



**Kauno technologijos universitetas**

Elektros ir elektronikos fakultetas

**Sinusinę kvėpavimo aritmiją charakterizuojančių parametru  
vertinimas širdies ir kraujagyslių autonominei neuropatijai  
diagnozuoti**

Baigiamasis magistro projektas

---

**Vilma Pluščiauskaitė**

Projekto autorė

**lekt. dr. Andrius Rapalis**

Vadovas

---

**Kaunas, 2020**



**Kauno technologijos universitetas**

Elektros ir elektronikos fakultetas

# **Sinusinę kvėpavimo aritmiją charakterizuojančių parametru vertinimas širdies ir kraujagyslių autonominei neuropatijai diagnozuoti**

Baigiamasis magistro projektas

Biomedicininė inžinerija (6211EX002)

---

**Vilma Plučiauskaitė**

Projekto autorė

**lekt. dr. Andrius Rapalis**

Vadovas

**prof. Vaidotas Marozas**

Recenzentas

---

**Kaunas, 2020**



**Kauno technologijos universitetas**

Elektros ir elektronikos fakultetas

Vilma Pluščiauskaitė

## **Sinusinę kvėpavimo aritmiją charakterizuojančių parametru vertinimas širdies ir kraujagyslių autonominei neuropatijai diagnozuoti**

Akademinio sąžiningumo deklaracija

Patvirtinu, kad mano, Vilmos Pluščiauskaitės, baigiamasis projektas tema „Sinusinę kvėpavimo aritmiją charakterizuojančių parametru vertinimas širdies ir kraujagyslių autonominei neuropatijai diagnozuoti“ yra parašytas visiškai savarankiškai ir visi pateikti duomenys ar tyrimų rezultatai yra teisingi ir gauti sąžiningai. Šiame darbe nei viena dalis nėra plagijuota nuo jokių spausdintinių ar internetinių šaltinių, visos kitų šaltinių tiesioginės ir netiesioginės citatos nurodytos literatūros nuorodose. Įstatymų nenumatytų piniginių sumų už šį darbą niekam nesu mokėjęs.

Aš suprantu, kad išaiškėjus nesąžiningumo faktui, man bus taikomos nuobaudos, remiantis Kauno technologijos universitete galiojančia tvarka.

Vilma Pluščiauskaitė

(vardą ir pavardę įrašyti ranka)

(parašas)

Pluščiauskaitė, Vilma. Sinusinę kvėpavimo aritmiją charakterizuojančių parametų vertinimas širdies ir kraujagyslių autonominei neuropatijai diagnozuoti. Magistro baigiamasis projektas / vadovas lekt. dr. Andrius Rapalis; Kauno technologijos universitetas, Elektros ir elektronikos fakultetas.

Studijų kryptis ir krypčių grupė: Bioinžinerija, inžinerijos mokslai.

Reikšminiai žodžiai: autonominė nervų sistema; cukrinis diabetas; sinusinė kvėpavimo aritmija; širdies ir kraujagyslių autonominė neuropatija.

Kaunas, 2020. 42 p.

## Santrauka

Širdies ir kraujagyslių autonominė neuropatija (KAN) yra rimta ir dažna cukrinio diabeto (CD) komplikacija, kuri dažnai lieka nediagnozuojama. Iki šiol apie šią autonominę neuropatiją žinoma mažiausiai iš visų CD komplikacijų. Labai svarbu KAN aptikti dar vystymosi pradžioje, taip užkertant autonominės nervų sistemos (ANS) pažeidimą. Sveikiems asmenims širdies susitraukimų dažnis yra susietas su kvėpavimo ciklu: širdies susitraukimų dažnis padidėja įkvėpimo metu ir sumažėja iškvėpimo metu. Šis reiškinys, vadinamas sinusine kvėpavimo aritmija (SKA) ir dažnai interpretuojamas kaip nervo klajoklio (lot. *nervus vagus*) tonuso širdžiai indeksas bei prisideda prie širdies ritmo kitimo. Stebint šį reiškinį galima vertinti parasimpatinę nervų sistemą (PNS), kuri sergant CD būna anksčiausiai pažeidžiama ir tai gali reikšti prasidėjusį KAN vystymąsi. Iki šiol KAN diagnostikai naudojami D. J. Ewing'o pasiūlyti CART testai autonominėms funkcijoms iširti, tačiau dėl testų atlikimui reikalaujamų didelių laiko sąnaudų, skirtingo testų rezultatų interpretavimo bei per retai atliekamos diagnostikos įprastai CD pacientams KAN yra diagnozuojamas jau pasireiškus simptomams. Reikalinga metodika, kuri leistų nesudėtingai, greitai ir reguliariai iširti CD pacientus dėl galimo KAN vystymosi.

Siekiant įvertinti, kurie eksperimentai ANS stimuliacijai geriausiai išprovokuoja pokyčius baigiamajame darbe atliktas fiziologinių duomenų bazės tyrimas „*Matlab*“ programine įranga, pritaikant širdies ritmo variabilumo (ŠRV) parametų analizę ir metodus skirtus vertinti SKA. Tyrimui naudojamą duomenų bazę sudaro trys grupės: CD pacientai, kuriems nediagnozuota KAN, CD pacientai, kuriems diagnozuota KAN ir sveiki tiriamieji. Vertinimui naudoti ŠRV parametrai: SDNN, RMSSD, pNN50, entropija, trijų dažnių juostų (VLF, LF, HF) spektrinė analizė ir dviejų dažnių juostų santykis LF/HF, bei SKA vertinimui skirti metodai: 1) R–R intervalų ir kvėpavimo signalo sąryšio metodas, kuriuo vertinamas SKA egzistavimas kvėpavimo cikle; 2) *Porges–Bohrer* metodas, kuriuo iš R–R signalo gaunamas įvertis; ir 3) R–R minimumo – maksimumo skirtumo kvėpavimo cikle įvertis, leidžiantis nusakyti SKA amplitudę. Vertinant apskaičiuotų parametų rezultatus patikrinta ar parametrai grupėse pasiskirstę pagal normalųjį dėsnį, apskaičiuotos *p* vertės ir efekto dydžiai tarp skirtingų CD pacientų grupių. Nustatyta, kad geriausiai ANS stimuliacijai tinka gilus kvėpavimo ir statinės jėgas testai.

Pluščiauskaitė, Vilma. Investigation of parameters characterising respiratory sinus arrhythmia for evaluation of cardiovascular autonomic neuropathy. Master's Final Degree Project / supervisor lect. dr. Andrius Rapalis; Faculty of Electrical and Electronics Engineering, Kaunas University of Technology.

Study field and area (study field group): Bioengineering, Engineering sciences.

Keywords: autonomic nervous system; cardiovascular autonomic neuropathy; diabetes mellitus; respiratory sinus arrhythmia.

Kaunas, 2020. 42 pages.

### Summary

Cardiovascular autonomic neuropathy (CAN) is one of the least recognised and understood complications of diabetes mellitus (DM). It is important to detect CAN at an early stage of development to prevent damage of the autonomic nervous system (ANS). In healthy individuals, the heart rate is related to the respiratory cycle: the heart rate increases during inhalation and decreases during exhalation. This phenomenon, known as respiratory sinus arrhythmia (RSA), and is often interpreted as a cardiac vagal tone index. This phenomenon monitoring can be used to assess the parasympathetic nervous system (PNS), which is the most damaged part of ANS for DM patients, and may indicate CAN. D. J. Ewing's CART tests have been used to investigate autonomic functions and to diagnose CAN. However, these tests are time-consuming, and because of irregular diagnostic, most of the cases CAN are diagnosed after symptoms occur. There is a high demand of methodology for simple, fast, and regular screening of CD patients for possible development of CAN.

To evaluate the impact of ANS stimulation, physiological database was analysed by using the analysis of heart rate variability (HRV) and RSA. The database used in the study consists of three homogeneous groups: DM patients without diagnosed CAN, DM patients with diagnosed CAN, and healthy subjects. HRV parameters used in the analysis: SDNN, RMSSD, pNN50, entropy, spectral analysis of three frequency bands (VLF, LF, and HF), and LF/HF ratio. Three methods of RSA analysis were used: 1) R–R interval and respiratory signal relationship methods, assessing the existence of RSA in the respiratory cycle; 2) *Porges–Bohrer* method, which derives an estimate from the R–R signal; and 3) R–R minimum-maximum difference in the respiratory cycle, which allows to determine the amplitude of the RSA. Statistical evaluation of the calculated parameters was performed. Values of  $p$  and effect size were calculated among the groups. Significant differences were observed only between DM patients' group and DM patients with CAN group. A deep breath and static load tests were found to be best for ANS stimulation.

## Turinys

<b>Lentelių sąrašas .....</b>	<b>7</b>
<b>Paveikslų sąrašas .....</b>	<b>8</b>
<b>Santrumpų sąrašas .....</b>	<b>9</b>
<b>Įvadas.....</b>	<b>10</b>
<b>1. Širdies ir kraujagyslių autonominė neuropatija.....</b>	<b>11</b>
1.1. Autonominės neuropatijos klinikinė reikšmė ir diagnostikos metodai .....	11
1.1.1. Neuropatijos klinikinė reikšmė.....	11
1.1.2. Neuropatijos diagnostikos metodai .....	12
1.2. Sinusinės kvėpavimo aritmijos ir širdies ir kraujagyslių autonominės neuropatijos ryšys .....	16
1.3. Pirmojo skyriaus apibendrinimas .....	19
<b>2. Sinusinės kvėpavimo aritmijos vertinimas neuropatijai atpažinti .....</b>	<b>21</b>
2.1. Sinusinės kvėpavimo aritmijos vertinimo metodai .....	21
2.1.1. Širdies ritmo variabilumo analizė.....	21
2.1.2. R–R maksimumo – minimumo skirtumo metodas.....	24
2.1.3. <i>Porges–Bohrer</i> metodas .....	25
2.1.4. Kvėpavimo ciklo metodas .....	25
2.2. Antrojo skyriaus apibendrinimas.....	26
<b>3. Neuropatijos diagnostikos metodų vertinimo rezultatai.....</b>	<b>28</b>
3.1. Fiziologinių signalų duomenų bazė.....	28
3.2. Sinusinės kvėpavimo aritmijos metodų palyginimo rezultatai.....	29
3.2.1. Širdies ritmo variabilumo parametrų rezultatai .....	30
3.2.2. Sinusinės kvėpavimo aritmijos parametrų rezultatai.....	33
3.2.3. Sinusinės kvėpavimo aritmijos neuropatijai diagnozuoti taikymo rekomendacijos .....	37
<b>Išvados .....</b>	<b>39</b>
<b>Literatūros sąrašas .....</b>	<b>40</b>
<b>Priedai.....</b>	<b>43</b>
1 priedas. Sinusinės kvėpavimo aritmijos vidurkio parametrų rezultatai.....	43
2 priedas. Efekto dydžio vertės .....	44

## Lentelių sąrašas

<b>1 lentelė.</b> Autonominės nervų sistemos refleksų įvertinimo metodų klasifikacija.....	13
<b>2 lentelė.</b> Standartiniai Evingo CART testai ir jų įverčių ribinės vertės.....	14
<b>3 lentelė.</b> Laikinių ir dažninių ŠRV vertinimo metodų sąrašas.....	16
<b>4 lentelė.</b> <i>Cohen d</i> efekto dydžio interpretavimas.....	30
<b>5 lentelė.</b> <i>Cohen d</i> efekto dydžio vertės tarp CD pacientų be KAN ir CD pacientų su KAN 5 minutės prieš testą ir 5 minutės po testo .....	44
<b>6 lentelė.</b> <i>Cohen d</i> efekto dydžio vertės keturiuose 1 minutės trukmės intervaluose tarp CD pacientų be KAN ir CD pacientų su KAN.....	44

## Paveikslų sąrašas

<b>1 pav.</b> Širdies ir kraujagyslių autonominės neuropatijos stadijos [12].....	12
<b>2 pav.</b> Autonominės širdies ir kraujagyslių kontrolės schema [21] .....	17
<b>3 pav.</b> SKA poveikis alveolių dujų tūriui ir kapiliarų kraujotakai kvėpavimo metu [25].....	18
<b>4 pav.</b> P2T metodo SKA vertinimo pavyzdys.....	24
<b>5 pav.</b> <i>Porges–Bohrer</i> metodo įgyvendinimo struktūrinė diagrama.....	25
<b>6 pav.</b> Kvėpavimo ciklo SKA vertinimo metodo pavyzdys. $kv_c$ – kvėpavimo ciklas. ....	26
<b>7 pav.</b> ANS stimuliavimo eksperimentų protokolas. ....	29
<b>8 pav.</b> ŠRV parametrų SDNN ir RMSSD rezultatai .....	31
<b>9 pav.</b> ŠRV parametrų pNN50 ir entropijos rezultatai.....	32
<b>10 pav.</b> ŠRV parametrų VLF ir LF rezultatai. ....	32
<b>11 pav.</b> ŠRV parametrų HF ir LF/HF rezultatai.....	33
<b>12 pav.</b> SKA parametrų $pSKA$ ir $+pSKA$ rezultatai .....	34
<b>13 pav.</b> SKA parametrų $\Delta SKA$ ir $ \Delta SKA $ rezultatai (vidurkis).....	35
<b>14 pav.</b> SKA parametrų $P2T$ ir $SKA_{P-B}$ rezultatai (vidurkis).....	35
<b>15 pav.</b> SKA parametrų pokyčių pavyzdys 4 minučių intervale. a) CD paciento be KAN rezultatai, b) CD paciento su KAN rezultatai.....	36
<b>16 pav.</b> $\Delta SKA$ , $ \Delta SKA $ , $P2T$ parametrų vidurkio įverčių pokyčių rezultatai tarp 1 ir 3 grupės, vertinant minutės trukmės intervalus.....	37
<b>17 pav.</b> SKA parametrų $\Delta SKA$ ir $ \Delta SKA $ rezultatai (mediana).....	43
<b>18 pav.</b> SKA parametrų $P2T$ ir $SKA_{P-B}$ rezultatai (mediana) .....	43



## Santrumpų sąrašas

ACC – akselerometras  
AKS – arterinis kraujo spaudimas  
ANS – autonominė nervų sistema  
CART – širdies ir kraujagyslių autonominių refleksų testai (angl. *cardiac autonomic reflex tests*)  
CD – cukrinis diabetas  
EKG – elektrokardiograma  
E1 – gilaus kvėpavimo eksperimentas  
E2 – galūnių šaldymo eksperimentas  
E3 – galūnių okliuzijos eksperimentas  
E4 – statinės apkrovos eksperimentas  
FFT – greitoji Furjė transformacija (angl. *fast Furje transformation*)  
FPG – fotopletizmograma  
HF – aukšto dažnio komponentas (angl. *high frequency*)  
KAN – širdies ir kraujagyslių autonominė neuropatija  
KMI – kūno masės indeksas  
LF – žemų dažnių komponentas (angl. *low frequency*)  
NN50 – iš eilės einančių N–N intervalų porų, kurios skiriasi >50 ms, skaičius  
NS – nervų sistema  
OH – ortostatinė hipotenzija  
pNN50 – procentinė dalis gretimų N–N intervalų, kurių skirtumas >50 ms  
PNS – parasimpatinė nervų sistema  
REM – neramaus miego fazė (angl. *rapid eye movement*)  
RMSSD – paeiliui einančių R–R intervalų skirtumo kvadratinis vidurkis  
SDANN – standartinis R–R intervalų 5 min vidutinis nuokrypis  
SDNN – visų normalių R–R intervalų standartinis nuokrypis  
SKA – sinusinė kvėpavimo aritmija  
SNS – simpatinė nervų sistema  
ŠSD – širdies susitraukimų dažnis  
ŠR – širdies ritmas  
ŠRV – širdies ritmo variabilumas  
VLF – labai žemų dažnių komponentas (angl. *very low frequency*)

## Įvadas

Pasikeitus visuomenės gyvenimo būdai ir didėjant nutukusių žmonių skaičiui, cukrinio diabeto (CD) paplitimas sparčiai auga visame pasaulyje ir yra prilyginamas pasaulinio masto epidemijai. Apie 25 % vyresnių nei 65 m. gyventojų pasaulyje serga CD [1]. Pasaulinės sveikatos organizacijos duomenimis pagrindinis CD požymis yra nuolat padidėjęs gliukozės kiekis kraujyje, dar vadinama hiperglikemija [2]. Hiperglikemija gali pakenkti žmogaus organų sistemoms, dažniausiai pažeidžiamos širdies ir kraujagyslių bei nervų sistemos [3].

Širdies ir kraujagyslių autonominė neuropatija (KAN) yra rimta ir dažna CD komplikacija, kuri dažnai lieka nediagnozuojama ir apie ją mažiausiai žinoma iš visų CD komplikacijų. KAN yra susijusi su išaugusiu širdies ir kraujotakos ligų sukeltu mirtingumu ir yra širdies funkcijos sutrikimo priežastis. Iki šiol KAN diagnostika išlieka sudėtinga, jautrūs metodai naudojami dažniausiai tik moksliniais tikslais, o kasdieninėje klinikinėje praktikoje naudojamos priemonės naudingos nustatant vėlyvąsias KAN stadijas [4]. Ankstyvos KAN stadijos gali būti neatpažįstamos ir nepakankamos diagnozei, o iki kol tampa diagnozuojama gali smarkiai progresuoti [5].

Sveikiems asmenims širdies susitraukimų dažnis yra susietas su kvėpavimo ciklu: širdies susitraukimų dažnis padidėja įkvėpimo metu ir sumažėja iškvėpimo metu. Šis reiškinys, vadinamas sinusine kvėpavimo aritmija (SKA) ir dažnai interpretuojamas kaip nervo klajoklio (lot. *nervus vagus*) tonuso širdžiai indeksas bei prisideda prie širdies ritmo kitimo. Nervo klajoklio tonusą galima įvardyti kaip parasimpatinės nervų sistemos funkcinės būklės indeksą [6]. Sumažėjęs širdies ritmo variabilumas (ŠRV) gali būti vertinamas kaip pirminis KAN požymis, reikšmingiausi ŠRV pokyčiai būna pirmuosius 5–10 metų po CD vystymosi pradžios. Todėl svarbu net jei nėra nustatytas CD ir pastebėjus ŠRV sumažėjimą kreiptis į gydymo įstaigą atlikti reikalingus tyrimus, taip ankstyvoje stadijoje galima aptikti CD, o su ligos diagnoze gal net aptikti besivystantį KAN.

Šio darbo metu siekiama įvertinti sinusinės kvėpavimo aritmijos vertinimo metodų galimybes juos pritaikyti širdies ir kraujagyslių autonominės neuropatijos diagnostikai, taip bent iš dalies užkertant tolimesnę širdies ir kraujotakos sistemos pažeidimą cukrinio diabeto pacientams.

**Darbo tikslas** – ištirti sinusinės kvėpavimo aritmijos taikymo galimybes diagnozuojant širdies ir kraujagyslių autonominę neuropatiją.

### Uždaviniai:

- išanalizuoti naujausią mokslinę literatūrą širdies ir kraujagyslių autonominės neuropatijos diagnostikos srityje;
- palyginti sinusinės kvėpavimo aritmijos vertinimo metodus naudojant skirtingas cukriniu diabetu sergančių pacientų grupes;
- įvertinti sinusinės kvėpavimo aritmijos taikymo galimybes širdies ir kraujagyslių autonominės neuropatijos diagnostikoje

## 1. Širdies ir kraujagyslių autonominė neuropatija

### 1.1. Autonominės neuropatijos klinikinė reikšmė ir diagnostikos metodai

#### 1.1.1. Neuropatijos klinikinė reikšmė

Cukrinis diabetas (CD) yra lėtinė liga, daranti didelę įtaką visuomenės sveikatai visame pasaulyje, nepriklausomai nuo valstybių ekonominio išsivystymo lygio, kelianti milžinišką ekonominę naštą ir vertinama kaip epidemija [7]. Tarptautinės diabeto federacijos tyrimai rodo, kad 2015 m. 20–79 metų amžiaus grupėje CD sirgo 415 mln. žmonių (8,8 % populiacijos), manoma, kad iki 2020 m. skaičius išaugs iki 642 mln. (10,4 % populiacijos) [5, 7]. Didelį sergamumo mastą lemia visuomenės senėjimas, pramonės plėtra, žmonių gyvensena tampa vis nejudresnė, žmonės propaguoja nesveiką gyvenimo būdą, kas lemia nutukimą, kuris yra vienas pagrindinių CD išsivystymo rizikos veiksnių. 2 tipo CD ir jo sukeltos komplikacijos yra tarp pagrindinių priešlaikinės mirties priežasčių daugelyje pasaulio šalių [7].

