

06 ш

УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ
ВЕЋЕ ЗА СТУДИЈЕ ПРИ УНИВЕРЗИТЕТУ

| УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ | | | |
|------------------------|-------------|-------------|-----------|
| Примљено: | 19 FEB 2015 | | |
| Орг. јед. | Број | Врста | Времетрај |
| | 06 | 612 - 19430 | 4-12 |

Предмет: Извештај Комисије о оцени завршене докторске дисертације, докторанткиње мр Ане Капицић, дипломираног физичара.

Одлуком Већа за мултидисциплинарне студије Универзитета у Београду, донетој на седници одржаној 5. новембра 2014. године, именовани смо у Комисију за преглед и оцену докторске дисертације: **"Темпорална и фреквентна кардио-респираторна синхронизација"**, кандидата мр Ане Капицић.

На основу прегледа дисертације Већу подносимо следећи:

ИЗВЕШТАЈ

Докторска дисертација мр Ане Капицић, дипл. физичара, изложена је на 116 страна формата А4 и илустрована са 46 слика и 8 табела. У литератури је дат списак 116 библиографских јединица. Текст тезе састоји се из резимеа на српском и енглеском језику, 6 глава, литературе, биографије аутора и три прилога.

1. Увод

Последњих година велики изазов у науци представља квантификовање интеракције између комплексних система када нам њихова спрега није довољно позната и када је једина доступна информација садржана у излазним сигнаlima посматраних система. За интегрисане физиолошке системе, као што су кардиоваскуларни и респираторни систем, посматрање усложњавају континуалне флукуације излазних сигнала. Примарно порекло ових флукуација је у неуроаутономној контроли оба система која регулише њихову комплексну динамику, али и остале утицаје на њихову интеракцију кроз додатне повратне спреге. У досадашњим истраживањима, заснованим на анализи особина сигнала срчаног и респираторног ритма, кардио-респираторна спрега препозната је као два доминантна

феномена; респираторна синусна аритмија и фазна кардио-респираторна синхронизација. Овај рад конципиран је тако да спрегнути кардиоваскуларни и респираторни систем буду подвргнути физиолошкој пертурбацији – експерименту са наметнутом фреквенцом дисања код здравих испитаника. Из снимљених сигнала ЕКГ-а и респирације, моделирањем њихове везе, као и комплементарним методама анализе сигнала, квантификују се појединачне и узајамне особине срчаног и респираторног ритма.

2. Циљ и задатак истраживања

Основни научни циљ докторског рада мр Ане Капицић је свеобухватно испитивање спреге кардиоваскуларног и респираторног система код здравих испитаника у експерименту са варирањем фреквенце дисања, које се заснива на неколико методолошки различитих приступа у анализи срчаног и респираторног сигнала. Тиме овај рад представља синтезу мултидисциплинарних приступа у испитивању регулаторних механизма рада основних физиолошких система помоћу математичких и физичких модела. Овакво истраживање пружа могућност примене резултата пре свега у неурокардиологији, али и у другим областима медицине, и даје смернице за даља испитивања кардио-респираторне спреге и њених регулаторних механизма.

3. Методологија истраживања

Истраживање је урађено на узорку од 56 здравих особа сврстаних у две старосне групе: млади (26 испитаника старости од 19 до 25 година) и средовечни (30 испитаника старости од 35 до 44 године). У свакој групи био је једнак број жена и мушкараца. У испитивањима су учествовали само здрави испитаници, без историје кардиоваскуларних или других болести. Мерења су одобрена од стране Етичког комитета Медицинског факултета у Београду (29/IX-20) и сваки испитаник је добровољно учествовао у мерењима.

Током експеримента истовремено су мерени ЕКГ и сигнал дисања помоћу Biopac MP100 система са одговарајућим програмом AcqKnowledge 3.9.1 (BIOPAC System, Inc., Santa Barbara, CA, USA). Најпре су урађена мерења у релаксацији са фреквенцом спонтаног дисања (20 минута) и осам пута по 10 минута са наметнутом фреквенцијом дисања 0.1-0.45 Hz и кораком 0.05 Hz. Фреквенца наметнутог дисања диктирана је помоћу метронома, односно, помоћу два тона еквидистантна у времену за време удисаја и издисаја.

