropan i inotropan učinak (Gordan, 2015). Kod ispitanika sa SAR i AAR tipom odgovora krivulje krvnog tlaka na VM primijećena je pozitivna korelacija između BRSa1 i α -BRSa (Palamarchuk, 2016a) te se moguće ta povezanost odrazila na korelaciju s HR-om. U uvodu je spomenuto kako je potrebno još dodatno validirati diskretne adrenergičke parametre α -BRSa i β -BRSa (Palamarchuk, 2016a). Povećana aktivnost vagusa djeluje negativno kronotropno na srce (Shaffer, 2014, Wada et al., 2014). Dobivena je statistički značajna negativna korelacija BRSv-a s HR-om i u mirovanju i u tilt-up table testu.

Usporedbom vrijednosti sBP-a i dBP-a u tilt-up table testu s α -BRS indeksom, postignuta je statistički značajna pozitivna korelacija. Porast tlaka u tilt-up table testu događa se preko aktivacije α 1 receptora na krvnim žilama (Freeman, 2006, Freeman, 2008). U mirovanju je

pronađena pozitivna povezanost između dBp-a i β -BRSa. Dijastolički krvni tlak je pod utjecajem perifernog vaskularnog otpora, ali i srčane frekvencije. Frekvencija srca je važna jer utječe na trajanje dijastoličkog intervala koji određuje izljev krvi iz arterijskog odjeljka (Katzung, 2011). Veća frekvencija (za povećanje HR-a su glavni β -adrenergički receptori u srcu) uzrokuje kraći dijastolički interval i manji izljev krvi te posljedično viši dBP. BRSv je pokazao statistički značajnu negativnu korelaciju sa sBP i dBP i u mirovanju i u tilt-up table testu. Negativna povezanost između BRSv i sistoličkog krvnog tlaka zabilježena je i u drugim istraživanjima (Wada et al., 2014). Takav rezultat ipak nije očekivan jer se misli da parasimpatička stimulacija nema direktan negativan inotropni učinak na srce budući da vagus ne inervira direktno kardiomiocite, izuzev onih u SA i AV čvoru. No, posljednja in vivo istraživanja govore da bi situacija ipak mogla biti drugačija u atriju (Gordan, 2015). Aktivnost parasimpatikusa smanjuje HR te time direktno povećava trajanje dijastoličkog intervala i uzrokuje veći izljev krvi iz arterijskog odjeljka tijekom dijastole i uzrokuje smanjenje dBP-a (Katzung, 2011). Ako se tlak pulsa ne mijenja, takvo sniženje dijastoličkog krvnog tlaka direktno uzrokuje i sniženje sistoličkog tlaka. Većina organa prima inervaciju od oba autonomna sustava no to nije slučaj u krvnim žilama (Katzung, 2011). Tijekom odmora ili spavanja parasimpatički sustav je dominantan i regulira srčanu frekvenciju. U krvnim žilama nedostaje odgovor na parasimpatičku stimulaciju i njihov je promjer reguliran aktivnošću simpatikusa. Zato smanjenje simpatičke stimulacije ili simpatičkog tonusa dovodi do vazodilatacije. U srcu je situacija drugačija i učinak AŽS-a na srce ovisi o predominaciji jednog sustava nad drugim (Gordan, 2015). Negativna povezanost između vagalnog BRSv indeksa sa sBP-om i dBP-om bi se mogla protumačiti i kao prevaga aktivnosti parasimpatikusa nad simpatikusom u srcu i kao manji tonus simpatikusa na krvnim žilama.

RSA je pokazao statistički značajnu pozitivnu korelaciju s vagalnim BRSv indeksom, statistički značajnu negativnu korelaciju s adrenergičkim β -BRSa indeksom te statistički značajnu pozitivnu korelaciju s BRSa1 indeksom. RSA se može koristiti kao parametar parasimpatikusa jer odražava kardiovagalnu modulaciju srčanog ritma. No fiziološka uloga i mehanizam nastanka modulacije aktivnosti vagusa su i dalje temelj rasprave. Dinamika promjene kardiovaskularne aktivnosti pa tako i promjene RSA su rezultat konstantne interakcije nelinearnih oscilacija mnogih varijabli, među kojima su i simpatikus i parasimpatikus (Eckberg, 2009, Julien, 2009, Karemaker, 2009).