Širdies ir kraujagyslių autonominė neuropatija (KAN) yra viena iš mažiausiai suprastų ir ištirtų CD komplikacijų, kuri dažnai lieka nediagnozuojama. Neuropatija siejama su padidėjusia širdies ir kraujagyslių sistemos ligų sergamumo ir mirštamumo rizika [5], o jos išsivystymą lemia autonominės nervų sistemos savireguliacijos mechanizmų sutrikimas. Kliniškai ši būklė pasireiškia kitaip nepaaiškinama sinusine tachikardija, fizinio krūvio netoleravimu, ortostatine hipotenzija (OH), nebyliąja miokardo išemija, kuri potencialiai gali lemti miokardo infarkto išsivystymą, būti širdies nepakankamumo ir staigios mirties priežastimi [3, 5, 7–9].

KAN paplitimas dėl naudojamų skirtingų diagnostikos metodų, ištirtos populiacijos dalies ir ligos eigos smarkiai skiriasi. Kaip skelbiama įvairiuose šaltiniuose CD pacientų, kuriems diagnozuota KAN varijuoja nuo 17 iki 90 % sergantiems 1 tipo CD ir nuo 27,5 iki 73 % sergantiems 2 tipo CD [9]. Tarp KAN ir mirštamumo nustatytas glaudus ryšys. 8 metus stebint pacientus, kuriems pasireiškė ir kuriems nepasireiškė KAN komplikacija (homogeniškos grupės amžiaus, lyties ir CD trukmės aspektais), KAN grupėje nustatytas stabilus mirštamumo augimas, lyginant su tais, kuriems KAN nebuvo išsivystęs [7].

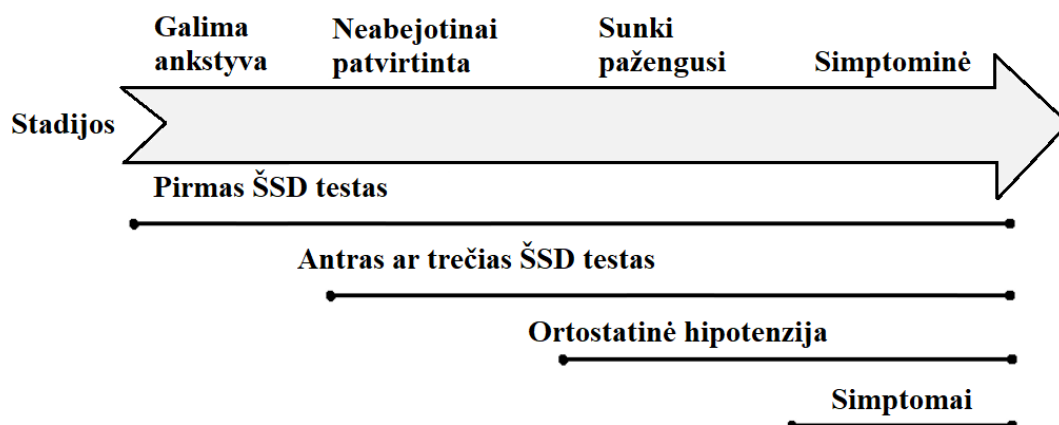
Pasireiškus KAN, išryškėja autonominės nervų sistemos (ANS) pusiausvyros sutrikimai, kurie nulemia širdies ritmo variabilumo (ŠRV) sumažėjimą ir mikrovaskulinės kraujotakos pakitimus [7]. Ankstyvoje stadijoje liga pažeidžia nervą klajoklį ir tai lemia simpatinės nervų sistemos (SNS) dominavimą. Šis simpatinio tono padidėjimas tęsiasi, KAN progresuoja, iki kol dėl nuolatinės hiperglikemijos būklės įvyksta simpatinės nervų sistemos denervacija [9, 10]. Hiperglikemija lemia net tik simpatinę denervaciją, bet ir miokardo autonominių neurotransmiterių lygio pakitimus, pažeidžiama neuropeptidų gamyba, sutrikdomos biocheminės reakcijos. Dėl hiperglikemijos ląstelės viduje kaupiasi osmosinių dalelių, susidaro galutiniai glikozilinimo produktai, sukeliantys oksidacinį stresą ląstelėje, pažeidžiantys kraujotaką nerviniame audinyje. Viso to padariniai yra nervų hipoksija, išemija ir aksonų degeneracija bei demielinizacija. Atsparumas insulinui sutrikdo miokardo kontraktiškumą, o šie pokyčiai molekuliniam lygyje nulemia miokardo diastolinę disfunkciją, kairiojo skilvelio hipertrofiją, galiausiai sutrinka ir kairiojo skilvelio sistolinė funkcija. Dėl KAN santykinai dominuojanti simpatinė nervų sistema aktyvina renino, angiotenzino ir aldosterono sistemą, kuri ne tik padidina kairiojo skilvelio hemodinaminį krūvį ir energinį poreikį, sukeldama natrio trūkumą ir periferinę vazokonstrikciją, taip dar labiau sutrikdydama kairiojo skilvelio funkciją. ANS sutrikimas taip pat siejamas su pakitusiu organizmo atsaku į hipoglikemiją [7].

Sergant diabetine neuropatija pasireiškusi širdies ir kraujagyslių autonominės nervų sistemos disfunkcija, kliniškai įrodoma OH ir pakitusiu ANS atsaku į dirgiklius. Ramybės tachikardija dažnas, tačiau nespecifinis KAN simptomas, pasireiškiantis santykinai ankstyvoje stadijoje, tačiau gali pasireikšti ir esant kitoms ligoms. Pirmiausia sumažėja širdies susitraukimų dažnio (ŠSD) variabilumas, vėliau, pažeidus parasimpatinius nervus vystosi ramybės tachikardija, ŠSD nuolatos registruojamas apie 90–100 k/min su staigiais pakilimais iki 130 k/min. Ligai pažengus, ŠSD nustoja kisti [7, 8]. Autonominė disfunkcija sutrikdo fizinio krūvio toleravimą, sumažėja ŠSD ir arterinio kraujo spaudimo (AKS) atsakas į fizinį krūvį, stebima neadekvati širdies minutinio tūrio reakcija į padidėjusį kraujo poreikį audiniuose. Pacientams, sergantiems KAN, kūno padėties pakeitimas iš gulimosios į stovimąją gali sukelti pakitusias hemodinamikos reakcijas, tokias kaip hipotenzija, tachikardija ar net bradikardija [7].

### 1.1.2. Neuropatijos diagnostikos metodai

Ankstyva KAN diagnostika atlieka labai svarbų vaidmenį. Nustačius pažeidimą anksti, vykdant gerą gliukemijos kontrolę, vartojant oksidacinį stresą bei autonominę disfunkciją mažinančias medikamentines priemones sulėtinamas KAN progresavimas, mažėja mirštamumo ir komplikacijų rizika [7]. KAN yra skirstoma į subklinikinę ir klinikinę būklę. Subklinikinė diagnozuojama specialiais testais ir gali būti nustatoma kartu su CD diagnoze, arba pirmaisiais CD susirgimo metais. Antroji yra simptominė ir išskiriamos 3 būsenos stadijos: ankstyva, patvirtinta ir pažengusi [11].

Įprastai KAN diagnostikos metodai remiasi širdies ritmo variabilumu (ŠRV) ir AKS pokyčiais atliekant tam tikrus provokacinius širdies ir kraujagyslių autonominių refleksų testus. Jei atliekant širdies ir kraujagyslių autonominės nervų sistemos vertinimo tyrimus teigiamai įvertinamas bent vienas iš testų, laikoma, kad KAN diagnozė yra tikėtina arba iš karto diagnozuojama ankstyva KAN stadija. Jei teigiami du ar trys testai, vertinama, kad KAN diagnozė yra neabejotinai patvirtinta, o kartu nustačius ir OH, diagnozuojama sunki/pažengusi KAN stadija. Sunki pažengusi KAN stadija siejama su bloga ligos prognoze, tai reiškia, kad galimai nebuvo taikyta reguliari KAN tyrimo diagnostika patologijai nustatyti arba tyrimo rezultatai buvo neteisingai interpretuojami [7]. Aprašyta KAN eigos progresavimo schema pateikiama 1 paveiksle.



1 pav. Širdies ir kraujagyslių autonominės neuropatijos stadijos [12]

Besivystant KAN, ryškėja ANS sutrikimai. Skirtingais metodais yra vertinama tiek SNS, tiek parasimpatinė nervų sistema (PNS) atskirai, tiek abi šios sistemos kartu. 1 lentelėje pateikiami vertinimo metodai pagal atskiras nervų sistemas. PNS vertinama daugiausia pagal ŠSD pokyčius ir HF spektrinės analizės rezultatus. SNS pagal arterinio kraujospūdžio pokyčius ir LF spektrinę analizę. Bendram PNS ir SNS vertinimui stebimas ramybės būsenos širdies ritmas (ŠR), AKS naktį ir kiti specifiniai fiziologinių duomenų rezultatai.

**1 lentelė.** Autonominės nervų sistemos refleksų įvertinimo metodų klasifikacija

Sistema	Tyrimas
<b>Parasimpatinė</b>	ŠSD atsakas į kvėpavimą ŠSD atsakas į kūno padėties keitimą iš gulimos į stovimą Spektrinė širdies ritmo variabilumo analizė (aukšto dažnio) Suminė širdies ritmo variabilumo spektrinė analizė
<b>Simpatinė</b>	Sistolinio AKS atsakas į kūno padėties keitimą iš gulimos į stovimą Diastolinio AKS atsakas į dinamometro suspaudimą QT intervalo pailgėjimas Spektrinė širdies ritmo variabilumo analizė (žemo dažnio) Širdies vaizdo tyrimai Mikroneurografija Katecholaminų lygio nustatymas
<b>Parasimpatinė ir simpatinė</b>	Ramybės ŠSD <i>Valsalva</i> mėginio santykis AKS kritimas naktį Slėgio receptorių jautrumo vertinimas

## CART testai

1970-aisiais metais D. J. Ewing'as pasiūlė penkis paprastus testus išmatuoti autonominėms funkcijoms. Testai įvardijami kaip širdies ir kraujagyslių autonominių refleksų testai – CART testai (angl. *cardiac autonomic reflex tests*). Šių testų vertinimas apima [5, 7, 8, 12]:

- R–R intervalų trukmės pokyčius gilaus kvėpavimo metu (R–R intervalų trukmės santykis iškvėpimo metu su R–R intervalų trukme įkvėpimo metu; E/I santykis);
- ŠR reakciją į kūno padėties pasikeitimą iš gulimos į stovimą – 30:15 santykis – ilgiausio R–R intervalo (tarp 20 ir 40 dūžio) ir trumpiausio intervalo (tarp 5 ir 25 dūžio) santykis (padėties pasikeitimas iš horizontalios į vertikalią);
- ŠR pokyčių *Valsalvos* manevro metu;
- arterinio kraujo spaudimo atsaką į stovimą padėti;
- arterinio kraujo spaudimo atsaką į izometrinį rankos suspaudimo testą, rankoje spaudžiant dinamometrą.

Pirmieji du testai vertina parasimpatinę funkciją – daugiausia nervo klajoklio gebėjimą sulėtinti ŠR po ANS stimuliacinių testų. *Valsalvos* manevras parodo parasimpatinį aktyvumą, tačiau autonominiai pokyčiai apima ir simpatinį komponentą. Paskutiniai du testai parodo simpatinės funkcijos pokyčius ir apima slėgio receptorių sukeltus kraujo slėgio svyravimus [9]. Dviem testų rezultatams nepatenkant į normos ribas, diagnozuojama KAN. Kai gaunamas vienas normos ribų neatitinkantis rezultatas nustatoma ankstyva arba beprasidedanti KAN stadija. Progresuojant KAN *Valsalva* mėginys būna ne normos ribose ir diagnozuojama tarpinė KAN, o esant OH sutrikimams sunki KAN forma.

Šiai dienai D. J. Ewing' o pasiūlyti testai išlieka pagrindiniais klinikiniais KAN diagnostikos įrankiais, kitaip sakant „auksiniu“ standartu KAN diagnostikai. Amerikos diabeto asociacija rekomenduoja naudoti D. J. Ewing' o testus diagnozuojant KAN. Jei aptinkami pakitę kardiovaskulinės autonominės nervų sistemos rodikliai, tikslinga tyrimą kartoti kartą per metus, siekiant įvertinti autonominės nervų sistemos disfunkcijos progresavimo greitį. Šiuo metu žinių apie tai, per kiek laiko KAN nuo ankstyvos stadijos progresuoja iki sunkaus pažeidimo, yra nedaug. Taip pat nėra aišku, ar visiems pacientams galiausiai išsivysto OH ir kiti simptominiai pažeidimai [7, 9].

CART testų rezultatai interpretuojami pagal 2 lentelės 3–5 stulpelius, čia pateikiami normalių, ribinių ir simptominių įverčių reikšmių ribų vertės. Šiuose D. Evingo testuose PNS vertinimui priskiriami *Valsalva* manevras, E/I santykis ir ŠR reakciją į stovėjimą. SNS testams priskiriami kraujospūdžio atsakas į stovėjimą ir dinamometro spaudimo testas. Testams vertinti yra apibrėžtos konkrečios apskaičiuojamų parametrų ir fiziologinių žmogaus parametrų reikšmės pagal kurias sprendžiama ar testas atitinka normos ribas.

**2 lentelė.** Standartiniai Evingo CART testai ir jų įverčių ribinės vertės

Testai vertinantys parasimpatinę funkciją	Vertinama	Įvertis normalus	Įvertis ribinis	Įvertis simptominis
ŠR pokyčiai dėl <i>Valsalva</i> manevro (tiriamasis pučia į gyvsidabrio sfigmomanometrą ir palaiko 40 mmHg slėgį 15 s, stebimi ŠR pokyčiai)	Maks. R–R/Min. R–R	$\geq 1,21$	1,11–1,20	$\leq 1,10$
Įkvėpimo / Iškvėpimo santykis (tiriamasis giliai kvėpuoja 10 min kvėpavimo dažniu: 6 įkvėpimai per minutę)	Maks. ŠR – Min. ŠR	$\geq 15$ dūžių per minutę	11–14 dūžių per minutę	$\leq 10$ dūžių per minutę
ŠR reakcija į stovėjimą (ŠR išmatuojamas horizontalioje padėtyje ir po 2 minučių po to, kai tiriamasis atsistoja)	30-asis R–R/15-asis R–R (ilgiausio R–R intervalo ir trumpiausio intervalo santykis)	$\geq 1,04$	1,01–1,03	$\leq 1,00$
<b>Testai vertinantys simpatinę funkciją</b>				
AKS atsakas į stovėjimą (sistolinio kraujospūdžio sumažėjimais mmHg) (AKS nedominuojančioje rankoje užfiksuotas horizontalioje padėtyje ir vėl po 1, 3 ir 5 minučių atsistojus)	Sistolinio AKS sumažėjimas (mmHg)	$\leq 10$	11–29	$\geq 30$
AKS atsakas į izometrinį rankos suspaudimo testą (tiriamasis spaudžia dinamometrą)	Diastolinio AKS padidėjimas (mmHg)	$\geq 16$	11–15	$\leq 10$

## Širdies ritmo variabilumo tyrimas

ŠRV matavimai gaunami analizuojant savaiminius arba eksperimentiškai sukeltus R–R intervalų svyravimus elektrokardiogramos (EKG) signale. Laiko ir dažnio srities testai atitinkamai matuoja bendrą R–R intervalų svyravimų tarp kiekvieno širdies dūžio apytiksę vidutinę reikšmę ir svyravimų amplitudę iš anksto nustatytu dažnio diapazonu. Laiko srities matavimai gali būti įvertinti statistine R–R intervalų analize, o dažnių srities matavimai spektrine analize [8, 13].

Galimi ŠRV laiko srities matavimai, leidžiantys įvertinti KAN buvimą arba prognozuoti ligos išsivystymą ateityje [8, 14]:

- visų normalių R–R intervalų standartinis nuokrypis (SDNN);
- paeilui einančių R–R intervalų skirtumo kvadratinis vidurkis (RMSSD);
- skirtumas tarp ilgiausio ir trumpiausio R–R intervalo;
- standartinis R–R intervalų 5 min vidutinis nuokrypis (SDANN);
- procentinė dalis gretimų N–N intervalų, kurių skirtumas >50 ms (pNN50).

Spektrinei analizei naudojami matematiniai algoritmai (dažniausiai autoregresinė analizė arba greitoji Furjė transformacija), kad ŠRV signalą būtų galima paversti sudėtiniais komponentais, pateikiant juos pagal dažnį, kuriuo jie keičia R–R intervalą. Rezultatas – spektrinė amplitudė, kuri įprastai pateikiama grafike, kurį sudaro amplitudė (Y ašis) ir dažnis (X ašis). Spektrinė amplitudė atspindi ne tik ŠRV dydį, bet ir skirtingų dažnių virpesius, pavyzdžiui, ŠR svyravimų per sekundę skaičių. Bendrą ŠRV spektrinę amplitudę (bendrą galią) sudaro trys pagrindinės dažnių sritys [14, 16]:

- labai žemų dažnių komponentas (VLF) (angl. *very low frequency*) (nuo 0,01 iki 0,04 Hz): šis komponentas susijęs su vazomotorinių refleksų poveikiu, susijusiu su termoreguliacija ir prakaitavimu;
- žemų dažnių komponentas (LF) (angl. *low frequency*) (nuo 0,04 iki 0,15 Hz): šis komponentas susijęs su baroreceptiniais receptoriais (aktyvinančiais autonominius refleksus, kurie greitai normalizuoja AKS);
- aukšto dažnio komponentas (HF) (angl. *high frequency*) (nuo 0,15 iki 0,40 Hz): šis komponentas susijęs su R–R intervalų trukmės pokyčiais dėl kvėpavimo (įkvėpimas / iškvėpimas), kuriuos kontroliuoja parasimpatinė nervų sistema.

HF komponentas glaudžiai susijęs su kvėpavimo dažniu ir atspindi nervo klajoklio aktyvumą, tuo tarpu LF atspindi bendrą simpatinės ir parasimpatinės įtakos poveikį. HF sumažėjimas yra parasimpatinės disfunkcijos požymis, ankstyvose diabeto autonominės disfunkcijos stadijose, kai stebimas simpatinis dominavimas, tai lemia LF/HF santykio padidėjimą [9, 14]. Ankstyvos stadijos metu CD sergantiems pacientams nustatomas parasimpatinės nervų sistemos sutrikimas, HF amplitudė būna sumažėjusi arba jos nėra, o kai nustatomas simpatinės nervų sistemos sutrikimas, LF ir VLF – amplitudės sumažėjusios. Jeigu atvejis labiau pažengęs stebimi pakitimai visose amplitudėse. 3 lentelėje pateikiamas apibendrintas tiek laiko srities metodų, tiek dažnio srities ŠRV parametrų sąrašas.

### 3 lentelė. Laikinių ir dažninių ŠRV vertinimo metodų sąrašas

ŠRV parametras	Principas
<b>Laiko srities metodai</b>	
<i>R–R vidurkis</i>	Visų N–N intervalų vidurkis
<i>SDNN (ms)</i>	Visų N–N intervalų standartinis nuokrypis (visų normalių vienas po kito einančių sinusinių širdies susitraukimų intervalų)
<i>SDANN (ms)</i>	Vidutinis trumpo periodo N–N intervalų standartinis nuokrypis per visa signalą
<i>RMSSD (ms)</i>	Gretimų N–N intervalų skirtumų vidurkis
<b>Variacijos koeficientas</b>	N–N intervalų standartinio nuokrypio ir R–R intervalų vidurkio santykis
<i>NN50</i>	Iš eilės einančių N–N intervalų porų, kurios skiriasi >50 ms, skaičius
<i>pNN50</i>	NN50/bendro išmatuotų NN intervalų skaičiaus proporcija
<i>pvRSA (ms)</i>	Sinusinė kvėpavimo aritmija apskaičiuota smailės–įdubos metodu. Trumpiausias N–N intervalas įkvėpimo metu atimtas iš ilgiausio N–N intervalo iškvėpimo metu
<b>Dažnio srities metodai</b>	
<i>HF (ms<sup>2</sup>)</i>	Aukštų dažnių galia. Galia kvėpavimo dažnių juostoje, tipiška 0,15–0,40 Hz
<i>HFnu</i>	HF/(LF + HF)
<i>LF (ms<sup>2</sup>)</i>	Žemų dažnių galia. Galia žemų dažnių juostoje, tipiška 0,04–0,15 Hz
<i>LFnu</i>	LF/(LF + HF)
<i>LF/HF</i>	Žemo dažnio galios ir aukšto dažnio galios santykis
<i>VLF (ms<sup>2</sup>)</i>	Labai žemų dažnių galia. Galia labai žemų dažnių juostoje, tipiška 0,003–0,04 Hz
<i>ULF (ms<sup>2</sup>)</i>	Ypač žemų dažnių galia. Galia ypač žemų dažnių juostoje, tipiška <0,003 Hz
<i>TP (ms<sup>2</sup>)</i>	ULF + VLF + LF + HF

Nors KAN diagnostikos testai yra paprasti ir lengvai pritaikomi tiek klinikinėje praktikoje, tiek moksliniuose tyrimuose, tačiau sergamumas patologija išlieka aukštas, o gretutinės ligos išprovokuotos CD ir šios patologijos toliau lieka viena pagrindinių ankstyvos mirties priežasčių CD pacientams. Sunku įvertinti, kodėl turint visas diagnostikos galimybes patologija dažnu atveju lieka nedidžiuojama, tačiau pagrindinės priežastys išlieka nereguliariai atliekamas ištyrimas ir testų rezultatų apdorojimo skirtumai [14].

