

ЗАВРШЕН ЕЛАБОРАТ

НАУЧНО ИСТРАЖУВАЧКИОТ ПРОЕКТ

ЕФЕКТ НА ТИРОИДНА ДИСФУНКЦИЈА ВРЗ КАРДИО-РЕСПИРАТОРНИ ИНТЕРАКЦИИ

Главен истражувач:

Вонр. Проф. д-р Томислав Станковски
Раководител на Катедра за медицинска физика
Медицински факултет, УКИМ, Скопје

Скопје,
Септември, 2021

Наслов на проектот:

ЕФЕКТ НА ТИРОИДНА ДИСФУНКЦИЈА ВРЗ КАРДИО-РЕСПИРАТОРНИ ИНТЕРАКЦИИ

Дизајн:

Проспективно, отворено, моноцентрично, компаративно испитување, со паралелни групи.

Цели на проектот:

- Дизајн на методолошка рамка за квантификација на кардио-респираторната врска кај луѓе со тироидна дисфункција
- Процена на промените на кардио-респираторната врска заради тироидна дисфункција кај луѓе
- Дефинирање на биомаркер за евалуација на тироидна дисфункција, базиран на кардио-респираторната врска од неинвезивни мерења

Мерења:

Ќе се мерат две неинвезивни мерења, вклучувајќи:

- Електрокардиограм (ЕКГ) за електрична активност на срцето и
- Респирација, за механичките движења на белите дробови

Главен истражувач:

Вонр. Проф. д-р Томислав Станковски
Раководител на Катедра за медицинска физика
Медицински факултет, УКИМ, Скопје
Контакт: t.stankovski@medf.ukim.edu.mk

Истражувачи:

Доц. д-р Душко Лукарски, Универзитетска клиника за радиотерапија и онкологија, Скопје

Проф. д-р Даниела Миладинова, Институт за патофизиологија и нуклеарна медицина, УКИМ-Медицински факултет, Скопје

Проф. д-р Венјамин Мајсторов, Институт за патофизиологија и нуклеарна медицина, УКИМ-Медицински факултет, Скопје

Доц. д-р Синиша Стојановски, Институт за патофизиологија и нуклеарна медицина, УКИМ-Медицински факултет, Скопје

Ирена Саздова, Институт за патофизиологија и нуклеарна медицина, УКИМ-Медицински факултет, Скопје

Александра Пешевска, Институт за патофизиологија и нуклеарна медицина, УКИМ-Медицински факултет, Скопје

1 Апстракт

Дијагностицирање на тироидна дисфункција во денешни услови се врши инвензивно преку земање крв и анализа на соодветни хормони. Најкористен биомаркер тука е хормонот ТСХ кој е индикатор за тоа дали и колкава тироидна дисфункција постои. Оваа метода е релативно ефективна, повторлива и широко распространета. Меѓутоа, самиот процес на инвензивно испитување повлекува поскапи анализи кои траат подолго (најчесто ден два до резултати) и претставуваат стресна постапка за пациентите.

Овој проект имаше за цел да ги проучи и квантифицира промените на кардио-респираторната врска заради тироидна дисфункција кај човекот, за да истражи дали тие потенцијално може да се искористат како биомаркери. Поспецифично, целта беше да се искористат напредни методи за детекција на временско-фреквентната динамика, фазната синхронизација и функцијата на спрега на интеракциите помеѓу осцилаторните динамики од кардио-респираторната активност, измерена *неинвензивно* преку електрокардиограм за активност на срцето и механичките движења на белите дробови. Сигнификантни разлики помеѓу испитуваните состојби отвораат пат за проспективен дијагностички метод за неинвензивна детекција на тироидна дисфункција.

Во склоп на проектот беа извршени првин методолошки испитувања, односно беа развиени и доусовршени методите за анализа за временско-променливи кардио-респираторни интеракции, каде дишењето беше променливо. Овој метод, наречен адаптивна динамичка Бајесова инференција, беше понатаму применет на податоци измерени од пациенти со тироидна дисфункција.

Мерењата беа вршени на Институтот за патофизиологија и нуклеарна медицина. Беа измерени три групи на субјекти: контролни здрави субјекти, новодијагностицирани пациенти со хипотироидизам и новодијагностицирани пациенти со хипертироидизам.

Резултатите покажаа дека постојат сигнификантни статистички разлики во однос на миогените осцилации од срцевата рата кај тироидно дисфункционални субјекти во однос на контролни субјекти. Исто така, резултатите покажаа дека постојат и сигнификантни разлики кај јачините на кардио-респираторни спреги помеѓу хипотироидните пациенти и контролните субјекти.

Работата од овој проект до сега резултираше со две публикации во списанија со фактор на влијание (Biomedical Signal Processing and Control со $IF=3.88$; и *Frontiers in Physiology* со $IF=4.56$), еден труд на конференција индексирана на Web of Science и стимулираше добивање на научен проект/ваучер од ФИТР (Фонд за иновации и технолошки развој). Резултатите се релативно охрабрувачки и стимулираа други отворени прашања за понатамошна работа и развој на оваа проблематика.

1.1 Abstract

Diagnosis of thyroid dysfunction in today's conditions is done extensively through blood sampling and analysis of appropriate hormones. The most widely used biomarker here is the hormone TSH, which is an indicator of whether and how much thyroid dysfunction exists. This method is relatively effective, reproducible and widespread. However, the process of invasive examination entails more expensive analyzes that last (usually one to two days for results) and present a stressful procedure for patients.

This project, aimed at studying and quantifying changes in the cardiorespiratory relationship as a link to thyroid dysfunction in humans, to see if they could potentially be used as biomarkers. More specifically, the aim was to use advanced methods for detecting time-frequency dynamics, phase synchronization, and the coupling function of the interaction of oscillating dynamics from cardiorespiratory activity, measured non-invasively by electrocardiogram for cardiac activity and respiration mechanical movements. Significant differences between the examined conditions pave the way for a prospective diagnostic method for non-invasive detection of thyroid dysfunction.

As part of the project, first methodological investigations were performed, and analysis methods for time-varying cardiorespiratory interactions were developed and used. This method, called adaptive dynamical Bayesian inference, was then applied to data measured by the case of thyroid dysfunction.

The measurements were performed at the Institute of Pathophysiology and Nuclear Medicine. Three groups of subjects were measured: control healthy subjects, newly diagnosed with hypothyroidism and newly diagnosed target with hyperthyroidism.

The results showed that there are significant statistical differences in the number of myogenic oscillations from the heart rate in thyroid dysfunctional subjects compared to the control subjects. It is also confirmed that there are significant differences in the coupling strength of the cardiorespiratory interactions of patients with hypothyroidism and controlled subjects.

The work of this project has so far resulted in two journal publications with impact factor (Biomedical signal processing and control with IF = 3.88; and Frontiers in Physiology with IF = 4.56), a paper at a conference indexed on Web of Science, and stimulated receipt of a scientific project/voucher from FITR (Fund for Innovation and Technological Development). The results are relatively encouraging and stimulate other open issues for further work and development of this issue.

2. **ВОВЕД**

Промените на кардиоваскуларниот систем заради пореметување на тироидната жлезда се едни од најдобрите клинички показатели на болестите поврзани со тироидната функција, како хипотироидизам и хипертироидизам [1-4].

Тироидните хормони и двете дисфункции на хипертироидизам и хипотироидизам може да имаат повеќе различни ефекти на кардиоваскуларниот систем. Ефектот на хипертироидизам е посебно изразен врз кардиоваскуларната

хемодинамика бидејќи доведува до појава на повеќе клинички манифестации, вклучувајќи тахикардија со зголемена срцева фреквенција (т.е. срцева рата во временски домен), проширен опсег на пулсен притисок, палпитација, зголемен срцев оутпут и артериска фибрилација.

Хипотироидизмот е позастапен, но има поблаги и спротивни ефекти во споредба со хипертироидизмот. Најчести кардиоваскуларни ефекти при хипотироидизмот вклучуваат брахикардија, блага хипертензија и стеснет опсег на пулсен притисок.

