

Sekvence i antisekvence kod hipertenzivnih pacijenata pod terapijom

Nikolina Tomić, Gorana Marković, Tamara Škorić
Katedra za telekomunikacije i obradu signala
Univerzitet u Novom Sadu, Fakultet tehničkih nauka,
Novi Sad, Srbija
nikolina.tomic359@gmail.com,
gorana96.markovic@gmail.com,
tamara.ceranic@gmail.com

Branislav Milovanović,
Bežanijska kosa, Odjeljenje za neurokardiologiju
Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet,
Beograd, Srbija
branislav_milovanovic@vektor.net

Sažetak— Baroreceptorski refleks (barorefleks) se smatra dominantnim fiziološkim mehanizmom između sistolnog krvnog pritiska (SBP) i srčanog ritma (HR). Ovaj mehanizam održava ravnotežu na principu negativne povratne sprege: ako se pritisak povećava, smanjuje se srčani ritam i obrnuto. Cilj rada je bio poređenje vrijednosti RR intervala i SBP prije i nakon uzimanja lijeka verapamil, poređenje broja sekvenci i antisekvenci različitog tipa prije i nakon uzimanja lijeka kao i ispitivanje pretpostavke o fiziološkoj, a ne slučajnoj pozadini pojave rampe u RR signalu nakon rampe u SBP signalu. Metoda korišćena za procjenu spontane barorefleksne aktivnosti je metoda sekvenci. Njeni osnovni principi se baziraju na interakciji između SBP i RR signala, odnosno između rampi različitog tipa u ovim signalima.

Ključne riječi—barorefleks; hipertenzija; srčani ritam; srčani pritisak; SBP; RR; metoda sekvenci

I. UVOD

Barorefleks ili baroreceptorski refleks (eng. baroreflex) je jedan od najbitnijih mehanizama u organizmu koji obezbjeđuje stabilan krvni pritisak i homeostazu organizma. Baroreceptori su početni dio barorefleksnog mehanizma sa negativnom povratnom spregom. To su specijalizovani mehanoreceptori, smješteni u zidu aortnog luka i karotidnih arterija, koji reaguju na rastezanje i skupljanje krvnih sudova te na taj način detektuju promjenu krvnog pritiska. Informaciju o promjeni šalju putem aferentnog nerva ka centralnom nervnom sistemu (CNS), a CNS potom daje komandu za povećanje aktivnosti parasimpatikusa i smanjenje aktivnosti simpatikusa. Na ovaj način dolazi do usporavanja disanja (bradikardija) i širenja perifernih krvnih sudova (vazodilatacija), a samim tim i smanjenja pritiska.[1]. Neregularan rad mehanizma može biti indikacija mnogih poremećaja kao što su kognitivna srčana insuficijencija, rizik od srčanog udara, razni stepeni dijabetesa i pojava hipertenzije [2].

II. METODE

A. Signali

U istraživanju je učestvovalo 11 hipertenzivnih pacijenata starosti $53,09 \pm 10,67$ godina. Snimanja su vršena TaskForce Monitor® uređajem prije (faza mirovanja) i nakon upotrebe

lijeka verapamil. Za analizu barorefleksa korišćen je RR signal – rastojanje između dva uzastopna R vrha EKG signala, i sistolni krvni pritisak (SBP) – lokalni maksimum signala krvnog pritiska. I EKG signal i signal pritiska digitalizovani su sa periodom odmeravanja od 1 ms. Nakon predobrade (postupka opisanog u dijelu Predobrada), od ukupno 22 signala, zadržano je njih 18 za dalju analizu. Dakle, analiza je vršena na 18 signala, od kojih se 9 odnosi na fazu mirovanja, a 9 na fazu nakon primjene lijeka verapamil. Prosječno trajanje signala je oko 18 minuta. Eksperiment ispunjava etičke standarde propisane od strane Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu i obezbjeđene su dozvole svih pacijenata - volontera.