#### 1.2. Sinusinės kvėpavimo aritmijos ir širdies ir kraujagyslių autonominės neuropatijos ryšys

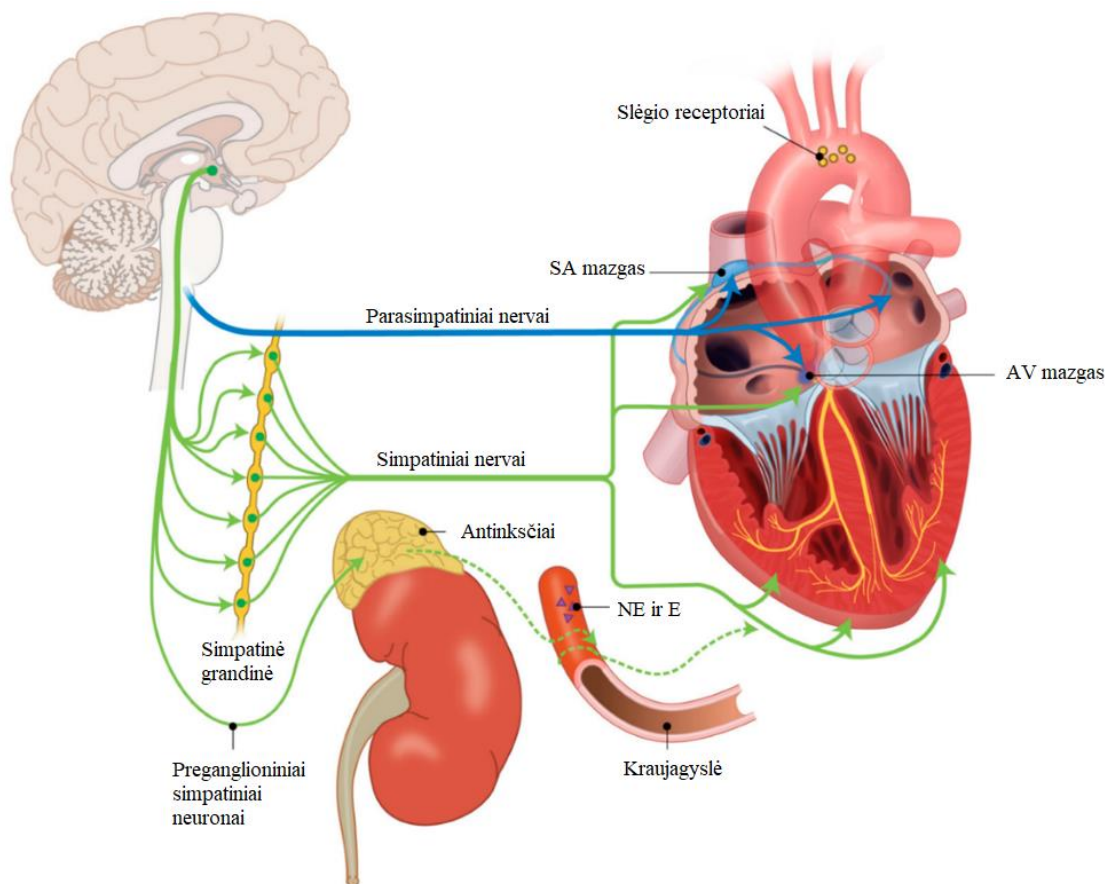
Sinusinę kvėpavimo aritmiją (SKA) pirmą kartą apibūdino 1847 m. vokiečių gydytojas ir fiziologas C. Ludwig'as. Stebėdamas šunų širdies veiklą, jis pastebėjo, kad įkvėpimo metu širdies ritmas reguliariai padažnėja, o iškvėpimo metu – suretėja, tokiu būdu buvo pateiktas pirmasis pagrįstas pranešimas apie šį reiškinį, kas vėliau įvardyta kaip sinusinė kvėpavimo aritmija ir reiškinys pradėtas stebėti žmonėms [17].

Nors SKA buvo tiriama jau nuo XX a. pradžios, ji dar nėra iki galo suprasta ir laikoma, kad tai sudėtingas reiškinys, kurio fiziologinis vaidmuo iki šiol diskutuotinas [18]. Skirtingi autoriai pateikia skirtingas su SKA kilme ir poveikiu susijusias hipotezes ir dažnai net paneigia vieni kitų teiginius apie SKA fiziologinę reikšmę.

Širdies vidinė nervų sistema (NS) iš išorės kontroliuojama per klajoklį nervą ir simpatinius nervus. Parasimpatinės NS veikimas į širdį perduodamas nervo klajoklio skaidulomis, simpatinės NS – simpatinio nervo skaidulomis (2 pav. pateiktos abi ANS atšakos ir vizualiai pavaizduota, kokius organus ar organų sistemas jos paveikia [19]). Šios skaidulos, veikdamos širdį, sukelia jaudinimą arba slopinimą. Siekiant įvertinti ANS funkciją yra naudojami ŠRV ir SKA metodai. Sinoatrialinis (SA) mazgas kontroliuoja širdies ritmą per abi nervų sistemos šakos dalis tiek simpatinę, tiek



parasimpatinę. Simpatinis ir parasimpatinis aktyvumas atitinkamai padidina ir sumažina širdies ritmą. Parasimpatinio aktyvumo įtaka ŠR yra gerokai didesnė nei simpatinio. Akivaizdus periodiškas ŠRV komponentas yra SKA, jis parodo širdies ritmo kitimo priklausomybę nuo kvėpavimo [20].

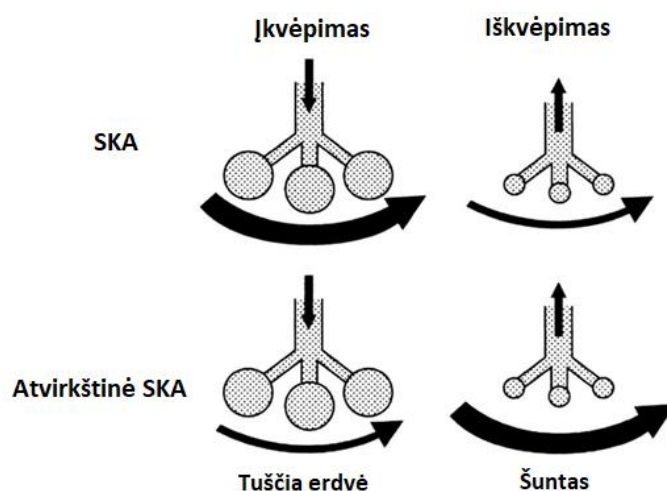


**2 pav.** Autonominės širdies ir kraujagyslių kontrolės schema [21]

SKA yra nekenksminga aritmija ir egzistuoja, nes širdies susitraukimų dažnis susijęs su kvėpavimo ciklu [6]. SKA amplitudė būna didžiausia ir geriausiai išreikšta vaikams ir jauniems suaugusiesiems, vyresniems SKA amplitudė mažėja, gali net pranykti visai. Kvėpavimas sukelia nervo klajoklio dirginimą širdžiai, dėl kurio stebimas R–R intervalo kitimas. Paprastai SKA buvimas yra sveikos širdies ir kraujagyslių sistemos rodiklis. SKA praradimas ar sumažėjimas gali sufleruoti apie lėtinį širdies nepakankamumą ar širdies ir kraujotakos sistemos ligas [22]. SKA turėtų būti suprantama kaip reiškinys, tiesiogiai atsirandantis dėl širdies ir kraujagyslių bei kvėpavimo sistemų sąveikos [22], [23]. Įkvėpimo metu slopinamas nervo klajoklio aktyvumas, todėl padidėja širdies ritmas. Iškvėpimo metu vėl pasireiškia stipresnis nervo klajoklio poveikis ir širdies ritmas sumažėja. Taigi atitinkami ŠR pokyčiai priklauso nuo nervo klajoklio poveikio [24], taipogi, nuo simpatinės ir parasimpatinės nervų sistemos tarpusavio sąveikos ir balanso viena kitos atžvilgiu. Širdies ir kvėpavimo sistemos sąveiką skatina tiek mechaninis poveikis, susijęs su hemodinamika, tiek nervų kontrolė, daugiausia susijusi su nervo klajoklio (parasimpatiniu) aktyvumu.

Teigiama, kad SKA fiziologine reikšme daro įtaką plaučių ventilacijos ir perfuzijos optimizavimui, širdies energijos sąnaudų minimizavimui ir optimalaus CO<sub>2</sub> dalinio slėgio palaikymui kraujyje [22]. 3 paveiksle pavaizduota kaip SKA pagerina dujų mainų efektyvumą, suderindama alveolių ventilaciją ir kapiliarų perfuziją kvėpavimo ciklo metu. O žemiau paveiksle matoma kaip atvirkštinė

SKA sukelia padidėjusią tuščiosios erdvės (angl. *dead space*) plotą, kas reiškia neįvykdytą ventilacijos procesą ir taip padidintą intrapulmonarinį šuntą (angl. *intrapulmonary shunt*), o tai gali sąlygoti nepakankamą deguonies kraujyje kiekį [18]. Horizontalios ir vertikalios rodyklės rodo kraujo tėkmę ir dujų tekėjimo kryptį.



3 pav. SKA poveikis alveolių dujų tūriui ir kapiliarų kraujotakai kvėpavimo metu [25]

Kliniškai ŠRV aukštų dažnių arba R–R intervalų pokyčiai, kurie iš esmės atspindi SKA, yra laikomi tiesioginiu nervo klajoklio tonuso indeksu [22]. Klajoklio nervo tonusas nėra pastovus, jis keičiasi priklausomai nuo amžiaus, laikysenos, metabolikos ir kitų veiksnių [23]. Didelė SKA reiškia didesnę nervo klajoklio tonusą, kuris leidžia prisitaikyti prie krūvio. Priešingai, žema SKA rodo sumažėjusį šio nervo tonusą, kuris gali sutrikdyti gebėjimą reguliuoti elgesį ir emocinę būseną. Todėl net atsiradus 3–4 įkvėpimams per minutę daugiau nei įprastai SKA amplitudė gali smarkiai sumažėti [26]. SKA yra pagrindinis širdies ritmo kintamumą lemiantis veiksnys, ypač atsižvelgiant į trumpalaikį ŠRV. SKA sumažėjimas dažniausiai stebimas esant nervo klajoklio tonuso sumažėjimui ir padidėjusiam simpatiniam nervų aktyvumui [24].

Kūno padėties pokyčiai veikia tiek SKA amplitudę, tiek fazę, todėl abiejų parametru tyrimas yra naudingas norint suprasti aritmijos veikimo mechanizmą [27]. SKA amplitudė ramybės būsenoje yra atvirkščiai susijusi su kvėpavimo dažniu ir tiesiogiai susijusi su kvėpuojamuoju tūriu. Taigi greitas ir negilus kvėpavimas labai sumažins SKA, o lėtas gilus kvėpavimas sukels maksimalią SKA amplitudę [23]. Ji yra didžiausia miego metu ir didesnė lėtųjų bangų nei neramaus miego fazės (angl. *rapid eye movement* (REM)) metu. Tai taip pat padidėja atsipalaidavus ir sumažėja dėl fizinės ir psichinės įtampos. Be to, SKA mažėja didėjant amžiui ir progresuojant širdies ligų sunkumui. Pavyzdžiui, pacientams, sergantiems vainikinių arterijų liga, SKA laipsniškai mažėja didėjant vainikinių arterijų ligos sunkumui [18].

Sinusinės kvėpavimo aritmijos ir širdies ir kraujagyslių autonominės neuropatijos diagnostikos metodai yra panašūs, ši CD komplikacija ir SKA fiziologinis reiškinys yra glaudžiai susiję. Pats SKA vertinimas yra naudojamas kaip vienas iš neuropatijos vertinimo metodų, tačiau neišnaudojamos visos šio metodo pritaikymo galimybės.

ŠRV HF komponentės sumažėjimas yra parasimpatinės disfunkcijos požymis, ankstyvose CD autonominės disfunkcijos stadijose, kai stebimas simpatinis dominavimas (iki kol įvyksta SNS denervacija). Ankstyvos stadijos metu CD sergantiems pacientams nustatomas parasimpatinės nervų

sistemos sutrikimas, HF amplitudė būna sumažėjusi arba jos nėra. O kadangi SKA gali būti vertinama kaip pikas ŠRV HF srityje, pagal gautą šios dažnių juostos amplitudę galima vertinti KAN galimą buvimą.

Įkvėpimo metu slopinamas klajoklio nervo aktyvumas, todėl greitai padidėja širdies ritmas (simpatinis veikimas). Iškvėpimo metu vėl pasireiškia stipresnis klajoklio nervo poveikis ir širdies ritmas sumažėja (parasimpatinis veikimas). Tokia tendencija ypatingai turėtų išryškėti atliekant provokacinius ANS testus, tačiau esant KAN AKS pokyčiai atliekant provokacinius testus dažniausiai yra pakitę. Dažnai AKS nekinta arba yra pastoviai aukštas. SKA yra pagrindinis širdies ritmo kintamumą lemiantis veiksnys, ypač atsižvelgiant į trumpalaikį ŠRV. SKA sumažėjimas dažniausiai stebimas esant nervo klajoklio tonuso sumažėjimui ir padidėjusiam simpatiniam nervų aktyvumui. Tai dar vienas požymis, kad SKA tinka vertinti KAN.

### 1.3. Pirmojo skyriaus apibendrinimas

- KAN diabetinės autonominės neuropatijos kontekste atsiranda, kai sutrinka širdies ir kraujagyslių sistemos autonominė kontrolė, atmetus kitas disautonomijos priežastis.
- Šiuo metu priimti KAN diagnostikai naudojami metodai apima CART testus (eksperimentiniu būdu sukeltus R–R pokyčius) ir laiko bei dažnio srities metodus (savaiminius R–R pokyčius, ŠRV analizės laikinius parametrus ir spektro dedamųjų pasiskirstymą).
- Apibendrintas CART testų sąrašas:
  - ŠSD atsakas į gilų kvėpavimą;
  - ŠSD atsakas į kūno padėties pakeitimą iš gulimosios į stovimąją;
  - *Valsalva* mėginys;
  - AKS atsakas į kūno padėties pakeitimą iš gulimosios į stovimąją;
  - AKS atsakas į izometrinių dinamometro spaudimo testą.
- Nors KAN diagnostika iš pirmo žvilgsnio atrodo paprasta, tačiau be testus atliekančio mediko įgūdžių ir tikslaus kiekvieno protokolo vykdymo sėkminga KAN diagnostika yra sunkiai įgyvendinama. Skirtingos patirties turintys medikai gali skirtingai interpretuoti gautus rezultatus, tai taip pat padidina riziką jog KAN nebus nustatyta. Metodika taip pat reikalauja daug laiko sąnaudų atliekant kardiovaskulinių autonominių refleksų ištyrimą, pati diagnostika nebrangi, o tai labai vertinama [7]. Dėl standartinių CART testų trūkumų, tokių kaip didelės laiko sąnaudos, jie dažnai būna pakoreguojami juos taikančių gydytojų. *Valsalva* manevras dažnai nebenaudojamas klinikinėje praktikoje arba pakeičiamas kitais testais. Taip pat kritikuojamas izometrinių rankos suspaudimo testas. Prieš atliekant testus pacientai turi būti kruopščiai paruošti, kad stabilizuotųsi hemodinamikos parametrai ir reikia griežtai laikytis tyrimo protokolo [28].
- Nors šiandienos CD gydymo gairėse pabrėžiama širdies ir kraujagyslių ligų rizikos mažinimo svarba, šiai problemai dėmesio skiriama labai mažai. CART testai atliekami rečiau negu turėtų būti ir taip laiku nepastebimas prasidėjęs ar pažengęs KAN vystymasis. Individualizuota pacientų, sergančių KAN, gydymo strategija, vengiant hipoglikemijos ir OH, padidina išgyvenamumo ir sumažina sergamumo rodiklius [7]. Nėra aišku, ar klasikiniai D. J. Ewing'o testai ar laiko srities metodai yra geresni KAN diagnozei nustatyti. Tačiau D. J. Ewing'o testai yra paprasti ir juos galima lengviau atlikti įprastinės klinikinės praktikos metu, todėl yra labiau pripažįstami gydytojų [9].

- Labai svarbu rasti KAN diagnostikos metodiką, kuri būtų paprasta, tačiau turėtų aukštą specifiškumą ir jautrumą bei leistų ligą diagnozuoti dar ankstyvoje stadijoje. Tokia KAN diagnostikos metodika turėtų būtų pritaikyti klinikinėje praktikoje ir reguliariai naudojama CD pacientams tirti dėl galimo KAN išsivystymo.
- Detalus SKA ištyrimas gali teikti informacijos apie KAN buvimą ar galimą išsivystymą ateityje. Šiuos ŠRV parametrus nesunku apskaičiuoti iš EKG signalo, todėl turint bent vieną SNS ar PNS stimuliuoti atlikto testo EKG signalo atkarpą prieš testą ir po testo galima interpretuoti ar yra ANS atsakas, jei jo nėra ANS gali būti pažeista, o tokiu atveju galima atlikti detalesnį ištyrimą.

## 2. Sinusinės kvėpavimo aritmijos vertinimas neuropatijai atpažinti

### 2.1. Sinusinės kvėpavimo aritmijos vertinimo metodai

SKA atspindi parasimpatinės nervų sistemos būklę ramybės būsenoje ir pateikia nervo klajoklio tonuso širdžiai indeksą. Paprastai SKA vertinama kaip EKG R–R intervalo pokyčių, susijusių su kvėpavimu, dydis [27]. Taip pat dažnai SKA atpažįstama iš ŠRV galios spektro maksimumo HF juostoje (paprastai 0.15–0.40 Hz), kitaip sakant maksimumo kvėpavimo dažnyje [18, 29]. Tradiciniai SKA ŠRV dažnio srities HF juostoje (ŠRV–HF) vertinimo metodai yra greitoji Furjė transformacija (FFT) ir autoregresinis metodas [20]. Svarbu tai, kad sumažėjusi SKA yra prognostinis sergamumo širdies ligomis ir mirštamumo rodiklis [27].

Tyrimuose, pagrindžiančiuose ryšį tarp SKA amplitudės ir kvėpavimo dažnio, yra naudojami aprašomieji statistiniai parametrai, tokie kaip intervalų skirtumai ir kiti kintamumo rodikliai (pvz., standartinis nuokrypis, dispersija ir kiti) kaip SKA amplitudės rodikliai [30]. Matavimo vienetai dėl skirtingų SKA vertinimo metodų gali skirtis. Laiko srities metuose SKA paprastai apskaičiuojamas milisekundėmis (ms). Atliekant spektrinę analizę ir kitus dažnio srities metodus, įvertinamas R–R kitimas kvėpavimo dažnio intervale, todėl dažnai naudojami kvadratiniai vienetai (ms<sup>2</sup>), atsižvelgiant į įprastus statistinius dispersijos vienetus. Dažnai SKA matavimai logaritmiškai transformuojami, kad paskirstymas būtų normalizuojamas [23]. SKA leidžia vertinti parasimpatinę NS ir gali būti išmatuojama atliekant tiek elektrokardiografiją (RMSSD, HF), tiek derinant elektrokardiografiją su kvėpavimo signalo registravimu [17].

#### 2.1.1. Širdies ritmo variabilumo analizė

##### Širdies ritmo variabilumo laiko analizės metodai

Laiko srities matavimas apskaičiuoja ŠRV tiesiogiai iš širdies susitraukimų intervalų laiko sekų. Šios priemonės retai naudojamos vaikų ir paauglių SKA vertinimui [31]. Laiko srities analizėje, paremtoje R–R intervalų trukmės skirtumų skaičiavimu, SKA vertinimui įprastai naudojami parametrai yra:

- SDNN – visų normalių vienas po kito einančių sinusinių širdies susitraukimų intervalų standartinio nuokrypio (ms) rodikliui įtakos turi tiek simpatinis, ties parasimpatinis nervų sistemos aktyvumas, tačiau labai didelis SDNN rodiklis vertinant trumpus (5 min trukmės) įrašus siejamas su parasimpatinio aktyvumo dominavimu. Parametras koreliuoja su VLF ir LF juostų galia ir bendra galia. Šis ryšys priklauso nuo matavimo sąlygų. Kai LF juostos turi didesnę galią nei HF juosta, daugiau prisideda prie SDNN. Jei SDNN parametro dydis yra mažesnis nei 50 ms rodo galimą riziką sirgti širdies ir kraujagyslių ligomis [19, 28, 29, 31].

$$SDNN = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^N (RR_i - \overline{RR})^2}{N}}, \quad (1)$$

čia  $N$  – bendras R dantelių skaičius;  $RR_i$  – R–R intervalo numeris.