Досега врската на тироидната жлезда и кардиоваскуларниот систем е релативно добро проучена, пред сè најчесто преку срцевата активност.

1.1 Кардио-рестираторни интеракции

Кардиоваскуларниот систем е сложен повеќе-органски систем со кој се реализира хемодинамичната функција и транспорт на нутриенти. Срцето и белите дробови играат централна улога во функцијата на целиот кардиоваскуларен систем [5]. Заедничко на двата органи е што и срцето и белите дробови имаат *периодична осцилаторна динамика*, но со различни периоди на повторување, односно фреквенција. Двата органи засебно, се релативно добро проучени од аспект на физиологија и пошироко во однос на ефектите кои тироидната дисфункција ги има на нив [6,7,1]. Но, често одредување на некоја појава се случува не заради засебните системи одделно, туку заради тоа каква интеракција и поврзаност имаат [8-10]. Од тој аспект, централен предмет на проучување тука се кардио-респираторните интеракции.

Во склоп на кардиоваскуларниот систем, срцето и белите дробови се поврзани преку медијацијата на размена на гасови и циркулација на крвта до и преку периферните делови од васкуларниот систем. Физиолошки, нивната врска се поврзува со механизмот на *респираторна синусна аритмија (РСА)*, кој претставува типична варијација на срцевата фреквенција која ги следи промените од дишењето, односно срцевата рата се зголемуваат при вдишување, а се намалуваат при издишување [11-15].

Респираторна синусна аритмија како појава е позната долго време, уште од Карл Лудвиг во 1847 година [11], но прецизниот механизмот од различни аспекти сè уште не е перфектно разбран. Во однос на нејзината детекција, често се користи како неинвензивен метод за проучување на вагален тонус преку одредување на срцева фреквенција од ЕКГ сигналот, иако неодамна се развиваат се повеќе методи кои се базираат на интеракциите помеѓу двата система, односно преку ЕКГ и респираторскиот сигнал – така се добива попрецизна и сеопфатна дескрипција на кардио-респираторните механизми [16,17,18,19]. На тој начин, кардио-респираторната спрега се проучува како дел од мрежна физиологија [9], која пак е подгрупа на системска медицина [10], која ги третира органите како системи (во конкретниот случај како динамични само-одржливи осцилатори) и ги проучува интеракциите меѓу таквите системи.

Кардио-респираторните интеракции се лесно мерливи *неинвензивно* и се користат сè пошироко во медицината, успешно како показател и биомаркер за опис на различни промени и состојби кај човекот, вклучувајќи дијабетес, хипертензија, анестезија, спиење, стареење, деменција и други когнитивни состојби. Сепак, до денес ефектот на тироидната дисфункција врз кардио-респираторната врска не е целосно и соодветно проучен.

2. ЦЕЛ

Целта на овој проект беше да ги проучи и квантифицира промените на кардио-респираторната врска заради тироидна дисфункција кај човекот. Поспецифично, целта е да се развијат и искористат напредни методи [23-26,16-19,34,35] за детекција на временско-фреквентната динамика, фазната синхронизација и функцијата на спрега на интеракциите помеѓу осцилаторните динамики од кардио-респираторната активност, измерена *неинвензивно* преку електрокардиограм за активност на срцето и механичките движења на белите дробови. Сигнификантни разлики помеѓу испитуваните состојби отвора пат за

проспективен дијагностички метод за неинвазивна детекција на тироидна дисфункција.

3. РЕЗУЛТАТИ

Биолошките системи најчесто претставуваат термодинамички отворени системи, во интеракции со околината, со временски променлива динамика. Опишувањето на ваквите системи со временски променлива природа претставува вистински предизвик. Потешкотиите во нивното опишување произлегуваат од непознатата природа на временската променливост. Значаен пример на вакви системи се срцето и белите дробови поврзани во нивната кардиореспираторна интеракција [16, 19]. Утврдено е дека нивните фреквенции на осцилации, соодветните функции на спрега, па дури и јачините на спрегите се временски променливи. Затоа, од клучно значење е да може да се детектира и опише кардиореспираторната динамика со голема прецизност.

3.1 Методолошки резултати – адаптивна динамичка Бајесова инференција

Постојат повеќе методи за проучување на влијанијата на еден осцилаторен систем врз друг. Еден од нив е методот на динамичката Бајесова инференција (ДБИ) [18], кој што се користи за анализа на динамика на системите и овозможува инференции за временски променлива фазна динамика во присуство на шум. Целта на методот е знаејќи како се менуваат фазите на осцилаторите од системот со текот на времето, да се инферира моделот со кој се опишува тој систем. Врз основа на добиениот модел може да се изведуваат заклучоци за взаемнодејствата на осцилаторите, проучувајќи ги добиените функции на спрега, вклучително и утврдување на нивна синхронизираност. Врз основа на добиените информации за функциите на спрега, понатаму може да се проучуваат функционалните механизми за интеракциите на системите во човековиот организам и каква е нивната поврзаност со одредени физиолошки состојби.

Во рамките на овој метод, добиените временски серии за фазите на секој од осцилаторите (добиени од мерења на осцилаторните процеси) се разгледуваат како

низи од временски блокови на примероците. Тоа значи дека секој блок ги вклучува примероците од одреден временски интервал. Големината на блокот т.е. бројот на примероци во еден блок е одреден од временскиот интервал кој го дефинира тој блок, таканаречен временски прозорец t_w . За секој блок се спроведува постапката за Бајесова инференција, користејќи ги добиените информации од претходниот блок како почетни податоци за инференцијата во тековниот блок. Притоа, колкав дел од добиените информации од претходниот блок ќе се искористи во инференцијата од тековниот блок се дефинира преку таканаречен параметар на пренесување на информацијата p_w . Со секој следен блок резултатите од заклучувањето се сè поблиски до вистинскиот модел кој го опишува системот.

Досега, во литературата немаше одреден начин како да се изберат временскиот прозорец и параметарот на пренесување. За воспоставување на методологија за избор на овие два параметри, најпрво беше истражуван однапред познат систем од два спрегнати фазни осцилатори во присуство на шум:

$$\begin{aligned}\dot{\varphi}_1 &= \omega_1(t) + a_1 \sin(\varphi_1) + a_3(t) \sin(\varphi_2) + \sqrt{E_{11}} \xi_1(t) \\ \dot{\varphi}_2 &= \omega_2 + a_2 \sin(\varphi_1) + a_4 \sin(\varphi_2) + \sqrt{E_{22}} \xi_2(t)\end{aligned}\tag{1}$$

Тука, ω_1 и ω_2 се параметри за аголната фреквенција на соодветните осцилатори, a_1 и a_4 се параметрите на сопствената динамика, а a_2 и a_3 се параметрите на спрега за директното влијание од другиот осцилатор. Два од параметрите беа менувани периодично со времето, фреквенцијата ω_1 и параметарот на спрега a_3 . Користени беа некорелирани Гаусови бели шумови. На ваков начин, вистинските вредности на параметрите на осцилаторниот систем беа однапред познати. Од ваквите осцилаторни системи генериравме нумерички сигнали кои потоа ги користевме како влезни податоци за динамичката Баесова инференција. Како резултат ги добивавме инферираните параметри и шумови, како и коваријансната матрица Q_Σ за секој блок на инференцијата. Коваријансната матрица всушност преставува една од мерките за квалитетот на инференцијата.

При истражувањето параметрите на системот и јачините на шумот беа менувани во интервали кои соодветствуваат на интервалите на фреквенции кои се среќаваат при испитување на кардио-респираторното заемнодејство кај човекот.

Врз основа на истражувањето беше предложена методологија за одредување на оптималните вредности за временскиот прозорец $t_{w,opt}$ и параметарот на пренесување $p_{w,opt}$, која методологија е означена како адаптивна динамичка Бајесова инференција (аДБИ).

