

Gustina kopule: vizualizacija struktura zavisnosti kod laboratorijskih životinja

Marko Mozetić

Fakultet tehničkih nauka
Univerzitet u Novom Sadu
Novi Sad, Srbija
markomozetic95@gmail.com

Slađana Jovanović

Preduzeće za telekomunikacije
“Telekom Srbija”, A.D.
Beograd, Srbija
sladjanajo@telekom.rs

Sanja Milutinović-Smiljanić

Stomatološki fakultet
Univerzitet u Beogradu
Beograd, Srbija
sanja.milutinovic@stomf.bg.ac.rs

Tamara Škorić

Fakultet tehničkih nauka
Univerzitet u Novom Sadu
Novi Sad, Srbija
ceranic@uns.ac.rs

Nina Japundžić-Žigon

Medicinski fakultet
Univerzitet u Beogradu
Beograd, Srbija
nzigon@med.bg.ac.rs

Dragana Bajić

Fakultet tehničkih nauka
Univerzitet u Novom Sadu
Novi Sad, Srbija
dragana.bajic@gmail.com

Sažetak—Analiza varijabilnosti srčanog ritma je veoma pouzdan i ponovljiv metod za procenu funkcionisanja autonomnog nervnog sistema i uticaje simpatičkih i parasimpatičkih komponenti. Cilj ovog rada je vizualizacija struktura zavisnosti koje postoje između krvnog pritiska (SBP) i srčanog ritma ili pulsog intervala (PI). Zasnovana je na gustini kopule („*copula density*“) koja predstavlja dvodimenzionalnu gustinu SBP i PI signala transformisanih njihovim pojedinačnim funkcijama raspodele. Gustina kopule u apstraktnoj $[0, 1]^2$ ravni predstavlja regione veće ili manje povezanosti odmeraka. Vizualizacija regiona povezanosti u realnoj SBP-PI ravni omogućena je inverznom transformacijom. Ova metoda u dostupnoj literaturi ne postoji i predstavlja deo patentne prijave prethodnog i poslednjeg autora.

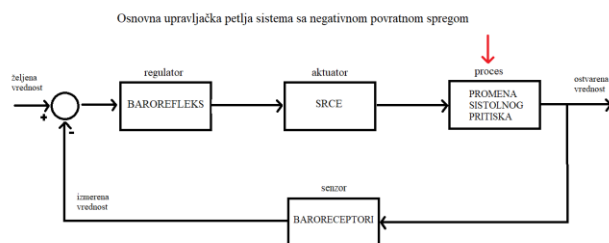
Ključne riječi – strukture zavisnosti, sistolni pritisak, srčani ritam, negativna povratna sprega.

I. UVOD

Generalna strategija kardiovaskularnog sistema je da svim organima obezbedi konstantan perfuzioni pritisak kao i da svakom pojedinačnom organu omogući regulaciju protoka krvi u skladu sa lokalnim potrebama. Inženjerski posmatrano, to se obezbeđuje mrežom senzora, aktuatora i prenosnih puteva [1-3]. Osnovni senzori su baroreceptori, senzori istežanja koji se

nalaze na zidovima srca i velikih krvnih sudova. Oni obaveštavaju centralni nervni sistem („procesor“) o promenama krvnog pritiska. Kada ih pritisak u krvnim sudovima istegne, pobuđuju akcione potencijale u senzornim neuronima koji ih inervišu. Učestanost pobuđenih akcionih potencijala proporcionalna je pritisku koji deluje na njih („digitalna frekvencijska modulacija“ [3]).

Kako bi priča bila inženjerski jasnija, predstavimo je preko osnovne upravljačke petlje sistema sa negativnom povratnom spregom (Slika 1), jer barorefleksni mehanizam to i jeste.



Slika 1. Jedan od mehanizama regulacije krvnog pritiska: negativna povratna sprega

Polazni blok je „promena sistolnog pritiska“, kako strelica i navodi. Recimo da se sistolni pritisak povećao i to je

ostvarena vrednost. Baroreceptori (senzori) nju prepoznaju na osnovu svog istežanja i daju informaciju barorefleksu (regulatoru u centralnom procesoru) da smanji frekvenciju pobude srca (aktuatora), što znači da se pulsni interval povećava jer srce usporava sa radom. U narednoj iteraciji, ako je ostvarena vrednost jednaka željenoj vrednosti, sistem miruje. U suprotnom, regulacija u negativnoj povratnoj sprezi se nastavlja dok se taj uslov ne ispuni.