- RMSSD – paeilui einančių normalių R–R intervalų skirtumų kvadratinis vidurkis (ms) gaunamas pirmiausia apskaičiuojant kiekvieną iš eilės einančių širdies dūžių laiko skirtumą ms. Tada kiekviena reikšmė kelinama kvadratu, o rezultatas vidurkinamas prieš ištraukiant bendros sumos kvadratinę šaknį. Parametras skaičiuojamas 2 formule:

$$RMSSD = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^{N-1} (RR_{i+1} - RR_i)^2}{N-1}}, \quad (2)$$

čia  $N$  – bendras R dantelių skaičius;  $RR_i$  – R–R intervalo numeris.

Parametrui įvertinti reikalingi bent 5 minučių trukmės signalai [35]. RMSSD atspindi širdies ritmo svyravimus nuo vieno širdies susitraukimo iki kito ir yra pagrindinis laiko srities analizės metodas, naudojamas vertinant nervo klajoklio sukeltus pokyčius, atsispindinčius ŠRV. Dažniausiai paros trukmės RMSSD matavimai stipriai koreliuoja su pNN50 ir HF galios parametrais [19, 28, 29, 31, 35]. Rodiklis panašus į SDNN, tačiau RMSSD mažiau jautrus simpatiniam aktyvumui ir jautresnis parasimpatiniam aktyvumui nei SDNN, nes RMSSD rodiklį mažiau lemia lėčiausi ir toninio pobūdžio ŠR kitimai, o didesnę įtaką turi aukštųjų dažnių svyravimai, tad RMSSD dažniau naudojamas vertinant SKA. Kai ANS parasimpatinis aktyvumas didėja nuo žemo lygio iki vidutinio, ŠRV parametrai, SDNN, RMSSD, HF, įverčiai netiesiškai didėja; tačiau esant ypač dideliam parasimpatiniam aktyvumui, minėtų ŠRV rodiklių įverčiai mažėja.

- NN50 – iš eilės einančių R–R intervalų porų skaičius, kurios skiriasi daugiau kaip 50 ms, o pNN50 yra procentinis santykis NN50 su bendru R–R intervalų skaičiumi [19, 28, 29, 31]. Parametrai skaičiuojami 3 ir 4 formulėmis:

$$NN50 = \sum_{i=1}^N (|RR_{i+1} - RR_i|) > 50ms, \quad (3)$$

$$pNN50 = \frac{NN50}{N} \cdot 100\%, \quad (4)$$

čia  $N$  – bendras R dantelių skaičius;  $RR_i$  – R–R intervalo numeris.

Parametrui apskaičiuoti reikalingi bent 2 minučių trukmės signalai. pNN50 yra glaudžiai susijęs su PNS aktyvumu. Koreliuoja su RMSSD ir HF galia. Tačiau RMSSD paprastai suteikia geresnę SKA vertinimą (ypač vyresnio amžiaus žmonėms). Tai gali būti patikimesnis indeksas nei trumpalaikiai SDNN matavimai. NN50, pNN50 ir RMSSD apskaičiuojami naudojant skirtumus tarp vienas po kito einančių R–R intervalų parametrus [35].

- Entropija leidžia įvertinti duomenų reguliarumą, sudėtingumą: didesnė entropija rodo didesnę duomenų atsitiktinumą, chaotiškumą, mažesnė – didesnę kitimų atsikartojamumą, šabloniškumą. Parametrui įvertinti darbe buvo naudojamas Šanon'o entropijos vertinimo metodas aprašytas 5 formule [36]:

$$DistEn(m, B) = -\frac{1}{\log_2(B)} \sum_{t=1}^B p_t \log_2(p_t), \quad (5)$$

čia  $m$  – įsitvirtinimo dimensija;  $B$  – histogramai sudaryti panaudotų stulpelių skaičius;  $p_t$  – kiekvieno histogramos stulpelio tikimybė.

## Širdies ritmo variabilumo dažnio analizės metodai

ŠRV parametrai taip pat apskaičiuojami dažnio srityje. Spektrinė analizė, įskaitant greitąją Furjė transformaciją (angl. *fast Furje transformation* (FFT)) ir autoregresinį metodus, yra dažniausiai naudojami metodai. Dažnio srities metodai išmatuoja ŠRV kiekį arba kitaip vadinamą „galią“ nurodytose dažnių juostose [31]. Taikant dažnių srities analizės metodus, pagrįstus R–R intervalų laiko eilučių galios spektriniu tankiu, paprastai energija apskaičiuojama trijose dažnių juostose: VLF, LF ir HF, įprastai naudojant Furjė analizę [33]. Greitoji Furjė analizė konvertuoja su laiku susijusius reiškinius į spektrinio tankio funkciją per visus stebimus dažnius. FFT gali išskirti ir kiekybiškai įvertinti spektrinę galią tam tikrose dažnių juostose, o tai gali turėti reikšmingų padarinių nustatant periferinės ir centrinės nervų sistemos sveikatos ir ligos šaltinius [31].

HF arba kvėpavimo juosta vertinama iš ne trumpesnių nei 1 minutės įrašų. Kūdikiams ir vaikams, kurie kvėpuoja greičiau nei suaugusieji, kvėpavimo juostos diapazoną galima nustatyti 0,24–1,04 Hz. HF juosta atspindi parasimpatinį aktyvumą ir yra vadinama kvėpavimo juosta, nes ji atspindi ŠR pokyčius, susijusius su kvėpavimo ciklu. Šie faziniai ŠR pokyčiai yra žinomi kaip SKA. Visiškas nervo klajoklio poveikio blokavimas praktiškai pašalina HF virpesius ir sumažina galią LF diapazone. HF galia koreliuoja su pNN50 ir RMSSD ŠRV laiko srities parametrais. HF juostos galia gali padidėti naktį, o dieną – sumažėti. Mažesnė HF galia yra susijusi su stresu, panika, nerimu. Nervo klajoklio tono moduliavimas padeda išlaikyti dinamišką autonominių reguliavimą, svarbų širdies ir kraujagyslių veiklai. Dėl nepakankamo nervo klajoklio poveikio slopinimo išauga sergamumas širdies ir kraujagyslių ligomis [19, 31].

LF juostos vertinimui paprastai reikia bent 2 minučių signalo teisingam interpretavimui. Šis regionas anksčiau vadintas slėgio receptorių diapazonu, nes jis daugiausia atspindi slėgio receptorių aktyvumą ramybės metu. LF energiją gali generuoti tiek PNS, tiek SNS, o AKS reguliavimas – naudojant slėgio receptorių, pirmiausia PNS, arba vien tik naudojant baroreflexinį aktyvumą. SNS nesukelia didesnių nei 0,1 Hz dažnių, o parasimpatinė sistema gali paveikti širdies ritmą iki 0,05 Hz dažniu. Ramybės sąlygomis LF juosta atspindi slėgio refleksų aktyvumą, o ne širdies simpatinę inervaciją. LF/HF santykis apibūdina simpatinės nervų sistemos ir nervo klajoklio sąveiką, santykis dažnai interpretuojamas kaip simpatinio ir parasimpatinio balanso rodiklis [19, 31].

VLF juostai įvertinti reikia bent 5 minučių įrašo signalo, tačiau ją geriausia stebėti 24 valandų įrašė. Nors visos žemos visų 24 valandų klinikinių ŠRV matavimų vertės prognozuoja didesnę neigiamų pasekmių riziką, VLF galia yra labiau susijusi su visų priežasčių mirtingumu nei LF ar HF galia. VLF ritmas svarbus sveikatos rizikos vertinime [19, 31, 33].

Spektrinis galios tankis darbe apskaičiuojamas Welch'o metodu trimis aukščiau aprašytoms dažnių juostoms, gaunami juostų spektriniai tankiai  $ms^2$ :

$$VLF = \sum_{0,03}^{0,04} p(k), \quad (6)$$

$$LF = \sum_{0,04}^{0,15} p(k), \quad (7)$$

$$HF = \sum_{0,15}^{0,4} p(k), \quad (8)$$

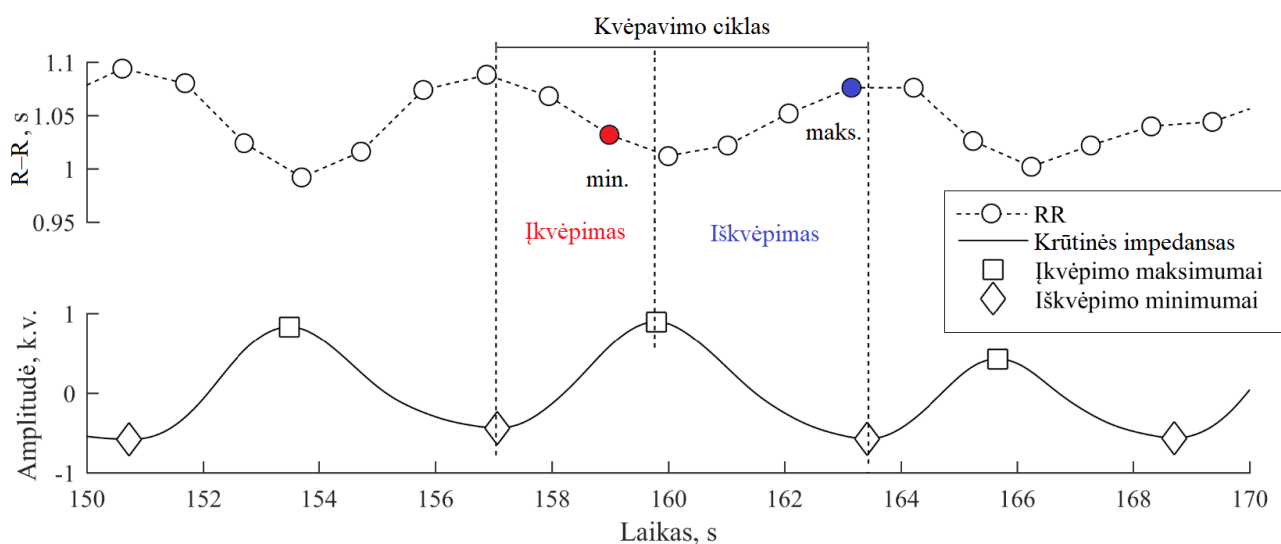
čia  $p(k)$  – dažnių juostos galios spektrinis tankis.

### 2.1.2. R–R maksimumo – minimumo skirtumo metodas

R–R maksimumo – minimumo (*P2T*) (angl. *peak-to-through*) metodas skaičiuoja ŠSD pokyčių, susijusių su sinchroniniu kvėpavimu, statistinį intervalą [37]. *P2T* metodo esmė yra iš ilgiausio R–R intervalo iškvėpimo metu atimti trumpiausią R–R intervalą įkvėpimo metu. Gaunamas R–R intervalų skirtumas milisekundėmis (ms), kuris atspindi SKA kiekvieno kvėpavimo ciklo metu. Metodas nedaro jokių statistinių prielaidų ar pataisų, tačiau yra ne toks tikslus esant aukštesniam kvėpavimo dažniui ir negali kiekybiškai įvertinti ŠRV dinaminėjų pokyčių [18, 34, 35]. Matematiškai *P2T* metodas aprašomas formule:

$$P2T = RR_{maks.}^{iškvėpimas} - RR_{min.}^{įkvėpimas}, \quad (9)$$

Metodui reikalingi R–R intervalų sekų ir kvėpavimo signalai. Jei naudojamoje duomenų bazėje šie signalai užregistruoti sinchroniškai, papildomas sinchronizavimas nereikalingas, tačiau jei signalai nėra sinchroniški, įgyvendinant  $P2T_{SKA}$  metodą reikalinga diskretizuoti R–R intervalų trukmės sekas pagal kvėpavimo signalo dažnį. Toliau rasti kvėpavimo ciklus, kiekvienas kvėpavimo ciklas identifikuojamas pagal iškvėpimo kreivės nuolydį. Tokiu būdu randami įkvėpimo maksimumai iš iškvėpimo minimumai per visą kvėpavimo signalo ilgį. Suradus visus kvėpavimo ciklus ieškomos maksimalios trukmės R–R intervalai iškvėpimo cikle (nuo įkvėpimo maksimumo iki iškvėpimo minimumo) ir minimalios trukmės R–R intervalai įkvėpimo cikle (nuo iškvėpimo minimumo iki įkvėpimo maksimumo). Apskaičiuojamas kiekvieno kvėpavimo ciklo įkvėpimo ir iškvėpimo R–R intervalų trukmės skirtumas (ms), remiantis 8 formule. Apskaičiuojamas rastų skirtumų vidurkis, kuris nusako  $P2T_{SKA}$  vertę [34, 35]. Kuo apskaičiuotas įvertis didesnis tuo SKA didesnė, jei įvertis artimas nuliui arba neigiamas, tai reiškia, kad kvėpavimo aritmijos nėra arba ji yra neigiama. Artimas nuliui arba neigiamas rezultatas rodo, kad SNS veikimo registruojant signalus nebuvo, tai požymis, kad ANS gali būti pažeista.



4 pav. P2T metodo SKA vertinimo pavyzdys



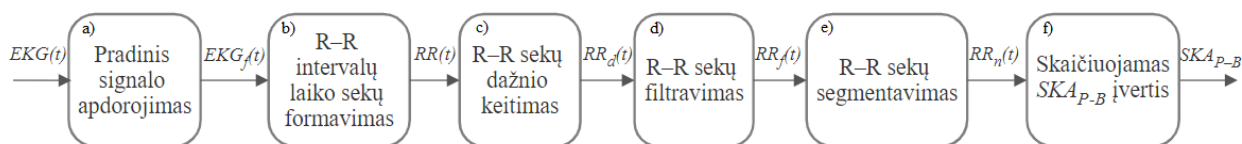
### 2.1.3. Porges–Bohrer metodas

*Porges–Bohrer* ( $SKA_{P-B}$ ) metodu įvertinama tai, kad R–R intervalų laiko seka atspindi kelių skirtingų dedamųjų laiko sekų sumą. Šios dedamosios veikiamos skirtingais neuroniniais mechanizmais ir gali turėti skirtingas statistines savybes.  $SKA_{P-B}$  metode taikomas algoritmas, kuris selektyviai atrenka informaciją susijusi su SKA [37].  $SKA_{P-B}$  metodas apima tris pagrindines procedūras. Pirmą, naudojant polinominį filtrą pašalinamas R–R intervalų laiko sekų kitimas, susijęs su lėtesniais nei savaiminis kvėpavimas procesais, atsirandančiais dėl kraujospūdžio svyravimų. Antra, SKA įverčiai skaičiuojami trumpuose intervaluose (įprastai 30 s), taip stabilizuojant SKA įverčius ir sumažinant trumpus SKA amplitudės nuokrypius. Trečia, kiekvienas intervalas paverčiamas natūriniu logaritmu norint užtikrinti normalųjį SKA įverčių pasiskirstymą [34, 35].

Metodui įgyvendinti reikalingi R–R intervalai, todėl pirmiausia atliekamas EKG signalo pradinis apdorojimas nufiltruojant triukšmą ir kitas nereikalingas dedamąsias ir išskiriami R danteliai. Turint R dantelių vietas formuojamos R–R intervalų sekos. Tolimesniam metodo įgyvendinimui reikalingas signalas turintis daugiau taškų, todėl R–R intervalų sekų dažnis pakeičiamas į 2 Hz. Toliau R–R sekoms pritaikomas 3-ios eilės, 21 taško polinominis filtras, siekiant pašalinti žemo dažnio virpesius. Baigtinio impulsinio atsako (angl. *finite impulse response* (FIR)) *Kaiser* lango filtru, kurio ribiniai dažniai (0,12–0,40 Hz) pašalinamos su savaiminiu kvėpavimo dažniu nesusijusios signalo likusios dedamosios (5 pav. d). Nufiltruotas R–R signalas segmentuojamas į nuoseklius 30 s trukmės intervalus ir skaičiuojamas kiekvieno intervalo standartinio nuokrypio natūralusis logaritmas. Skaičiuojamas visų R–R 30 s intervalų natūraliojo logaritmo įverčių vidurkis, kuris naudojamas kaip  $SKA_{P-B}$  įvertis (5 pav. f). [40]. Logaritminė transformacija sumažina asimetriją ir kurtozę, duomenys labiau atitinka normalumo kriterijus. Šiuo atveju naudojant trumpesnių logaritmiškai transformuotų intervalų vidurkį, bet kokio iškraipymo netenkinančio normalumo kriterijus poveikis sumažinamas iki minimalaus [34, 35]. Artimas nuliui įvertis rodo SKA buvimą R–R intervale.

$$SKA_{P-B} = \sum_{n=1}^N \ln(RR_n), \quad (10)$$

čia  $N$  – R–R intervalų segmentų skaičius;  $RR_n$  – R–R intervalo numeris.



5 pav. *Porges–Bohrer* metodo įgyvendinimo struktūrinė diagrama

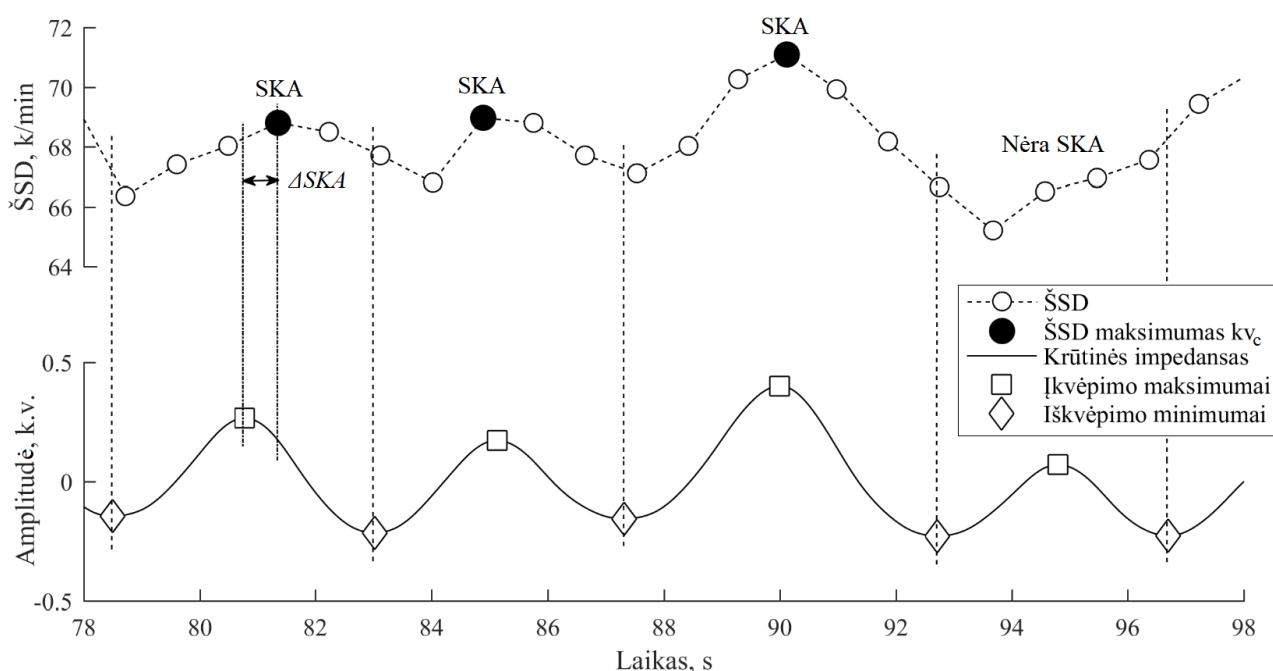
### 2.1.4. Kvėpavimo ciklo metodas

SKA galima vertinti iš ŠSD signalo atsiradusio padidėjimo įkvėpiant ir sumažėjimo iškvėpiant. Tai įvertinti galima su sinchroniškais ŠSD ar R–R intervalų ir kvėpavimo signalais. Kvėpavimo signalo svarbiausia rasti reikšminguosius kvėpavimo taškus, identifikuojančius įkvėpimo pradžią ir pabaigą. Reikšmingieji taškai kvėpavimo signalo išreikšti minimumu, kuris atitinka iškvėpimo pabaigą ir įkvėpimo pradžią, ir maksimumu, kuris atitinka įkvėpimo pabaigą ir iškvėpimo pradžią. Idealiu atveju kiekviename kvėpavimo cikle ŠSD signalo turėtų būti matomas ŠR padidėjimo maksimumas ties įkvėpimo pabaiga/iškvėpimo pradžia. ŠSD signalas turėtų būti su panašia amplitudės padidėjimo ir sumažėjimo tendencija kaip ir kvėpavimo signalas. Tačiau realiu atveju ŠR padidėjimo maksimumo

gali nebūti arba jis gali būti stipriai pasislinkęs į įkvėpimo arba iškvėpimo ciklo pusę, tokius pokyčius gali sukelti ANS disbalansas.