B. Task Force Monitor® uređaj

Task Force Monitor® uređaj vrši neinvazivno kontinualno mjerenje kardioloških parametara. Pored toga mjeri sistolni, dijastolni i srednji krvni pritisak pomoću finapres tehnike [3] i ima mogućnost da procjeni barorefleksnu senzitivnost kao i da primjeni spektralnu analizu nad signalima srčanog ritma i SBP signalima.[4]

C. Lijek verapamil

Verapamil se široko primjenjuje u tretmanu raznih vrsta aritmija, angine pectoris (bol u grudima usljed neregularnog rada srca) i hipertenzije. Verapamil je voltažno zavisni inhibitor kalcijumskih kanala na ćelijskoj membrani i aktivnost pokazuje kroz usporavanje srčanih impulsa u AV i SA čvoru (produženje RR intervala) i dilataciju krvnih sudova (smanjenje krvnog pritiska)[5].

D. Kontrolni signali

Signali korišćeni za testiranje spontane barorefleksne aktivnosti kao posljedice fizioloških procesa su izodistribicioni (ID) surogat podaci. Surogat podaci se koriste kako bi se ispitala pretpostavka o pojavi promjene RR intervala kao fiziološke posljedice promjene SBP signala, a ne slučajnog procesa poravnanja rampi SBP signala i RR intervala [6]. ID surogati su generisani permutacijom u vremenu originalnih signala snimljenih prije primjene lijeka, kako bi njihova vremenska i međusobna zavisnost bila zanemarljiva. Uzorci primjenjenog stohastičkog procesa su

nezavisni sa istom srednjom vrijednošću, varijansom i raspodjelom kao i originalni podaci [7].

E. Metoda sekvenci

Primjena računarske analize podataka za procjenu barorefleksa je omogućila neinvazivno određivanje barorefleksa, za razliku od inicijalnih metoda koje su podrazmijevale upotrebu lijekova, nisu uvijek bile primjenjive [8] i nisu obezbjeđivale uvid u spontanu barorefleksnu aktivnost. Pored toga što ispitaniku ne izazivaju neprijatnosti koje mogu da se pojave korištenjem konvencionalnih metoda mjerenja barorefleksa, pomenute metode omogućuju mjerenje barorefleksa tokom dužeg vremenskog perioda [9]. Metoda sekvenci je jedna od osnovnih neinvazivnih metoda procjene barorefleksa [8] i u ovom slučaju je korišćena metoda bazirana na interakciji sistolnog krvnog pritiska (SBP) i RR intervala (RRI). Postupak podrazumijeva određivanje rampi u SBP signalu koje su praćene rampama RR intervala. Rame podrazumijevaju nizove susjednih rastućih (ili opadajućih) SBP (ili RRI) odbiraka. Kako kratke sekvence mogu biti izazvane nekim slučajnim fiziološkim procesima, sekvencama se obično smatraju nizovi duži od nekog predefinisano praga [10]. U ovom slučaju, određivane su sekvence (obje rampe rastu ++ ili obje opadaju --) i antisekvence (SBP rampa raste a RR rampa opada +- ili SBP rampa opada a RR rampa raste -+), [6]. Za sekvence su određivani sBRR koeficijenti: nagib prave koja se dobije kada se na ordinatu nanese SBP vrijednost sekvence, a na apscisu njoj odgovarajuća RRI amplituda.