II. MATERIJALI I METODE

A. Kardiovaskularni signali

Baza podataka sadrži informacije o 10 laboratorijskih životinja snimljenih na 34 stepena Celzijusa ambijentalne temperature (HT), 9 laboratorijskih životinja snimljenih na 22 stepena (NT) i 4 laboratorijske životinje snimljene na 14 stepeni (LT). Razlog izlaganja laboratorijskih životinja različitim temperaturama je u tome što je termoregulacija blisko povezana sa krvnim pritiskom i srčanim ritmom. Informacije, odnosno kardiovaskularni parametri, koji su nam na raspolaganju su, za svaki srčani otkucaj: vreme t [s], sistolni krvni pritisak SBP0 [mmHg], pulsni interval PIO [ms], srednji krvni pritisak MBP [mmHg], donji krvni pritisak DBP [mmHg], detrendovan pulsni interval PI [ms], detrendovan sistolni krvni pritisak SBP [mmHg] i telesna temperatura T_b [°C]. Baza sa svaku životinju se sastoji od 17000 srčanih otkucaja. Sve eksperimentalne procedure sa laboratorijskim životinjama su urađene u saglasnosti sa ECC Direktivom 86/609 i Etičkim pravilnikom Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu. Laboratorijske životinje su mužjaci Wistar pacova, teški 300–350g. U normalnim laboratorijskim uslovima temperature je $23 \pm 1^\circ\text{C}$; relativna vlažnost 60–70%, svetli i tamni ciklusi se smenjuju na po 12 sati a hrana (0.2% NaCl) i voda su bili slobodno na raspolaganju. Na kraju eksperimenta nad životinjama je izvršena eutanazija po svim etičkim standardima.

Životinjama je u abdominalnu aortu operativno ugrađen primopredajnik sa sensorima za kontinualno praćenje pritiska (BP) i telesne temperature TL11M2-PA-C50-PXT [4]. Talasni oblici BP i T_b su odmeravani ušestanošću od 1000 Hz. Iz talasnog oblika BP izveden je sistolni pritisak SBP kao lokalni maksimum, i pulsni interval kao razmak između dve uzlazne tačke krvnog pritiska sa najvećom promenom. Merenja su urađena na niskoj ambijentalnoj temperaturi ($12^\circ\text{C} \pm 2$), na neutralnoj temperaturi ($22^\circ\text{C} \pm 2$) i na povišenoj temperaturi ($34^\circ\text{C} \pm 2$).

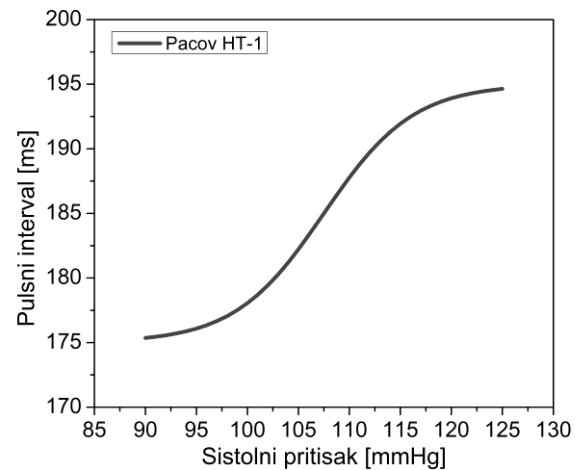
Artefakti su odstranjeni filtrom dizajniranim za RR (odnosno PI) intervale i prilagođenim za rad na signalima laboratorijskih pacova [5], a stacionarnost signala je obezbeđena odstranjivanjem sporopromenljivog trenda putem još jednog filtra dizajniranog za RR (PI) vremenske nizove [6].