Tokį algoritmą, kuris kvėpavimo ir ŠSD signaluose randa reikšminguosius taškus, reikalingus SKA vertinimui įgyvendino KTU Biomedicininės inžinerijos instituto mokslo darbuotojas A. Rapalis [41]. Pasitelkus šį algoritmą remiantis reikšmingaisiais taškais (maksimumais ir minimumais) ir ŠSD 5 minučių intervale įvertinama SKA. Algoritme naudojamas SKA vertinimo parametras  $pSKA$  yra kvėpavimo ciklą, kuriuose yra SKA (t.y., maksimumas ŠSD signale per vieną kvėpavimo ciklą) ir bendro kvėpavimo ciklų skaičiaus santykis, išreikštas procentais. Kvėpavimo cikluose, kuriuose yra SKA, vertinamas laiko intervalas  $\Delta SKA$  tarp kvėpavimo maksimumo (įkvėpimo pabaigos) ir ŠSD maksimumo, jei kvėpavimo maksimumas yra prieš ŠSD maksimumą gaunama neigiama parametro vertė, taip pat skaičiuojamas  $\Delta SKA$  modulis  $|\Delta SKA|$ . Įvertinama, kur yra ŠSD maksimumas kvėpavimo cikle, t.y., ar už įkvėpimo maksimumo ar prieš jį,  $+pSKA$  parametras nusako koks procentas  $pSKA$  yra teigiamas, tai yra už įkvėpimo maksimumo.

Metodu signaluose randami reikšmingieji taškai pavaizduoti 6 paveiksle, pažymėti ŠSD maksimumai kvėpavimo cikluose. Keturiuose pavaizduotuose cikluose trijuose iš jų yra SKA, o viename nėra, parametru  $pSKA$  procentais apskaičiuojama kiek iš viso ciklų turėjo SKA. Pirmame kvėpavimo cikle pavaizduotas  $\Delta SKA$  parametras, kuris nusako laiką, kuriuo SKA vieta nutolusi nuo įkvėpimo maksimumo, o  $+pSKA$  parametras procentais nusako kiek  $\Delta SKA$  reikšmių yra dešinėje įkvėpimo maksimumo pusėje, kai jau prasidėjęs iškvėpimo ciklas.



6 pav. Kvėpavimo ciklo SKA vertinimo metodo pavyzdys. kv<sub>c</sub> – kvėpavimo ciklas

## 2.2. Antrojo skyriaus apibendrinimas

- SKA galima kiekybiškai įvertinti naudojant ŠRV laikinę arba spektrinę analizę, kur HF spektrinės dedamosios komponentas yra susijęs su parasimpatiniu aktyvumu ir kvėpavimo dažnių diapazonu [35, 36]. Spektrinės (dažnio) srities ŠRV analizė kvėpavimu susietoje aukšto dažnio juostoje (AD-ŠRV), naudojant greitosios Furjė transformacijos ir autoregresinį

metodą, yra tradiciniai SKA vertinimo metodai. Vis dėlto abu metodai turi specifinius apribojimus, kuriuos galima įveikti naudojant naujesnius, patobulintus algoritmus.

- $P2T_{SKA}$  metodas leidžia įvertinti, kokie iš tikrųjų gaunami R–R intervalų trukmės pokyčiai įkvėpimo ir iškvėpimo metu. Kuo didesnis skirtumas tarp R–R intervalų įkvėpimo ir iškvėpimo metu, tuo didesnė SKA reikšmė gaunama. Metodas gali būti ganėtinai ribotas, kai ŠRV yra mažas, t.y., kai kvėpavimo cikle yra mažai reikšmių. Norint pritaikyti šį metodą kvėpavimas turėtų būti ramus ir tolygus, taip labiausiai būtų matomas realus SKA įverčio dydis.
- *Porges–Bohrer* yra plačiai naudojamas SKA vertinimo algoritmas. Metodas leidžia iki minimumo sumažinti iškraipymus, kurie gali trukdyti korektiškai vertinti kvėpavimo aritmiją. Įgyvendinant metodą svarbios trys procedūros: polinominio filtro pritaikymas, signalo padalijimas į trypus intervalus ir natūrinio logaritmo skaičiavimas.
- Kvėpavimo ciklo SKA metodu gan paprastai galima įvertinti ar signaluose yra SKA ir koks procentas kvėpavimo ciklų turi šį natūraliai egzistuojantį reiškinį. Jei ANS veikla sutrikusi ŠR atsako į įkvėpimą, t.y., patankėjusio ŠR, gali nebūti, tokiu atveju ir nebūtų matoma išreikšto ŠR maksimumo kvėpavimo cikle. Taip pat metodo dėka galima įvertinti, kur yra SKA maksimumas kvėpavimo cikle.  $+pSKA$  reikšmė parodo, kad SKA reikšmė yra už įkvėpimo maksimumo, tai reiškia prasidėjus iškvėpimui. Idealiu atveju taip ir turėtų būti, tačiau realybėje galima pastebėti maksimumų dar prieš įkvėpimo maksimumą arba ties įkvėpimo maksimumu.  $pSKA$  reikšmės gali nebūti dėl kelių priežasčių, pavyzdžiui, dėl labai trumpo kvėpavimo ciklo, vienos ar abiejų ANS atšakų pažaidos arba vienos iš šių atšakų denervacijos, širdies ir kraujagyslių sistemos ligų.

### 3. Neuropatijos diagnostikos metodų vertinimo rezultatai

#### 3.1. Fiziologinių signalų duomenų bazė

Sinusinės kvėpavimo aritmijos algoritmų vertinimui buvo naudojama duomenų bazė užregistruota Biomedicininės inžinerijos instituto tyrėjams vykdant bendrą Kauno technologijos universiteto – Lietuvos sveikatos mokslų universiteto mokslo projektą „Fiziologinių mėginių multimodalinių duomenų panaudojimas ankstyvai cukrinio diabeto komplikacijų diagnostikai (DiaSig)“ pagal 2018 m. asociacijos „Santakos slėnis“ mokslo ir studijų institucijų mokslo projektų konkursą finansuojamą Kauno technologijos universiteto Mokslinių tyrimų, eksperimentinės (socialinės, kultūrinės) plėtros ir inovacijų fondo (projekto Nr. PP22/184) ir Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Mokslo fondo įgyvendinti.

Duomenų bazę sudaro 28 25–64 metų vyrai,  $45,8 \pm 11,5$  metų, ūgis  $178,3 \pm 8,5$  cm, svoris  $85,1 \pm 14,2$  kg, kūno masės indeksas (KMI)  $26,7 \pm 3,6$  kg/m<sup>2</sup>. Tyrime dalyvavo trys grupės tiriamųjų:

- 1 grupė (n=9): 1 tipo CD pacientai, kuriems nėra diagnozuotas KAN (nediagnozuota anksčiau ar tyrimo metu);
- 2 grupė (n=10): 1 tipo CD pacientai, kuriems diagnozuotas KAN (diagnozuotas anksčiau ar tyrimo metu);
- 3 grupė (n=9): sveiki tiriamieji.

Atsitiktinės tikslinės atrankos būdu tiriamosios grupės parinktos homogeniškos pagal amžių, lytį ir KMI. Surinkta išsami informacija apie tiriamuosius (ūgis, svoris, KMI, juosmens ir klubų apimtys, AKS). CD pacientų buvo paprašyta pateikti papildomus duomenis: CD ligos trukmė, amžius, kada nustatytas CD, dabartinis sveikatos statusas, kontrolė ir HbA1c progresavimas, lėtinės komplikacijos, gretiniai susirgimai, gydymas, gyvenimo ir šeimos anamnezė.

Dalyvių nedalyvavimo tyrime kriterijai: atsisakymas dalyvauti tyrime, galūnių amputacija, kritinė galūnių išemija su ar be gangrena, žaizdomis; širdies ritmo sutrikimai (laidumo ir ritmo sutrikimai); profesionalūs sportininkai; sunkios gretutinės ligos.

Duomenys buvo renkami uždaroje patalpose, Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Endokrinologijos institute, Kaune. ANS stimuliacija buvo atlikta naudojant keturis skirtingus eksperimentus (dirgiklius):

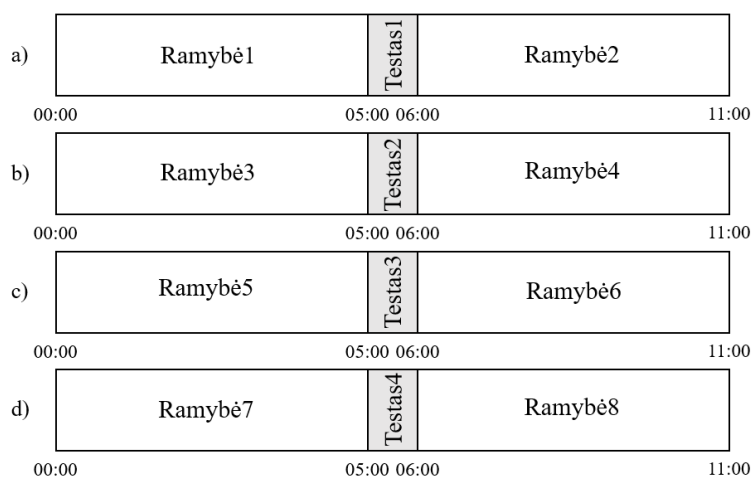
- 1 eksperimentas (E1): gilus kvėpavimas – kontroliuojamas gilus kvėpavimas, atliekant 4 įkvėpimus per minutę: įkvėpimas 7 s, iškvėpimas 7 s (PNS stimuliacija);
- 2 eksperimentas (E2): šaldymas – dešinės rankos šaldymas atliekamas naudojant rankovę su ledo gabaliukais (SNS stimuliacija);
- 3 eksperimentas (E3): okliuzija – dešinės rankos okliuzija atliekama naudojant manžetę ir spaudžiant 20–30 mmHg virš sistolinio AKS (SNS stimuliacija);
- 4 eksperimentas (E4): statinė jėga – rankinis dinamometras spaudžiamas 30 % maksimalios dešinės rankos jėga (SNS stimuliacija).

Tyrimai buvo atliekami tuo pačiu dienos metu (8:00–13:00) pagal 7 paveiksle parodytą protokolą (eksperimentas Nr. 1 – gilus kvėpavimas a), eksperimentas Nr. 2 – šaltis b), eksperimentas Nr. 3 – okliuzija c), eksperimentas Nr. 4 – statinė jėga d.). Visa tyrimo trukmė apie 50 minučių. Vieno eksperimento trukmė 11 minučių: 1) ramybės intervalas prieš stimuliavimą (ramybė1, ramybė3,

ramybė5 ir ramybė7), 2) ANS stimuliacija (testas1, testas2, testas3 ir testas4) ir 3) poilsio pertrauka po stimuliacijos (ramybė2, ramybė4, ramybė6 ir ramybė8). Pertrauka tarp eksperimentų svyravo nuo 1 iki 3 minučių. Visų keturių eksperimentų metu tiriamieji buvo gulimoje pozėje.

Tiriamųjų buvo paprašyta bent 2 valandas prieš tyrimą vengti veiksmų, kurie galėtų paveikti širdies ir kraujagyslių sistemą (rūkymo, kavos, alkoholio ir kt.). Tyrimą patvirtino vietos etikos komitetas ir buvo gautas visų tyrime dalyvavusių asmenų rašytinis sutikimas. Tyrimas buvo atliktas remiantis Helsinkio deklaracija.

Duomenys sinchroniškai užregistruoti naudojant fiziologinių signalų registravimo sistemą „CardioLogger 6.2-1a15“ (Biomedicinos inžinerijos institutas). „CardioLogger“ leidžia registruoti elektrokardiogramą, impedansą (Z), fotopletizmogramą (FPG) ir akselerometro signalus, diskretizuotus atitinkamai esant 500 Hz, 500 Hz, 250 Hz ir 50 Hz. „CardioLogger“ įrašo modifikuotas dvipoles Einthoveno derivacijas (elektrodai dedami dešinėje ir kairėje viršutinėje bei apatinėje krūtinės pusėse) EKG (I, II ir III derivacijas), Z – iš krūtinės (pagal II EKG derivaciją: dešinėje) ranka – kairė koja), FPG – iš kairės rankos rodomojo piršto, kairiosios pėdos antros kojos ir dešinės pėdos antros kojos (du kanalai kiekviename jutiklyje – raudona ir artima infraraudonųjų spindulių), akselerometro signalai – iš prietaiso pagrindo ir kiekvieno FPG jutiklio.



7 pav. ANS stimuliavimo eksperimentų protokolai

### 3.2. Sinusinės kvėpavimo aritmijos metodų palyginimo rezultatai

Duomenų bazės EKG ir krūtinės impedanso signalams buvo atliktas pradinis apdorojimas. EKG nufiltruotas 2-os eilės, 35 Hz pjūvio dažnio žemų dažnių ir 4-os eilės, 0,4 Hz pjūvio dažnio aukštų dažnių *Butterworth* filtrais, taip pat pašalinta 50 Hz tinklo dedamoji. Impedanso signalas nufiltruotas aukštų ir žemų dažnių *Butterworth* filtrais, tačiau su mažesniais pjūvio dažniais: 2-os eilės, 0,4 Hz žemų dažnių filtru; 2-os eilės 0,01 Hz aukštų dažnių filtru. Nufiltruotas krūtinės impedanso signalas prilyginamas kvėpavimo signalui ir toliau tekste vadinamas kvėpavimo signalu. EKG signaluose išskiriami QRS kompleksai, tolimesniems skaičiavimas išsaugoma R dantelio vieta ir apskaičiuojami laiko intervalai tarp vienas po kito einančių R dantelių (R–R intervalai). Turint R–R ir kvėpavimo signalus skaičiuojami ŠRV ir SKA parametrai.

*Shapiro–Wilk* testu patikrinta ar apskaičiuotų parametru vertės grupėse pasiskirsčiusios pagal normalųjį skirstinį. 65 % parametru pasiskirstę būtent pagal jį, tačiau kadangi imtys yra mažos

(9–10 tiriamųjų grupėje) pasiskirstymas pagal normalųjį skirstinį reiškia, kad rezultatai grupėse pasiskirstę trumpuose intervaluose ir varijuoja nedaug.

Kadangi darbo tikslas yra pritaikyti SKA vertinimo metodus KAN diagnostikai, interpretuojant gautus rezultatus  $p$  vertėmis tarpusavyje lyginami pirmos (CD pacientų be KAN) ir antros (CD pacientų su KAN) grupių rezultatai, sveikų tiriamųjų rezultatai leidžia interpretuoti ANS stimuliacijos testų poveikį CD pacientų grupės be KAN rezultatams.

### 3.2.1. Širdies ritmo variabilumo parametrų rezultatai

Naudojant R–R intervalus įvertinti laiko ir dažnio srities ŠRV parametrai (iš viso 8 parametrai):

- R–R intervalų vidutinis kvadratinis nuokrypis (SDNN);
- kvadratinė šaknis iš gretimų R–R intervalų skirtumų kvadratų vidurkio (RMSSD);
- R–R intervalų porų procentas, kurių trukmė skiriasi daugiau kaip 50 ms (pNN50);
- entropija;
- labai žemo dažnio galia (VLF);
- žemo dažnio galia (LF);
- aukšto dažnio galia (HF);
- žemo dažnio ir aukšto dažnio galių santykis (LF/HF).

ŠRV parametrų rezultatai pateikiami stačiakampėmis diagramomis. Įvertintos reikšmės gautos 5 minutės prieš ir 5 minutės po ANS stimuliacijos testo. Gauti rezultatai pateikiami 8 paveiksle. Analizuojant intervalus prieš ir po stimuliacijos stebima ANS atšakos reakcija. Esminių skirtumų tarp sergančių CD (1 grupė) ir sveikų tiriamųjų (3 grupė) nenustatyta, todėl labiausiai atsižvelgta į skirtumus tarp CD grupės su be(1 grupė) ir CD grupės su diagnozuotu KAN (2 grupė). Taip pat skirtumai, tarp CD pacientų su KAN ir CD pacientų be KAN, leidžia įvertinti, kokie ANS pokyčiai jau nebevyksta KAN sergantiems lyginant su CD sergančiais. Sveikų asmenų duomenų grupė šiuo atveju yra labiau skirta vizualiai įvertinti, kuo skiriasi sergančių CD parametrų rezultatai nuo sveikų tiriamųjų. Paskaičiuotos  $p$  vertės tarp parametrų intervalų prieš testą ir po testo, taip palyginant ar skirtumai tarp grupių rezultatų padidėjo. Imtys mažos  $p$  vertė apskaičiuota pagal *Wilcoxon* rangų sumų kriterijų dviem nepriklausomoms imtims. Kadangi skaičiuojamos  $p$  vertės būtina pateikti ir efekto dydį. Pasirinktas standartizuotas parametrinis *Cohen d* tipo efekto dydis, įvertinantis skirtumą tarp grupių standartiniais nuokrypiais:

$$d = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_0}{S}, \quad (11)$$

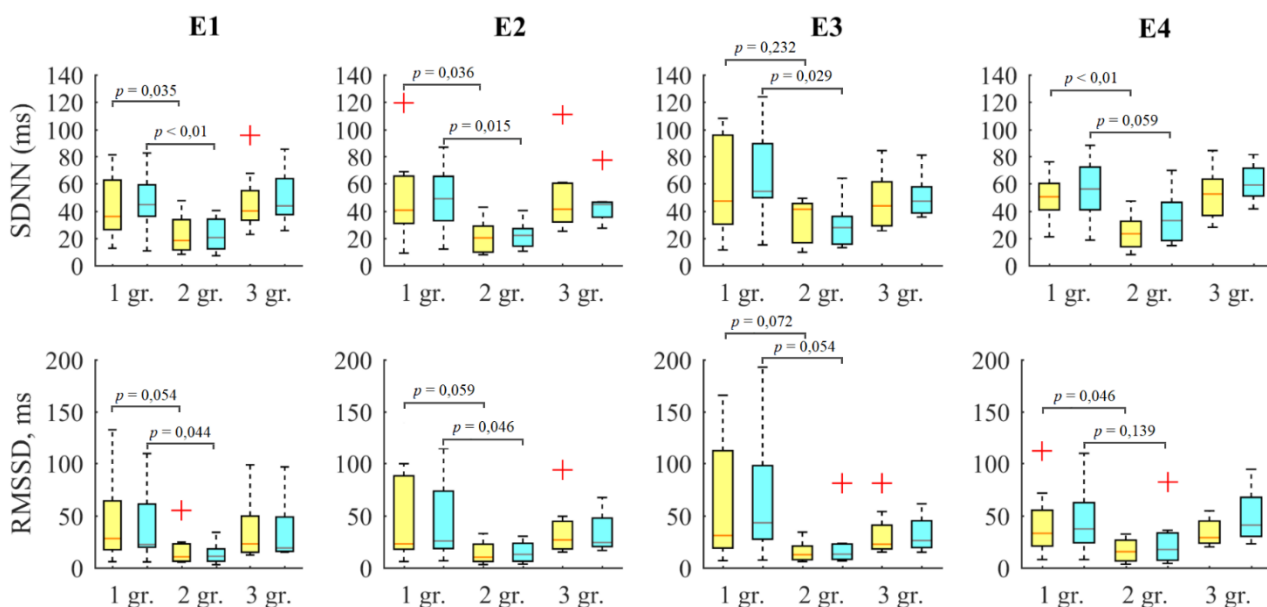
čia  $\bar{x}_1$  – imties vidurkis;  $\bar{x}_2$  – imties vidurkis;  $S$  – bendras imčių standartinis nuokrypis.