Користејќи мала произволна вредност за временскиот прозорец и почетна вредност за параметарот на пренесување од $p_w=0,2$ се спроведува иницијална инференција. Произволната вредност за временскиот прозорец може да биде најмалата вредност при која методот дава излез. За помали вредности за временскиот прозорец t_w , компјутерското извршување на програмата за ДБИ се прекинува поради грешка во операцијата за инвертирање на концентрационата матрица. На овој начин се добиваат иницијалните инферираните параметри на моделот c_{ij} и јачини на шумот E_{ij} . Ваквата инференција ќе ја има најдобрата информација за динамиката на параметрите во смисол на временска варијабилност, но инферираниот шум ќе биде прилично голем и нереален. Потоа се спроведува брза Фурие трансформација на иницијално инферираните параметри c_{ij} . Преку користење на динамиката на секој од параметрите и соодветните брзи Фурие трансформи, се одредува најголемата фреквенција на промена на параметрите. Оваа фреквенција ја означуваме со f_{max} , додека соодветниот период е $T_{min} = 1/f_{max}$. Со претпоставка дека минималниот број блокови потребен за соодветно опишување на динамиката на најбрзо променливиот параметар е 8, оптималниот временски прозорец ќе биде одреден како $t_{w,opt} = T_{min}/8 = 1/8f_{max}$. Ваквиот временски прозорец ќе обезбеди резолуција од 8 точки за опишување на најбрзо осцилирачкиот параметар. За сите останати параметри ќе има повеќе од 8 точки кои ќе ги опишат нивните осцилации.

Врз основа на вредноста на оптималниот временски прозорец, за случај на фреквенции во кардиореспираторниот опсег, кога динамичкиот шум не е премногу

мал, вредноста на оптималниот параметар на пренесување се одредува со користење на следната равенката:

$$p_{w,opt} = \begin{cases} 0,1, & t_{w,opt} > 40s \\ 0,2, & t_{w,opt} \in [10s, 40s] \\ 2/t_{w,opt}, & t_{w,opt} < 10s \end{cases} \quad (2)$$

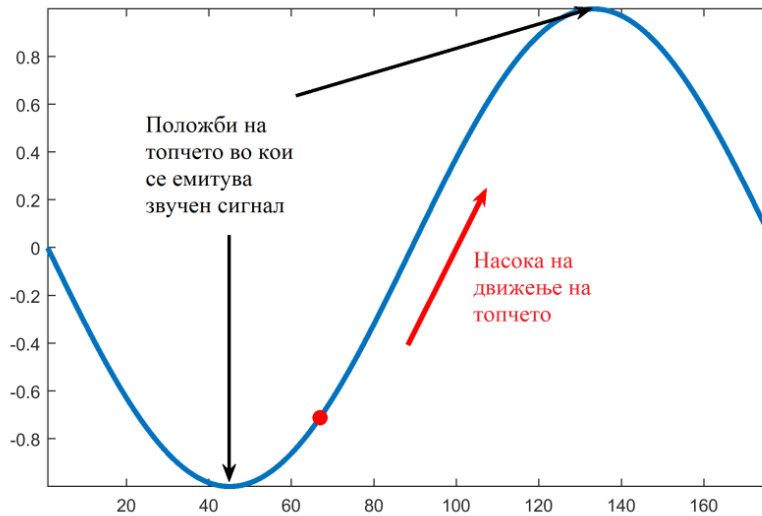
Со вака добиените вредности за временскиот прозорец $t_{w,opt}$ и параметарот на пренесување $p_{w,opt}$ се спроведува втора, оптимизирана инференција.

Методологијата за аДБИ беше проверена и потврдена и преку нумерички симулации на втор систем спрегнати осцилатори во присуство на шум – осцилатори на Поанкаре.

Подетални информации за резултатите од нумеричките симулации кои доведоа до воведување на ваквата методологија за аДБИ може да се најдат во објавените трудови [35, 36].

3.2 Анализи на кардиореспираторното заемнодејство при различни шеми на дишење

Со цел потврда на протоколот за аДБИ на вистински биолошки податоци, беа спроведени кардиореспираторни мерења на субјект од машки пол, на возраст од 35 години, непушач, без познати кардиоваскуларни здравствени тегоби. Истражувањето е одобрено од Етичкиот комитет при Медицинскиот факултет, универзитет Св., Кирил и Методиј“ во Скопје и е обезбедена писмена согласност на субјектот за учество во судијата. Дишењето се одвиваше по предодредена респираторна шема на тој начин што субјектот следеше визуелна и аудио компјутерска симулација во која топче се движи по синусна линија на компјутерскиот екран (слика 3.1).



Слика 3.1 – Компјутерска симулација која ја следи субјектот со цел дишење по предодредена респираторна шема.

Фреквенцијата на движење на топчето, заедно со синусната линија, се менуваше според законот кој сакаме да го следи респирацијата. Кога топчето ја достигнува најниската и највисоката позиција на екранот, се генерираше краток звучен сигнал. При движењето на топчето по линијата нагоре, субјектот земаше воздух, додека при движење на топчето по линијата надолу, субјектот го испушташе воздухот.

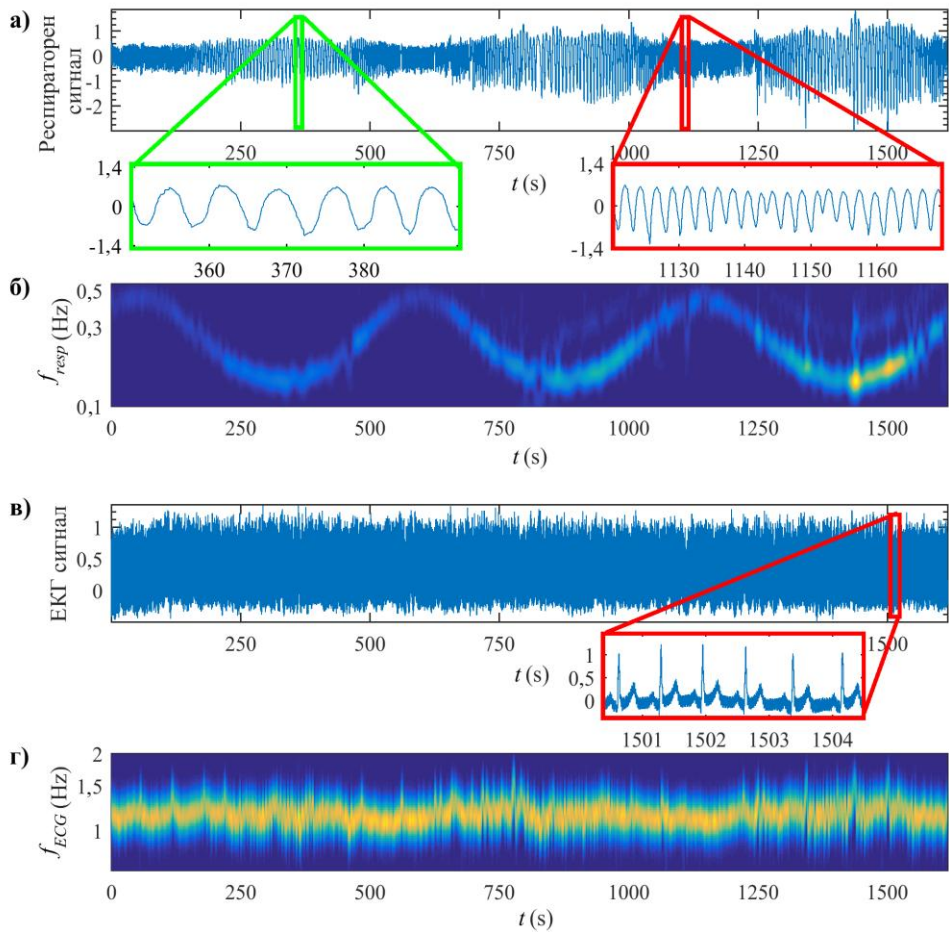
Мерењата беа спроведени со користење на „Віорас“ опрема со субјектот во супинација. Респирацијата беше мерена со еластичен појас поставен на градите на субјектот, додека срцевата работа се следеше со помош на ЕКГ сонда со три електроди. Моменталната кардио фаза се проценува од ЕКГ сигналот, а респираторната фаза се добива од респираторниот сигнал.

