

Copula parametri u Poenkareovoj ravni pacijenata pod terapijom lekom CONCOR

Vesna Kokotović, Katarina Čočić, Nataša Korčok
Master studije
Univerzitet u Novom Sadu, Fakultet tehničkih nauka
Novi Sad, Srbija
vesnakokotovic95@gmail.com,
katarinacocic95@gmail.com,
natasakorck95@gmail.com

Branislav Milovanović, Dragana Bajić
Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet
Univerzitet u Novom Sadu, Fakultet tehničkih nauka
Beograd, Srbija
branislav_milovanovic@vektor.net,
draganab@uns.ac.rs

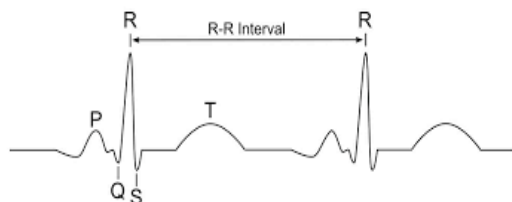
Sažetak—Kardiovaskularni signali se karakterišu spontanim fluktuacijama koje su opisane pre više od hiljadu godina. Njihovo fiziološko značenje je objašnjeno u velikoj meri i predstavlja jednu od najznačajnijih grupa signala koje se koriste za opisavanje stanja ljudskog organizma. U ovom radu su analizirani signali RR intervala i krvnog pritiska kod pacijenata za vreme terapije lekom. Za analizu su korišćene metode Poenkare plot i copula gustina. Uzimajući u obzir prirodu signala koja se karakteriše velikim brojem artefakata, najpre je urađena predobrada signala procedurom adaptivnog filtriranja.

Ključne riječi—*Copula parametri, Poenkare plot, CONCOR, pulsni interval, krvni pritisak*

I. UVOD

EKG signal je osnovni signal koji se koristi za analizu rada srca. Za opisivanje EKG signala se najčešće koristi rastojanje između R zubaca, jer se oni karakterišu najvećom amplitudom i daju najpouzdanije informacije. Ovo rastojanje se popularno naziva RR interval i grafički je prikazano na slici 1.

Opisivanje i proučavanje kardiovaskularnih signala ima veliku ulogu u predviđanju srčanog udara (infarkta), hroničnih bolesti srca i kardiomiopatije [1].



Slika 1. EKG zapis sa obeleženim RR intervalom

Osim RR intervala, u ovom radu je takođe proučavan sistolni krvni pritisak (SBP). Informacije o sistolnom kao i dijasolnom krvnom pritisku su podaci na osnovu kojih se mogu predvideti bolesti kompletnog kardiovaskularnog sistema [2].

S obzirom da pomenuti RR i SBP signali imaju mnogo artefakata, kako bi analiza ovih signala bila uspešna, potrebno je pripremiti signale, tj. odraditi postupak predobrade. U ovom radu je korišćena procedura adaptivnog filtriranja (ADA filter) koja je razvijena od strane nemačkih naučnika [1] i omogućava razlikovanje normalnih fluktuacija od kompleksnih aritmija.

II. BAZA PODATAKA

Podaci korišćeni za potrebe ovog rada su RR i SBP signali snimljeni kod 10 pacijenata koji su uzimali lek CONCOR 5 mg. Pri tome, od svakog pacijenta su signali snimani po tri puta - pre uzimanja leka, neposredno nakon uzimanja leka i nakon mesec dana primene terapije. Lek kao aktivnu supstancu koristi bisoprolol hemifumarat, koji pripada grupi lekova zvanih beta blokatori. Terapija ovim lekom dovodi do usporavanja srčanog pulsa, a primarno se koristi kod problema visokog krvnog pritiska i angine pectoris (srčani bol usled promene protoka krvi kroz koronarne sudove) [3].

Snimanje signala je vršeno korišćenjem uređaja TaskForce®, koji omogućava neinvazivno merenje beat-to-beat (RR) intervala u realnom vremenu. Osim toga, ovaj uređaj pruža mogućnost merenja krvnog pritiska (u ovom radu je od značaja i korišćen je samo sistolni krvni pritisak), kao i snimanja EKG zapisa pacijenta [7].