III. PREDOBRADA

Prije početka određivanja statističkih parametara vršeno je filtriranje signala, odnosno adaptivna izmjena nekih odbiraka kako bi se uklonili artefakti i RR intervali i SBP signali prilagodili daljoj obradi. RR intervali su filtrirani adaptivnim filtrom koji se bazira na računanju tzv. binomskog filtriranog niza, a zatim adaptivne srednje vrijednosti, adaptivne standardne devijacije i adaptivnog drugog momenta [11]. Vrijednost kontrolnog koeficijenta c iznosila je 0,05 za dati slučaj. Na osnovu pomenutih parametara detektuju se RR intervali koji znatno odstupaju od svoje okoline i koeficijenti filtra se u tom trenutku mijenjaju u cilju izmjene vrijednosti datog RR intervala. Kako se opisani adaptivni filter nije pokazao kao relevantan pri filtriranju SBP signala, ovi signali isfiltrirani su ručno. Ručno filtriranje podrazumijevalo je subjektivnu procjenu dijelova signala koji predstavljaju artefakt, a to su bili oni intervali koji sadrže pikove čije vrijednosti očigledno odstupaju od amplituda ostatka signala. Filtriranje je podrazumijevalo postavljanje praga i promjenu amplituda odbiraka koje su veće (ili manje) od praga. Izmjena i-tog odbirka čija je vrijednost veća (manja) od praga se vrši po sljedećoj formuli

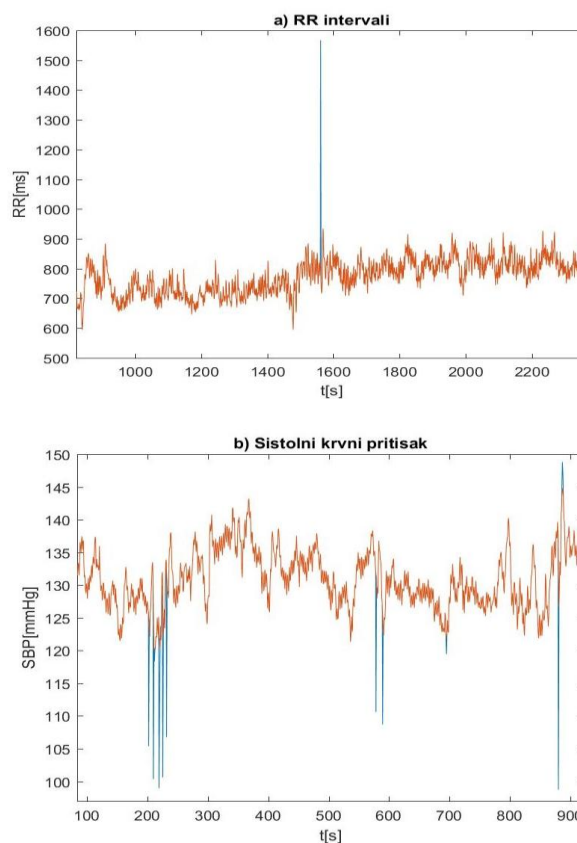
$$s(i) = \frac{s(i-1) + s(i+1)}{2} \quad (1)$$

Četiri signala (dva iz faze mirovanje i dva snimljena nakon uzimanja lijeka) kod kojih je uočeno dosta artefakata nisu