**4 lentelė.** *Cohen d* efekto dydžio interpretavimas

$d$ vertė	0,01	0,2	0,5	0,8	1,2
<b>Efekto dydis</b>	Labai mažas	Mažas	Vidutinis	Didelis	Labai didelis

Visuose ŠRV parametrų pokyčiuose (8 pav. – 11 pav.) galima pamatyti tokią pačią tendenciją: 2 grupės ŠRV parametrų reikšmių pasiskirstymo amplitudės ženkliai mažesnės, tiek prieš testą, tiek po, lyginant su 1 ir 3 grupių. Taip pat galima pastebėti, kad 2 grupės rezultatai keičiasi po testo tik keliuose parametruose (8 pav. SDNN E3, SDNN E4, 9 pav. entropija E1, E2, E3, E4), kituose

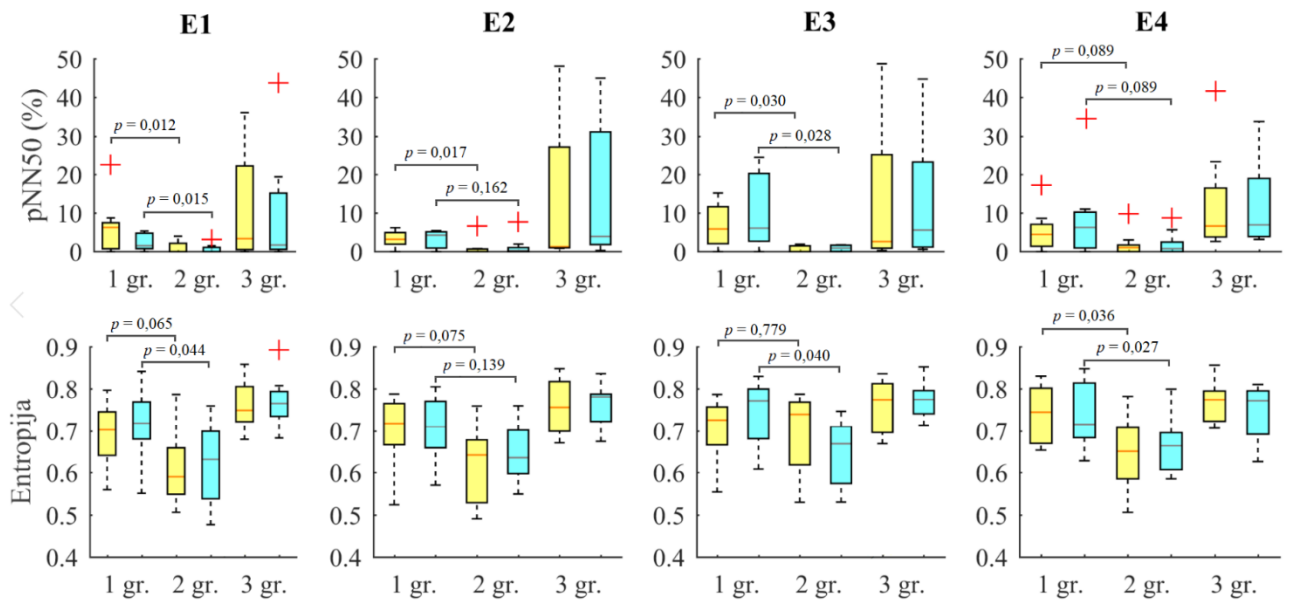
atvejuose ŠRV reikšmės prieš testą ir po testo varijuoja nedaug. Įprastai mažiau nei 50 ms SDNN vertės stebimos sergant širdies ir kraujagyslių ligomis, būtent tokias žemas SDNN parametro vertes galima matyti sergantiems KAN (8 pav.). Tiek SDNN, tiek RMSSD  $p$  vertės tarp 1 ir 2 grupių rodo skirtumus, kurie dauguma atvejų padidėja po testo, tai reiškia, kad testas suveikia 1 grupės tiriamiesiems, o 2 grupės ANS pokyčių neatsiranda, arba jie yra žymiai mažesni negu 1 grupės. Efekto dydis beveik visur tarp 1 ir trečios grupės verčių prieš testą ir po testo yra didelis arba labai didelis. Konkrečios efekto dydžio  $d$  vertės pateiktos 2 priede. Ryškių skirtumų, kuriuos sukeltų testai nepastebėta.



8 pav. ŠRV parametrų SDNN ir RMSSD rezultatai

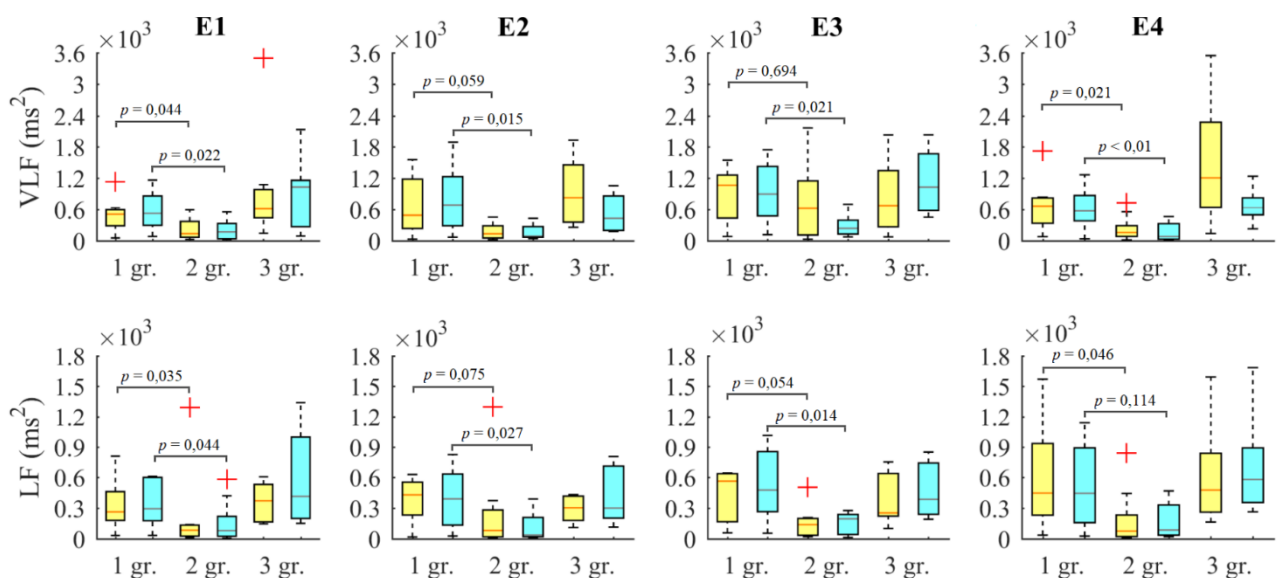
Didžiausi skirtumai tarp grupių visų testų metu matomi pNN50 parametro verčių pasiskirstyme (9 pav.). Sveikų tiriamųjų grupėje šis parametras yra didžiausias, tai rodo, kad sveikų asmenų ŠSD yra mažesnis nei sergančiųjų CD. Taip yra todėl, kad sergant CD pažeidžiami parasimpatiniai nervai ir dominuoja simpatiniai, kurie sukelia didesnę ŠSD. E1 testas stimuliuoja PNS, todėl aiškiai matoma kaip po testo pNN50 sumažėja 3 grupėje. E2, E3 ir E4 turėtų iššaukti atvirkščią reakciją nei E1, nes aktyvinama SNS, tačiau sveikų asmenų grupėje toks pokytis, kai pNN50 procentas padidėja matomas tik E4 teste. Nors nagrinėjant atskirus tiriamųjų atvejus pastebėta, kad PNS stimuliacijos metuose pNN50 parametras po testų 1 grupėje padidėja ~63 % tiriamųjų, 2 grupėje – ~50 % ir 3 grupėje – ~65 % tiriamųjų.  $p$  vertės prieš testą ir po testo tarp grupių gaunamos labai mažos, tačiau efekto dydis tik E3 ir E4 testuose yra didelis.





9 pav. ŠRV parametrų pNN50 ir entropijos rezultatai

Taip pat skirtumus tarp grupių rodo entropijos (9 pav.), VLF ir LF (10 pav.) parametrai. 1 ir 3 grupės R–R intervalai pasiskirstę chaotiškiau lyginant su KAN sergančiųjų, reiškia, kad testais nėra iššaukiamas didesnis 2 grupės R–R intervalų pasiskirstymas. VLF ir LF dažnių juostų spektriniai tankiai beveik visais atvejais skiriasi tarp 1 ir 2 grupės, tiek prieš testą, tiek po. Testais ryškūs pokyčiai parametrų reikšmių rezultatuose visose grupėse nėra sukeltami. Išskyrus VLF parametro pokyčių intervalo kitimą po E4 testo (10 pav.), matomas tyškus intervalo sumažėjimas. LF parametras pasikeičia E1 testo metu 3 grupėje, kitų testų metu tokio ženklaus pokyčio nėra. Entropijos ir LF parametruose apskaičiuotos labai žemos p vertės, o efekto dydis gautas  $d > 1,0$  (išskyrus prieš E3 testą), tai rodo labai didelius skirtumus tiriamų imčių rezultatų pasiskirstyme.



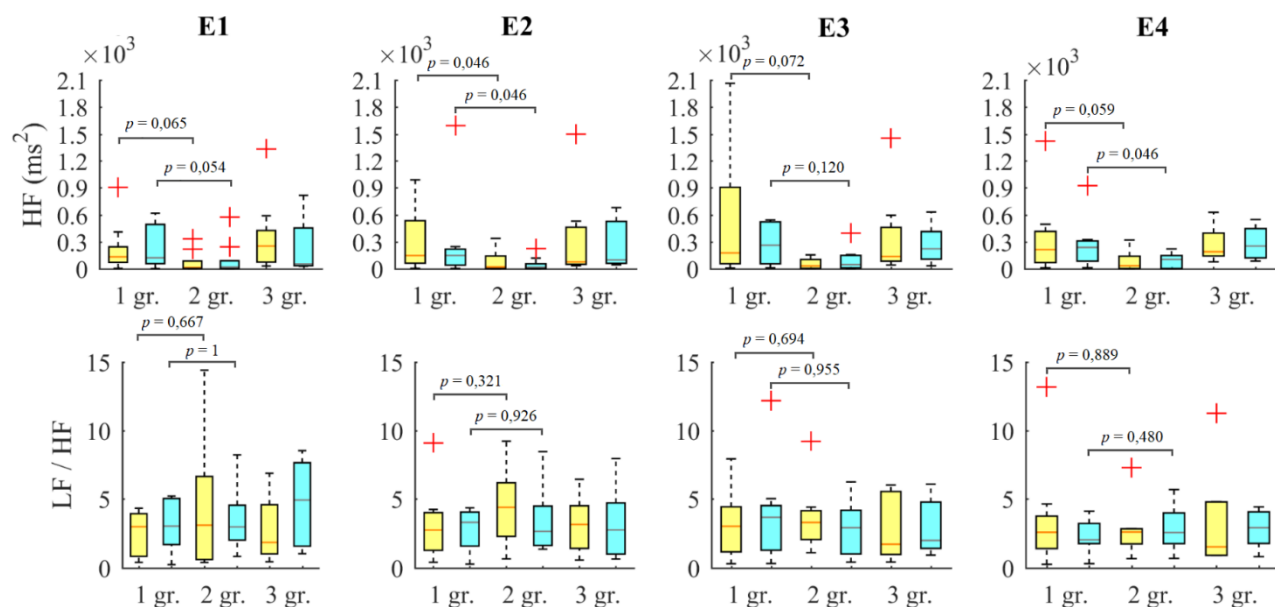
10 pav. ŠRV parametrų VLF ir LF rezultatai

1 ir 3 grupės R–R intervalai pasiskirstę chaotiškiau lyginant su KAN sergančiųjų, reiškia, kad testais nėra iššaukiamas didesnis 2 grupės R–R intervalų pasiskirstymas. VLF ir LF dažnių juostų spektriniai tankiai beveik visais atvejais skiriasi tarp 1 ir 2 grupės, tiek prieš testą, tiek po. Testais ryškūs pokyčiai



parametrų reikšmių rezultatuose nėra sukeliama visose grupėse. Išskyrus VLF parametro pokyčių intervalo kitimą po E4 testo (10 pav.), matomas tyškus intervalo sumažėjimas. LF parametras pasikeičia E1 testo metu 3 grupėje, kitų testų metu tokio ženklaus pokyčio nėra.

Vienas pagrindinių SKA charakterizavimo parametrų yra HF (11 pav.). 2 grupėje visų testų metu šis parametras yra labai mažas ir beveik nekinta po testo, tai reiškia, kad galimai SKA šios grupės tiriamieji neturi dėl KAN, arba dėl pažeistos PNS pokyčiai nėra išprovokuojami. Geriausiai HF kitimo skirtumai prieš ir po testo matomi 1 grupėje, visų testų metu gaunami PNS pokyčiai. Po E1 stimuliuojama PNS ir HF vertės diagramoje išauga. E2, E3 ir E4 testais HF amplitudė 1 grupėje sumažėja, taip ir turėjo atsitikti atliekant SNS stimuliavimo testus. 3 grupėje ženklių HF parametro pokyčių nepastebėta.  $p$  vertės prieš testą ir po testo tarp grupių gaunamos labai mažos, tačiau efekto dydis svyruoja tarp vidutinio ir didelio.



11 pav. ŠRV parametrų HF ir LF/HF rezultatai

LF/HF santykis laikomas SNS ir PNS balanso parametru, kuo santykis didesnis, tuo didesnis dažnių skirtumas (11 pav.). E1 ir E2 testų metu šis parametras didžiausias CD pacientas su KAN, tai rodo ANS disbalansą, kuris po testo yra sumažinamas. Po E1 testo LF/HF santykis padidėjo, tai reiškia, kad HF sumažėjo, ko ir buvo tikimasi pasiekti atliekant testą (išskyrus 2 grupę), po E2 ir E3 testų santykis išliko beveik toks pat, o po E4 2 ir 3 grupėms šiek tiek sumažėjo. 2 grupės santykio rezultatai visų testų atžvilgiu priešingi 2 ir 3 grupės rezultatams, tai rodo ANS disbalansą.  $p$  vertės tarp grupių labai didelės (artimos vienetui), tačiau efekto dydis mažas, tai rodo, kad parametras skirtumų tarp grupių neparodo ir parametras netinkamas vertinti KAN buvimą CD pacientams.

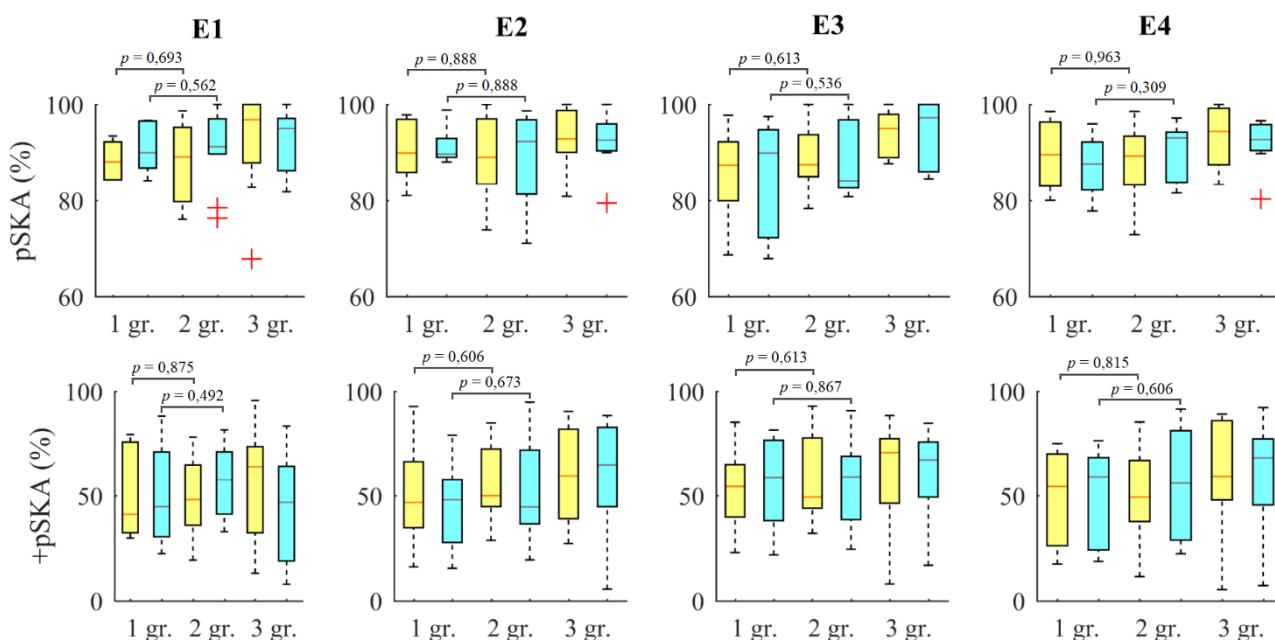
### 3.2.2. Sinusinės kvėpavimo aritmijos parametrų rezultatai

Naudojant R–R intervalų, ŠSD ir kvėpavimo signalus pritaikyti SKA vertinimo metodai:

- $P2T$  metodas (1 parametras);
- $SKA_{P-B}$  metodas (1 parametras);
- kvėpavimo ciklo metodas (4 parametrai).

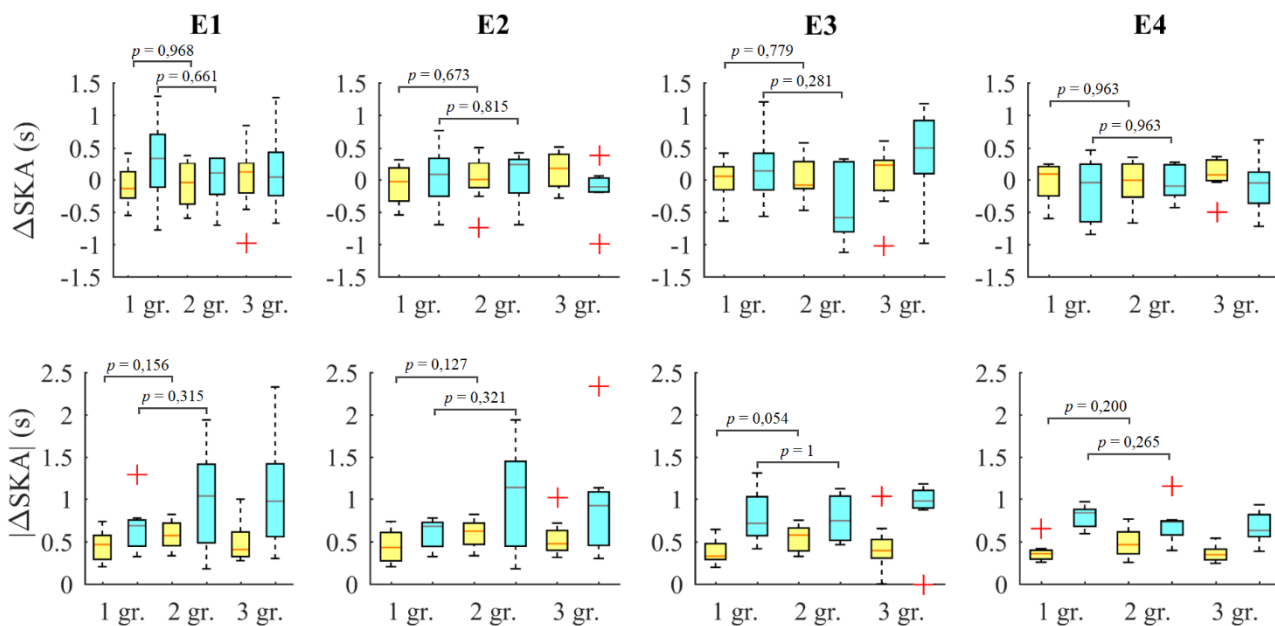
Iš viso apskaičiuota po 6 SKA parametrus visoms tiriamųjų grupėms kiekvieno testo metu. Pritaikytų metodų rezultatai pateikiami stačiakampėmis diagramomis, vaizdavimo būdas toks pat kaip 3.2.1 skyriuje. Iš 12 paveikslų ir 13 paveikslų matoma, kad SKA parametrai pasiskirsto kiek kitaip nei ŠRV parametrai, nebematoma aiški rezultatų tendencija tarp grupių.  $\Delta SKA$ ,  $|\Delta SKA|$ ,  $P2T$  ir  $SKA_{P-B}$  parametrai apskaičiuoti dvejopai: 5 minučių intervalo vidurkis ir mediana iki testo; 5 minučių intervalo vidurkis ir mediana po testo. Toks vaizdavimo būdas pasirinktas norint įvertinti kiek svyruoja parametru vertės prieš testą ir po testo (vaizduojant vidurkį), kiek pasilenka mediana atlikus testą ir palyginti, kuris rezultatų pateikimo būdas rodo didesnius skirtumus tarp 1 ir 2 grupių.

$pSKA$  ir  $+pSKA$  parametrai rodo ŠSD kvėpavimo cikle buvimą ir poziciją įkvėpimo maksimumo atžvilgiu. Iš 12 paveikslų rezultatų galima spręsti, kad skirtumų tarp grupių  $pSKA$  parametro atžvilgiu nėra, tai reiškia, kad SKA yra nuo 70 iki 100 % visuose tirtuose kvėpavimo cikluose. Taip pat nėra skirtumų tarp atliktų testų, visuose išlieka panašus  $pSKA$  ir  $+pSKA$  parametru procentas.  $+pSKA$  parametras varijuoja platesniame intervale nei  $pSKA$ , tačiau tai pastebima visuose grupėse ir visuose testuose, o beveik visos  $p$  vertės tarp grupių didesnės nei 0,5. Efekto dydis tarp grupių gaunamas mažas.