Во студијата беа истражувани три различни шеми на дишење: спонтано слободно дишење, временски променливо дишење, при кое фреквенцијата на дишење беше менувана по синусен закон и временски променлива респирација, при која фреквенцијата на дишење се менуваше по аperiодичен закон (зет компонентата на хаотичен Лоренцов систем).

По спроведување на мерењата и визуелната проверка на добиените сигнали, најпрво беше спроведена вејвлет анализа за да се провери дали респирацијата на субјектот ги следела посакуваните шеми на промена на респираторната фреквенција. Потоа беше спроведена процедура за екстракција на фазата. Со цел робустна екстракција на фазата, осцилаторните интервали беа проценети со стандардна процедура за дигитално филтрирање, која вклучува ФИР филтер по што се користи процедура на филтрирање на нулта фаза („filtfilt“) за да се обезбеди дека со филтрирањето не се воведуваат временски или фазни задоцнувања. Границите на интервалот за респираторниот сигнал беа во интервал од 0,146 Hz до 0,6 Hz, додека ЕКГ сигналот се движеше во интервал од 0,6 Hz до 2 Hz. Фазите на филтрираните сигнали беа проценети со користење на Хилбертова трансформација како резултат на што се добиваат протофазите. На така добиените протофази потоа беше применета трансформацијата на Кралеман за добивање на независните фази.

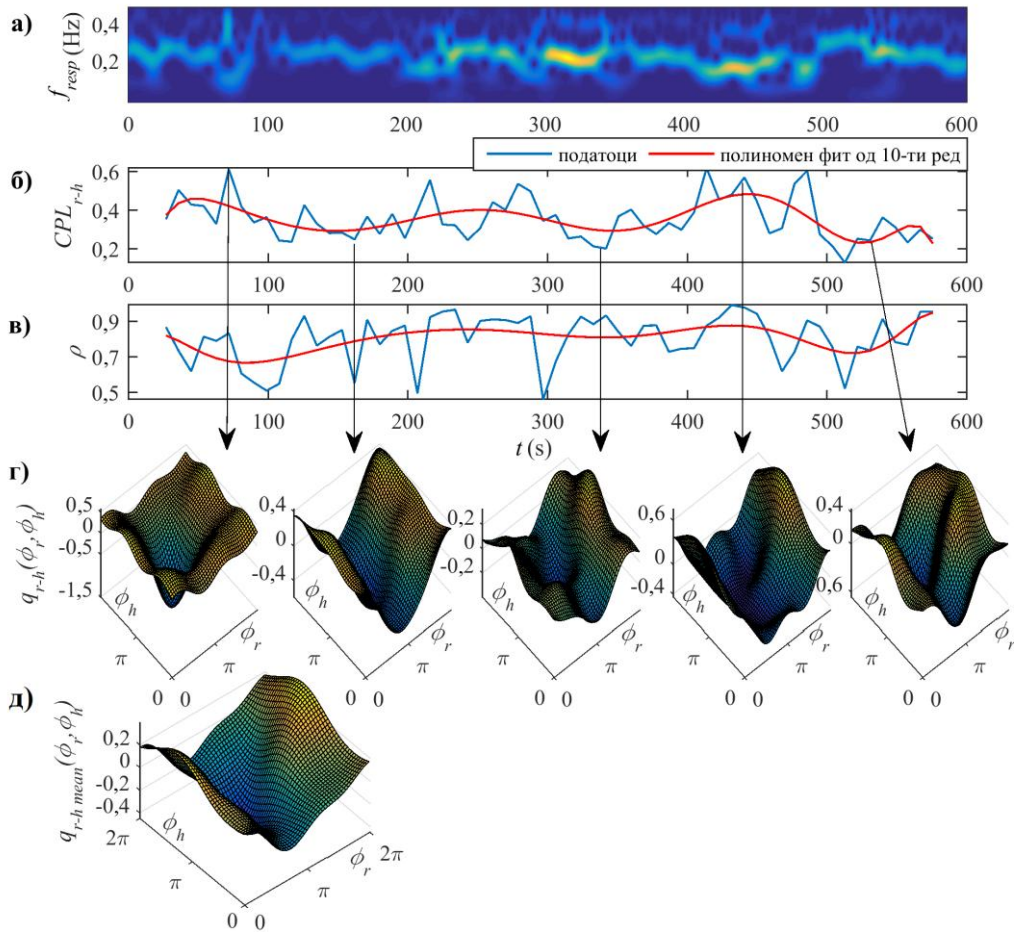
По добивањето на фазите беше применет протоколот за АДБИ со цел добивање на функциите на спрега кои го карактеризираат заемнодејството меѓу респирацијата и срцевата работа. Од претходните истражувања во литературата е утврдено дека доминантно влијание при проучување на кардиореспираторната спрега е влијанието на респирацијата врз срцевата работа, па затоа при прикажувањето на добиените функции на спрега главен акцент е ставен на оваа насока на заемнодејството.

На сликата 3.2 е даден графички приказ на мерните резултати при кардиореспираторните мерења за временски променливо дишење кое следи синусен закон. Фреквенцијата на дишењето се менува според законот $f = 0,3 + 0,2 \sin(2\pi t/560)$. Респираторниот сигнал е прикажан на сл.3.2 а), додека вејвлет трансформот на респираторниот сигнал е даден на сл.3.2 б). Преку вејвлет трансформот нагледно е прикажана промената на респираторната фреквенција со текот на времето. На слика 3.2 в) е прикажан ЕКГ сигналот при респирацијата по синусен закон, додека на слика 3.2 г) е прикажан вејвлет трансформот на ЕКГ сигналот.



Слика 3.2 – Кардиореспираторна интеракција при временски променлива респирација која следи синусен закон: а) респираторниот сигнал, б) вејвлет трансформот на респираторниот сигнал, в) ЕКГ сигналот, г) вејвлет трансформ на

На следните три слики (слика 3.3 до 3.5) се прикажани резултатите од примената на протоколот за АДБИ на истражуваните кардиореспираторни заемнодејства за трите различни шеми на дишење.