Promatrajući razliku apsolutnih vrijednosti HR-a i krvnog tlaka između vrijednosti u tilt-up table testu i u mirovanju dobivena je statistički značajna korelacija između BRSa1 indeksa s razlikom vrijednosti HR-a, sBP-a i dBP-a te statistički značajna pozitivna korelacija između α -BRS i razlike sBP-a. Porast tlaka u tilt-up table testu pretežito se događa zbog

vazokonstrikcije posredovane simpatikusom i to primarno preko aktivacije α_1 receptora na krvnim žilama (Freeman, 2008) s posljedičnim povećanjem perifernog otpora i venskog priljeva (Freeman, 2006). Postignuta je statistički značajna negativna korelacija između β -BRSa s razlikom HR-a, sBP-a i dBP-a. Moguće je objašnjenje visok tonus simpatikusa već u mirovanju (više vrijednosti β -BRSa), dodatnom aktivacijom simpatikusa u tilt-up table testu se neće toliko povećati vrijednosti HR-a i krvnog tlaka koliko će se povećati vrijednosti HR-a i krvnog tlaka ako je tonus simpatikusa niži u mirovanju (niže vrijednosti β -BRSa).

Značajne korelacije su pronađene usporedbom BRS indeksa s parametrima HRV-a. Za parametar SDNN, koji je validirani parametar HRV-a i koji je pod utjecajem i simpatikusa i parasimpatikusa (Shaffer, 2017) postignuta je pozitivna korelacija s BRSv indeksom i u mirovanju i u tilt-up table testu. Postignuta je negativna korelacija s β -BRSa indeksom i u mirovanju i u tilt-up table testu. Parametar rMSSD je validirani parametar vagalne modulacije HRV-a (Shaffer, 2017) i postignuta je pozitivna korelacija s BRSv indeksom i u mirovanju i u tilt-up table testu. U mirovanju se postigla negativna korelacija s α -BRS indeksom, a u tilt-up table testu negativna korelacija s β -BRSa indeksom. Kako je rMSSD povezan s drugim parametrima HRV-a, a posebno snažno s pNN50 parametrom, za pNN50 su postignute značajne korelacije s istim BRS indeksima kao i za rMSSD. pNN50 je postigao pozitivnu korelaciju s vagalnim BRSv indeksom i u mirovanju i u tilt-up table testu i negativnu korelaciju s α -BRSa u mirovanju te negativnu korelaciju s β -BRSa u tilt-up table testu. Već je ranije opisano kako primarno parasimpatikus posreduje aktivnost u višem frekvencijskom području, dok i simpatikus i parasimpatikus mogu posredovati aktivnost u nižim frekvencijskim područjima (Malik et al., 1996). HF frekvencijski pojas odražava parasimpatičku aktivnost i promjene u HR-u povezane s respiracijskim ciklusom (Malik et al., 1996, Shaffer, 2017). Vrijednosti snage HF-a područja postigle su negativnu korelaciju s α -BRS indeksom u mirovanju, negativnu korelaciju s β -BRSa indeksom i u mirovanju i u tilt-up table testu i pozitivnu korelaciju s vagalnim BRSv indeksom i u mirovanju i u tilt-up table testu. Postignuta je statistički značajna pozitivna korelacija između aktivnosti u LF frekvencijskom području i adrenergičkog BRSa1 indeksa. Vrijednosti snage u LF području su također postigle negativnu korelaciju s β -BRSa i u mirovanju i u tilt-up table testu te pozitivnu korelaciju s vagalnim BRSv indeksom i u mirovanju i u tilt-up table testu. Postoje neslaganja oko interpretacije rezultata snage LF spektra snage, tj. radi li se o čistoj simpatičkoj modulaciji ili ipak o aktivnosti i simpatikusa i parasimpatikusa, što se onda odražava i na interpretaciju LF/HF omjera. (Malik et al., 1996). Omjer snage LF/HF frekvencijskog područja u kontroliranim uvjetima može ukazati na predominaciju jednog sustava nad drugim. Visoke vrijednosti LF/HF ukazuju na predominaciju simpatičke aktivnosti nad parasimpatičkom, a niske dominaciju parasimpatikusa. LF/HF omjer postigao