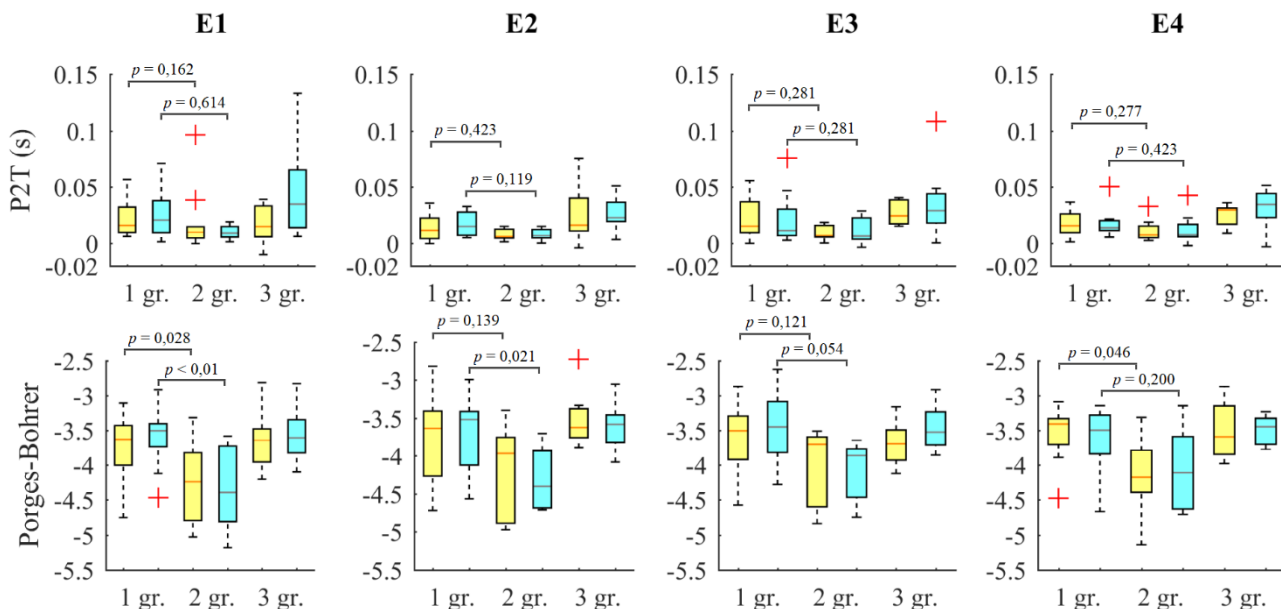


12 pav. SKA parametru  $pSKA$  ir  $+pSKA$  rezultatai

Atvaizdavus  $\Delta SKA$ ,  $|\Delta SKA|$ ,  $P2T$  ir  $SKA_{P-B}$  parametru vidurkiu ir medianu pasiskirstymo rezultatus grupėse prieš testą ir po testo, mažesnės  $p$  vertės gautos su reikšmiu vidurkiu, o po testo su mediana, tačiau daugiau skirtumų tarp 1 ir 2 grupės rodo vidurkio įvertis (13 pav., 14 pav.). Medianos parametru įverčių rezultatų stačiakampės diagramos pateikiamos 1 priede (17 pav., 18 pav.). Skirtumų  $|\Delta SKA|$  ir  $SKA_{P-B}$  parametru  $p$  vertėse yra (13 pav., 14 pav.), tačiau jie nėra dideli, lyginant su skirtumais, kurie buvo pastebėti nagrinėjant ŠRV parametrus, taip pat  $p$  vertės yra didelės, o efekto dydis mažas. Todėl nuspėta SKA parametrus vertinti iš trumpesnių nei 5 minučių intervalu, nes galimai testu metu išprovokuoti pokyčiai po testo, pradingsta bendrame 5 minučių intervalo parametru vidurkio įvertyje.  $P2T$  ir  $SKA_{P-B}$  rezultatų pasiskirstymas grupėse panašus į tokį koks buvo stebimas ŠRV parametruose.



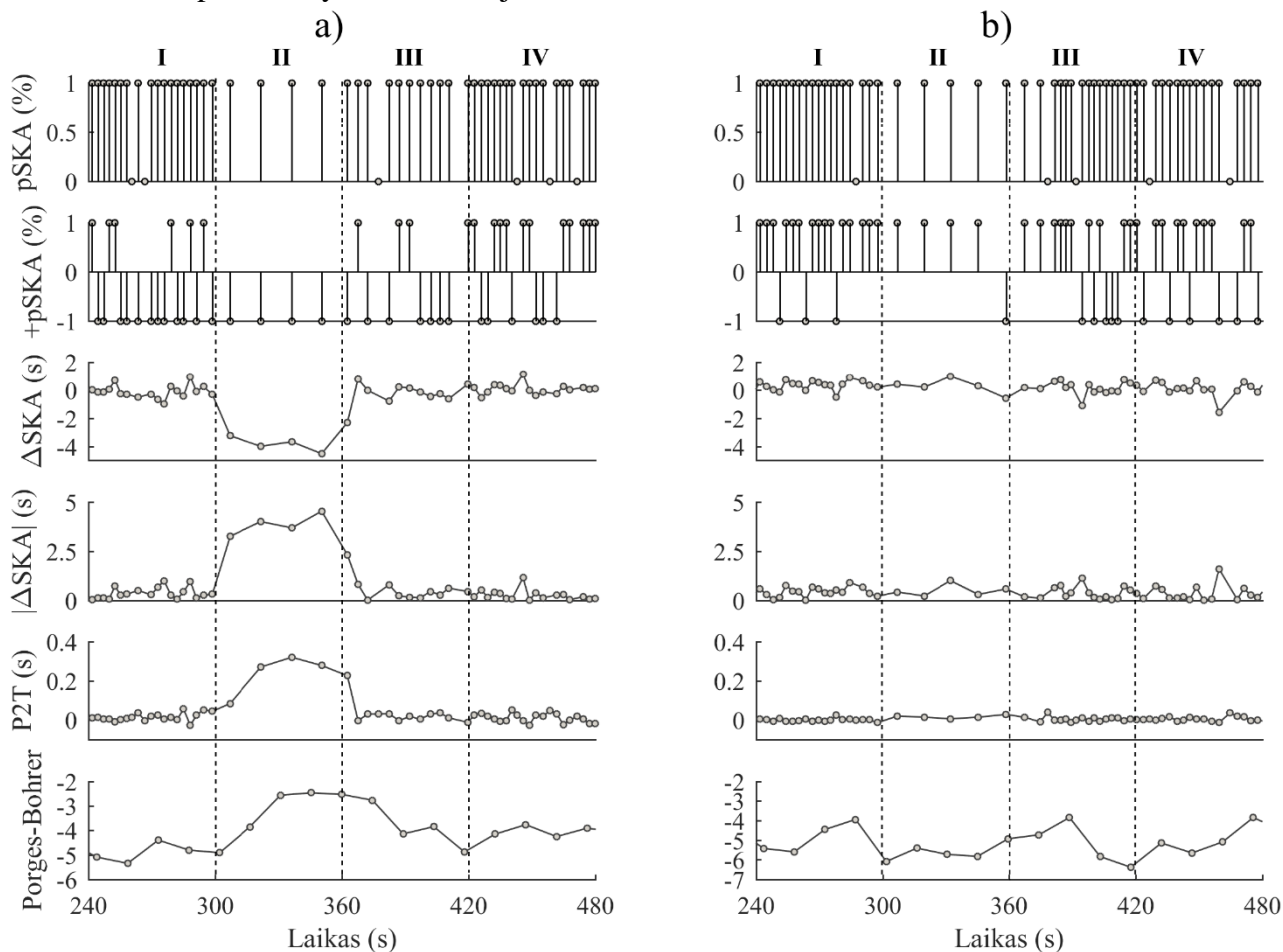
13 pav. SKA parametrų  $\Delta SKA$  ir  $|\Delta SKA|$  rezultatai



14 pav. SKA parametrų  $P2T$  ir  $SKA_{P-B}$  rezultatai

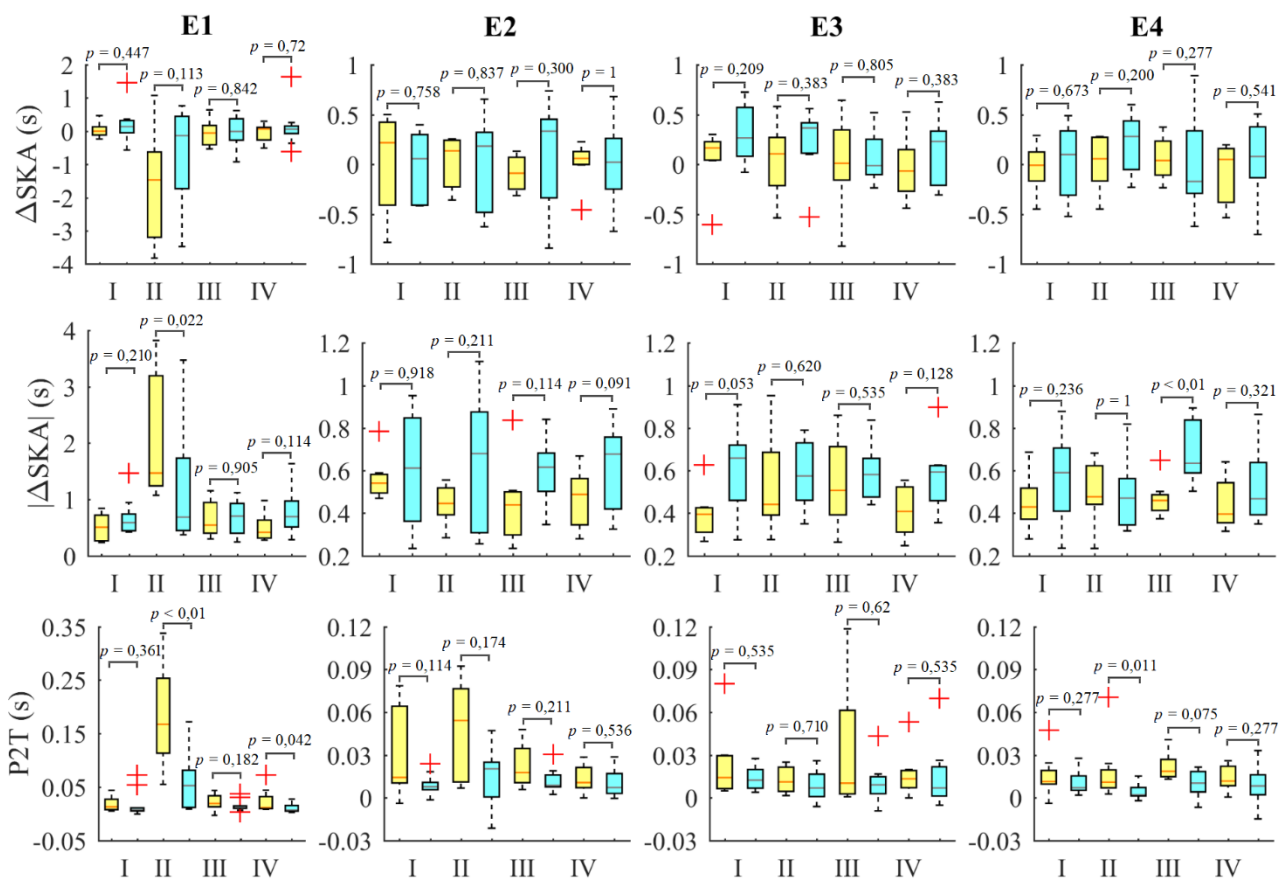
Stebint bendrą R–R ir kvėpavimo signalų tendenciją viso 11 minučių tyrimo intervale ir atsisakius 5 minučių intervalų parametrų įverčių, nuspręsta SKA parametrus skaičiuoti 1 minutės intervaluose, skaičiuojant keturis atskirus SKA įverčius: I – 1 minutę iki testo, II – testo metu, III – 1 minutė po testo ir IV – 2 minutės po testo (15 pav.). Atliktas vizualus visų testų SKA parametrų pokyčių vertinimas visiems tiriamiesiems. CD pacientų grupės E1 testo SKA parametrų 4 minučių intervalo pavyzdys pateikiamas 15 paveiksle a) dalyje. Gilaus kvėpavimo testo metu (II intervalas) 1 ir 3 grupėje stebimas  $\Delta SKA$  parametro sumažėjimas ir  $|\Delta SKA|$ ,  $P2T$  ir  $SKA_{P-B}$  parametrų padidėjimas. Praėjus minūtei po testo parametrai atsistato į prieš testą buvusias vertes. CD pacientų, kuriems nustatytas KAN (15 pav. b) parametrų kitimo tendencijos testo metu nebuvo pastebėta visais atvejais išskyrus dviejų tiriamųjų rezultatus, jiems parametrai kito panašiai kaip ir a) atveju, tačiau su mažesne parametrų amplitude.

1 ir 2 grupių intervalams (I–IV) apskaičiuotos SKA parametrų vidurkio, medianos ir maksimumo vertės, taip išsiaiškinant, kuris įvertis rodo didžiausius skirtumus. Mažiausios  $p$  vertės tarp 1 ir 3 grupių parametrų intervalų rezultatų gautos skaičiuojant SKA parametrų vidurkio įvertį, todėl intervalų rezultatai pateikiami būtent vidurkio parametrų reikšmių pasiskirstymo intervalais. Taip pateikiami didžiausius skirtumus intervaluose rodantys parametrai:  $\Delta SKA$ ,  $|\Delta SKA|$ ,  $P2T$ . Kiti trys SKA parametrai ( $pSKA$  ir  $+pSKA$  ir  $SKA_{P-B}$  rezultatų) reikšmingų pokyčių šiuose pasirinktuose intervaluose neparodo ir yra nevaizduojami.



**15 pav.** SKA parametrų pokyčių pavyzdys 4 minučių intervale. a) CD paciento be KAN rezultatai, b) CD paciento su KAN rezultatai

Stebint minutės trukmės SKA parametrų pokyčius 1 ir 2 grupėse (16 pav. geltona spalva – 1 grupė, mėlyna – 2 grupė) pastebėta, kad E1 testo rezultatai ženkliai skiriasi nuo kitų testų parametrų rezultatų, jiems parinkta platesnė verčių ašis stačiakampėms diagramoms atvaizduoti. Kitų testų atvaizdavimui parinkta siauresnė ašis, jų parametrai taip plačiai nevarijuoja. E1 testo metu visuose parametruose matomas staigus verčių pokytis,  $p$  vertės šiuo testu tarp 1 ir 2 grupės visiems parametrams yra apie 0,1 ir žemesnės, o efekto dydis P2T parametru pasiekia net 1,7, tai rodo, kad imtys labai skirtingos. Minutės po testo intervale (III intervalas) tokios tendencijos jau nebėra,  $p$  vertės artimos vienetui  $\Delta SKA$ ,  $|\Delta SKA|$  parametruose, tačiau efekto dydis labai didelis, beveik visais atvejais  $d > 0,8$ . Kitų testų metu tokie staigūs pokyčiai nėra išprovokuojami, E4 testo rezultatų  $p$  vertės lyginant su E2 ir E3 yra mažiausios. E3 ir E4 rezultatuose galima pastebėti, kad minutės iki testo ir dviejų minučių po testo  $p$  vertės beveik visuose parametruose grįžta į prieš tai buvusias vertes, tai reiškia, kad pokyčiai atsirandantys šių testų metu jau po minutės nebeveikia ANS. Vertinant  $p$  vertes tarp grupių mažiausios reikšmės gaunamos  $|\Delta SKA|$ ,  $P2T$  parametrų pasiskirstyme.



**16 pav.**  $\Delta SKA$ ,  $|\Delta SKA|$ ,  $P2T$  parametų vidurkių įverčių pokyčių rezultatai tarp 1 ir 3 grupės, vertinant minutes trukmės intervalus

### 3.2.3. Sinusinės kvėpavimo aritmijos neuropatijai diagnozuoti taikymo rekomendacijos

Apibendrinant visus SKA vertinimo metodų rezultatus pastebėta, kad dalis parametų aiškiai rodo skirtumus tarp CD pacientų, kuriems diagnozuotas ir kuriems nediagnozuotas KAN. Geriausiai skirtumus tarp grupių ir po testo 5 minučių intervalų įverčiuose rodo HF, pNN50, RMSSD ir  $SKA_{P-B}$  parametrai. ŠRV parametrai, kurie geriausiai išskyrė skirtumus tarp grupių taip pat atspindi SKA buvimą fiziologiniuose signaluose, tai tik patvirtina šių metodų potencialą KAN diagnostikai.  $SKA_{P-B}$  metode taikomi 30 s trukmės segmentų įverčiai jis labiau tinkamas vertinti 5 minučių signalo intervale.

Šiame tyrime sveikų asmenų grupė naudota ne analizuoti pokyčius atsirandančius testo metu, o kaip atraminė grupė rezultatams interpretuoti. Kadangi didelė dalis 1 ir 3 grupės ŠRV ir SKA parametų pasiskirstę panašiuose intervaluose galima daryti prielaidą, kad tirtiems CD pacientams yra vykdoma gera glikemijos kontrolė, liga yra valdoma, neprogresuoja ir CD nėra stipriai pažeidęs ANS. Šiems CD pacientams kaip ir sveikiems asmenims ANS stimuliacijos testai sukelia pokyčius vertinamų parametų rezultatuose.

Dalis nagrinėtų parametų gali būti atmesti kaip netinkami KAN diagnostikai, nes skirtumų tarp 1 ir 2 grupės neparodė. Tokie parametrai yra  $pSKA$  ir  $+pSKA$ , jie tinka tik identifikuoti ar fiziologiniuose signaluose pasireiškia kvėpavimo aritmija. ŠRV LF/HF santykio parametras taip pat neteikia reikšmingos informacijos apie pokyčius grupėse,  $p$  vertės tarp grupių po testo artimos vienetai, o efekto dydis mažas. KAN vertinimui netinka  $\Delta SKA$  parametras, kai jis vertinamas

ilgesniame nei minutės intervale. Kad parametrai būtų tinkami KAN vertinimui  $p$  vertės turėtų būti bent jau nedidesnės nei  $p < 0,05$  ir efekto dydis didelis arba labai didelis (mažiausiai 0,8).

Taip pat pastebėta, kad ne visi ANS stimuliacijos testai iššaukia pokyčius fiziologiniuose tiriamųjų signaluose po testo, net sveikiems tiriamiesiems. Dauguma atvejų didžiausius pokyčius išprovokuoja E1 ir E4 testai. Juos būtų galima naudoti pirminiam KAN vertinimui atlikti, jei norima atsisakyti reguliariai taikyti viso CART testų atlikimo protokolo, E1 testas skirtas PNS stimuliavimui, o E4 SNS, taip atliekamas visos ANS testavimas. Jei po testų neiššaukiami pokyčiai tiriamųjų parametruose rekomenduojama atlikti pilną standartinių CART testų ištyrimą.

$\Delta SKA$ ,  $|\Delta SKA|$ ,  $P2T$  parametrus vertinti netinka ilgi laiko intervalai, pokyčiai po testo pastebėti tik vertinant parametrus vienos minutės intervaluose. Būtent šie parametrai leidžia įvertinti ar testo metu ir po testo buvo išprovokuoti ANS pokyčiai. Naudojant tokį parametru kitimo stebėjimo būdą pastebėta, kad E1 testo metu iššaukiami dideli pokyčiai tarp 1 ir 2 grupių, kurie jau po minutės išnyksta. Taigi taikant šiuos SKA parametrus ir E1, E4 testus galima atlikti pirminę KAN diagnostiką.

