

Varijabilnost krvnog tlaka je promijenjena u sekundarno progresivnoj multiploj sklerozi, ali ne i bolesnika s klinički izoliranim sindromom

Moštak, Ivan

Master's thesis / Diplomski rad

2023

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:105:578912>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-05-12**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Ivan Moštak

Varijabilnost krvnog tlaka je promijenjena u sekundarno progresivnoj multiploj sklerozi, ali ne i bolesnika s klinički izoliranim sindromom

Diplomski rad



Zagreb, 2023.

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 2022/2023.

POPIS KRATICA

AŽS – autonomni živčani sustav

BP – krvni tlak (engl. blood pressure)

CASS – engl. Composite Autonomic Severity Score

CIS – klinički izolirani sindrom (engl. clinically isolated syndrome)

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

EDSS – engl. Expanded Disability Status Scale

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

HC – zdrava kontrola (engl. healthy control)

HF – visoka frekvencija (engl. high frequency)

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

KVB – kardiovaskularna bolest

LF – niska frekvencija (engl. low frequency)

MS – multipla skleroza

PMS – progresivna multipla skleroza, oznaka koja obuhvaća i primarne i sekundarne fenotipove multiple skleroze

RRMS - relapsno-remitirajuća multipla skleroza

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

SPMS – sekundarno progresivna multipla skleroza (engl. secondary progressive multiple sclerosis)

SBPV – varijabilnost sistoličkog krvnog tlaka (engl. systolic blood pressure variability)

Sadržaj

Sažetak	
Summary	
Uvod	1
Metode	3
Dizajn studije i ispitanici	3
Prikupljanje podataka	3
Analiza varijabilnosti krvnog tlaka	4
Statistička analiza.....	6
Rezultati	7
Rasprava	12
Zaključak	19
Zahvala	20
Popis literature	21
Životopis	25

Sažetak

Varijabilnost krvnog tlaka je promijenjena u sekundarno progresivnoj multiploj sklerozi, ali ne i bolesnika s klinički izoliranim sindromom

Cilj je bio istražiti razlike u varijabilnosti sistoličkog krvnog tlaka (SBPV) mjenjenog otkucaj po otkucaj kod osoba sa sekundarno progresivnom multiplom sklerozom (SPMS), klinički izoliranim sindromom (CIS) i zdravim kontrolama (HC). Ova retrospektivna studija slučajeva i kontrola uključivala je 46 osoba sa SPMS, 46 sa CIS i 44 HC. Za procjenu SBPV-a korišten je poluautomatizirani softver izrađen u MATLAB-u R2019b (The MathWorks, Inc.). Promatrane su karakteristike u frekvencijskom području: spektar snage u područjima niske frekvencije (LF) i visoke frekvencije (HF) te omjer LF/HF. Podaci su izraženi u apsolutnoj snazi (mmHg^2) LF i HF spektra te omjeru (LF/HF) tijekom faza ispitivanja u ležećem položaju i tilt-up table testa. Studija je pokazala da nije bilo značajnih razlika u prosječnim vrijednostima sistoličkog (sBP) ili dijastoličkog krvnog tlaka (dBP) tijekom faza ispitivanja u ležećem položaju i tilt-up table testu između skupina. Tijekom faze ispitivanja u ležećem položaju, LF i LF/HF su značajno niži u grupi SPMS ($4,17 \pm 5,38$ i $3,52 \pm 2,34$, redom) u usporedbi s CIS-om ($5,42 \pm 3,59$, $p=0,015$ i $5,92 \pm 4,63$, $p=0,029$, redom) i HC grupom ($6,03 \pm 4,55$, $p=0,011$ i $6,52 \pm 5,09$, $p=0,010$, redom), dok je tijekom faze ispitivanja u tilt-up table testu snaga LF značajno niža u usporedbi s obje skupine CIS i HC, a snaga HF je značajno niža samo u usporedbi s grupom CIS. Zaključno, SBPV je izmijenjen kod osoba sa SPMS-om u usporedbi s CIS i normalnim kontrolama. Daljnja istraživanja u području disautonomije povezane s multiplom sklerozom (MS) su opravdana ne samo zbog njihove važnosti vezane uz komorbiditete i simptome MS-a, već i zbog vjerojatne uloge u patofiziologiji MS-a.

Ključne riječi: autonomni žičani sustav, varijabilnost krvnog tlaka, multipla skleroza

Summary

Blood pressure variability is altered in secondary progressive multiple sclerosis but not in patients with a clinically isolated syndrome

Objective was to investigate differences in beat-to-beat systolic blood pressure variability (SBPV) in people with secondary progressive multiple sclerosis (SPMS), clinically isolated syndrome (CIS) and healthy controls (HC). This retrospective, case-control study included 46 people with SPMS, 46 CIS and 44 HC. A semi-automated software made with MATLAB R2019b (The MathWorks, Inc.) was used for evaluation of SBPV. The frequency domain characteristics observed were the power spectrum in the low frequency (LF) and high frequency (HF) bands and the LF/HF ratio. Data is expressed in absolute power (mmHg²) of LF and HF and ratio (LF/HF) during both supine and tilt-up phases of testing. Study showed that there were no significant differences in mean systolic (sBP) or diastolic blood pressure (dBP) values during supine and tilt-up phases of testing between groups. During the supine phase of testing LF and LF/HF were significantly lower in SPMS group (4.17 ± 5.38 and 3.52 ± 2.34 , respectively) compared to CIS (5.42 ± 3.59 , $p=0.015$ and 5.92 ± 4.63 , $p=0.029$, respectively) and HC group (6.03 ± 4.55 , $p=0.011$ and 6.52 ± 5.09 , $p=0.010$, respectively), while during tilt-up phase LF was significantly lower compared to both CIS and HC group, and HF was significantly lower only compared to CIS group. In conclusion SBPV is altered in people with SPMS compared to CIS and normal controls. Further research in the field of multiple sclerosis (MS) related dysautonomia is warranted not only because of its relevance to comorbidities and MS symptoms, but also because of its likely involvement in the pathophysiology of MS.

Key words: autonomic nervous system, blood pressure variability, multiple sclerosis

Uvod

Područje disfunkcije autonomnog živčanog sustava (AŽS) kod osoba s multiplom sklerozom (MS) dobiva sve veći interes posljednjih godina. Disfunkcija AŽS-a kod osoba s MS-om povezana je s umorom i kvalitetom života. (8,26) Još mnogo važnije, sve veći broj istraživanja implicira da bi disfunkcija AŽS-a čak mogla biti povezana s patofiziologijom MS-a. (13,45,53)

Većina studija istraživala je kardiovaskularnu autonomnu disfunkciju kod osoba s MS-om koristeći različite testove, što otežava usporedbu između studija (17). Stoga, standardizacija testiranja autonomnog živčanog sustava kod osoba s MS-om ima veliku važnost. No, postavlja se pitanje koje testove onda treba koristiti prilikom istraživanja disfunkcije AŽS-a kod osoba s MS-om? Pri testiranju funkcije AŽS-a, dvije često korištene metode su Ewing's test battery (12) i Composite Autonomic Severity Score (CASS) (36). Rezultati naših prethodnih studija koje su koristile CASS metodologiju ukazuju na to da je disfunkcija AŽS-a uvelike prisutna kod osoba s MS-om, čak i kod pacijenata s klinički izoliranim sindromom (CIS). Čini se da se disfunkcija AŽS-a pogoršava s trajanjem bolesti i izraženija je u progresivnim oblicima MS-a (19,1,16). Iako ovi rezultati impliciraju da bi CASS mogao biti dobra metoda za procjenu disfunkcije AŽS-a kod osoba s MS-om, ipak postoje neke zabrinutosti. Na primjer, prethodno smo otkrili da teret simptoma autonomnog živčanog sustava, procijenjen upitnikom Composite Autonomic System Score-31 (COMPAS-31), koji samo prijavljuju pacijenti, može predvidjeti nove recidive kod pacijenata s ranim MS-om, dok takva povezanost nije otkrivena primjenom CASS-a (27). Jedno istraživanje usporedbe Ewingovih testova i analize varijabilnosti srčanog ritma (HRV) kod osoba s relapsno-remitirajućom MS (RRMS) i zdravih kontrola (HC) otkrilo je da je HRV snažniji test za procjenu disfunkcije AŽS-a (57). Stoga, kada istražujemo disfunkciju AŽS-a kod osoba s MS-om i povezanost disfunkcije s drugim važnim varijablama kao što je tijekom bolesti, korištenje testova koji nisu uključeni u Ewing's test battery ili CASS može biti korisno. Jedan takav test mogla bi biti varijabilnost krvnog tlaka (BPV), koja se može procjenjivati tijekom različitih vremenskih perioda, od vrlo kratkotrajnih podataka otkucaj po otkucaj do podataka iz posjeta u posjet koji se protežu kroz nekoliko mjeseci (43). Studije BPV-a uglavnom su se provodile u području kardiovaskularnih bolesti (KVB), posebno hipertenzije, gdje je utvrđeno da parametri BPV-a imaju prognostičku