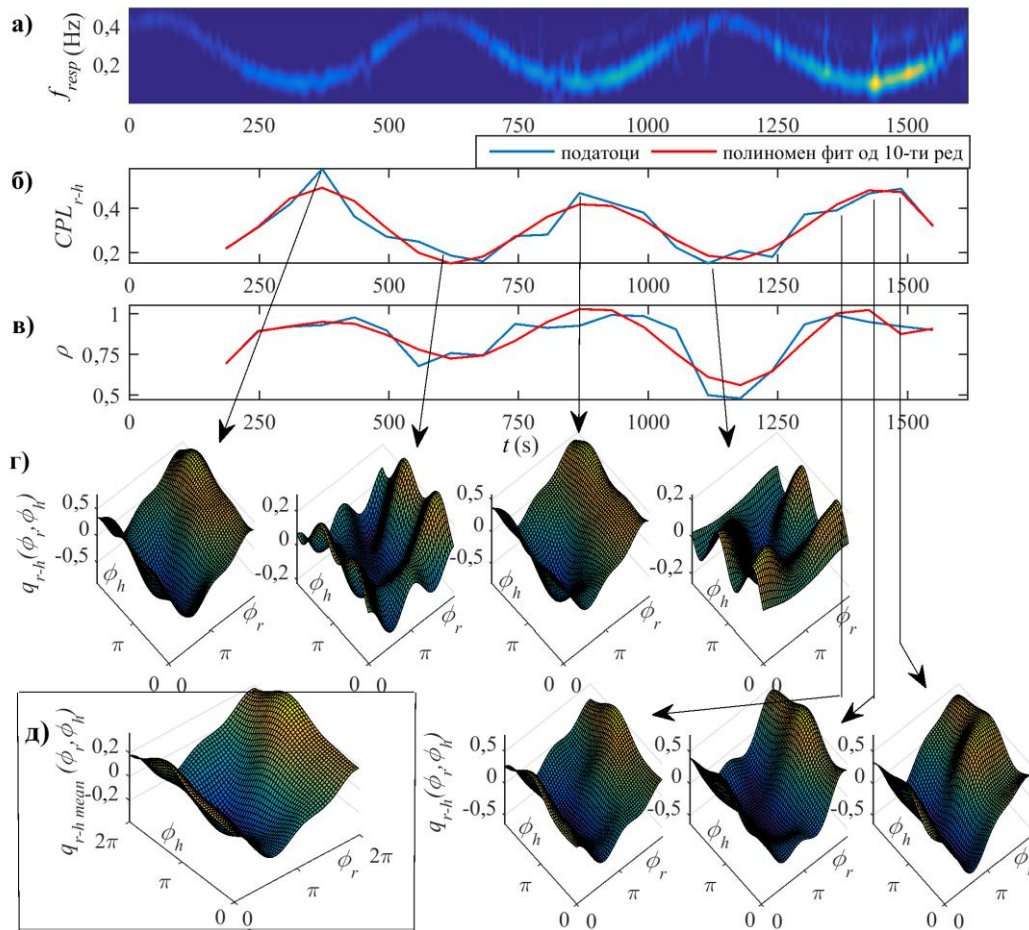


Слика 3.3 – Резултати за влијанието на спонтано слободно дишење врз ЕКГ. Прикажани се временските промени на: а) фреквенцијата на респирацијата; б) јачината на спрега; в) сличност на функциите на спрега; г) функциите на спрега во различни моменти од времето; д) средната функција на спрега за целата временска серија.

На сите три слики а) го прикажува вејвлет трансформот на респираторниот сигнал, прикажуваќи ја временската промена на респираторната фреквенција, б) ја прикажува временската промена на јачината на спрегата која го опишува влијанието на респирацијата врз срцето, в) го прикажува индексот на сличност на функциите на спрега, кој ја карактеризира сличноста на функцијата на спрега во даден момент со средната функција на спрега за целата временска серија, г) ги прикажува функциите на спрега во одредени временски моменти и д) ја прикажува средната функција на спрега за целата временска серија.

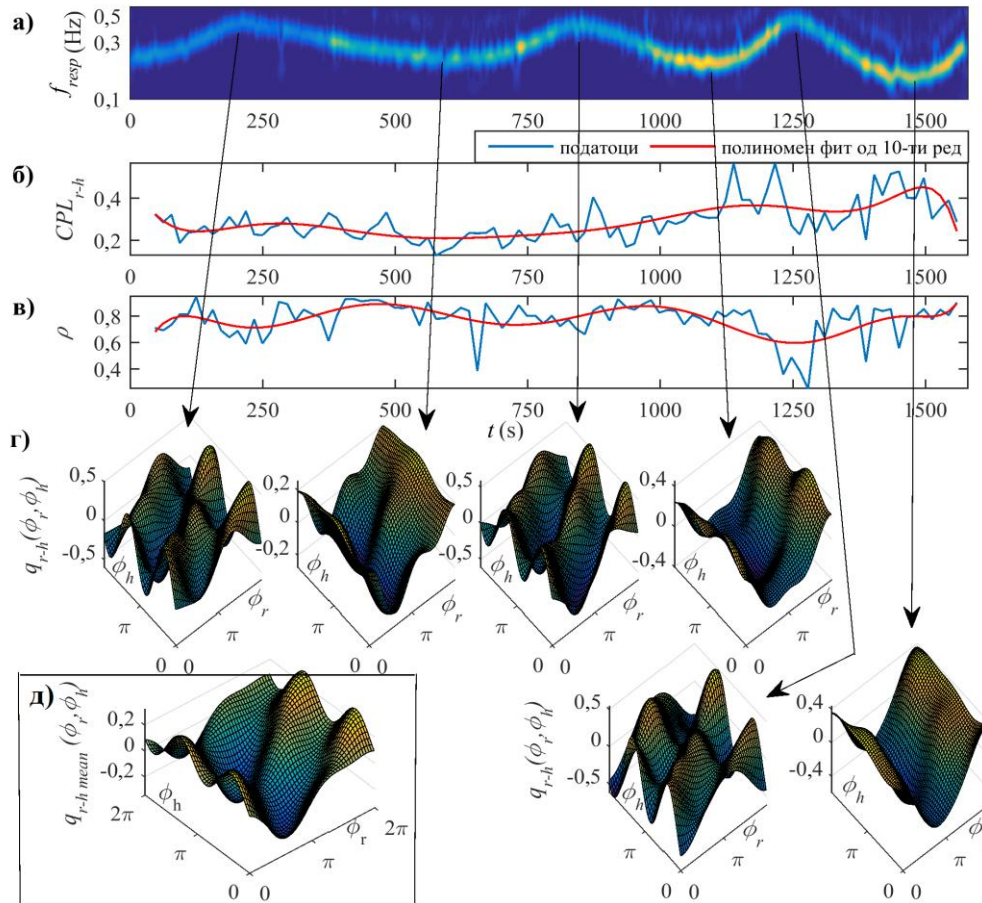
За случајот на слободно дишење, прикажан на слика 3.3, протоколот за АДБИ дава вредност за оптималниот временски прозорец од $t_{w,opt} = 9$ s и параметар на пренесување од $p_{w,opt} = 0,22$.

За случајот на респирација по синусен закон, прикажан на слика 3.4, оптималниот временски прозорец изнесува $t_{w,opt} = 62$ s, а параметарот на пренесување $p_{w,opt} = 0,1$.



Слика 3.4 – Резултати за влијанието на периодичната респирација по хармониски закон врз ЕКГ. Прикажани се временските промени на: а) фреквенцијата на респирацијата; б) јачината на спрега; в) сличност на функциите на спрега; г) функциите на спрега во различни моменти од времето; д) средната функција на спрега за временската серија.

За случај на респирација по аperiodичен закон, прикажан на слика 3.5, оптималниот временски прозорец изнесува $t_{w,opt} = 15,6$ s, додека параметарот на пренесување има вредност $p_{w,opt} = 0,2$.



Слика 3.5 – Резултати за влијанието на апериодичната респирација врз ЕКГ. Прикажани се временските промени на: а) фреквенцијата на респирацијата; б) јачината на спрега; в) сличност на функциите на спрег; г) функциите на спрега во различни моменти од времето; д) средната функција на спрега за временската серија.

Со споредување на средната функција на спрега за трите различни шеми на дишење, може да се види дека формите на сите три функции се квалитативно слични, со тоа што поголеми отстапувања се забележуваат за случајот на апериодична респирација. Од погоре прикажаните резултати може да се заклучи дека реконструираниите кардиореспираторни функции на спрега се опишани со сложени функции чија форма квантитативно се менува со времето и со промената на фреквенцијата на респирацијата. Ова укажува дека заемнодејствата во кардиореспираторниот систем се и самите временски променливи процеси.