## Išvados

1. KAN diagnostikoje CART testai laikomi auksiniu standartu, tačiau reikalauja daug laiko sąnaudų, medikų skirtingai interpretuojami, dažnai taikomi ne pagal protokolą, atsisakant standartinių testų ar juos pakeičiant analogiškais, kurie provokuoja atitinkamai tos pačios ANS atšakos dominavimą. Standartinės metodikos taikymo atsisakymas gali vesti prie klaidingų rezultatų. KAN patologijos vertinimas CD pacientams atliekamas per retai, dėl to jie kenčia nuo ANS pažaidos, kuri veda prie širdies ir kraujagyslių sistemos pažeidimų, sukeliančių gretutines ligas, vedančias link ankstyvos mirties.
2. SKA pateikiama kaip viena iš KAN vertinimo metodikų, tačiau praktikoje plačiau naudojama tik mokslinių tyrimų tikslais. Kvėpavimo aritmija gali būti skirtingai taikoma ir teikti informaciją apie nervo klajoklio sukeltą poveikį širdžiai arba šios NS atšakos denervaciją. Baigiamajame darbe pritaikyti aštuoni ŠRV parametrai, septyni iš jų pademonstravo tokią pačią skirtumą tarp CD pacientų be KAN ir pacientų su KAN grupių tendenciją visų eksperimentų rezultatuose – KAN sergančių parametrai mažesni ir pasiskirstę siauresniame intervale nei tiriamųjų be KAN. Didžiausi skirtumai tarp grupių gauti ŠRV parametruose, kurie skirti SKA vertinimui: pNN50, HF, RMSSD. Taip pat apskaičiuoti šeši SKA parametrai, kurie R–R intervaluose ir kvėpavimo signale, identifikuoja SKA buvimą, tačiau ne visi parametrai rodo skirtumus tarp grupių. Geriausiai, skaičiuojant vienos minutės trukmės signalų parametrus, skirtumus tarp grupių parodė  $\Delta SKA$ ,  $|\Delta SKA|$ ,  $P2T$  parametrai, o penkių minučių trukmės signaluose –  $SKA_{P-B}$ .
3. SKA vertinimo metodus galima taikyti KAN diagnostikai, tačiau tinka ne visi taikytų metodų parametrai. Pagal gautus rezultatus daroma prielaida, kad KAN diagnostikai geriausiai tinka penkių minučių trukmės signalų pNN50, RMSSD, HF ir  $SKA_{P-B}$  parametrai ir minutės trukmės signalų  $\Delta SKA$ ,  $|\Delta SKA|$ ,  $P2T$  parametrai. KAN pirmiausia pažeidžia nervą klajoklį, o gilaus kvėpavimo testas leidžia įvertinti PNS sistemos atsaką į stimuliaciją, būtent šiuo testu gautos mažiausios  $p$  vertės ir didelis efekto dydis tarp CD su KAN ir CD su KAN, tai leidžia teigti, kad šis PNS stimuliacijos testą CD pacientų su KAN grupei neveikia. Minutės po testo intervale mažiausios  $p$  vertės gautos statinės jėgos testu. Šie du testai (gilus kvėpavimas ir statinė jėga) rekomenduojami norint atlikti pradinį tyrimą dėl galimo KAN buvimo.

## Literatūros sąrašas

- [1] H. Hauner, W. A. Scherbaum, *Diabetes mellitus Typ 2*, vol. 127, no. 19. StatPearls Publishing, 2002.
- [2] World Health Organization, “Diabetes.” Prieiga internete: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>. [Žiūrėta: 2019-06-21].
- [3] U. Alam, O. Asghar, S. Azmi, R. A. Malik, *General aspects of diabetes mellitus*, 1st ed., vol. 126. Elsevier B.V., 2014.
- [4] N. Mccarty, B. Silverman, “Cardiovascular Autonomic Neuropathy,” *Baylor Univ. Med. Cent. Proc.*, vol. 29, no. 2, pp. 157–159, 2016.
- [5] V. A. Serhiyenko, A. A. Serhiyenko, “Cardiac autonomic neuropathy: Risk factors, diagnosis and treatment,” *World J. Diabetes*, vol. 9, no. 1, pp. 1–24, 2018.
- [6] A. Ben-Tal, S. S. Shamailov, J. F. R. Paton, “Evaluating the physiological significance of respiratory sinus arrhythmia: Looking beyond ventilation-perfusion efficiency,” *J. Physiol.*, vol. 590, no. 8, pp. 1989–2008, 2012.
- [7] J. Forero, A. Esparza, and S. M. Botero, “Sixth in a Series on Diabetes and the Heart : the Cardiovascular Effects of Anti- Diabetes Drugs,” *Cardiol. Pract. J.*, vol. 14, no. July, pp. 1–20, 2016.
- [8] R. Pop-Busui, “What do we know and we do not know about cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes,” *J. Cardiovasc. Transl. Res.*, vol. 5, no. 4, pp. 463–478, 2012.
- [9] A. Bissinger, “Cardiac Autonomic Neuropathy: Why Should Cardiologists Care about That?,” *J. Diabetes Res.*, vol. 2017, 2017.
- [10] A. I. Vinik and D. Ziegler, “Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy,” *Circulation*, vol. 115, no. 3, pp. 387–397, 2007.
- [11] A. Mansour, A. Odea, “Predictors of Cardiovascular Autonomic Neuropathy in Diabetic Patients: A Cross-Sectional Study from Basrah,” *Res. Endocrinol.*, vol. 2013, pp. 1–8, 2013.
- [12] V. Spallone, D. Ziegler, R. Freeman, L. Bernardi, “Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management,” *Diabetes. Metab. Res. Rev.*, vol. 27, pp. 639–653, 2011.
- [13] S. Agashe, S. Petak, “Cardiac Autonomic Neuropathy in Diabetes Mellitus.,” *Methodist Debaquey Cardiovasc. J.*, vol. 14, no. 4, pp. 251–256, 2018.
- [14] L. C. Rolim, J. S. T. de Souza, S. A. Dib, “Tests for early diagnosis of cardiovascular autonomic neuropathy: Critical analysis and relevance,” *Front. Endocrinol. (Lausanne)*, vol. 4, no. NOV, 2013.
- [15] L. H. Canani, “Cardiovascular autonomic neuropathy in type 2 diabetes mellitus patients with peripheral artery disease,” *Diabetol. Metab. Syndr.*, vol. 5, no. 1, 2013.
- [16] Ç. Topçu, M. Frühwirth, M. Moser, M. Rosenblum, A. Pikovsky, “Disentangling respiratory sinus arrhythmia in heart rate variability records,” *Physiol. Meas.*, vol. 39, no. 5, 2018.
- [17] G. E. Billman, “Heart rate variability - A historical perspective,” *Front. Physiol.*, vol. 2 NOV, no. November, pp. 1–13, 2011.
- [18] M. Orini, “Time-Frequency Analysis for the Dynamic Quantification of the Interactions Between Signals Related To the Cardiovascular System,” 2012.
- [19] I. Nederend, M. Jongbloed, E. de Geus, N. Blom, and A. ten Harkel, “Postnatal Cardiac Autonomic Nervous Control in Pediatric Congenital Heart Disease,” *J. Cardiovasc. Dev. Dis.*, vol. 3, no. 2, p. 16, 2016.
- [20] M. Mestanik, “Respiratory sinus arrhythmia – testing the method of choice for evaluation of

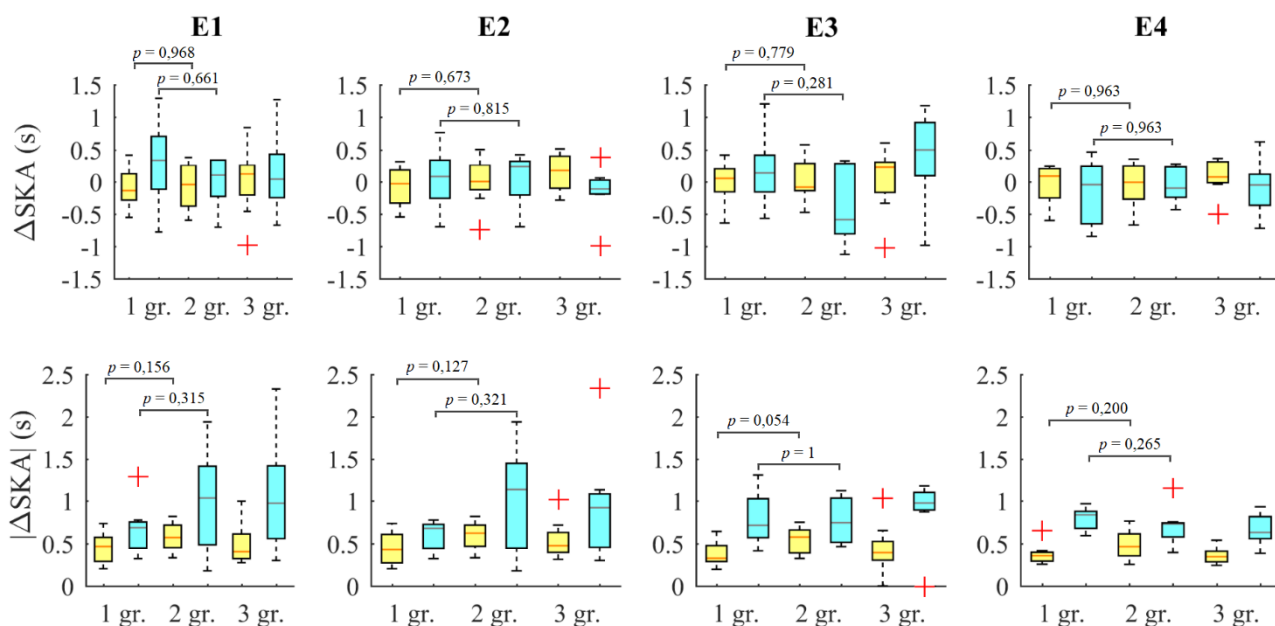


- cardiovagal regulation,” *Respir. Physiol. Neurobiol.*, vol. 259, no. February 2018, pp. 86–92, 2019.
- [21] B. Furst, “Heartbeat, Respiration: Toward a Functional Chronobiology,” in *The Heart and Circulation*, Springer International Publishing, 2019, pp. 287–317.
- [22] D. G. S. Farmer, M. Dutschmann, J. F. R. Paton, A. E. Pickering, R. M. McAllen, “Brainstem sources of cardiac vagal tone and respiratory sinus arrhythmia,” *J. Physiol.*, vol. 24, no. 5, pp. 1–13, Oct. 2018.
- [23] P. Grossman, E. W. Taylor, “Toward understanding respiratory sinus arrhythmia: Relations to cardiac vagal tone, evolution and biobehavioral functions,” *Biol. Psychol.*, vol. 74, no. 2, pp. 263–285, 2007.
- [24] D. Sinnecker, “Expiration-Triggered Sinus Arrhythmia Predicts Outcome in Survivors of Acute Myocardial Infarction,” *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 67, no. 19, pp. 2213–2220, 2016.
- [25] J. Hayano, F. Yasuma, A. Okada, S. Mukai, T. Fujinami, “Respiratory Sinus Arrhythmia,” *Circulation*, vol. 94, no. 4, pp. 842–847, Aug. 1996.
- [26] N. Wagner, R. Mills-Koonce, M. Willoughby, C. Propper, P. Rehder, N. Gueron-Sela, “Respiratory sinus arrhythmia and heart period in infancy as correlates of later oppositional defiant and callous-unemotional behaviors,” *Int. J. Behav. Dev.*, vol. 41, no. 1, pp. 127–135, 2017.
- [27] I. Tonhajzerova, “Respiratory sinus arrhythmia during sleep in children with upper airway obstruction,” *J. Sleep Res.*, vol. 22, no. 4, pp. 463–470, 2013.
- [28] A. Zygmunt and J. Stanczyk, “Methods of evaluation of autonomic nervous system function,” *Arch. Med. Sci.*, vol. 6, no. 1, pp. 11–18, 2010.
- [29] J. P. Mortola, D. Marghescu, R. Siegrist-Johnstone, E. Matthes, “Respiratory sinus arrhythmia during a mental attention task: the role of breathing-specific heart rate,” *Respir. Physiol. Neurobiol.*, vol. 272, 2020.
- [30] J. W. Denver, S. F. Reed, S. W. Porges, “Methodological issues in the quantification of respiratory sinus arrhythmia,” *Biol. Psychol.*, vol. 74, no. 2, pp. 286–294, 2006.
- [31] T. M. Shader, “Quantifying respiratory sinus arrhythmia: Effects of misspecifying breathing frequencies across development,” *Dev. Psychopathol.*, vol. 30, no. 1, pp. 351–366, 2018.
- [32] T. P. Beauchaine, S. E. Crowell, *The Oxford handbook of emotion dysregulation*. Oxford University Press, 2018.
- [33] Ç. Topçu, M. Frühwirth, M. Moser, M. Rosenblum, A. Pikovsky, “Disentangling respiratory sinus arrhythmia in heart rate variability records,” *Physiol. Meas.*, vol. 39, no. 5, pp. 1–12, 2018.
- [34] M. Malik, “Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use,” *Eur. Heart J.*, vol. 17, no. 3, pp. 354–381, 1996.
- [35] F. Shaffer, J. P. Ginsberg, “An Overview of Heart Rate Variability Metrics and Norms,” *Front. Public Heal.*, vol. 5, 2017.
- [36] M. Nardelli, “Cardiovascular assessment of supportive doctor-patient communication using multi-scale and multi-lag analysis of heartbeat dynamics,” *Med. Biol. Eng. Comput.*, vol. 57, no. 1, pp. 123–134, 2019.
- [37] G. F. Lewis, S. A. Furman, M. F. McCool, S. W. Porges, “Statistical strategies to quantify respiratory sinus arrhythmia: Are commonly used metrics equivalent?,” *Biol. Psychol.*, vol. 89, no. 2, pp. 349–364, 2012.
- [38] P. Grossman, M. Kollai, “Respiratory sinus arrhythmia, cardiac vagal tone, and respiration: Within- and between-individual relations,” *Psychophysiology*, vol. 30, no. 5, pp. 486–495,

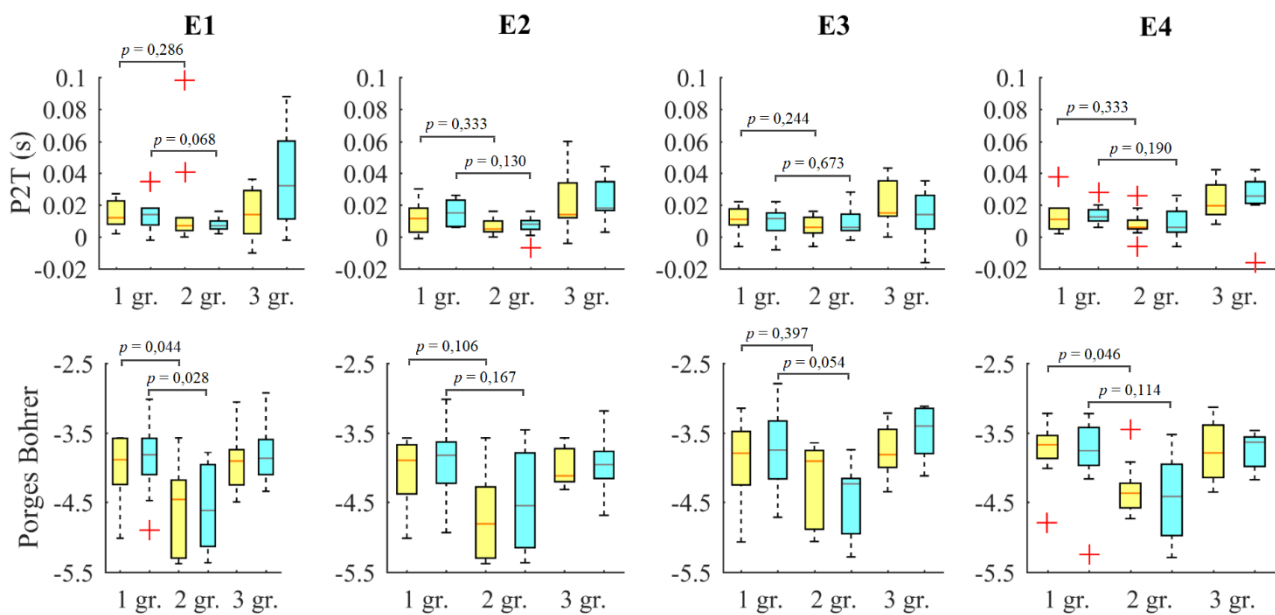
- 1993.
- [39] P. Grossman, J. J. Van Beek, C. Wientjes, “A Comparison of Three Quantification Methods for Estimation of Respiratory Sinus Arrhythmia,” *Psychophysiology*, vol. 27, no. 6, pp. 702–714, 1990.
- [40] M. I. Davila, G. F. Lewis, S. W. Porges, “The PhysioCam: A Novel Non-Contact Sensor to Measure Heart Rate Variability in Clinical and Field Applications,” *Front. Public Heal.*, vol. 5, no. November, pp. 1–14, 2017.
- [41] D. Ražanskaitė-Virbickienė, A. Rapalis, D. Šimonienė, S. Sosunkevič, “Autonominės nervų sistemos pažaidos sergant 1 tipo cukrinio diabetu diagnostikos galimybės analizuojant multimodalinius fiziologinius signalus: pilotinis atvejo - kontrolės tyrimas,” *Lietuvos endokrinologija*, pp. 52–58, 2018.
- [42] B. F. Giraldo, M. F. Pericas, R. Schroeder, and A. Voss, “Respiratory Sinus Arrhythmia Quantified with Linear and Non-Linear Techniques to Classify Dilated and Ischemic Cardiomyopathy,” *Proc. Annu. Int. Conf. IEEE Eng. Med. Biol. Soc. EMBS*, vol. 2018-July, pp. 4860–4863, 2018.
- [43] D. S. Quintana *et al.*, “Resting-state high-frequency heart rate variability is related to respiratory frequency in individuals with severe mental illness but not healthy controls,” *Sci. Rep.*, vol. 6, no. November, pp. 1–8, 2016.

## Priedai

### 1 priedas. Sinusinės kvėpavimo aritmijos vidurkio parametrų rezultatai



17 pav. SKA parametrų  $\Delta SKA$  ir  $|\Delta SKA|$  rezultatai (mediana)



18 pav. SKA parametrų P2T ir  $SKA_{P-B}$  rezultatai (mediana)

## 2 priedas. Efekto dydžio vertės

**5 lentelė.** *Cohen d* efekto dydžio vertės tarp CD pacientų be KAN ir CD pacientų su KAN 5 minutės prieš testą ir 5 minutės po testo

	<i>E1</i>		<i>E2</i>		<i>E3</i>		<i>E4</i>	
	<i>prieš</i>	<i>po</i>	<i>prieš</i>	<i>po</i>	<i>prieš</i>	<i>po</i>	<i>prieš</i>	<i>po</i>
<i>SDNN</i>	1,071	1,374	1,187	1,477	0,882	1,262	1,740	1,013
<i>RMSSD</i>	0,874	1,053	1,133	1,099	1,034	0,91	1,057	0,715
<i>pNN50</i>	1,080	0,613	0,677	0,637	0,839	0,956	0,806	0,839
<i>Entropija</i>	0,904	1,032	0,954	0,810	0,112	1,225	1,132	0,958
<i>VLF</i>	1,050	1,252	1,250	1,175	0,172	1,448	1,164	1,564
<i>LF</i>	0,437	0,706	0,598	1,175	0,709	0,688	0,962	1,113
<i>HF</i>	0,739	0,619	0,904	0,691	0,886	0,639	0,826	0,892
<i>LF/HF</i>	0,600	0,142	0,400	0,274	0,196	0,323	0,301	0,368
<i>pSKA</i>	0,489	0,022	0,235	0,313	0,407	0,401	0,159	0,424
<i>+pSKA</i>	0,024	0,309	0,229	0,301	0,310	0,054	0,033	0,256
<i>ΔSKA</i>	0,087	0,528	0,276	0,004	0,468	0,322	0,087	0,195
<i> ΔSKA </i>	0,697	0,536	0,868	1,242	0,629	0,419	0,778	1,181
<i>P2T</i>	0,125	0,833	0,686	1,129	0,846	0,540	0,551	0,387
<i>SKA<sub>P-B</sub></i>	0,952	0,028	0,518	0,055	0,777	0,076	1,183	0,147

**6 lentelė.** *Cohen d* efekto dydžio vertės keturiuose 1 minutės trukmės intervaluose tarp CD pacientų be KAN ir CD pacientų su KAN

	<i>E1</i>				<i>E2</i>			
	<i>I</i>	<i>II</i>	<i>III</i>	<i>IV</i>	<i>I</i>	<i>II</i>	<i>III</i>	<i>IV</i>
<i>ΔSKA</i>	0,353	0,761	0,093	0,361	0,028	0,004	0,557	0,004
<i> ΔSKA </i>	0,674	0,967	0,111	0,790	0,107	0,848	0,825	0,874
<i>P2T</i>	0,001	1,754	0,550	0,891	0,842	1,063	0,829	0,332
	<i>E3</i>				<i>E4</i>			
	<i>I</i>	<i>II</i>	<i>III</i>	<i>IV</i>	<i>I</i>	<i>II</i>	<i>III</i>	<i>IV</i>
<i>ΔSKA</i>	0,828	0,405	0,120	0,456	0,139	0,605	0,082	0,357
<i> ΔSKA </i>	1,225	0,251	0,297	0,300	0,658	0,021	1,849	0,539
<i>P2T</i>	0,553	0,403	0,632	0,070	0,417	0,937	0,007	0,569