vrijednost u otkrivanju ishoda KVB-a (40,41). To bi moglo biti važno i u području MS-a jer mnogobrojna istraživanja ukazuju na mogući odnos između KVB-a i progresije MS-a (33,54,10,7,44). U skladu s tim su i rezultati retrospektivne studije koja je otkrila značajnu povezanost između BPV-a iz posjeta u posjet i samoprijavljenog rezultata ljestvice invalidnosti kod MS-a [15]. BPV je rijetko proučavan kod osoba s MS-om, a vrlo kratkotrajna BPV kod bolesnika s MS-om procijenjena je samo u nekoliko studija (30,24,49,58,60).

Cilj ove studije bio je istražiti razlike u varijabilnosti krvnog tlaka otkucaj po otkucaj kod osoba sa sekundarno progresivnom MS (SPMS), klinički izoliranim sindromom (CIS) i zdravim kontrolama (HC).

Metode

Dizajn studije i ispitanici

Ovo je bila retrospektivna studija provedena u Referentnom centru za testiranje autonomnog živčanog sustava, Klinički bolnički centar Zagreb, Hrvatska. Pacijenti s CIS-om su odabrani iz prethodnog projekta. (19) U ovoj studiji (19), CIS je definiran kao neurološki događaj koji ukazuje na demijelinizaciju središnjeg živčanog sustava s akutnim/subakutnim početkom, trajanjem dužim od 24 sata u odsustvu povišene temperature ili drugih sistemskih bolesti. Ti pacijenti su podvrgnuti testiranju autonomnog živčanog sustava unutar šest mjeseci nakon dijagnoze CIS-a. Kao dio protokola praćenja za početak terapije siponimodom, svi pacijenti sa SPMS-om u našem centru su podvrgnuti testiranju autonomnog živčanog sustava prije primjene prve doze te su potom neprekidno praćeni na nuspojave kardiovaskularnog sustava tijekom dvosatnog perioda nakon uzimanja prve tablete, kako je već ranije izvješteno. (18) Pacijenti sa SPMS-om su regrutirani iz ove skupine pacijenata. Dijagnoza SPMS-a temeljila se na kriterijima Lublina i sur. (32) Zdravi kontrolni ispitanici su retrospektivno regrutirani među osobama koje su upućene u Laboratorij za testiranje autonomnog živčanog sustava zbog simptoma ortostatske intolerancije. Svi odabrani zdravi subjekti imali su normalnu funkciju autonomnog živčanog sustava izraženu kao simpatička i kardiovagalna CASS prema prethodno objavljenim vrijednostima prilagođenima dobi i spolu (36) i nisu imali povijest kroničnih bolesti ili uzimanja lijekova.

Protokol studije odobren je od strane etičkih odbora Kliničkog bolničkog centra Zagreb. Studija je provedena u skladu s Deklaracijom iz Helsinkija i trenutnom Europskom uredbom o zaštiti podataka.

Prikupljanje podataka

Svi podaci su prikupljeni u Laboratoriju za testiranje autonomnog živčanog sustava, Odjela za neurologiju, Kliničkog bolničkog centra Zagreb. Prije provođenja bilo kojeg testa u laboratoriju, pacijentima je rečeno da ne piju kavu niti puše. Svi testovi su

izvršeni u mirnoj i slabo osvijetljenoj prostoriji. Nakon što se pacijent smjestio na testni stol u ležeći položaj, manšeta za mjerenje tlaka i elektrode za EKG su postavljene na prikladna mjesta. Nakon početne pripreme, pacijentima je rečeno da se opuste u ležećem položaju dok se promatraju nezabilježena mjerenja. Snimanje podataka započinje nakon 1-2 minute stabilnih i jednoličnih očitavanja signala. Protokol testiranja za svakog ispitanika koji je retrospektivno regrutiran u studiju uključuje 10-minutnu fazu ležanja u ležećem položaju i 10-minutnu fazu nagiba pod kutom od 70° (tilt-up table test) kontinuiranog praćenja podataka krvnog tlaka i pulsa mjerene metodom otkucaj-po-otkucaj pomoću uređaja Task Force Monitor (TFM) (CNSystems Medizintechnik AG, Austrija) sa frekvencijom uzorkovanja od 1000 Hz.

Analiza varijabilnosti krvnog tlaka

Za evaluaciju BPV-a korišten je poluautomatizirani softver napravljen s MATLAB R2019b (The MathWorks, Inc.). Parametri BPV-a koji su korišteni za procjenu indeksa autonomne kardiovaskularne modulacije (43,51) izračunavani su iz vrlo kratkotrajnih snimki sistoličkog krvnog tlaka snimljenih otkucaj po otkucaj (41,42) tijekom faza ležanja i tilt-up table testa. Analiza BPV-a obuhvaćala je 5-minutni interval od 2. do 7. minute faze ležanja i 5-minutni interval od 4. do 9. minute tilt-up table testa. Ti su intervali odabrani kako bi pacijenti imali dovoljno vremena za prilagodbu u svakoj fazi testiranja. Izračunate su frekvencijske karakteristike u niskofrekventnom (LF; 0,04 - 0,15 Hz) i visokofrekventnom (HF; 0,15 - 0,4 Hz) spektru snage. (38,49) Svaki sudionik koji je imao barem jedan 5-minutni interval od interesa u ležećem ili nagnutom položaju (ili oboje) uključen je u analizu. Prethodno je uočeno da interpolacija podataka koji nedostaju može rezultirati značajnim pogreškama procjene prilikom analize HRV-a u frekvencijskoj domeni. (25) Iako nema sličnih informacija o utjecaju interpolacije podataka koji nedostaju na analizu BPV-a, čini se logično očekivati slične probleme. To je posebno važno s obzirom na to da su artefakti signala krvnog tlaka česti tijekom snimanja otkucaj po otkucaj. Stoga smo odlučili isključiti pacijente kojima nedostaje više od 10 sekundi signala kako bismo smanjili potencijalne pogreške procjene. U analizu su uključeni samo sudionici kojima nedostaje manje od 10 sekundi mjerenja u odabranom intervalu. (5) Za pacijente koji su ispunjavali ove kriterije, nedostajuće vrijednosti krvnog tlaka interpolirane su pomoću *cubic spline* interpolacije podataka.

Izračunate su srednja vrijednost i standardna devijacija vrijednosti krvnog tlaka (BP). Spektralna gustoća snage izračunata je Lomb-Scargle periodogramom, algoritmom koji se pokazao dobrim za otkrivanje periodičnosti u nejednoliko uzorkovanim vremenskim signalima i koji pokazuje bolje karakteristike od brze Fourierove transformacije (FFT) u procjeni snage u HF frekvencijskom pojasu prilikom analize parametara HRV-a. (11) Promatrane su frekvencijske karakteristike spektralne snage u LF i HF pojasevima te omjeru LF/HF. Rezultati su izraženi u apsolutnoj snazi (mmHg^2) LF i HF pojasa te omjeru (LF/HF) tijekom faza ležanja i nagiba. Nadalje, radi analize razlike u promjenama tih parametara kao odgovor na test nagiba, izveden je dodatan skup varijabli oduzimanjem vrijednosti zabilježenih tijekom faze tilt-up table testa od vrijednosti tijekom faze ležanja (npr. $\Delta\text{LF} = \text{LF}_{\text{tilt}} - \text{LF}_{\text{supine}}$).