У обради добијених података примењена су четири независна начина анализе сигнала. Први, оригинални начин, био је моделирање везе између таласних облика респираторног и сигнала РР интервала диференцијалном једначином првог реда. Остале анализе засноване су на примени постојећих метода анализе сигнала: квантификовање параметара фине темпоралне синхронизације сигнала ЕКГ и респирације, израчунавања спектралних компоненти РР сигнала и одређивање специфичних ентропија узорка РР, респираторног и оба сигнала. Коришћени су програми у MATLAB-у, а за статистичку обраду података коришћен је програм SPSS.

4. Резултати рада

Први део резултата односи се на моделирање везе између таласних облика респираторне синусне аритмије и респираторног сигнала линеарном диференцијалном једначином првог реда. Овај модел има два параметра a_0 – који је повезан са степеном тренутне експанзије плућа и a_1 – који је повезан са брзином експанзије плућа. Уз претпоставку да су споро прилагодљиви рецептори истезања плућа због свог понашања (спорог пражњења током удисаја) јак физиолошки корелат параметру a_0 , и да њихова активност у координацији са осталим рецепторима истезања и централном интегралном спрегом детерминише параметар a_1 , можемо закључити да су плућни рецептори истезања главни фактор који одређује кардиовагални излаз током удисаја. Резултати модела зависе од фреквенце и фазе дисања, и када се упореде са измереним вредностима, добијено је најбоље слагање за инспирацију на ниским наметнутим фреквенцама дисања.

Други део резултата односи се на квантификовање синхронизације ЕКГ и респираторног сигнала. Нађено је да је синхронизација много јача код наметнутог дисања, у поређењу са спонтаним, али и да постоји разлика између полова у параметрима синхронизације код наметнутог дисања.

Помоћу спектралне анализе РР сигнала квантификоване су три спектралне компоненте из области врло ниских (VLF), ниских (LF) и високих фреквенци (HF) и анализирана је њихова промена са начином и фреквенцом дисања, као и утицаји старости и пола на ове компоненте. Показано је да се спектралне компоненте, које углавном представљају меру аутономне контроле срчаног ритма, код спонтаног дисања разликују само у области врло ниских фреквенци модулације између четири групе испитаника. Код наметнутог дисања, значајан је утицај старења код оба пола и независно од фреквенце дисања долази до смањења свих спектралних компоненти.

У обе старосне групе испитаника углавном није нађена значајна разлика у спектралним компонентама између жена и мушкараца, осим што су средовечни мушкарци имали значајно мањи HF.

Последња група резултата односи се на анализу мере комплексности сигнала, ентропије узорка РР интервала (SampEnRR), респираторног сигнала (SampEnResp) и узајамне ентропије узорка оба сигнала (cross-SampEn) у четири групе испитаника при различитим начинима (спонтано и наметнуто) и фреквенцама дисања. Код спонтаног дисања у групи испитаника средњих година, нађено је да мушкарци имају значајно ниже вредности фреквенце дисања и SampEnRR него жене, што је већ био показатељ друкчије кардио-респираторне спреге у овој категорији испитаника. Наметнуто дисање имало је статистички значајну интеракцију са годинама код мушкараца и са полом код средовечних испитаника за вредности SampEnRR и cross-SampEn, у оба случаја. Код жена са старењем није дошло до значајних промена у комплексности срчаног и респираторног сигнала, нити у њиховој узајамној комплексности у целом опсегу наметнутих фреквенци дисања. Међутим, код средовечних мушкараца, ниже вредности ентропија указују на редуковану и мање комплексну парцијалну али и централну срчану и респираторну контролу.