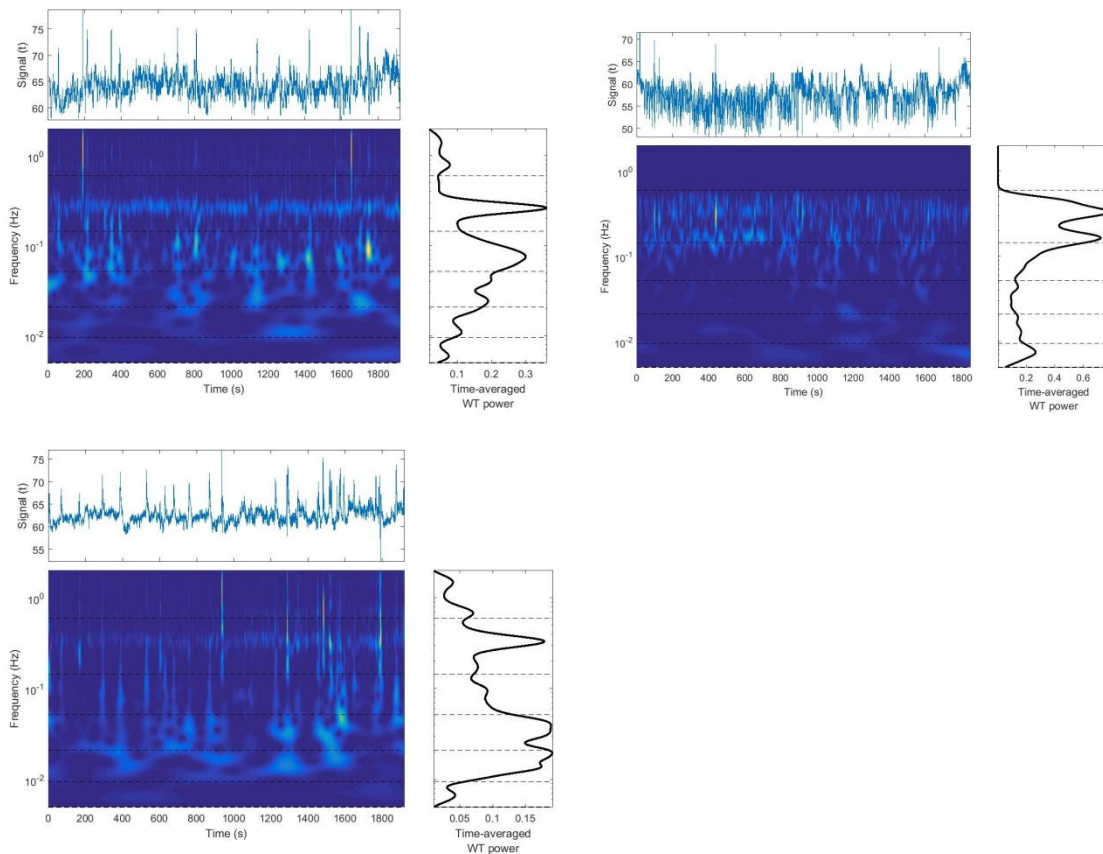
Формата на функциите на спрега покажува дека за респираторни фази помеѓу $3\pi/2$ и $\pi/2$, функциите на спрега имаат позитивна вредности и притоа

респирацијата ги забрзува срцевите осцилации, додека за респираторни фази помеѓу $\pi/2$ и $3\pi/2$, респирацијата ги забавува срцевите осцилации. На таков начин функциите на спрега го опишуваат механизмот на кардиореспираторните заемнодејства.

При спонтано слободно дишење, иако има извесни промени во формата на функциите на спрега, тие не се многу големи, па може да се смета дека функциите на спрега, а со тоа и кардиореспираторното заемнодејство е релативно стабилно во текот на времето. Поради тоа и вредностите на индексот на сличност се големи и не флукутираат значително. Во другите два случаи, при временски променлива респирација, се набљудуваат поголеми промени на индексот на сличност, што е последица на поголемите промени во формата на функциите на спрега. Поголема сличност се добива при помали респираторни фреквенции, односно побавно дишење. Притоа, промените на функциите на спрега ги следат промените на респирацијата и се приближно инверзни на нив, односно имаат максимум таму каде што се минимумите на фреквенцијата на респирацијата и обратно, што е во согласност со претходно објавени резултати дека јачината на кардиореспираторната спрега е поголема при побавно дишење. Ваквото поведение беше јасно видливо за случајот на периодичната респирација и помалку видливо кај аperiodичната респирација. Кога респираторната фреквенција е висока, амплитудата на спрегата се намалува и формата на функцијата изгледа како синусен бран од втор ред долж двете оски. Ова имплицира дека во таков случај спрегата зависи од двете осцилации. Кај аperiodичното дишење, промените во формата на функцијата на спрега се такви што дури и усреднетата функција на спрега покажува брановидни промени со промена на кардио фазата, кои имаат два максимуми и два минимуми при промена на кардио фазата за 2π . Сето ова укажува дека кардиореспираторниот механизам опишан со функцијата на спрега е временски променлив и ја следи индуцираната детерминистичка пертурбација на дишењето.

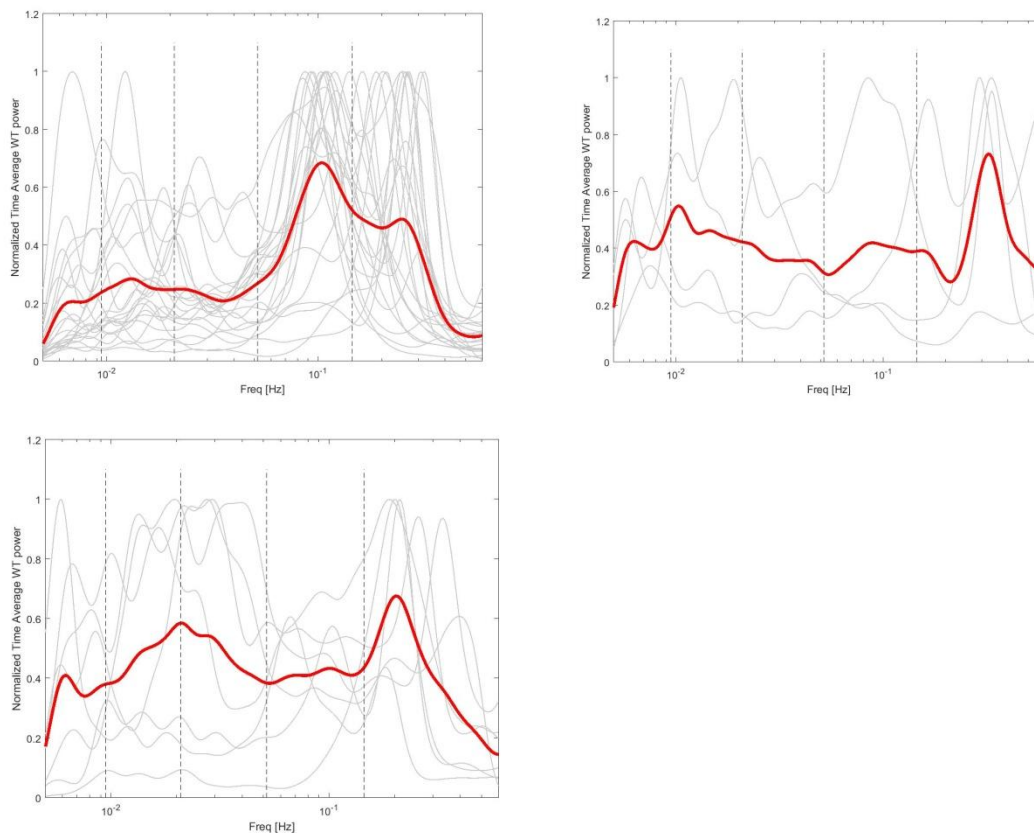
3.3 Резултати од анализи на ефектот на тироидна дисфункција врз кардиореспираторни интеракции

По развојот и тестирање на соодветна методологија, тимот пристапи кон мерење и анализи на податоци од пациенти со тироидна дисфункција. Мерењата беа вршени на Институтот за патофизиологија и нуклеарна медицина, кои заради КОВИД-19 се одвиваа под посебен протокол. Следствено и мерења на голем број на пациенти беше отежнат да се постигне, иако имавме направено мерења на сите планирани групи на субјекти – контролни, со хипотироидни и со хипертироидни состојби. Подолу се прикажани резултатите од овие анализи.