Priznajemo da analiza BPV-a nije široko korištena i da istraživanje ove teme može biti donekle teško razumljivo. Ukratko, homeostazu krvnog tlaka regulira nekoliko različitih mehanizama (npr. intrinzični vaskularni, hormonalni, neuralni mehanizmi itd.) koji uzrokuju promjene/oscilacije krvnog tlaka tijekom različitih vremenskih perioda (tj. brže/sporije, kroz kraće/duže periode). Izvodeći frekvencijsku analizu oscilacija krvnog tlaka otkucaj po otkucaj, kvantificiramo amplitudu (snagu) oscilacija pri određenim frekvencijama koje se mogu (više ili manje specifično) povezati s aktivnošću određenog regulacijskog mehanizma. (39) Glavne uloge AŽS-a su održavanje homeostaze ili priprema tijela za djelovanje. Stoga, prilikom analize AŽS-a obično ga nastojimo aktivirati (npr. Valsalvin manevar, duboko disanje, test nagiba itd.) i mjeriti njegov odgovor kako bismo dobili uvid u njegovu funkciju. Stoga smo u ovoj studiji analizirali varijabilnost sistoličkog krvnog tlaka (SBPV) u ležećem i nagnutom položaju. Osim toga, izračunavanje apsolutnih promjena parametara SBPV-a (npr. $\Delta\text{LF} = \text{LF}_{\text{tilt}} - \text{LF}_{\text{supine}}$) omogućuje bolju usporedbu tih odgovora među različitim skupinama ispitanika. Odnos LF i HF snage varijabilnosti sistoličkog krvnog tlaka u odnosu na različite regulacijske mehanizme raspravlja se u daljnjem tekstu. Omjer LF/HF koristi se kao pokazatelj simpatikovagalne ravnoteže u analizi HRV-a, ali njegova važnost u analizi BPV-a nije dobro razjašnjena. Bez obzira na to, izvještavamo o tim rezultatima radi buduće reference.

Statistička analiza

Statistička analiza izvršena je pomoću programa IBM SPSS v25, tvrtke IBM Corporation, SAD. Distribucija podataka provjerena je Kolmogorov-Smirnovljevim testom. Razlike između kvalitativnih varijabli testirane su Chi-kvadrat testom. Razlike između tri skupine u kvantitativnim varijablama testirane su parametrijskim ANOVA testom i neparametrijskim Kruskal-Wallis testom. Za post-hoc analizu nakon ANOVA testa koristili smo Bonferroni korekciju, a nakon Kruskal-Wallis testa koristili smo parne usporedbe s prilagođenim razinama značajnosti izračunatim množenjem neprilagođenih vrijednosti značajnosti s brojem usporedbi. P-vrijednosti manje od 0,05 smatrane su statistički značajnima.

Rezultati

Ukupno je u ovo istraživanje uključeno 46 osoba s progresivnim oblikom MS-a, 46 osoba s klinički izoliranim sindromom i 44 zdrave kontrole. Nije bilo razlika u raspodjeli spola među skupinama ($p > 0.05$). Kao što smo očekivali, nije bilo ni značajnih razlika u dobi između skupina SPMS i HC. S druge strane, iako smo odabrali najstarije subjekte s CIS iz naše CIS kohorte, subjekti u ovoj skupini bili su značajno mlađi od subjekata sa SPMS-om ($p < 0.001$) i HC ($p < 0.001$). Osnovni demografski podaci za svaku skupinu prikazani su u Tablici 1. Dodatni opisni podaci za pacijente s CIS i SPMS prikazani su u Tablici 2 i Tablici 3, redom.

Tablica 1. Osnovne karakteristike sudionika u istraživanju. Pacijenti u CIS skupini su značajno mlađi od ostale dvije skupine ($p < 0.001$).

		SPMS	CIS	HC
Ukupno (N)		46	46	44
Spol	Muškarci, N (%)	15 (32.6)	16 (34.8)	15 (34.1)
	Žene, N (%)	31 (67.4)	30 (65.2)	29 (65.1)
Dob (godine)	Mean $\pm$ SD	52.3 $\pm$ 9.5	41.2 $\pm$ 5.9	51.7 $\pm$ 9.1

Tablica 2. Kliničke karakteristike pacijenata s CIS-om u vrijeme testiranja i podaci o stopi konverzije tijekom praćenja. Napomena: Ovi pacijenti su testirani unutar prvih šest mjeseci nakon dijagnoze CIS-a.

CIS		
N	46	
EDSS, medijan (raspon)	1.0	(0 - 3.5)
CIS tip:	n	(%)
optički neuritis	14	(30.4)
transverzalni mijelitis	15	(32.6)
moždano deblo/mali mozak	10	(21.7)
mozak	7	(15.2)
MRI T2 hiperintenzivne lezije:	medijan	(raspon)
ukupan broj	13	(1 - 69)
mozak	10	(1 - 69)
mali mozak	0	(0 - 5)
brainstem	0	(0 - 6)
Pacijenti sa T2 lezijama u specifičnim regijama:	n	(%)
mozak	46	(100)
mali mozak	12	(26.1)
moždano deblo	18	(39.1)
konverzija tijekom praćenja	n	(%)
RRMS	41	(89.1)
PPMS	2	(4.4)
CIS	3	(6.5)

Tablica 3. kliničke karakteristike i podaci o prethodnoj terapiji kod pacijenata sa SPMS-om u vrijeme testiranja. * podaci o pojavi relapsa i MRI aktivnosti (novih ili aktivnih lezija) tijekom jednogodišnjeg razdoblja prije testiranja. ϕ dostupni podaci za 40 pacijenata

SPMS		
N	46	
trajanje bolesti u godinama: srednja vrijednost (raspon)	18.2	(5 - 43)
EDSS, medijan (raspon)	6.5	(3.0 - 9.0)
relaps*, n (%)	13	(28.3)
MRI aktivnost* ϕ , n (%)	16	(40)
prethodna terapija:	n	(%)
bez terapije	17	(37)
interferon beta-1a	13	(28.2)
interferon beta-1b	7	(15.2)
glatiramer acetate	7	(15.2)
Fingolimod	8	(17.4)
Teriflunomide	1	(2.2)
dimethyl fumarate	2	(4.3)
Natalizumab	2	(4.3)
Alemtuzumab	3	(6.5)
višestruka terapija	11	(23.9)

Nisu postojale značajne razlike u prosječnim vrijednostima sistoličkog krvnog tlaka (sBP) ili dijastoličkog krvnog tlaka (dBP) tijekom ležanja i tilt-up table test faza testiranja, niti u njihovim apsolutnim razlikama u odgovoru na nagnjanje u tilt-up table testu (Tablica 4).

Tablica 4. Prosječne vrijednosti sistoličkog (sBP) i dijastoličkog krvnog tlaka (dBP) tijekom faza ležanja i faze nagnjanja tijekom testiranja te apsolutne promjene (Δ) u njihovim vrijednostima kao odgovor na nagnuti položaj. Nisu pronađene značajne razlike između skupina. * Razlike u N povezane su s primjenom kriterija isključivanja nedostajućih podataka za analizu SBPV-a.

	Ležeći položaj			Tilt-up			Ležeći $\rightarrow$ Tilt-up		
	N	sBP	dBP	N	sBP	dBP	N	Δ sBP	Δ dBP
HC	44	116 $\pm$ 15	75 $\pm$ 13	42	118 $\pm$ 20	80 $\pm$ 13	42	-1.47 $\pm$ 8.53	1.89 $\pm$ 6.41
SPMS	45	116 $\pm$ 17	75 $\pm$ 13	38	118 $\pm$ 19	79 $\pm$ 13	37	-0.43 $\pm$ 17.95	2.53 $\pm$ 9.32
CIS	42	113 $\pm$ 10	73 $\pm$ 8	41	113 $\pm$ 13	80 $\pm$ 13	37	0.35 $\pm$ 11.07	4.91 $\pm$ 8.50

Pri analizi razlika u parametrima SBPV-a, SPMS skupina je imala značajno različite vrijednosti u usporedbi s CIS i HC skupinama tijekom obje faze ležanja i tilt-up table faze, dok se nisu pronašle značajne razlike između CIS i HC skupina. Tijekom faze ležanja, vrijednosti snage LF i LF/HF su bile značajno niže u SPMS skupini u usporedbi s CIS i HC skupinom. Tijekom tilt-up table faze, snaga LF je bila značajno niža u SPMS skupini u usporedbi s obje skupine CIS i HC, dok je snaga HF-a bila značajno niža samo u usporedbi s CIS skupinom. Nadalje, analizirali smo razlike u apsolutnoj promjeni parametara SBPV-a u odgovoru na tilt-up. Pri usporedbi SPMS i CIS skupina pronađene su značajne razlike i za ΔLF ($p < 0.001$) i za ΔHF ($p = 0.024$). Pri usporedbi SPMS s kontrolnom skupinom, samo ΔLF je bio značajno različit ($p = 0.013$). Nisu postojale značajne razlike u $\Delta LF/HF$ između skupina. Podaci o SBPV analizi prikazani su u Tablici 5.