B. Povratna sprega

Kratkoročna regulacija arterijskog pritiska modeluje se kao algebarska nelinearna povratna sprega koja upravlja srčanom aktivnošću na osnovu srednjeg arterijskog pritiska. Zavisnost krvnog pritiska i srčanog ritma je sigmoidalna i predstavljena je sledećim modelom:

$$T(P) = T_s + \frac{T_m - T_s}{1 + \gamma e^{-\alpha P/P_n}}, \gamma \gg T_m - T_s. \quad (1)$$

Matematički model (1) predstavlja karakteristiku sa zasićenjem koja se javlja u kontroli srčanog ritma zavisnoj od barorefleksa. Zasićenje se javlja kada krvni pritisak dostigne niske i visoke vrednosti (Slika 2.). Donji (T_s) i gornji (T_m) plato odgovaraju maksimalnoj vazodepresorski indukovanoj smpatičkoj ekscitaciji i maksimalnoj presorski indukovanoj vagalnoj aktivaciji. Parametar P_n predstavlja stabilan nivo srednjeg arterijskog pritiska. Parametri α i γ određuju opseg i nagib linearnog regiona krive barorefleksne osetljivosti.

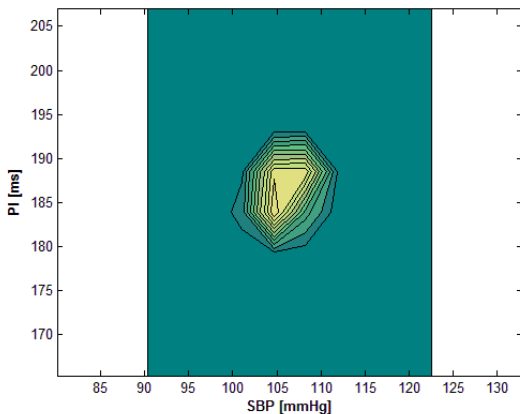


Slika 2. Pulsni interval u funkciji sistolnog pritiska

Pouzdana procena povezanosti signala pritiska i pulsno intervala radi se invazivnom Oksford [7] metodom (tako je dobijena i Slika 2). Zbog invazivnosti, ovaj postupak je neprimenljiv za ljude a, osim toga, ne procenjuje spontanu povezanost pritiska i rada srca, već farmakološki indukovanu. Stoga je razvijen niz neinvazivnih metoda kako u vremenskom domenu (metode zasnovane na sekvencama), tako i u frekvencijskom domenu. Ukupno 19 metoda je sistematizovano u radu [8] i pokazalo se da neke od njih ne daju rezultate ni približno slične ostalima. Napominjemo da upravo zbog toga rad [8] nije izazvao prestanak istraživanja na temu SBP-PI povezanosti, čak bi se moglo reći i da ih je intenzivirao.

C. Gustina kopule

Jednostavna vizualizacija SBP-PI povezanosti predstavlja se putem 2D gustine raspodele (Slika 3). Međutim, ovakve gustine, bilo da se prikazuju u dve ili tri dimenzije, imaju ‘zvonolik’, praktično ‘gausolik’ oblik, iz kojeg jedino može da se zaključi da povezanost, ako postoji, nije uočljiva. Razlog leži u tome što 2D raspodela združava regione marginalnih raspodela u kojima je gustina najveća (signala ima najviše), tako da se 2D tačke sve skoncentrišu u jednu kružnicu.



Slika 3. Zdržena 2D gustina raspodele SBP i PI signala laboratorijskog pacova izloženog visokoj temperaturi

Gustina kopule rešava ovaj problem primenom integralne transformacije verovatnoće (PIT). Ova transformacija, prema teoriji transformacije gustine raspodele kontinualnih slučajnih promenljivih [9], preslikava bilo koju kontinualnu raspodelu u uniformnu raspodelu. Ovo važi pod uslovom da je korišćena raspodela zapravo prava raspodela slučajne promenljive. U slučaju da se koristi empirijska raspodela (fitovana podacima), rezultat će biti aproksimacija bliska pravoj raspodeli ako su uzorci dovoljno veliki.

Neka slučajna promenljiva X ima kontinualnu raspodelu za koju je kumulativna distributivna funkcija F_x . Slučajna promenljiva Y definisana na sledeći način:

$$Y = F_x(X), \quad (2)$$

ima uniformnu raspodelu.

Dokaz je jednostavan [9]. Za bilo koju slučajnu kontinualnu promenljivu X , definišimo $Y = F_x(X)$. Tada je:

$$F_Y(y) = P(Y \leq y) = P(X \leq F_x^{-1}(y)) = y. \quad (3)$$

F_Y je zapravo kumulativna distributivna funkcija uniformne slučajne promenljive X a Y ima uniformnu raspodelu na intervalu $[0,1]$.