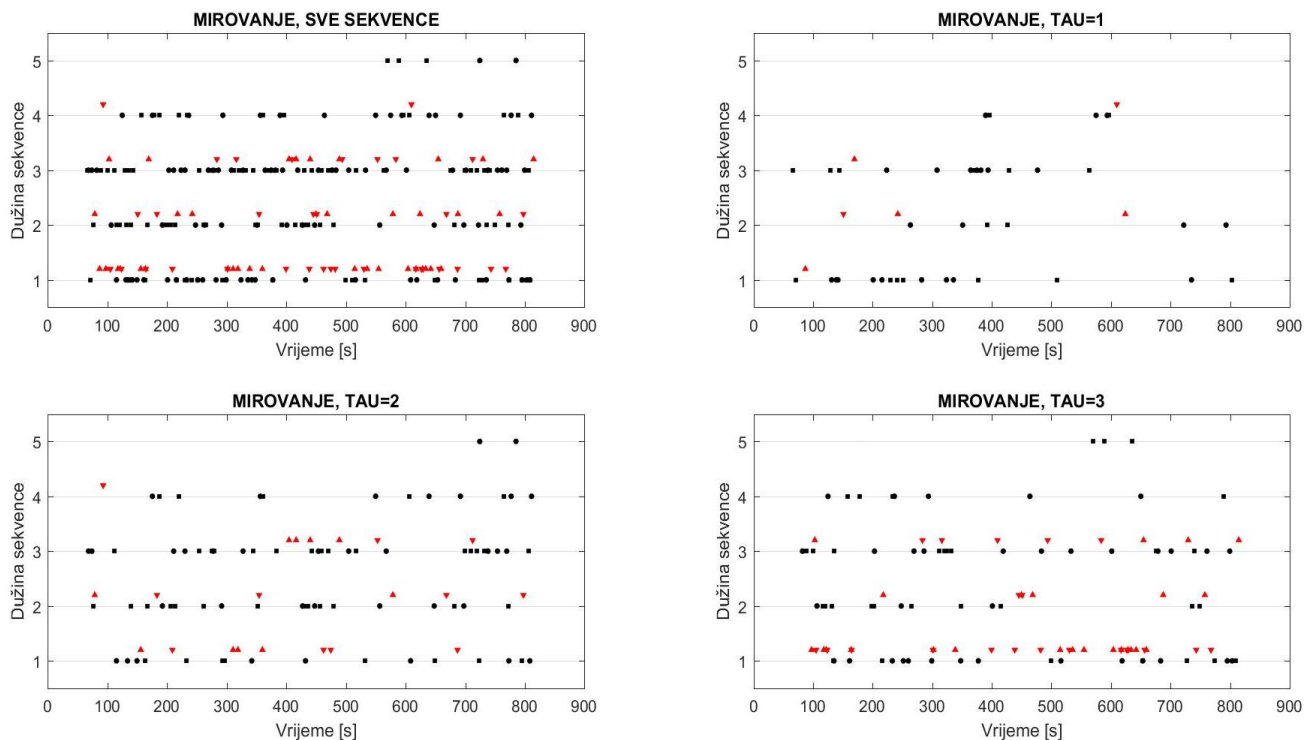
razmatrani, jer bi mogli da naruše rezultate dalje statistike. Rezultati filtriranja je prikazan na slici Sl. 1.

IV. STATISTIČKA ANALIZA

Na osnovu RR intervala, signala vremena i SBP signala određeni su prvi statistički parametri neophodni za dalju analizu. Određene su razlike uzastopnih SBP odmjeraka i znak te razlike, a na osnovu njih SBP rampe, trenutak njihovog pojavljivanja i dužina. Isti parametri određeni su i za RR intervale, kako bi se došlo do barorefleksnih sekvenci i antisekvenci, tj. njihove dužine, trenutka kad su se desile, kašnjenja RR rampe u odnosu na SBP rampu (τ) i vrste sekvenci i antisekvenci. Razmatrane su sekvence i antisekvence dužine veće od 2 podijeljene u 12 grupa koje su ilustrovane na Sl. 2. Za svaku od prikazanih grupa su određeni broj sekvenci (antisekvenci), njihova srednja dužina, standardna devijacija dužine i maksimalna dužina sekvence (antisekvence). Zatim su vrijednosti usrednjene po svim pacijentima, a broj sekvenci je prethodno podijeljen dužinom signala, kako bi se neutralisao uticaj dužine signala na ovaj parameter. Za svaku sekvencu su određeni sBRR koeficijenti, njihov broj, srednja vrijednost, standardna devijacija i medijana. Zatim je isti postupak ponovljen za surogat signale. Kako bi se ispitala razlika izmedju signala koji su snimljeni prije i nakon primjene lijeka, određene su srednje vrijednosti SBP i RR signala i usrednjene po pacijentima.