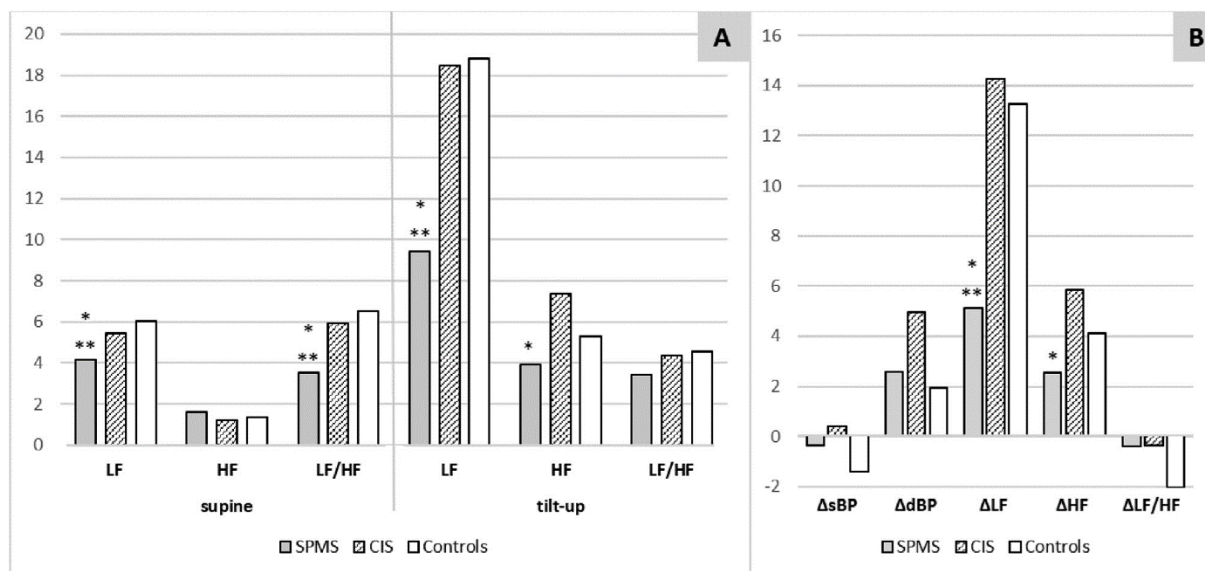
Tablica 5. Tablica prikazuje parametre SBPV-a u tri skupine: tijekom faza ležanja i nagnutog položaja tijekom testiranja, kao i njihove apsolutne promjene kao odgovor na nagnuti položaj (Δ =nagnuto - ležanje). Vrijednosti p izražene u ovoj tablici odnose se na analizu usporedbe između SPMS-a i određene skupine ispitanika. Nisu pronađene značajne razlike prilikom usporedbe CIS-a i kontrolne skupine.

** Razlike u N povezane su s primjenom kriterija isključivanja nedostajućih podataka za analizu SBPV-a.*

		N	LF, ms ²	p	HF, ms ²	p	LF/HF	p
Ležeći položaj	SPMS	45	4.17 ±5.38	-	1.64 ±1.66	-	3.52 ±2.34	-
	CIS	42	5.42 ±3.59	0.015	1.23 ±0.89	>0.05	5.92 ±4.63	0.029
	HC	44	6.03 ±4.55	0.011	1.37 ±1.52	>0.05	6.52 ±5.09	0.01
Tilt-up	SPMS	38	9.45 ±10.74	-	3.93 ±4.18	-	3.41 ±2.62	-
	CIS	41	18.46 ±14.88	<0.001	7.38 ±6.43	0.014	4.37 ±4.61	>0.05
	HC	42	18.82 ±22.95	0.005	5.29 ±5.04	0.764	4.55 ±3.83	>0.05
Δ	SPMS	37	5.08 ±7.17	-	2.47 ±4.07	-	-0.46 ±2.65	-
	CIS	37	14.23 ±14.72	<0.001	5.77 ±6.30	0.019	-0.43 ±5.32	>0.05
	HC	42	13.22 ±21.08	0.013	4.06 ±4.74	>0.05	-2.09 ±5.23	>0.05

Treba napomenuti da je kontinuirano praćenje krvnog tlaka često podložno artefaktima signala i s obzirom na stroge kriterije integriteta podataka koji su primijenjeni (vidi

Metode), primijetiti ćete manji broj sudionika istraživanja uključenih u ovu analizu. Parametri SBPV-a te promjene u odgovoru na tilt-up table test grafički su prikazani na Slici 1 radi bolje usporedbe.



Slika 1. Grafički prikaz (A) SBPV parametara tijekom faza ležanja i nagnutog tilt-up položaja te (B) njihovih promjena kao odgovor na uspravan položaj (Δ =nagnuto-ležanje).

* predstavlja statistički značajnu razliku u odnosu na CIS skupinu, dok ** predstavlja značajne razlike u odnosu na kontrolnu skupinu.