Kopula je matematički alat za izračunavanje linearnih i nelinearnih interakcija između dva ili više signala. Teorija o kopulama navodi da se svaka raspodela više promenljivih može

opisati nezavisnim pojedinačnim raspodelama promenljivih i funkcijom koja opisuje njihovu statističku zavisnost – kopulom [10].

Za skup od N promenljivih X_i , sa kontinualnom kumulativnom gustinom raspodele $F_i, i = 1, \dots, N$, i združenom raspodelom $H(X_1, \dots, X_N)$, novi skup od N slučajnih promenljivih sa uniformnom raspodelom $(U_1, \dots, U_N) = (F_1(X_1), \dots, F_N(X_N))$ može se formirati primenom PIT. Informacija o marginalnim raspodelama se može dobiti inverznom transformacijom.

Veza između združene raspodele više promenljivih $H(X_1, \dots, X_N)$ i odgovarajuće kopule $C(U_1, \dots, U_N)$ definisana je Skalrovom teoremom kao:

$$H(X_1, \dots, X_N) = C(F_1(X_1), \dots, F_N(X_N)) \quad (4)$$

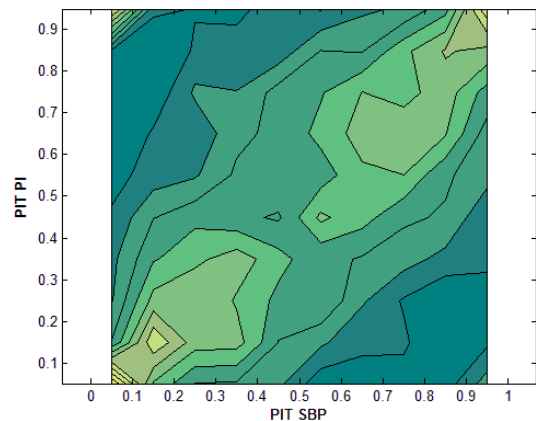
i obrnuto:

$$C(U_1, \dots, U_N) = H(F_1^{-1}(U_1), \dots, F_N^{-1}(U_N)). \quad (5)$$

Za vizualizaciju kopule, prikladnije je koristiti gustinu kopule koja se može izvesti kao:

$$c(U) = \frac{\partial^N C(U_1, \dots, U_N)}{\partial U_1 \dots \partial U_N}. \quad (6)$$

Gustina kopule prikazuje verovatnoću da se skup uniformnih promenljivih $U_i, i = 1, \dots, N$ locira u određenom delu $[0,1]^N$ prostora. Ova verovatnoća odgovara nivou zavisnosti promenljivih u okviru tog regiona. Gustina kopule za signale sa Slike 3 prikazana je na Slici 4. Jasno se uočava linearna zavisnost PI u odnosu na SBP, kada u okruženju kada svaki marginalni odmerak ima identičnu verovatnoću pojavljivanja a grupisanje se radi samo na osnovu SBP-PI zavisnosti.



Slika 4. Gustina kopule PIT transformisanih signala SBP i PI (uniformne marginalne raspodele). Primećuje se i naznaka pozitivne povratne sprege (glavna dijagonala) koja se klasičnim metodama ne može uočiti.

III. REZULTATI

Tabela 1 prikazuje srednje vrednosti sistolnog pritiska, srčanog ritma i telesne temperature za sve tri ispitivane grupe pacova (grupe su bile nejednake, pacova pod visokom i normalnom ambijentalnom temperaturom bilo je po 10, a pacova pod niskom temperaturom samo četiri).

Tabela 1. Kardiovaskularni parametri pacova pod različitim ambijentalnim uslovima

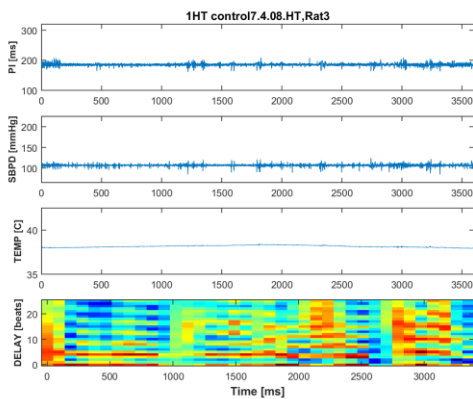
	SBP [mmHg]	HR [bpm]	Tb [°C]
NT	110.21 ± 4.22	186.85 ± 11.15	38.11 ± 0.12
HT	109.04 ± 2.05	188.83 ± 4.07	38.28 ± 0.10
LT	115.19 ± 4.02	165.96 ± 10.60	37.52 ± 0.22

Rezultati su prikazani kao srednja vrednost ± s.e.m.