Slika 1. a) Plavom bojom je prikazan RRI prije, a crvenom nakon filtriranja, b) plavom bojom je prikazan SBP prije, a crvenom nakon filtriranja



Slika 2. Sekvence i antisekvence koje su analizirane, parametar τ predstavlja kašnjenje RR intervala u odnosu na SBP signal, a znakovi: ■ – SBP raste i RR raste (++) , ● – SBP opada i RR opada (--), ▲ – SBP raste, a RR opada (+-), ▼ – SBP opada, a RR raste (-+)

V. REZULTATI

Rezultati analize daju odgovore na pitanja: koliko lijek verapamil utiče na SBP i RR intervale, koliko utiče na broj sekvenci i antisekvenci različitog tipa i kašnjenja, i da li su sekvence zaista posljedica interakcija ili su slučajne.

U Tabeli I. prikazane su vrijednosti SBP i RR usrednjene po pacijentima, posebno u mirovanju i nakon primanja lijeka.

TABELA I. Promjena srednje vrijednosti RR intervala i SBP kod pacijenata u fazi mirovanja i nakon uzimanja lijeka

| | RR (ms) | SBP (mmHg) |
|-----------|------------------|------------------|
| Mirovanje | 822.8659±98.5341 | 132.8149±15.6241 |
| Verapamil | 810.1403±88.5998 | 135.8801±19.1885 |

U Tabeli II. je prikazan prosječan broj sekvenci i antisekvenci po odbirku signala, skaliran sa 100 radi jednostavnije interpretacije rezultata za sve tri grupe signala. Tabela III. prikazuje maksimalan broj sekvenci i antisekvenci koje su detektovane, a u Tabeli IV. su prikazane srednje vrijednosti i standardne devijacije dužina sekvenci i antisekvenci za signale u pomenutim grupama. Histogram sBRR koeficijenta prikazan je na Sl. 3.

TABELA II. Prosječan broj sekvenci i antisekvenci po odbirku signala, skaliran sa 100

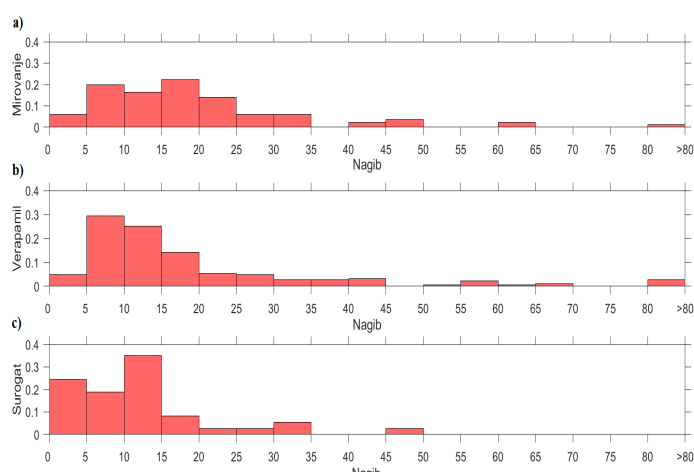
| | Mirovanje | | | Verapamil | | | Surogat | | |
|---|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| | $\tau = 0$ | $\tau = 1$ | $\tau = 2$ | $\tau = 0$ | $\tau = 1$ | $\tau = 2$ | $\tau = 0$ | $\tau = 1$ | $\tau = 2$ |
| + | 2.07 | 2.09 | 1.11 | 1.85 | 1.75 | 1.03 | 0.34 | 0.88 | 1.59 |
| - | 1.46 | 2.53 | 1.66 | 1.30 | 2.58 | 1.56 | 0.41 | 0.91 | 1.54 |
| + | 0.43 | 1.81 | 3.11 | 0.51 | 1.18 | 1.95 | 0.35 | 0.90 | 1.28 |
| - | 0.57 | 1.24 | 3.54 | 0.60 | 1.09 | 2.65 | 0.46 | 0.81 | 1.45 |