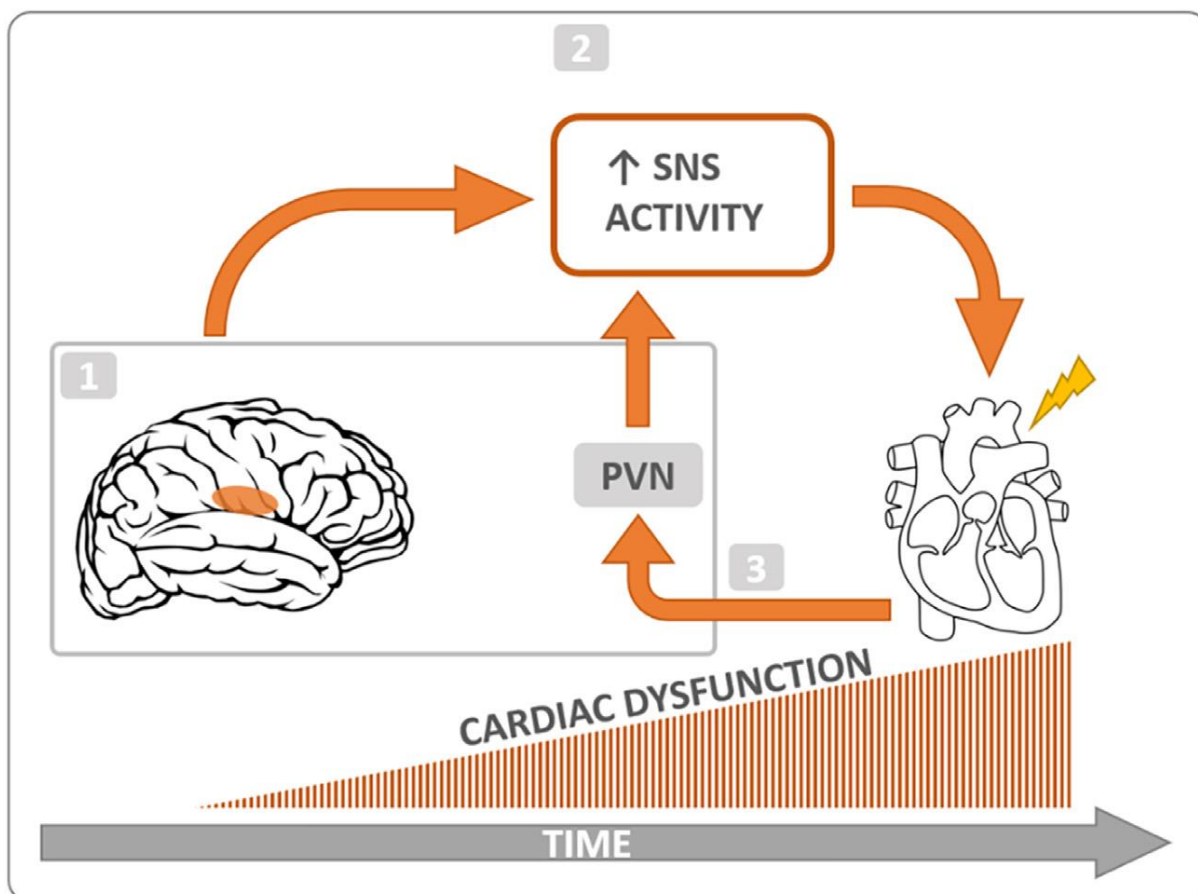
Rasprava

Glavni rezultat ovog istraživanja je da su parametri varijabilnosti sistoličkog krvnog tlaka (SBPV) značajno različiti prilikom usporedbe ispitanika sa SPMS-om sa ispitanicima s CIS-om ili HC, što ukazuje da bi analiza SBPV-a mogla biti korisna u procjeni osoba s multiplom sklerozom. Iako je moguće da se u tom frekvencijskom pojasu spektra snage SBPV-a javlja neka intrinzična vazomotorna aktivnost glatkih mišićnih stanica krvnih žila, LF pojas (0,04-0,15 Hz) se smatra mjerom koja odražava simpatičku modulaciju vaskularnog tonusa. (39,52) Podaci prikazani u našem istraživanju upućuju na to da ispitanici sa SPMS-om imaju smanjenu simpatičku vazomotornu funkciju izraženu kao apsolutna vrijednost snage LF spektra SBPV-a u usporedbi s ispitanicima s CIS-om ili HC, dok ispitanici sa CIS-om nisu imali značajnih razlika u usporedbi s HC. To je bilo istinito i za fazu ležanja i tilt-up table fazu testiranja. Osim toga, ispitanici sa SPMS-om imaju oslabljen simpatički odgovor na tilt-up izražen kao ΔLF . Ovi rezultati su u skladu s našim prethodnim izvješćem o većem teretu autonomne disfunkcije kod osoba s progresivnom MS (PMS - oznaka koja obuhvaća i primarne i sekundarne fenotipove MS) u usporedbi s fenotipom RRMS koristeći CASS metodu. (1) Iako osobe s RRMS-om imaju manji teret autonomne disfunkcije izražen CASS-om (1), prethodno smo izvijestili da velik postotak ($\approx 60\%$) bolesnika s CIS-om ima pretežito simpatičku disfunkciju izraženu adrenergičkim CASS-om. (19) U drugom istraživanju u kojem smo procijenili razlike u nekoliko indeksa adrenergičke barorefleksne osjetljivosti izračunatih iz krivulja sBP-a tijekom Valsalva manevara zaključili smo da osobe sa MS-om pokazuju adrenergičku hiperaktivnost u usporedbi sa zdravim osobama. (21) Drugo nedavno objavljeno istraživanje pružilo je daljnje dokaze u skladu s našim zaključkom. (58) U tom dobro osmišljenom istraživanju autori su koristili mapiranje simptoma i lezija temeljeno na voxelima kako bi odredili povezanosti parametara HRV-a i SBPV-a s lezijskim mjestima povezanim s MS i utvrdili su da su lezije u određenim regijama mozga (npr. lijeva insularna i suprainularna regija, hipokampalna regija, paraventrikularna bijela tvar) povezane s većim omjerom LF/HF spektra snage RR intervala (interval od R zupca do R zupca) i LF spektra snage SBPV-a koji predstavljaju povećanu simpatičku kardiovaskularnu modulaciju. (58) Osim toga, prethodno smo izvijestili da se sindrom posturalne ortostatske tahikardije - funkcionalni poremećaj AŽS-a povezan s povećanom

simpatičkom aktivnošću – češće javlja kod MS-a nego u općoj populaciji (2) i da može predvidjeti aktivnost MS-a (kliničku i/ili neuroradiološku) kod bolesnika s CIS-om tijekom šestomjesečnog praćenja. (20) Za razliku od naših rezultata SBPV-a koji ukazuju na značajno smanjenu simpatičku aktivnost kod bolesnika s SPMS-om, nalazi dobro provedenog istraživanja Studer i sur. (53) upućuju na to da osobe s PMS-om imaju značajno izraženiju simpatičku aktivnost u usporedbi s bolesnicima s RRMS i zdravim osobama, kako je naznačeno u rezultatima njihove analize HRV-a. Slično, nisu pronašli značajne razlike između bolesnika s RRMS-a i zdravih kontrola. Nadalje, utvrdili su pozitivnu korelaciju između trajanja bolesti i omjera snaga LF/HF HRV-a, a trajanje bolesti bilo je značajan prediktor LF/HF neovisan o proširenoj skali statusa invaliditeta (EDSS, engl. Expanded Disability Status Scale), spolu, raspodjeli lezija MS-a i primijenjenim terapijama za modificiranje bolesti. (53) Jedan od njihovih zaključaka bio je da je simpatički sustav pretjerano aktivan i iscrpljen kod bolesnika s PMS-om. (53) Budući da su podaci koji ukazuju na pretjeranu simpatičku aktivnost u MS-u tako uvjerljivi, kako možemo objasniti nižu LF snagu SBPV-a kod bolesnika s SPMS-om koju smo pronašli u našem istraživanju? Mogući odgovor je da je produljena pretjerana simpatička aktivnost mogla dovesti do desenzibilizacije perifernih adrenergičkih receptora. Na primjer, Munakata i sur. (35) izvještavaju o smanjenoj snazi spektra LF pojasa SBPV-a kod bolesnika s feokromocitomom (rijetki tumor povezan s povišenim plazmatskim kateholaminima) u usporedbi s normotenzivnim i hipertenzivnim ispitanicima. Također su pronašli negativnu korelaciju između plazmatskog norepinefrina i BP LF spektra snage te su kao najvjerojatnije objašnjenje tih rezultata predložili desenzibilizaciju perifernih α -adrenergičnih receptora zbog visoke razine norepinefrina. (35)

Još jedan zanimljiv nalaz u našem istraživanju je da je HF spektralna snaga SBPV-a tijekom faze tilt-up table test bila niža kod osoba sa SPMS-om u usporedbi s osobama s CIS-om, dok nije bilo razlika između CIS i zdravih kontrola. Interpretacija HF pojasa SBPV-a je donekle manje razumljiva. HF pojas BPV-a je obrnuto koreliran s frekvencijom disanja (9), a smatra se da je povezan s mehaničkim utjecajem disanja na srčani udarni volumen. (55) Budući da aktivnost simpatičkog živčanog sustava utječe na kontraktilnu snagu srca i udarni volumen (56), niža HF spektralna snaga SBPV-a tijekom tilt-up table testa pronađena u grupi sa SPMS-om možda se može objasniti nižom simpatičkom aktivnošću tijekom te faze testiranja, na što ukazuje i niža

LF spektralna snaga SBPV-a i niži Δ LF. Sličan zaključak izveden je iz studije na modelu štakora u kojoj su autori zaključili da varijabilnost arterijskog tlaka povezana s disanjem može pružiti procjenu simpatičke regulacije srca neovisno o parasimpatičkim i vaskularnim simpatičkim utjecajima. (59) Drugo moguće objašnjenje niže HF spektralne snage odnosi se na srčanu (dis)funkciju kod osoba sa MS-om koja može biti povezana sa pretjeranom simpatičkom aktivnošću. Studije ukazuju da MS može biti povezana s povećanim rizikom od kardiovaskularnih disfunkcija koje se kreću od subkliničkih promjena do zatajenja srca i iznenadne smrti kod osoba s MS-om. (23) Autori jednog dobro provedenog istraživanja koje je procjenjivalo različite ehokardiografske parametre utvrdili su da osobe s MS-om imaju oštećenu biventrikularnu funkciju u usporedbi s kontrolnim osobama iste dobi i spola, a nije bilo razlika između liječenih i neličenih pacijenata. (34) Druga istraživanja također su izvijestila o promijenjenoj ventrikularnoj funkciji srca kod osoba s MS-om. (61,37,3) Može se raspravljati o tome da ta srčana disfunkcija može biti povezana s EDSS-om, (posebno s obzirom na smanjenu pokretljivost i dekonciju), ali trenutni podaci o tom pitanju su neodređeni. (61,37,3) Do sada je objavljeno samo jedno istraživanje koje je koristilo I-123 MIBG scintigrafiju miokarda kod osoba s MS-om (7 RRMS, 3 SPMS), a pokazalo je patološki povećanu stopu ispiranja MIBG-a iz srca samo kod osoba sa SPMS-om, što su autori objasnili da je potencijalno uzrokovano nekom vrstom oštećenja srčanog mišića koje rezultira povećanom simpatičkom aktivnošću srca kao kompenzacijom za navedenu disfunkciju. (31) Budući da produžena simpatička aktivacija ima važnu ulogu u napredovanju zatajenja srca (56), te uzimajući u obzir prethodno spomenute izvještaje o povećanoj simpatičkoj kardiovaskularnoj modulaciji kod MS-a (58,21), srčana disfunkcija kod osoba sa SPMS-om može biti povezana s produljenim razdobljem pretjerane simpatičke aktivnosti. Pojednostavljeni hipotetski patofiziološki model razvoja srčane disfunkcije kod MS-a prikazan je na Slici 2.