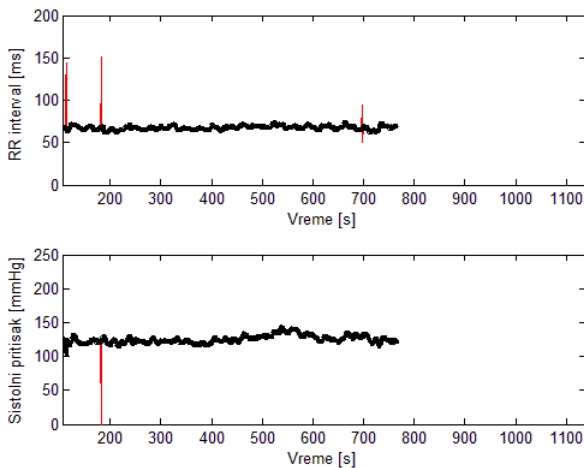
Trajanje analiziranih signala je 500 sekundi. Eksperiment (istraživanje) je urađen u skladu sa etičkim standardima Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, a svaki od pacijenata je dao saglasnost za korišćenje ličnih signala u svrhu istog.

III. PREDOBRAĐA SIGNALA

Procedura adaptivnog filtriranja kao ulaz prima RR signal, tj. vrednosti RR intervala. Glavna prednost ovog tipa filtriranja je mogućnost adaptacije na promene varijabilnosti u signalu što omogućava bolje uklanjanje artefakata. Ova procedura se sastoji od 3 koraka:

1. Uklanjanje očiglednih grešaka – uklanjanje delova signala u kojima je RR interval jednak nuli ili manji od 200 ms.
2. Adaptivno procentualno filtriranje – koristi adaptivnu srednju vrednost μ_a i adaptivnu standardnu devijaciju koje se procenjuje na osnovu 7 binomijalnih filtriranih sekvenci
3. Adaptivno kontrolno filtriranje – na osnovu izračunatih parametara određuje da li je RR normalan ili abnormalan. Ukoliko se RR interval proglaši kao abnormalan, on se menja sa odgovarajućom binomijalnom sekvencom [1].

Na slici 2 su prikazani signali za jednog pacijenta. Signali iscrtani debljom linijom predstavljaju rezultat adaptivnog filtriranja, dok su signali iscrtani tanjom linijom sirovi signali. Možemo primetiti da kod prikazanog pacijenta nema puno značajnih artefakata.



Slika 2. RR i SBP signali za jednog pacijenta

IV. ANALIZA PODATAKA

a) Poenkare plot

Analiza snimljenih medicinskih signala je vršena nelinearnom metodom Poenkare plot. Pplot je vremenska metoda koja oslikava varijabilnost RR intervala. Grafički se prikazuje zavisnost trenutne vrednosti RR intervala od njegove prethodne vrednosti, tako da svaki par susednih RR intervala predstavlja tačku na dijagramu. Za razliku od ostalih metoda, Pplot ne zahteva NN intervale kao ni stacionarnost signala.

Uobičajeni postupak nakon crtanja tačaka u ravni podrazumeva provlačenje elipse koja je prilagođena skoncentrisanom skupu tačaka. Centralna tačka elipse predstavlja srednju vrednost RR intervala.

Ova metoda omogućava vizuelni prikaz i koristi odnos kratkoročnog (SD1) i dugoročnog (SD2) varijabiliteta srčanog ritma kako bi se procenilo zdravlje srca. Poenkare parametri koji su značajni za procenu zdravstvenog stanja pacijenta su: SD1, SD2 i odnos SD1/SD2. Njihov prikaz je dat na slici 2.

SD1 predstavlja standardnu devijaciju udaljenosti tačaka od ose 1 i predstavlja širinu elipse, dok je SD2 standardna devijacija udaljenosti tačaka od ose 2 i predstavlja dužinu [3]. Slika 3 predstavlja varijabilite srčanog ritma na Poenkare plot-u u zavisnosti od parametara SD1 i SD2 kao i njihovog odnosa. Kod zdrave osobe odnos SD1/SD2 treba da bude što

veći dok je kod pacijenata sa oslabljenim srcem, ovaj odnos mnogo manji.