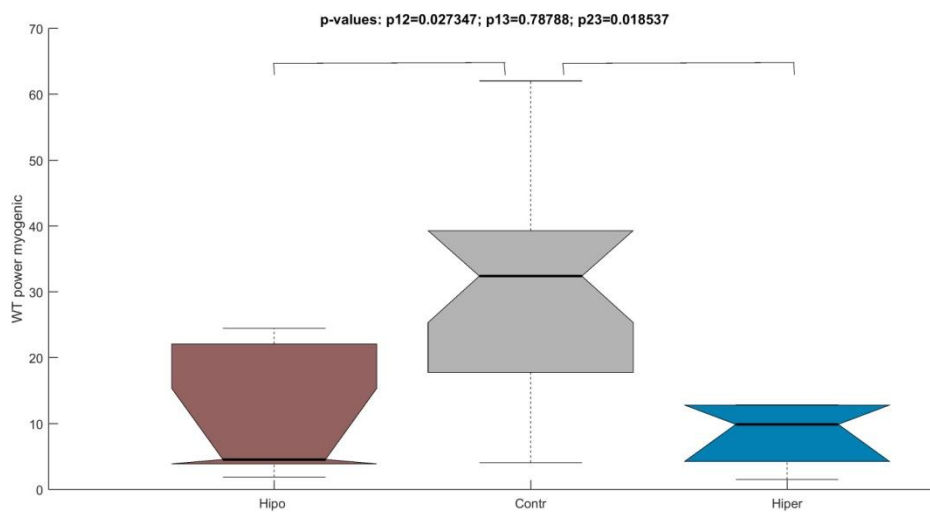
Слика 3.3.1. На сликата се прикажани временска, фреквентна и временско-фреквентна вејвлет трансформација на срцева рата од контролен субјект (горе лево), пациент со хипертироидно нарушување (горе десно) и пациент со хипотироидно нарушување (доле лево).

Како прва инстанца на анализи калкулиравме временска, фреквенциска и временско-фреквенциска анализа со помош на вејвлет трансформација. Сл. 3.3.1 прикажува такви анализи од вариабилност на срцева рата (heart rate variability) од примери на субјекти со трите состојби. Набљудувајќи ги десните фреквентни графици може да се забележи дека има значителни разлики кај некои осцилирачки интервали, пред се дека третиот интервал, за миоцени осцилации (често наречени Мајер бранови) е значително намален кај тироидно дисфункционални во однос на контролни субјекти.



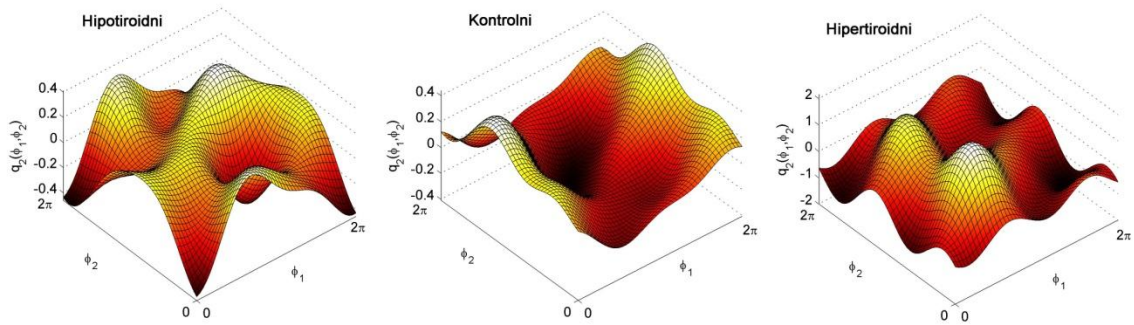
Слика 3.3.2. Групни анализи за фреквентна вејвлет трансформација на срцева рата од контролни субјекти (горе лево), пациенти со хипертироидно нарушување (горе десно) и пациенти со хипотироидно нарушување (доле лево). Дебелата црвена линија означува средна вредност, а тенките сиви линии се индивидуални криви.

Сличен заклучок се добива и од групните анализи за сите субјекти по трите целни групи Сл.3.3.2. Она што е јако изразен брв кај контролни субјекти за миогени осцилации, е значително намалено кај хипо- и хипер-тироидни субјекти. Овој заклучок беше потврден и со статистичка анализа – прикажан на Сл 3.3.3, каде се гледаат статистички сигнификантни разлики помеѓу контролни и хипотироидни ($p<0.05$) и помеѓу контролни и хипертироидни ($p<0.05$) субјекти.



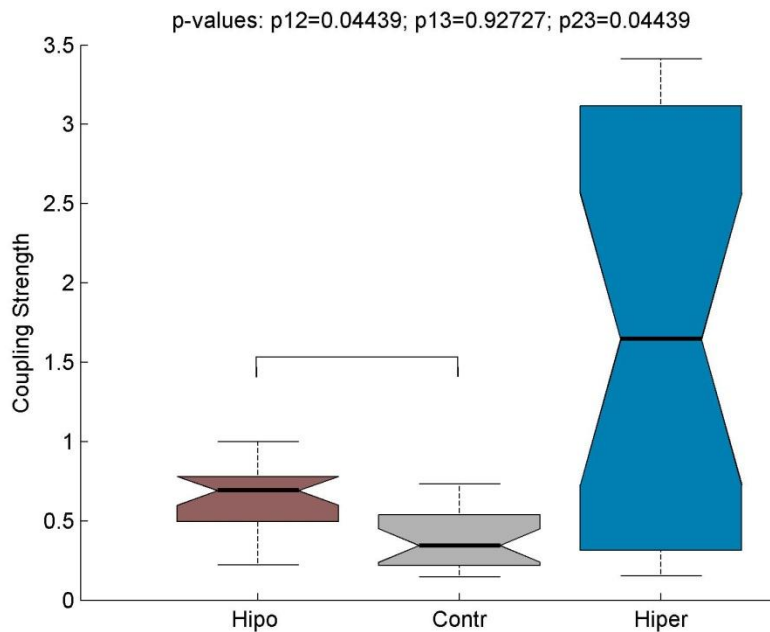
Слика 3.3.3. Статистичка анализа на миогени осцилации од срцева рата. Прикажани се три бокс-цртежи (дистрибуции) за хипотироидни (лево), контролни (средина) и хипертироидни (десно) субјекти. Цртите одозгора поврзуваат соодветни парови на бокс-цртежи (дистрибуции) кои се сигнификантно статистички различни ($p<0.05$).

Потоа поминавме кон анализа на екплицитни кардио-респираторни интеракции и како влијае тироидна дисфункција на нивните механизми и големини. Со примена на адаптивна динамичка Бајесова инференција на фазна динамика од срце и респирација се добива функција на спрега како на Сл. 3.3.4. За контролни субјекти се добива препознатлива функција [17,18,19], додека за хипо и хипертироидни субјекти средната функција на срега е значително поразлична. Ова имплицира дека и механизмот на кардиореспираторни интеракции е различен.



Слика 3.3.4. Средна вредност на кардиореспираторни функции на спрега за хипотиroidни (лево), контролни (средина) и хипертиroidни (десно) субјекти.

Исто интересни беа и резултатите за јачината на таа карио-респираторна спрега – Сл. 3.3.5. Статистичката анализа покажа дека хипотиroidните субјекти имаат сигнификантно помала вредност ($p < 0.05$) во однос на контролните. Ваква разлика беше уште поизразена кај хипертиroidните во однос на контролните субјекти, но таа не беше сигнификантна ($p > 0.05$).



Слика 3.3.5. Статистичка анализа на јачина на кардиореспираторна спрега. Прикажани се три бокс-цртежи (дистрибуции) за хипотиroidни (лево), контролни (средина) и хипертиroidни (десно) субјекти.

4. ДИСКУСИЈА И ЗАКЛУЧОЦИ

Земајќи ги предвид промените што тироидна дисфункција ги причинува на кардиоваскуларниот систем како целина, очекувањата дека и кардиореспираторните интеракции ќе бидат ефектирани беше едуцирана хипотеза.

Резултатите покажаа дека навистина постојат одредени статистички сигнификантни разлики кај кардио и респираторните осцилации и кај нивните интеракции. Односно детектирани беа значителни разлики кај миогените осцилации - така што тие беа намалени кај хипотироидните и хипертироидните субјекти во споредба со контролните субјекти. Понатаму имаше видливи разлики во кардиореспираторните функции на спрега што имплицира различни механизми кај тироидно дисфункционалните субјекти. Додека јачината на спрега беше сигнификантно различна помеѓу хипотироидните и контролните субјекти.

Со реализација на проектот се креираше нова методологија за детекција и опис на тироидна дисфункција преку неинвензивни мерења, со значајни импликации за човековата физиологија и патофизиологија. Новата мерка, како неинвензивен биомаркер за рана, безболна и брза детекција на тироидна дисфункција, носи голем потенцијал за понатамошна клиничка примена во медицината.