Skraćenice NT, HT i LT odgovaraju normalnoj, visokoj i niskoj ambijentalnoj temperaturi.

Pacovi izloženim niskim temperaturama imaju neznatno nižu telesnu temperaturu i neznatno smanjen broj otkucaja u minuti u odnosu na pacove pod normalnom temperaturom, ali promene nemaju statističku značajnost.

Slika 5 je ilustracija promena pritiska, pulsog intervala i telesne temperature za istog pacova kao na slikama 3 i 4, a takođe prikazuje i dinamičku zavisnost sa kašnjenjem između pulsog intervala u odnosu na sistolni pritisak. Ovo dinamičko posmatranje uz farmakološku validaciju detaljno je elaborirano u [10] a neki aspekti su takođe prikazani u [11].

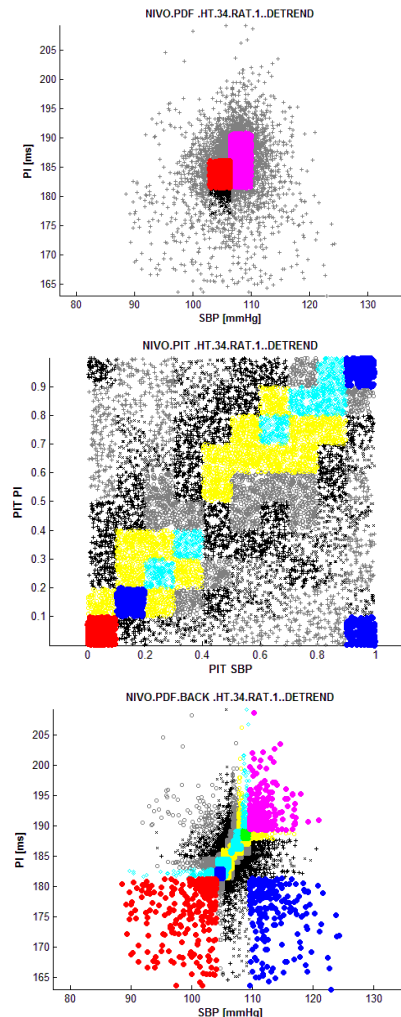


Slika 5: Talasni oblici pulsog intervala, sistolnog pritiska i telesne temperature (prva tri panela). Vremenski dijagram kopula parametra (donji panel).

Međutim, gustina kopule prikazana na Slici 4 ne govori mnogo o prirodi povezanosti kardiovaskularnih signala iz prostog razloga što su ose neimenovane, skalirane na vrednosti unifornne raspodele (od 0 do 1) i ne prikazuju prirodu realnih signala. Sa druge strane, Slika 4 prikazuje gustinu zavisnosti – regioni većeg intenziteta su jače povezani od regiona manjeg intenziteta. Upravo stoga, parovi SBP-PI signala su dodatno obeleženi prema stepenu intenziteta njihove

povezanosti, a zatim vraćeni u polaznu SBP-PI ravan gde je prikazana njihova povezanost (a ne njihova 2D gustina).

Koraci u ovoj transformaciji prikazani su na Slici 6. Gornji panel predstavlja skaterplot na kojem su 2D gustine u SBP-PI ravni gradirane sa 11 nivoa. Skaterplot u sredini predstavlja kopula gustinu na kojoj su nivoi gustine zavisnosti takođe gradirani sa 11 nivoa. Donji panel predstavlja ponovo skaterplot u SBP-PI ravni, ali sada su tačke označene gustinom zavisnosti. Uočava se da se najveća zavisnost između SBP i PI tačaka ne javlja tamo gde ih ima najviše i gde je 2D gustina najjača.