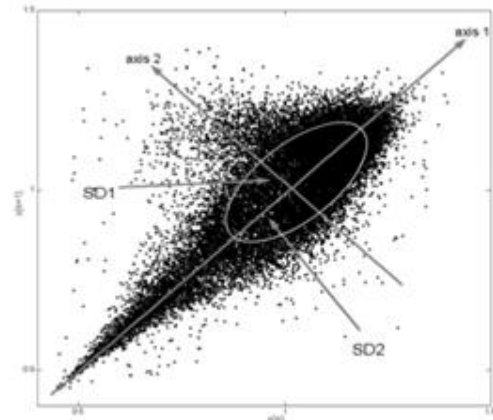
SD1 i SD2 se računaju na sledeći način:

$$SD_1^2 = 0.5E((RR_{i+1} - RR_{i1})^2) = 0.5\delta_{\Delta RR}^2 \quad (1)$$

$$SD_2^2 = 2\delta_{RR}^2 - 0.5\delta_{\Delta RR}^2 \quad (2)$$

gde δ_{RR} predstavlja standardnu devijaciju RR intervala, a $\delta_{\Delta RR}$ standardnu devijaciju razlike susednih RR intervala.

Na osnovu klasifikacije oblika koji opisuju prikazani dijagrami, donosi se zaključak o zdravstvenom stanju pacijenta. Kod normalne konfiguracije Pplot-a postoji zavisnost između susednih RR intervala, dok je u abnormalnim uslovima njihov raspored nasumičan uz odsustvo pravilnih oblika. Takođe, Pplot omogućava lakše uočavanje artefakata [4].



Slika 3. Varijabiliteti srčanog ritma na Poenkare plot-u

Kao dodatni parametar za analizu Poenkare plotova je uveden HVE index (Highest Variability Extention). HVE se dobija kada se pplot grafik preseče u svakoj tački vertikalnom linijom, a kao rezultat se dobija kriva koja upravo opisuje varijabilnost ovog grafika. RR interval za koji se dobija najveća varijabilnost Poenkare plot-a je označen sa RR* [5].

Pored toga, za analizu Poenkare plotova je korišćena PI transformacija (Probability Integral Transform) na osnovu koje se vrednosti podataka koje su modelovane kao slučajne promenljive iz bilo koje kontinualne raspodele mogu pretvoriti u slučajne promenljive koje imaju standardnu uniformnu raspodelu. Rezultat se ponekad modifikuje ili proširuje tako da, osim uniformne, raspodela može biti i eksponencijalna. Jedna od mogućih upotreba ove transformacije u statističkoj analizi podataka je u svrhu obezbeđivanja osnova za testiranje skupa podataka u procesu određivanja da li se dati skup podataka može modelovati kao da proizilazi iz određene raspodele. Konkretno, PI transformacija se koristi kako bi se konstruisao ekvivalentni skup vrednosti, a zatim se vrši testiranje kako bi se proverilo da li uniformna raspodela odgovara novoformiranom skupu podataka.

b) Copula gustina

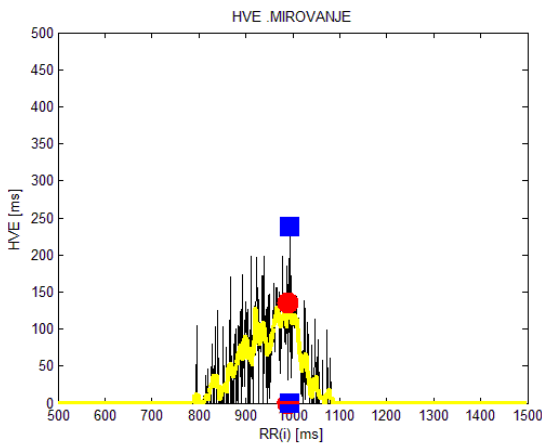
Kopula predstavlja združenu raspodelu slučajnih promenljivih pri čemu je svaka od njih opisana uniformnom raspodelom. Postoji više vrsta kopula, upotreba svake od njih daje različite rezultate. Cilj je istestirati različite grupe kopula kako bi se našlo najbolje rešenje. Neke od korišćenih kopula su

Clayton, Gumbel i Frank koje predstavljaju Archimedove klase kopula.