TABELA III. Maksimalan broj dužina sekvenci i antisekvenci

| | Mirovanje | | | Verapamil | | | Surogat | | |
|----|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| | $\tau = 0$ | $\tau = 1$ | $\tau = 2$ | $\tau = 0$ | $\tau = 1$ | $\tau = 2$ | $\tau = 0$ | $\tau = 1$ | $\tau = 2$ |
| ++ | 11.3 | 11.7 | 5.3 | 17.4 | 17.9 | 10.9 | 2.4 | 7.7 | 13.8 |
| -- | 7.8 | 15.2 | 8.4 | 12.4 | 28.6 | 15.9 | 2.6 | 7.6 | 12.7 |
| +- | 1.8 | 12.2 | 23.2 | 4.1 | 14 | 24.4 | 2.2 | 7 | 10.4 |
| -+ | 2.4 | 7.8 | 28.4 | 4.7 | 12.9 | 36.1 | 2.8 | 6 | 12 |

TABELA IV. Srednje vrijednosti i standardne devijacije dužina sekvenci i antisekvenci

| | Mirovanje | | | Verapamil | | | Surogat | | |
|---|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| | $\tau = 0$ | $\tau = 1$ | $\tau = 2$ | $\tau = 0$ | $\tau = 1$ | $\tau = 2$ | $\tau = 0$ | $\tau = 1$ | $\tau = 2$ |
| + | 6.6 | 6.6 | 3.1 | 10.5 | 8.9 | 4.8 | 1.8 | 5.1 | 7.5 |
| ± | ± | ± | ± | ± | ± | ± | ± | ± | ± |
| + | 5.1 | 4.7 | 1.9 | 6.1 | 8.1 | 4.8 | 0.9 | 3.6 | 8.9 |
| - | 4.2 | 6.7 | 4.3 | 5.6 | 10.6 | 6.1 | 1.8 | 4.4 | 7 |
| ± | ± | ± | ± | ± | ± | ± | ± | ± | ± |
| - | 3.4 | 6.7 | 3.6 | 5.4 | 12.8 | 6.6 | 1.1 | 4.4 | 7.4 |
| + | 1.1 | 5.2 | 8.7 | 2.1 | 4.9 | 8 | 1.6 | 4.2 | 5.83 |
| ± | ± | ± | ± | ± | ± | ± | ± | ± | ± |
| - | 0.5 | 5.9 | 11.1 | 1.4 | 6.1 | 11 | 0.9 | 3.5 | 6 |
| + | 1.4 | 3.6 | 14.9 | 2.4 | 4.2 | 10.4 | 1.9 | 3.4 | 6.3 |
| ± | ± | ± | ± | ± | ± | ± | ± | ± | ± |
| - | 0.8 | 3.7 | 28.4 | 1.7 | 5.5 | 16.5 | 1.2 | 3.1 | 7.3 |



Slika 3. Histogrami nagiba a) signala snimljenih u mirovanju, b) signala snimljenih nakon uzimanja lijeka, c) surogat signala

VI. ZAKLJUČAK

Na osnovu Tabele I. se vidi da nema neposredne reakcije na lek ni u pogledu sistolnog pritiska, ni u pogledu RR intervala. Na osnovu drugih eksperimenata koji nisu ušli u ovaj rad uočeno je da se efekat leka očitava na SBP i RR tek nakon jednomjesečne terapije. U Tabeli II. se vidi da broj je barorefleksnih sekvenci u mirovanju i nakon uzimanja lijeka (++) za $\tau=0$ i $\tau=1$ značajno veći nego u surogat podacima, što znači da se na tim kašnjenjima očitava djelovanje barorefleksa. Za kašnjenje 2 nema statistički značajne razlike između broja sekvenci u surogatima i u izvornim podacima, tako da bi $\tau=2$ kod ove grupe pacijenata moglo da se eliminiše iz analize. To se potvrđuje i u Tabelama III. i IV. Na osnovu rezultata zaključeno je da se prosječna dužina sekvenci i maksimalna dužina sekvenci smanjuju za $\tau=2$. Nema statistički značajne razlike između broja sekvenci prije i poslije uzimanja lijeka, što znači da se efekat lijeka ne očitava odmah, nakon prve uzete doze. Što se tiče antisekvenci, njihov broj se značajno povećava (u odnosu na sekvence) za $\tau=2$. To povećanje je izraženo u mirovanju, ali

nije toliko izraženo nakon dobijanja lijeka, što otvara nove perspektive za istraživanje.