je u mirovanju pozitivnu korelaciju s BRSa1 i α -BRS indeksom te negativnu korelaciju s BRSv indeksom. U tilt-up table testu je postignuta pozitivna korelacija LF/HF omjera s BRSa1 indeksom i negativna korelacija s β -BRS indeksom. U tilt-up table testu se očekuje snažna aktivacija simpatikusa i značajan pad ukupne snage cijelog spektra, a time i pad apsolutnih snaga pojedinih dijelova spektra, pa se iz apsolutnih snaga ne može direktno vidjeti prevaga jednog sustava nad drugim (Malik et al., 1996.). Nadmoć simpatikusa nad parasimpatikusom u tilt-up table testu se kod ispitanika vidi kao porast u apsolutnoj vrijednosti omjera snage frekvencijskih područja LF/HF u tilt-up table testu (tablica 7.) u odnosu na mirovanje (tablica 6.). Takav porast omjera ide u prilog jačoj aktivnosti simpatikusa za vrijeme tilt-up table testa, što bi se uočilo i da su se promatrale relativne snage pojedinih dijelova spektra.

Glavno ograničenje ovog istraživanja je činjenica da se radi o retrospektivnom istraživanju i što relevantnost izmjerenih podataka ovisi o točnosti kontinuiranog mjerenja krvnog tlaka i pulsa od otkucaja do otkucaja koristeći Task Force Monitor (TFM), ukoliko manžeta tlakomjera nije bila adekvatno postavljena ili je došlo do pomaka zbog pomicanja ispitanika tijekom testiranja.

Zaključak

BRS indeksi dobiveni poluautomatskim izračunom pokazuju dobru korelaciju sa standardnim, validiranim mjerama ispitivanja autonomnog živčanog sustava, čime se potvrđuje njihova moguća uloga u svakodnevnoj kliničkoj praksi kao indikatora za detekciju blage disautonomije. BRS indeksi BRSa1 i BRSv pokazali su se kao dobri indikatori funkcije AŽS-a. Diskretni adrenergički indeksi α -BRSa i β -BRSa pokazali su dobru povezanost s parametrima koji su odraz simpatičke aktivnosti tamo gdje BRSa1 nije postigao statistički značajnu povezanost. Međutim, u slučaju usporedbe diskretnih adrenergičkih BRS indeksa s HR-om postignute su neočekivane korelacije pa je potrebno detaljnije ispitati i validirati njihove vrijednosti, kako bi se opravdala njihova moguća primjena u kliničkoj praksi.

Zahvala

Zahvaljujem cijelom timu iz Laboratorija za ispitivanje autonomnog živčanog sustava, Klinike za neurologiju, Referentnog centra za poremećaje autonomnog živčanog sustava, Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb na dobroj volji i nesebičnoj pomoći tijekom cijelog procesa izrade ovog rada. Posebno zahvaljujem doc. dr. sc. Magdaleni Krbot Skorić na uloženom vremenu i trudu, savjetima i stručnom vodstvu, prof. dr. sc. Mariju Habeku na pruženoj prilici, iskazanom povjerenju i mentorstvu te kolegi Ivanu Moštaku bez kojeg izrada ovog rada ne bi bila moguća.