Slika 2. Hipotetski model razvoja srčane disfunkcije u MS-u.

1) demijelinizirajuće lezije u specifičnim područjima mozga* (npr. lijeva insula, hipokampus, posteriorna korona radijata, periventrikularna bijela tvar) dovode do povećane simpatičke aktivnosti (58)

2) tijekom vremena kronično povećana simpatička aktivnost dovodi do strukturnih i funkcionalnih promjena u kardiomiocitima i intersticiju srca koje uzrokuju sistoličku disfunkciju (31,56,34)

3) informacije o hemodinamskim promjenama povezanim sa sistoličkom disfunkcijom prenose se do paraventrikularne jezgre putem kardiovaskularnih aferentnih vlakana autonomnog živčanog sustava, što dalje potiče simpatičku aktivnost kao kompenzacijski mehanizam (29,56). Ovo zatvara samo promovirajući krug i tijekom vremena pogoršava razinu srčane disfunkcije u populaciji s MS-om.

PVN - paraventrikularna jezgra, SNS - simpatički živčani sustav. * lezije moždanog debla i zahvaćenost kralježnične moždine također su povezane s autonomnom disfunkcijom kod osoba s MS-om (46).

Prema našem saznanju, postoji samo jedno prethodno objavljeno istraživanje koje je usporedilo parametre BPV-a između relapsno-remitirajućih i progresivnih oblika MS-a i zdravih kontrola, a analiza je također provedena tijekom mirovanja u ležećem položaju i tijekom faze naginjanja. (60) Iako je ovo bilo sveobuhvatno istraživanje autonomne funkcije kod osoba s MS-om, postoje neka pitanja koja dovode u pitanje kvalitetu studije i razumijevanje teme od strane autora (navodimo neke; 1) s obzirom na veliki broj korištenih statističkih testova, vjerojatno bi trebala biti primijenjena korekcija za višestruko testiranje, 2) HFnu dBp-a se tumači kao parasimpatička mjera; 3) prikazano je nekoliko različitih parametara LF/HF omjera, ali autori nisu dali jasno objašnjenje tih varijabli, 4) LF i HF varijable analize BPV-a izražene su u postocima, umjesto u mmHg²; 5) neki prikazani brojevi se ne podudaraju). U tom istraživanju (60) nisu pronađene značajne razlike u parametrima SBPV-a tijekom mirovanja, ali manje promjene LF i HF spektra snage u odgovoru na naginjanje pronađene su prilikom usporedbe skupine MS-a (RRMS i PMS) s normalnim kontrolama. Osim toga, pacijenti s PMS-om imali su veću LF snagu SBPV-a izraženu u normaliziranim jedinicama u usporedbi s pacijentima s RRMS-om, što može ukazivati na veću simpatičku aktivnost. (60) Postoji nekoliko, ali važnih razlika u usporedbi s našim istraživanjem koje mogu objasniti razlike u rezultatima SBPV-a; manja veličina uzorka pacijenata (28 RRMS (27 ženskih, 1 muški) te 21 PMS (9 muških, 12 ženskih) pacijenata), značajne razlike između spolova u grupama, PMS grupa koja se sastojala od 17 sekundarno progresivnih i 4 primarno progresivna pacijenta. Još jedna vrlo važna razlika je ta da je u spomenutom istraživanju korištena autoregresivna (AR) metoda u analizi spektra snage, dok smo mi koristili Lomb-Scargle algoritam. Što se tiče potonjeg, prijavljeno je značajno neslaganje u rezultatima BPV-a (i HRV-a) kada se koriste različiti matematički pristupi spektralnoj analizi. (50)

Postoji samo nekoliko drugih istraživanja koja proučavaju BPV kod osoba s MS-om. Linden i sur. (30) usporedili su 20 osoba s MS-om s 20 kontrola, kao i s laboratorijskim referentnim vrijednostima, te nisu pronašli značajne razlike u spektru snage LF ili HF pojasa u varijabilnosti arterijskog krvnog tlaka u ležećem ili nagnutom položaju, iako su neki pacijenti imali abnormalne LF (15%) ili HF (25%) vrijednosti u usporedbi s referentnim vrijednostima. Kaselbrener i sur. [24] također nisu pronašli značajne razlike u LF vrijednostima SBPV-a između 10 MS pacijenata koji su izvijestili o umoru i 10 kontrolnih ispitanika. Odstupanje naših rezultata najvjerojatnije je povezano s

razlikama u MS fenotipovima uključenim u analizu. Nadalje, razlike u veličini uzorka i matematičkim pristupima pri izvođenju spektralne analize mogle su također doprinijeti tim razlikama. S druge strane, također nismo pronašli razlike u SBPV-u između CIS-a i normalnih kontrola.

Dva očigledna faktora zbunjenosti u ovom istraživanju su dob i moguće dekondicioniranje zbog izraženijeg invaliditeta (EDSS) kod pacijenata sa SPMS-om. Najmanje četiri istraživanja ispitivala su utjecaj starenja na parametre SBPV-a mjerene otkucaj po otkucaj kod zdravih ispitanika. (28,6,14,47) Fluckinger i sur. (14) nisu pronašli značajnu korelaciju između parametara SBPV-a (LF i HF snage) i dobi. Shi i sur. (47) također nisu pronašli značajne razlike u LF i HF snazi SBPV-a u ležećem položaju između proučavanih starijih i mlađih dobna skupina, ali su utvrdili da stariji pacijenti pokazuju značajno veću HF snagu kao odgovor na negativan tlak u donjem dijelu tijela. Slično tome, Barnett i sur. (6), koji su istraživali samo LF snagu SBPV-a, nisu pronašli značajne razlike u LF snazi između tri proučavane dobne skupine tijekom ležeće faze, kao ni razlike u apsolutnoj promjeni LF snage kao odgovor na naginjanje. Zanimljivo je da su izvijestili o višim razinama norepinefrina kod osoba srednje i starije dobi u usporedbi s mlađima. (6) S druge strane, Laitinen i sur. (28) pronašli su pozitivnu korelaciju između dobi i spektralne snage HF pojasa SBPV-a. U našem istraživanju nismo pronašli značajne razlike u parametrima SBPV-a između CIS skupine i značajno starijih zdravih kontrola, što je u skladu s većinom gore navedenih podataka. (6,14,47) S obzirom na to da nije bilo razlike u dobi između zdravih kontrola i pacijenata sa SPMS-om, potonje implicira da promatrane razlike u parametrima SBPV-a između skupine SPMS i drugih dviju proučavanih skupina vjerojatno nisu povezane s dobi. Što se tiče mogućeg utjecaja (de)kondicioniranja na parametre SBPV-a, uočeno je da programi vježbanja ne mijenjaju značajno LF snagu SBPV-a kod zdravih pojedinaca (4) i nisu pronađene razlike u LF i HF snagama SBPV-a između maratonskih trkača i neaktivne studentske populacije. (48) S druge strane, jedno istraživanje je pokazalo da blago hipertenzivne osobe imaju značajno veću LF snagu SBPV-a u usporedbi s normotenzivnim osobama, te da određeni program vježbanja značajno smanjuje vrijednosti LF snage SBPV-a kod hipertenzivnih osoba, dok takav učinak nije otkriven u normotenzivnoj skupini. (22) Zaključili smo da je učinak dekondicioniranja na parametre SBPV-a možda specifičan za bolest, i budući da takva istraživanja nisu

provedena na populaciji osoba s MS-om, ne možemo isključiti da je dekondicioniranje moglo utjecati na naše rezultate.