7. Литература

- [1] Klein I., and Ojamaa. K. "Thyroid hormone and the cardiovascular system." *New England Journal of Medicine* 344.7 (2001): 501-509.
- [2] Klein I., and Danzi. S. "Thyroid disease and the heart." *Circulation* 116. 15 (2007): 1725-1735.
- [3] Serafino F., et al. "Effects of thyroid hormone on the cardiovascular system." *Recent progress in hormone research* 59.1 (2004): 31-50.
- [4] Polikar, R., Burger, A. G., Scherrer, U., & Nicod, P. (1993). The thyroid and the heart. *Circulation*, 87(5), 1435-1441.
- [5] Levy, M. N., Pappano, A. J., & Berne, R. M. (2007). Cardiovascular physiology (Vol. 146). *Philadelphia: Mosby Elsevier*.
- [6] Katz, A. M. (2010). Physiology of the Heart. *Lippincott Williams & Wilkins*.
- [7] Eckberg D.L., "The human respiratory gate." *The Journal of Physiology* 548.Pt 2 (2003): 339.
- [8] DeWoskin, D., Geng, W., Stinchcombe, A. R., & Forger, D. B. (2014). It is not the parts, but how they interact that determines the behaviour of circadian rhythms across scales and organisms. *Interface focus*, 4(3), 20130076.
- [9] Bashan A., et al. "Network physiology reveals relations between network topology and physiological function." *Nature Communications* 3 (2012): 702.
- [10] Barabási, A. L., Gulbahce, N., & Loscalzo, J. (2011). Network medicine: a network-based approach to human disease. *Nature rev. genetics*, 12(1), 56.
- [11] Ludwig, C. (1847). Beitrage zur Kenntniss des Einflusses der Respirationsbewegungen auf den Blutlauf im Aortensysteme. *Arch Anat Physiol Leipzig*, 13, 242-302.
- [12] Hirsch, J. A., & Bishop, B. (1981). Respiratory sinus arrhythmia in humans: how breathing pattern modulates heart rate. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 241(4), H620-H629.
- [13] Yasuma, F., & Hayano, J. I. (2004). RSA: why does the heartbeat synchronize with respiratory rhythm?. *Chest*, 125(2), 683-690.

- [14] Angelone, A., & Coulter JR, N. A. (1964). RSA: a frequency dependent phenomenon. *Journal of Applied Physiology*, 19(3), 479-482.
- [15] Berntson, G. G., Cacioppo, J. T., & Quigley, K. S. (1993). Respiratory sinus arrhythmia: autonomic origins, physiological mechanisms, and psychophysiological implications. *Psychophysiology*, 30(2), 183-196.
- [16] Schäfer C., et al. "Heartbeat synchronized with ventilation." *Nature* 392.6673 (1998): 239.
- [17] Kraleman, B., Frühwirth, M., Pikovsky, A., Rosenblum, M., Kenner, T., Schaefer, J., & Moser, M. (2013). In vivo cardiac phase response curve elucidates human respiratory heart rate variability. *Nature communications*, 4, 2418.
- [18] Stankovski T., et al. "Inference of time-evolving coupled dynamical systems in the presence of noise." *Physical Review Letters* 109.2 (2012): 024101.
- [19] Iatsenko D., et al. "Evolution of cardiorespiratory interactions with age." *Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences* 371.1997 (2013): 20110622.
- [20] Strogatz, S. H. (2018). Nonlinear dynamics and chaos: with applications to physics, biology, chemistry, and engineering. *CRC Press*.
- [21] Pikovsky, A., Rosenblum, M., Kurths, J., & Kurths, J. (2003). Synchronization: a universal concept in nonlinear sciences (Vol. 12). *Cambridge university press*.
- [22] Kuramoto, Y. (2003). Chemical oscillations, waves, and turbulence. *Courier Corporation*.
- [23] Stankovski T., et al., "Coupling functions: universal insights into dynamical interaction mechanisms." *Reviews of Modern Physics* 89.4 (2017): 045001.
- [24] Stankovski T., et al. "Time-frequency methods and voluntary ramped-frequency breathing: a powerful combination for exploration of human neurophysiological mechanisms." *Journal of Applied Physiology* 115.12 (2013): 1806-1821.
- [25] Ticcinelli V., et al., "Coherence and coupling functions reveal microvascular impairment in treated hypertension." *Frontiers in physiology* 8 (2017): 749.

- [26] Stankovski T., et al., " Alterations in the coupling functions between cortical and cardio-respiratory oscillations due to anaesthesia with propofol and sevoflurane." *Phil. Trans. R. Soc. A* 374.2067 (2016): 20150186.
- [27] Park, H. J., & Friston, K. (2013). Structural and functional brain networks: from connections to cognition. *Science*, 342(6158), 1238411.
- [28] Kiss, I. Z., Rusin, C. G., Kori, H., & Hudson, J. L. (2007). Engineering complex dynamical structures: Sequential patterns and desynchronization. *Science*, 316(5833), 1886-1889.
- [29] Stankovski, T., Ticcinelli, V., McClintock, P. V., & Stefanovska, A. (2017). Neural cross-frequency coupling functions. *Frontiers in systems neuroscience*, 11, 33.
- [30] Ranganathan, S., Spaiser, V., Mann, R. P., & Sumpter, D. J. (2014). Bayesian dynamical systems modelling in the social sciences. *PloS one*, 9(1), e86468.
- [31] Daubechies, I. (1990). The wavelet transform, time-frequency localization and signal analysis. *IEEE transactions on information theory*, 36(5), 961-1005.
- [32] Theiler, et al. (1992). Testing for nonlinearity in time series: the method of surrogate data. *Physica D: Nonlinear Phenomena*, 58(1-4), 77-94.
- [33] Lancaster, G et al. (2018). Surrogate data for hypothesis testing of physical systems. *Physics Reports*, 748, 1-60.
- [34] Lukarski, Dushko, Dushko Stavrov, and Tomislav Stankovski. "Variability of cardiorespiratory interactions under different breathing patterns." *Biomedical Signal Processing and Control* 71 (2022): 103152.
- [35] Lukarski, Dushko, et al. "Time window determination for inference of time-varying dynamics: application to cardiorespiratory interaction." *Frontiers in physiology* 11 (2020): 341.
- [36] Lukarski, Dushko, et al. "Towards a Protocol for Adaptive Dynamical Bayesian Inference: Case of Limit-Cycle Oscillators". *JEEIT*, Vol.5, No.2, (2020): 85-92.

ЛИСТА НА ПУБЛИКАЦИИ

Од реализација на проектот, „Ефект на тироидна дисфункција врз кардио-респираторни интеракции” резултираа следните публикации:

- Lukarski, D., Ginovska, M., Spasevska, H., & Stankovski, T. (2020). Time window determination for inference of time-varying dynamics: application to cardiorespiratory interaction. *Frontiers in physiology*, 11, 341. (Impact Factor=4.56)
- Lukarski, D., Stavrov D., & Stankovski T.. "Variability of cardiorespiratory interactions under different breathing patterns." *Biomedical Signal Processing and Control* 71 (2022): 103152. (Impact Factor=3.88)
- Lukarski, D., Ginovska, M., Spasevska, H., & Stankovski, T. (2020, July). Time-variability of cardiorespiratory interactions. In 2020 11th Conference of the European Study Group on Cardiovascular Oscillations (ESGCO) (pp. 1-2). IEEE. (Труд излистан на Web of Science)
- Lukarski, D., Spasevska, H., & Tomislav, S “Towards a Protocol for Adaptive Dynamical Bayesian Inference: Case of Limit-Cycle Oscillators”. *JEEIT*, Vol.5, No.2, (2020): 85-92.

-- Исто така од проектот произлезе понатамошна научна работа која доведе до добивање на едногодишен **научен проект – иновациски ваучер од ФИТР** (Фонд за иновации и технолошки развој) кој беше реализиран заедно со компанијата ВАРУС.