Popis literature

Akselrod S, Gordon D, Ubel F, Shannon D, Berger A, Cohen R. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science*. 1981;213(4504), 220–222. doi:10.1126/science.6166045

Borst C, Wieling W, van Brederode JF, Hond A, de Rijk LG, Dunning AJ. Mechanisms of initial heart rate response to postural change. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 1982;243(5), H676–H681. doi:10.1152/ajpheart.1982.243.5.h676

De Ferrari GM, Sanzo A, Bertoletti A, Specchia G, Vanoli E, Schwartz PJ. Baroreflex sensitivity predicts long-term cardiovascular mortality after myocardial infarction even in patients with preserved left ventricular function. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:2285–90. doi:10.1016/j.jacc.2007.08.043

Delane A, Bohorquez J, Gupta S, Schiavenato M. Lomb algorithm versus fast Fourier transform in heart rate variability analyses of pain in premature infants. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2016; 2016:944-947. doi:10.1109/EMBC.2016.7590857

Eckberg DL. Point:counterpoint: respiratory sinus arrhythmia is due to a central mechanism vs. respiratory sinus arrhythmia is due to the baroreflex mechanism. *J Appl Physiol* (1985). 2009;106(5):1740-1744. doi:10.1152/jappphysiol.91107.2008

Freeman R. Assessment of cardiovascular autonomic function. *Clin Neurophysiol*. 2006;117:716–730. doi:10.1016/j.clinph.2005.09.027

Freeman R. Clinical practice. Neurogenic orthostatic hypotension. *N Engl J Med*. 2008;358:615-24. doi:10.1056/NEJMcp074189

Gordan R, Gwathmey JK, Xie LH. Autonomic and endocrine control of cardiovascular function. *World J Cardiol* 2015;7(4): 204-214. doi:10.4330/wjc.v7.i4.204

Habek M, Mutak T, Nevajdić B, Pucić D, Crnošija L, Krbot Skorić M. Adrenergic hyperactivity: a missing link between multiple sclerosis and cardiovascular comorbidities?. *Acta Neurol Belg* 2018; doi:10.1007/s13760-018-1051-4

Julien C, Parkes MJ, Tzeng SY, et al. Comments on point:counterpoint: respiratory sinus arrhythmia is due to a central mechanism vs. respiratory sinus arrhythmia is due to the baroreflex mechanism. *J Appl Physiol* (1985). 2009;106(5):1745-1749. doi:10.1152/jappphysiol.00196.2009

Karemaker JM. Counterpoint: respiratory sinus arrhythmia is due to the baroreflex mechanism. *J Appl Physiol* (1985). 2009;106(5):1742-1744. doi:10.1152/jappphysiol.91107.2008a

Karemaker JM. Last word on point:counterpoint: respiratory sinus arrhythmia is due to a central mechanism vs. respiratory sinus arrhythmia is due to the baroreflex mechanism. *J Appl Physiol* (1985). 2009;106(5):1750. doi:10.1152/jappphysiol.00225.2009

Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. *Temeljna i klinička farmakologija*. Prevedeno sa engleskog. Zagreb, Medicinska naklada. 2011

Kleiger RE, Stein PK, Bosner MS, Rottman JN. Time Domain Measurements of Heart Rate Variability. *Cardiology Clinics*, 1992;10(3), 487–498. doi:10.1016/s0733-8651(18)30230-3

La Rovere MT, Maestri R, Pinna GD. Baroreflex Sensitivity Assessment - Latest

Advances and Strategies. *European Cardiology* 2011;7:89–92.
doi:10.15420/ecr.2011.7.2.89

La Rovere MT, Bigger JT, Marcus FI, Mortara A, Schwartz PJ. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (autonomic tone and reflexes after myocardial infarction) Investigators. *Lancet* 1998;351:478–84. doi:10.1016/s0140-6736(97)11144-8

Low PA, Composite autonomic scoring scale for laboratory quantification of generalized autonomic failure. *Mayo Clin Proc* 1993;68:748–752. doi:10.1016/s0025-6196(12)60631-4

Low PA, Denq JC, Opfer-Gehrking TL, Dyck PJ, O'Brien PC, Slezak JM. Effect of age and gender on sudomotor and cardiovagal function and blood pressure response to tilt in normal subjects. *Muscle Nerve* 1997;20:1561–8. doi:10.1002/(sici)1097-4598(199712)20:12<1561::aid-mus11>3.0.co;2-3