5. Дискусија

Неколико ранијих покушаја моделовања имала су за циљ моделовање утицаја респирације на срчани ритам односно на његову фреквенцу, а не на таласни облик у временском домену. Према прегледу литературе, не постоје подаци о спрези таласних облика респираторне синусне аритмије и респирације, а посебно не у раздвојеним респираторним фазама и линеарни диференцијални модел произашао из рада на овој дисертацији објављен је први пут. Велики значај овакавог модела је у томе што омогућава проналажење анатомских и физиолошких корелата параметрима модела и стога би могао бити веома користан у хуманој дијагностици.

Коришћене линеарне и нелинеарне методе анализе сигнала до сада нису биле примењене на срчани и респираторни сигнал у експерименту са великим опсегом наметнутих фреквенци дисања код здравих испитаника. Добијени резултати указују на већу осетљивост нелинеарних метода у детекцији утицаја пола и старости на кардио-респираторну спрегу код здравих испитаника.

6. Закључак

Добијени резултати представљају оригиналан допринос у области испитивања спреге срчаног и респираторног ритма. Закључци произашли из ове дисертације су:

- Код здравих особа, таласни облици респираторног сигнала и РР интервала у току инспирације, али не и у току експирације, могу бити моделовани линеарном диференцијалном једначином првог реда са два параметра (a_0 и a_1). У инспирацији, респираторна синусна аритмија у сваком тренутку састоји се од интегрисане информације о тренутном степену ширења плућа и његове брзине. Тачност модела расте када је фреквенција наметнутог дисања мања. Споро прилагодљиви рецептори истезања плућа су јаки кандидати за физиолошке корелате параметра модела a_0 , док у случају параметра a_1 ситуација није тако јасна. Овим моделом директно је повезана активност рецептора истезања са срчаном фреквенцом те је модел обећавајућа алатка у тумачењу улоге плућних рецептора у области неурокардиоваскуларних болести.
- У одговору кардио и респираторног система на наметнуто дисање, који је квантификован нелинеарним особинама РР и респираторног сигнала, постоји разлика између полова код свих испитаника. Ефекат старења израженији је код мушкараца, са значајним променама у нераздвојивим кардио-респираторним регулаторним механизмима.

7. Литература

Кандидаткиња је резултате своје дисертације објавила у два рада у међународним часописима (М22 и М23) и презентовала на два домаћа скупа са међународним учешћем (М34).

Kapidžić A, Platiša MM, Bojić T, Kalauzi A. RR interval-respiratory signal waveform modeling in human slow paced and spontaneous breathing. *Respiratory Physiology & Neurobiology* 2014; Nov 1;203:51-9. (М23, ИФ =1.967)

Kapidžić A, Platiša MM, Bojić T, Kalauzi A. Nonlinear properties of cardiac rhythm and respiratory signal under paced breathing in young and middle-aged healthy subjects. *Medical Engineering & Physics* 2014; Dec 36(12):1577-84. (М22, ИФ = 1.839)

Kapidžić A, Kalauzi A, Platiša MM. Effect of gender on cardiorespiratory phase synchronisation. *6th International Symposium on Neurocardiology, NEUROCARD 2014*, October 16-17, 2014, Belgrade, Serbia. Scientific Program & Book of Abstracts, page 132.

Kapidžić A, Kalauzi A, Platiša MM. Complexity of RR interval and respiratory time series at spontaneous breathing frequency in healthy subjects. *3rd Congress of Physiological Sciences of Serbia with International Participation*. October 29-31, 2014. Belgrade, Republic of Serbia. Abstract book, P124.

На основу свега наведеног, Комисија доноси:

З А К Л Ј У Ч А К

Докторску дисертацију **"Темпорална и фреквентна кардио-респираторна синхронизација"** мр Ане Капицић, физичара из области примењене физике, одликује солидан приступ раду. У изради дисертације кандидаткиња се придржавала истраживачког плана чиме је у великој мери одговорила на постављене задатке. Мултидисциплинарно проучавање кардио-респираторне спреге представља оригиналан научни рад са посебним значајем за будућа истраживања у овој области.

Имајући у виду све наведено Већу за мултидисциплинарне студије Универзитета у Београду износимо позитивну оцену рада докторанда мр Ане Капицић и сматрамо да може приступити његовој јавној одбрани.

У Београду, 10. фебруара 2015.