ZAHVALNICA

Prezentacija ovog rada je podržana od strane Ministarstva obrazovanja, nauke i tehnološkog razvoja, kroz projekat TR32040. Rad je pod pokroviteljstvom EU COST-Action CA15104 "Inclusive Radio Communication Networks for 5G and beyond"- SEWG-IoT: Internet-of-Things for Health.

LITERATURA

- [1] Victor RG. Carotid baroreflex activation therapy for resistant hypertension. *Nat Rev Cardiol* 2015; 12: 451–63.
- [2] Parati G, di Rienzo M, Mancia G: How to measure baroreflex sensitivity: from the cardiovascular laboratory to daily life. *J Hypertens* 2000; 18: 7–19.
- [3] Penaz J. Photoelectric Measurement of blood pressure, volume and flow in the finger. *Digest of the 10th international conference on medical and biological engineering – 1973 Dresden*
- [4] Kitzler TM, Sergejeva O, Morris A, Kotanko P, Levin N. Noninvasive measurement of cardiac output in hemodialysis patients by Task Force Monitor: a comparison with Transonic system. *ASAIO J.* 2007;53(5):561-565.
- [5] Kunte S, Tandale P. Fast dissolving strips: a novel approach for the delivery of verapamil. *J Pharm Bioallied Sci* 2010;2:325–8.
- [6] Tatjana Tasic, Sladjana Jovanovic, Omer Mohamoud, Tamara Skorica, Nina Japundzic-Zigon, Dragana Bajic, "Dependency structures in differentially coded cardiovascular time series", Hindawi Publishing Corporation, Computational and Mathematical Methods in Medicine, Volume 2017, Article ID 2082351.
- [7] L. Faes, G. D. Pinna, A. Porta, R. Maestri, and G. Nollo, "Surrogate data analysis for assessing the significance of the transfer function," *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 7, no. 1156, p. 1166, Jul. 2004.
- [8] Dominique Laude i ostali, "Comparison of various techniques used to estimate spontaneous baroreflex sensitivity", (the EuroBaVar study). *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 286, R226–R231. doi: 10.1152/ajpregu.00709.2002
- [9] A. P. Blaber, Y. Yamamoto, R. L. Hughson, "Methodology of spontaneous baroreflex assessed by surrogate data analysis"
- [10] Y. Jan Oosting, Harry A.J. Struijker-Boudier and Ben J.A. Janssen, "Validation of a continuous baroreceptor reflex sensitivity index calculated from spontaneous fluctuations of blood pressure and pulse interval in rats", *Journal of Hypertension* 1997, 15:391-399
- [11] N. Wessel, A. Voss, H. Malberg, C. Zehmann, H. U. Voss, A. Schirdewan, U. Mayerfeldt, J. Kurths, "Nonlinear analysis of complex phenomena in cardiological data", *Herzschr Elektrophys* 11:159–173 (2000) © Steinkopff Verlag 2000.

ABSTRACT

Baroreflex is considered to be the dominant physiologic parameter between systolic blood pressure (SBP) and heart rate. This mechanism maintains physiological equilibrium using negative feedback: if blood pressure tends to rise, heart rate lowers and opposite. The aim of this study was to compare RR intervals and SBP, parallel and antiparallel streams of the different type, before and after taking medicine named verapamil. A method used for estimation of spontaneous baroreflex sensitivity is sequence method. This method is based on the interaction between RR intervals and SBP signal and their ramps.

SEQUENCES AND ANTISEQUENCES IN HYPERTENSIVE PATIENTS AFTER DRUG ADMINISTRATION

Nikolina Tomić, Gorana Marković, Tamara Škorić, Branislav Milovanović