Malik M, Bigger JT, Camm AJ, Kleiger RE, Malliani A, Moss AJ et al. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Eur Heart J* 1996;17:354–381. doi: 10.1161/01.CIR.93.5.1043

McCorry LK. Physiology of the Autonomic Nervous System. *American Journal of Pharmaceutical Education* 2007;71(4), 78. doi:10.5688/aj710478

Novak P. Assessment of sympathetic index from the Valsalva maneuver. *Neurology*. 2011;76:2010-6. doi:10.1212/WNL.0b013e31821e5563

Novak P. Quantitative autonomic testing. *JoVE (Journal of Visualized Experiments)*. 2011;53:e2502. doi:10.3791/2502

Palamarchuk IS, Baker J, Kimpinski K. Non-invasive measurement of baroreflex during Valsalva maneuver: Evaluation of alpha and beta-adrenergic components. *Clin Neurophysiol* 2016;127:1645-51. doi:10.1016/j.clinph.2015.10.047

Palamarchuk IS, Baker J, Kimpinski K. Non-invasive measurement of adrenergic baroreflex during Valsalva maneuver reveals three distinct patterns in healthy subjects. *Clin Neurophysiol* 2016;127:858-63. doi:10.1016/j.clinph.2015.04.057

Schrezenmaier C, Singer W, Swift NM, Sletten D, Tanabe J, Low PA. Adrenergic and vagal baroreflex sensitivity in autonomic failure. *Arch Neurol*. 2007;64:381-6. doi:10.1001/archneur.64.3.381

Shaffer F, McCraty R, Zerr CL. A healthy heart is not a metronome: an integrative review of the heart's anatomy and heart rate variability. *Front Psychol* 2014; 5:1040. doi:10.3389/fpsyg.2014.01040

Shaffer F, Ginsberg JP. An Overview of Heart Rate Variability Metrics and Norms. *Front Public Health*. 2017; 5:258. doi:10.3389/fpubh.2017.00258

VanderPlas J. Understanding the Lomb-Scargle Periodogram. *The Astrophysical Journal Supplement Series*. 2017;236. doi:10.3847/1538-4365/aab766.

Vest A, Da Poian G, Li Q, Liu C, Nemati S, Shah A, Clifford GD. An Open Source Benchmarked Toolbox for Cardiovascular Waveform and Interval Analysis, *Physiological measurement* 39, 2018; doi:10.5281/zenodo.1243111

Višnjić N, Moštak I, Mutak T, Pucić D, Junaković A, Adamec I, Krbot Skorić M, Habek M. Automated calculation of baroreflex sensitivity (BRS) indices. *European Journal of*

Neurology, Pariz, Francuska: 2020;27:266 (ePrezentacija, sažetak, znanstveni)
doi:10.1111/ene.14307

Wada N, Singer W, Gehrking TL, Sletten DM, Schmelzer JD, Kihara M et al. Determination of vagal baroreflex sensitivity in normal subjects. Muscle Nerve 2014;50:535-40.
<https://doi.org/10.1002/mus.24191>

Životopis

Rođena sam 29. kolovoza 1995. godine u Zagrebu. Pohađala sam Osnovnu školu Matije Gupca u Zagrebu. 2010. godine upisujem V. gimnaziju u Zagrebu, gdje maturiram 2014. godine. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu upisala sam 2015. godine. Od druge do četvrte godine studiranja bila sam demonstrator na Katedri za medicinsku biologiju.

Dobitnica sam Dekanove nagrade za znanstveni rad „*Usporedba indeksa barorefleksne osjetljivosti sa standardnim testovima funkcije autonomnog živčanog sustava*“ u akademskoj godini 2019/2020. Autorica sam jednog kongresnog sažetka „*Automated calculation of baroreflex sensitivity (BRS) indices*“ koji sam izlagala u obliku ePrezentacije na 6. kongresu Europske akademije neurologa. Koautor sam znanstvenog članka objavljenog u časopisu *Journal of the Neurological Sciences*. Aktivno se služim engleskim i španjolskim jezikom.