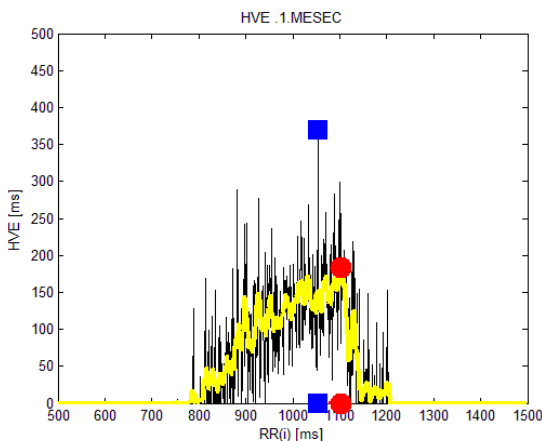
V. REZULTATI

Prvi zadatak našeg istraživanja jeste analiza HVE indeksa kod pacijenata u mirovanju i nakon korišćenja leka od mesec dana. S obzirom da je originalno nacrtan HVE označavao jako velike varijabilite, odrađena je filtracija pomoću Moving Average filtra (svetliji signal). Kod nekih pacijenata se primećuju da se interval RR^* poklapa kod filtriranog i nefiltriranog signala (označeno kvadratom i krugom). Sa druge strane kod nekih ipak ne postoji poklapanje RR^* intervala, što ukazuje na postojanje artefakata koje ADA filter nije uspeo da ukloni.

Takođe, na osnovu HVE indeksa se može jako lepo pokazati efekat CONCOR leka. Na slici 4 je prikazan HVE indeks jednog pacijenta neposredno pre primene terapije, dok je na slici 5 prikazan HVE za istog pacijenta, ali nakon mesec dana uzimanja CONCOR leka. Primećujemo da se interval RR^* pomera u desnu stranu što direktno implicira povećanje RR intervala, odnosno smanjenje srčanog impulsa (RR interval označen krugom).



Slika 4. HVE indeks za jednog pacijenta pre primene leka



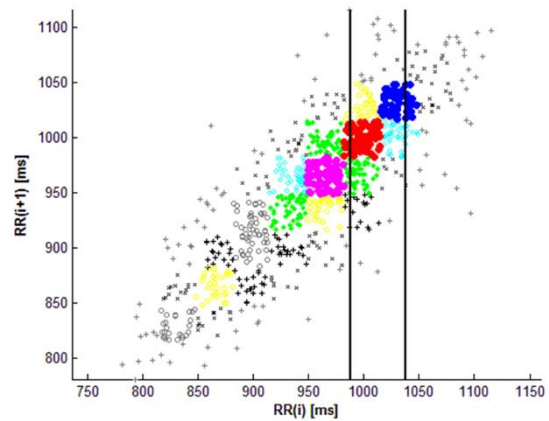
Slika 5. HVE indeks za jednog pacijenta nakon mesec dana terapije

Sledeća analiza je trebalo da pokaže da li dolazi do promene gustine zavisnosti između $RR(i)$ i $RR(i+1)$ signala u blizini RR^* regiona Poenkare plot ravni. Stoga je PP ravan podeljena na 10×10 dvodimenzionalnih uniformnih „binova“. U svakom „binu“ tačke su kvantovane brojem od 0 do 11, uniformnim kvantima od 0 do najvećeg broja tačaka. Dobijeni 2D signal

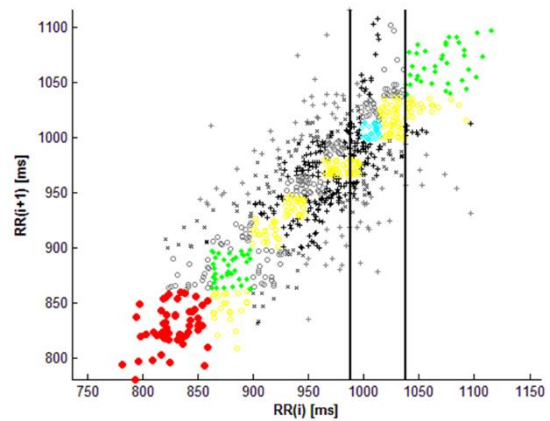
predstavlja kvantovanu dvodimenzionalnu gustinu raspodele tačaka u PP ravni.

Isti postupak je ponovljen i nad PI-transformisanim Poenkare plotovima, s tim što dobijena gustina – kopula gustina – predstavlja gustinu zavisnosti tačaka, to jest regione u jediničnoj ravni u kojima su $RR(i)$ i $RR(i+1)$ signali najviše povezani. Kopula gustina je inverznom PI transformacijom vraćena u polaznu PP ravan.