Još jedno ograničenje ovog istraživanja je da, iako bi vrijednosti SBPV-a (posebno spektralna snaga HF pojasa) mogle biti pod utjecajem disanja (55), nismo kontrolirali brzinu disanja. Nadalje, nismo uzeli u obzir rezultate drugih testova AŽS-a (npr. CASS, HRV), ali ovo je bilo preliminarno istraživanje i planirane su daljnje, sveobuhvatnije istrage. Još jedno ograničenje je retrospektivni dizajn. Osim toga, osobe koje su upućene u naš laboratorij zbog simptoma ortostatske intolerancije uključene su kao normalne kontrole i iako su imale normalan odgovor prema CASS-u, to bi moglo utjecati na rezultate SBPV-a. Međutim, s obzirom na to da se gotovo 90% pacijenata s CIS-om uključenih u naše istraživanje preobrazilo u RRMS (vidjeti Tablicu 2), zaključili smo da naši rezultati suglasno odgovaraju onima objavljenima od strane drugih autora (30,24) koji nisu primijetili značajne razlike u parametrima BPV-a između pacijenata s RRMS-om i zdravih kontrola. Potonje sugerira ponovljivost rezultata.

Zaključak

Varijabilnost krvnog tlaka je promijenjena kod osoba sa SPMS-om u usporedbi s osobama s CIS-om i zdravim kontrolama. Treba razjasniti je li niža vrijednost snage LF pojasa SBPV-a kod pacijenata sa SPMS-om rezultat niže simpatičke vaskularne modulacije ili je ova razlika povezana s desenzibilizacijom perifernih adrenergičkih receptora zbog kronično pretjerano aktivnog simpatičkog živčanog sustava. Daljnja istraživanja u području disautonomije povezane s MS-om su nužna ne samo zbog njenog značaja za komorbiditete i simptome MS-a, već i zbog potencijalne uloge u patofiziologiji MS-a. Također, budući da AŽS nije lako dostupan za procjenu, korištenje različitih testova AŽS-a i analitičkih pristupa je neophodno kako bismo razumjeli složenost autonomne disfunkcije u MS-u i njezinu povezanost s tijekom bolesti, komorbiditetima i imunopatologijom. Rezultati ovog istraživanja sugeriraju da analiza BPV-a može biti koristan alat u okviru testiranja AŽS-a koji je potreban za rješavanje ove zagonetke.

Financiranje:

Ovo istraživanje nije financirano.

Zahvala

Zahvaljujem 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 kolegama bez kojih izrada ovog rada ne bi bila moguća.

Popis literature

- [1] Adamec I, Crnošija L, Junaković A, Krbot Skorić M, Habek M. Progressive multiple sclerosis patients have a higher burden of autonomic dysfunction compared to relapsing remitting phenotype. *Clin Neurophysiol* 2018;129 :1588–94.
- [2] Adamec I, Lovrić M, Žaper D, Barušić AK, Bach I, Junaković A, i sur. Postural orthostatic tachycardia syndrome associated with multiple sclerosis. *Auton Neurosci* 2013;173 :65–8.
- [3] Akgul F, Mcllek I, Duman T, Seyfeli E, Seydaliyeva T, Yalcin F. Subclinical left ventricular dysfunction in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 2006;114 :114–8.
- [4] Alex C, Lindgren M, Shapiro PA, McKinley PS, Brondolo EN, Myers MM, i sur. Aerobic Exercise and Strength Training Effects on Cardiovascular Sympathetic Function in Healthy Adults. *Psychosom Med* 2013;75 :375–81.
- [5] Baek HJ, Shin J. Effect of Missing Inter-Beat Interval Data on Heart Rate Variability Analysis Using Wrist-Worn Wearables. *J Med Syst* 2017;41 :147.
- [6] Barnett SR, Morin RJ, Kiely DK, Gagnon M, Azhar G, Knight EL, i sur. Effects of Age and Gender on Autonomic Control of Blood Pressure Dynamics. *Hypertension* 1999;33 :1195–200.
- [7] Conway DS, Thompson NR, Cohen JA. Influence of hypertension, diabetes, hyperlipidemia, and obstructive lung disease on multiple sclerosis disease course. *Mult Scler* 2017;23 :277–85.
- [8] Cortez MM, Nagi Reddy SK, Goodman B, Carter JL, Wingerchuk DM. Autonomic symptom burden is associated with MS-related fatigue and quality of life. *Mult Scler Relat Disord* 2015;4 :258–63.
- [9] Cottin F, Papelier Y, Escourrou P. Effects of Exercise Load and Breathing Frequency on Heart Rate and Blood Pressure Variability During Dynamic Exercise. *Int J Sports Med* 1999;20 :232–8.
- [10] Dagan A, Gringouz I, Kliers I, Segal G. Disability Progression in Multiple Sclerosis Is Affected by the Emergence of Comorbid Arterial Hypertension. *J Clin Neurol* 2016;12 :345.
- [11] Delane A, Bohorquez J, Gupta S, Schiavenato M. Lomb algorithm versus fast fourier transform in heart rate variability analyses of pain in premature infants. 2016 38th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC), IEEE; 2016, p. 944–7.
- [12] Ewing DJ, Martyn CN, Young RJ, Clarke BF. The Value of Cardiovascular Autonomic Function Tests: 10 Years Experience in Diabetes. *Diabetes Care* 1985;8 :491–8.
- [13] Flachenecker P, Reiners K, Krauser M, Wolf A, Toyka K v. Autonomic dysfunction in multiple sclerosis is related to disease activity and progression of disability. *Mult Scler* 2001;7 :327–34.
- [14] Fluckiger L, Boivin J-M, Quilliot D, Jeandel C, Zannad F. Differential Effects of Aging on Heart Rate Variability and Blood Pressure Variability. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1999;54 :B219–24.
- [15] Goldman MD, Min S, Lobo JM, Sohn M-W. Retrospective cohort study of the relationship between systolic blood pressure variability and multiple sclerosis disability. *BMJ Open* 2020;10 :e034355.

- [16] Habek M, Crnošija L, Gabelić T, Barun B, Adamec I, Junaković A, i sur. Longitudinal assessment of autonomic nervous system in patients with first demyelinating event suggestive of multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2019;26 :1377–83.
- [17] Habek M. Immune and autonomic nervous system interactions in multiple sclerosis: clinical implications. *Clin Auton Res* 2019;29 :267–75.
- [18] Habek M, Crnošija L, Junaković A, Adamec I, Barun B, Gabelić T, i sur. Autonomic nervous system abnormalities predict cardiovascular changes after initiation of siponimod in secondary progressive multiple sclerosis. *Clin Neurophysiol* 2021;132 :581–5.
- [19] Habek M, Crnošija L, Lovrić M, Junaković A, Krbot Skorić M, Adamec I. Sympathetic cardiovascular and sudomotor functions are frequently affected in early multiple sclerosis. *Clin Auton Res* 2016;26 :385–93.
- [20] Habek M, Krbot Skorić M, Crnošija L, Gabelić T, Barun B, Adamec I. Postural Orthostatic Tachycardia Predicts Early Conversion to Multiple Sclerosis after Clinically Isolated Syndrome. *Eur Neurol* 2017;77 :253–7.
- [21] 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* 2020;120 :581–7.
- [22] Izdebska E, Cybulska I, Izdebski J, Makowiecka-Ciesla M, Trzebski A. Effects of moderate physical training on blood pressure variability and hemodynamic pattern in mildly hypertensive subjects. *J Physiol Pharmacol* 2004;55 :713–24.
- [23] Kaplan TB, Berkowitz AL, Samuels MA. Cardiovascular Dysfunction in Multiple Sclerosis. *Neurologist* 2015;20 :108–14.
- [24] Keselbrener L, Akselrod S, Ahiron A, Eldar M, Barak Y, Rotstein Z. Is fatigue in patients with multiple sclerosis related to autonomic dysfunction? *Clin Auton Res* 2000;10 :169–75.
- [25] Kim KK, Kim JS, Lim YG, Park KS. The effect of missing RR-interval data on heart rate variability analysis in the frequency domain. *Physiol Meas* 2009;30 :1039–50.
- [26] Krbot Skorić M, Crnošija L, Adamec I, Barun B, Gabelić T, Smoljo T, i sur. Autonomic symptom burden is an independent contributor to multiple sclerosis related fatigue. *Clin Auton Res* 2019;29 :321–8.
- [27] Krbot Skorić M, Crnošija L, Gabelić T, Barun B, Adamec I, Junaković A, i sur. Autonomic symptom burden can predict disease activity in early multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 2019;28 :250–5.
- [28] Laitinen T, Hartikainen J, Niskanen L, Geelen G, Lämsimies E. Sympathovagal balance is major determinant of short-term blood pressure variability in healthy subjects. *Am J Physiol* 1999;276 :H1245–52.
- [29] Leenen FH. Brain Mechanisms Contributing to Sympathetic Hyperactivity and Heart Failure. *Circ Res* 2007;101 :221–3.
- [30] Linden D, Diehl RR, Kretschmar A, Berlit P. Autonomic evaluation by means of standard tests and power spectral analysis in multiple sclerosis. *Muscle Nerve* 1997;20 :809–14.
- [31] Lorberboym M, Lampl Y, Nikolov G, Sadeh M, Gilad R. I-123 MIBG cardiac scintigraphy and autonomic test evaluation in multiple sclerosis patients. *J Neurol* 2008;255 :211–6.
- [32] Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sorensen PS, Thompson AJ, i sur. Defining the clinical course of multiple sclerosis: The 2013 revisions. *Neurology* 2014;83 :278–86.