Na slikama 6 i 7 vizualizovane su gustine za jednog pacijenta. Prikazana je kvantovana gustina (kvantovani PPlot) gde tačke u boji odgovaraju „binovima“ u kojima je gustina tačaka najveća (crvena označava maksimum), a crne i sive tačke odgovaraju nižim nivoima gustine.



Slika 6. Gustina raspodele tačaka u PP ravni za jednog pacijenta



Slika 7. Kopula gustina povezanosti tačaka u PP ravni za jednog pacijenta

Za kvantifikaciju nivoa zavisnosti u regionu $RR^* \pm 25ms$, prvo je izračunata „srednja kvantovana gustina“. Ako je $ns(i) \in \{0, 1, 2, \dots, 10\}$, $i = 1, \dots, N$ označena kvantovana gustina date tačke, mogu da se izračunaju sledeće „usrednjene“ gustine:

$$g_{ALL} = \frac{\sum_{i=1}^N ns(i)}{N}; \quad (3)$$

$$g_{RR^*} = \frac{\sum_{i=1}^N ns(i) \cdot I\{i \in (RR^* \pm 25ms)\}}{\sum_{i=1}^N I\{i \in (RR^* \pm 25ms)\}}; \quad (4)$$

$$g_{OUT} = \frac{\sum_{i=1}^N ns(i) \cdot (1 - I\{i \in (RR^* \pm 25ms)\})}{\sum_{i=1}^N (1 - I\{i \in (RR^* \pm 25ms)\})}. \quad (5)$$

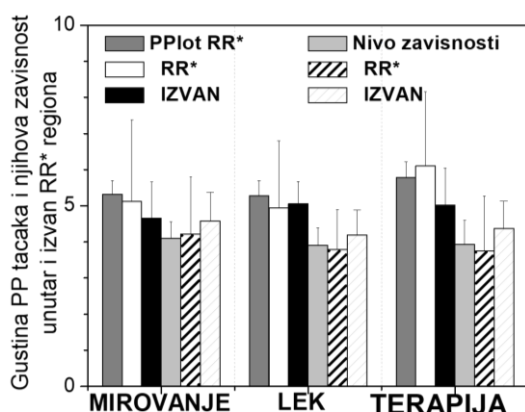
Dodatna mera je procentualno učešće tačaka iz regiona $RR^* \pm 25m$ u odnosu na sve tačke:

$$b_{RR^*} = \frac{\sum_{i=1}^N ns(i) \cdot I\{i \in RR^* \pm 25ms\}}{\sum_{i=1}^N ns(i)} ; \quad (6)$$

$$b_{OUT} = \frac{\sum_{i=1}^N ns(i) \cdot (1 - I\{i \in (RR^* \pm 25ms)\})}{\sum_{i=1}^N ns(i)} . \quad (7)$$

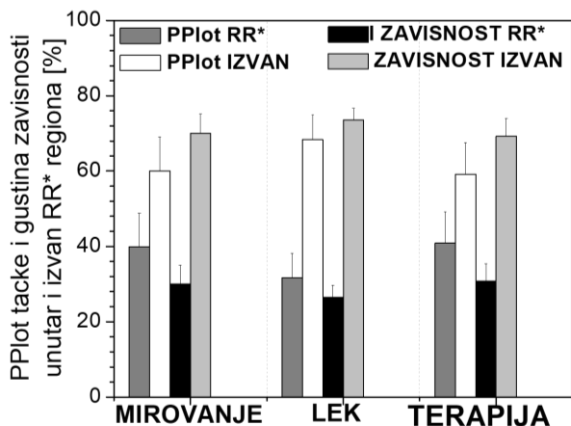
Ovde N predstavlja ukupan broj tačaka u Poenkareovoj ravni.

Rezultati su pokazali da, uprkos očekivanjima i uprkos razlikama koje se javljaju kod pojedinačnih pacijenata, nema statističke značajnosti između gustina zavisnosti unutar $RR^* \pm 25m$ regiona kada se posmatra terapija koju su pacijenti dobijali. Slika 8, levi panel, prikazuje gustine dobijene jednačinama (3)-(5) za pacijente u stanju mirovanja, nakon intravenozno datog leka odmah posle mirovanja, i nakon jednomesečne oralne terapije istim lekom. U regionu $RR^* \pm 25m$ nije zapažena nikakva statistički značajna promena ni srednje gustine tačaka (koja odgovara gustini u Poenkarovoj ravni), ni srednje zavisnosti tačaka (što odgovara gustini u PI transformisanoj ravni).



Slika 8. Gustina tačaka Poenkare plota i njihova zavisnost unutar i izvan RR^* intervala

Na slici 9 može se uočiti da je zavisnost tačaka u posmatranom regionu manja od koncentracije tačaka u istom regionu, a takođe i da je koncentracija tačaka manja od srednje koncentracije. To je i očekivano, jer oblasti x-ose definisane sa $RR^* - 25 < RR(i) < RR^* + 25$ odgovara najšira oblast y ose (ose $RR(i+1)$), pa je za očekivati da tu tačke budu „manje guste“ nego u drugim delovima plota. U nastavku istraživanja promenićemo metriku kojom se računa koncentracija, broj binova i uvešćemo neuniformno kvatnovanje.



Slika 9. Tačke Poenkare plota i gustina zavisnosti unutar i izvan RR^* regiona izražena u procentima

VI. ZAKLJUČAK

Cilj rada je bio ispitati vezu HVE i RR^* intervala kod pacijenata koje su pod terapijom lekom Concor. Na osnovu RR signala se može tačno videti dejstvo primenjenog leka nakon mesec dana. Na osnovu dobijenih rezultata nismo uspeli da izvučemo bitne zaključke koji se mogu primeniti na signale svih pacijenata. Rezultati se mogu podeliti po grupama, ali s obzirom na mali uzorak na kome su rađena istraživanja, zaključci ne bi bili relevantni. Plan za dalji rad je primena drugih metoda filtriranja, kao i analiza na većem broju signala, kako bi usrednjene vrednosti imale određeni značaj.

ZAHVALNICA

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

LITERATURA

- [1] N. Wessel, H. Malberg, R. Bauernshmitt, J. Kuths, *Nonlinear methods of cardiovascular*
- [2] P. Verdecchia, D. Clement, R. Fagard, P. Palatini, & G. Parati, “Blood pressure monitoring. Task force III: Target-organ damage, morbidity and mortality,” *Blood Press Monit.* 4, 1999., pp. 303–317
- [3] Merck KGaA. Uputstvo za pacijenta - upotreba leka CONCOR, <https://www.alims.gov.rs/wp-content/blogs.dir/2/files/lekovi/pil/1857-2008-12.pdf>, datum pristupanja 25.01.2019.
- [4] Agnieszka Kitlas Golińska1, “Poincaré Plots in Analysis of Selected Biomedical Signals“, *Studies in Logic, Grammar and Rhetoric* 35 (48), 2013., pp. 117-127
- [5] C. H. Hsu, M.Y. Tsai, G.S. Huang, T. C. Lin, K. P. Chen, S. T. Ho, et al., “Poincaré plot indexes of heart rate variability detect dynamic autonomic modulation during general anesthesia induction“, *Acta Anaesthesiol Taiwan.* 2012 Mar;50(1):12-8.
- [6] G D’Addio, GD Pinna*, R Maestri*, D Acanfora, E Ranaudo, G Furgi, F Rengo, “Changes Induced by Tilting on Poincare Plots and Symbolic Dynamic Patterns of HRV Compared to Spectral Indexes in Post-MI and Normal Subjects”, *Vol. 17, No. 10 (2007)* 3325–3371
- [7] CnSystems, Force@ Monitor – Details, https://www.cnsystems.com/applications/diagnosis/validudo-mgm/95-products/task-force-monitor?fbclid=IwAR2kQKwQt3FR15hSiCb1Jsargi1L9p_Mf1n-8_bZjYE-jtDIOIF6aVynuzY, datum pristupanja 18.01.2019.

ABSTRACT

Cardiovascular signals are characterized by spontaneous fluctuations described more than a thousand years ago. Their physiological meaning is largely explained and it represents one of the most important groups of signals used to describe the state of the human organism. This paper analyzes the RR interval and blood pressure signals in patients using the drug therapy. The Poenkare plot and copula density methods were used for the analysis. Considering the nature of the signal, which is characterized by a large number of artifacts, the pre-signal processing was first done with the adaptive filtering procedure.

PAPER TITLE

Vesna Kokotović, Katarina Čočić, Nataša Korčok, Dragana Bajić, Branislav Milovanović