- [33] Marrie RA, Rudick R, Horwitz R, Cutter G, Tyry T, Campagnolo D, i sur. Vascular comorbidity is associated with more rapid disability progression in multiple sclerosis. *Neurology* 2010;74 :1041–7.
- [34] Mincu RI, Magda SL, Mihaila S, Florescu M, Mihalcea DJ, Velcea A, i sur. Impaired Cardiac Function in Patients with Multiple Sclerosis by Comparison with Normal Subjects. *Sci Rep* 2018;8 :3300.
- [35] Munakata M. Altered sympathetic and vagal modulations of the cardiovascular system in patients with pheochromocytoma Their relations to orthostatic hypotension. *Am J Hypertens* 1999;12 :572–80.
- [36] Novak P. Quantitative Autonomic Testing. *J Vis Ecp* 2011;19 :2502.
- [37] Olindo S, Guillon B, Helias J, Phillibert B, Magne C, Feve JR. Decrease in heart ventricular ejection fraction during multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2002;9 :287–91.
- [38] Parati G, Saul JP, di Rienzo M, Mancia G. Spectral analysis of blood pressure and heart rate variability in evaluating cardiovascular regulation. A critical appraisal. *Hypertension* 1995;25 :1276–86.
- [39] Parati G, Bilo G, Vettorello M, Groppelli A, Maronati A, Tortorici E, i sur. Assessment of overall blood pressure variability and its different components. *Blood Press Monit* 2003;8 :155–9.
- [40] Parati G, Ochoa JE, Bilo G. Blood Pressure Variability, Cardiovascular Risk, and Risk for Renal Disease Progression. *Curr Hypertens Rep* 2012;14 :421–31.
- [41] Parati G, Ochoa JE, Lombardi C, Salvi P, Bilo G. Assessment and interpretation of blood pressure variability in a clinical setting. *Blood Press* 2013;22 :345–54.
- [42] Parati G, Ochoa JE, Lombardi C, Bilo G. Blood Pressure Variability: Assessment, Predictive Value, and Potential as a Therapeutic Target. *Curr Hypertens Rep* 2015;17 :23.
- [43] Parati G, Stergiou GS, Dolan E, Bilo G. Blood pressure variability: clinical relevance and application. *The J Clin Hypertens* 2018;20 :1133–7.
- [44] Petruzzio M, Reia A, Maniscalco GT, Luiso F, Lanzillo R, Russo CV, i sur. The Framingham cardiovascular risk score and 5-year progression of multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2021;28 :893–900.
- [45] Racosta JM, Kimpinski K. Autonomic dysfunction, immune regulation, and multiple sclerosis. *Clin Auton Res* 2016;26 :23–31.
- [46] de Seze J, Stojkovic T, Gauvrit J-Y, Devos D, Ayachi M, Cassim F, i sur. Autonomic dysfunction in multiple sclerosis: cervical spinal cord atrophy correlates. *J Neurol* 2001;248 :297–303.
- [47] Shi X, Huang G, Smith SA, Zhang R, Formes KJ. Aging and Arterial Blood Pressure Variability during Orthostatic Challenge. *Gerontology* 2003;49 :279–86.
- [48] Shin K, Minamitani H, Onishi S, Yamazaki H, Lee M. Autonomic differences between athletes and nonathletes: spectral analysis approach. *Med Sci Sports Exerc* 1997;29 :1482–90.
- [49] Shirbani F, Barin E, Lee Y-C, Ng K, Parratt JDE, Butlin M, i sur. Characterisation of cardiac autonomic function in multiple sclerosis based on spontaneous changes of heart rate and blood pressure. *Mult Scler Relat Disord* 2018;22 :120–7.

- [50] Silva GJJ, Ushizima MR, Lessa PS, Cardoso L, Drager LF, Atala MM, i sur. Critical analysis of autoregressive and fast Fourier transform markers of cardiovascular variability in rats and humans. *Braz J Med Biol Res* 2009;42 :386–96.
- [51] Spallone V. Blood Pressure Variability and Autonomic Dysfunction. *Curr Diab Rep* 2018;18 :137.
- [52] Stauss HM. Identification of blood pressure control mechanisms by power spectral analysis. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2007;34 :362–8.
- [53] Studer V, Rocchi C, Motta C, Lauretti B, Perugini J, Brambilla L, i sur. Heart rate variability is differentially altered in multiple sclerosis: implications for acute, worsening and progressive disability. *Mult Scler J Exp Transl Clin* 2017;3 :205521731770131.
- [54] Tettey P, Simpson S, Taylor B v., van der Mei IAF. Vascular comorbidities in the onset and progression of multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2014;347 :23–33.
- [55] Toska K, Eriksen M. Respiration-synchronous fluctuations in stroke volume, heart rate and arterial pressure in humans. *J Physiol* 1993;472 :501–12.
- [56] Triposkiadis F, Karayannis G, Giamouzis G, Skoularigis J, Louridas G, Butler J. The Sympathetic Nervous System in Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2009;54 :1747–62.
- [57] Videira G, Castro P, Vieira B, Filipe JP, Santos R, Azevedo E, i sur. Autonomic dysfunction in multiple sclerosis is better detected by heart rate variability and is not correlated with central autonomic network damage. *J Neurol Sci* 2016;367 :133–7.
- [58] Winder K, Linker RA, Seifert F, Wang R, Lee D, Engelhorn T, i sur. Cerebral lesion correlates of sympathetic cardiovascular activation in multiple sclerosis. *Hum Brain Mapp* 2019;40 :5083–93.
- [59] Yang CCH, Kuo TBJ. Assessment of cardiac sympathetic regulation by respiratory-related arterial pressure variability in the rat. *J Physiol* 1999;515 :887–96.
- [60] Zawadka-Kunikowska M, Rzepiński Ł, Newton JL, Zalewski P, Słomko J. Cardiac Autonomic Modulation Is Different in Terms of Clinical Variant of Multiple Sclerosis. *J Clin Med* 2020;9 :3176.
- [61] Ziqber J, Chmielewski H, Dryjariski T, Goch JH. Evaluation of myocardial muscle functional parameters in patients with multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 1997;95 :335–7.

Životopis

Rođen sam 18. lipnja 1995. godine u Zagrebu, gdje sam završio osnovnu školu te potom XV. gimnaziju. Preddiplomski studij upisao sam na Fakultetu elektrotehnike i računarstva 2014. godine. Paralelno s upisom diplomskog studija na Fakultetu elektrotehnike i računarstva u akademskoj godini 2017/2018 upisao sam i prvu godinu integriranog studija na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Na Fakultetu elektrotehnike i računarstva diplomirao sam 2019. godine s posebnom pohvalom „magna cum laude“. Na medicinskom fakultetu dobitnik sam Dekanove nagrade za izvrsnost u akademskoj godini 2017/2018 i Dekanove nagrade za znanstveni rad „*Usporedba indeksa barorefleksne osjetljivosti sa standardnim testovima funkcije autonomnog živčanog sustava*“ u akademskoj godini 2019/2020. Autor i koautor sam nekoliko znanstvenih radova i kongresnih priopćenja te sam bio sudionik dvije ljetne škole. Aktivno se služim engleskim jezikom.