Slika 6. Skaterplotovi 2D gustine zavisnosti (gornji panel), kopula gustine (srednji panel) i ponovo 2D gustine zavisnosti ali sada tačkama označenim nivoima zavisnosti kopula gustine (donji panel)

IV. ZAKLJUČAK

Vizualizacija struktura zavisnosti, sama za sebe, omogućava slikovit prikaz povezanosti, ali ne i kvantifikaciju. Detaljnija analiza će se baviti parcelisanjem SBP-PI ravni u regije veće i manje povezanosti, duž repova marginalnih raspodela, duž sporedne dijagonale (koja predstavlja negativnu

povratnu spregu) ali i duž glavne dijagonale (čime se još niko nije bavio. Ove metode su računarski nezahtevne i svode se na procenu gustina (histograme) i njihovu analizu, potpuno u skladu sa preporukama za prikupljanje parametara za kardiovaskularne baze podataka [12].

ZAHVALNICA

Ovaj rad je podržan grantom TR32040 Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije. Rad je pod pokroviteljstvom EU COST Akcije CA15104 "Inclusive Radio Communication Networks for 5G and beyond"- SEWG-IoT: Internet-of-Things for Health.

LITERATURA

- [1] L. Johnson, „Essential medical physiology“, 2003.
- [2] M.Mozetić, „Analitički pristup talasnim oblicima krvnog pritiska krvnog pritiska snimljenih uređajem Portapres“, diplomski rad (mentor D.Bajić), oktobar 2018.
- [3] D.Bajić, Predavanja iz "Analize i obrade biomedicinskih signala", zimski semester, III godina, Studijski program biomedicinski inženjering, FTN.
- [4] Milutinović S, Murphy D, Japundžić-Žigon N. The role of central vasopressin receptors in the modulation of autonomic cardiovascular controls: a spectral analysis study. *Am. J. Physiology – Regulatory Integrative Comparative Physiology* 2006;291:1579-1591
- [5] Wessel N.; Malberg H.; Bauernshmitt R.; Kuths J. Nonlinear methods of cardiovascular physics and their clinical applicability. *IJBC*, **2007**, 17, 3325–3371.
<https://pdfs.semanticscholar.org/3f43/dc38724e28e2d69b70423c2db4f72474776d.pdf>
- [6] Tarvainen M.P.; Ranta-aho P.O.; Karjalainen, P.A. An advanced detrending approach with application to HRV analysis. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, **2002**, 42, 172–174. Available online: <https://ieeexplore.ieee.org/document/979357>
- [7] Gasch, J., Reimann, M., Reichmann, H., Rüdiger, H., & Ziemssen, T. (2011). Determination of baroreflex sensitivity during the modified Oxford maneuver by trigonometric regressive spectral analysis. *PloS one*, 6(3), e18061. doi:10.1371/journal.pone.0018061

- [8] D. Laude et al."Comparison of various techniques used to estimate spontaneous baroreflex sensitivity (the EuroBaVar study)". *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2004 Jan;286(1):R226-31. Epub 2003 Sep 18.
- [9] 11. A. Papoulis: Probability, Random Variables and Stochastic Processes McGraw-. Hill, 2nd ed., 1984
- [10] S.Jovanović, T. Škorić, O.Šarenac, S.Milutinović-Smiljanić, N.Japundžić-Žigon, D. Bajić, „Copula as a dynamic measure of cardiovascular signal interactions“, *Biomedical Signal Processing and Control* 43 (2018) 250–264.
- [11] M. Mozetić, T. Škorić, J. Antelj, K. Otašević, B. Milovanović, D. Bajić: "Artifacts in dependency structures of Portapres® signals", *International Journal of Electrical Engineering and Computing* Vol. 2, No. 1 (2018) pp 57-65.
- [12] Jovanović Slađana; Jovanović Milan; Škorić (Ćeranić) Tamara; Jokić Stevan; . Milovanović Branislav; Katzis Konstantinos; Bajić Dragana A Mobile Crowd Sensing Application for Hypertensive Patients *Sensors* 19(2), str. 400-416.

ABSTRACT

Heart rhythm variability analysis is a reliable method for estimating the functions of autonomic nervous system and influence of sympathetic and parasympathetic balance. The aim of this paper is visualization of systolic blood pressure and heart rate (pulse interval) dependency structures. It is based on copula density. Copula transforms the signals via probability integral transform into their uniform counterparts in an abstract $[0, 1]^2$ plane. An inverse PIT enables the dependency visualization as it transforms the copula density into the original SBP-PI plane. Such a method has not been presented before.

COPULA DENSITY: DEPENDENCY STRUCTURES AND VISUALISATION IN LABORATORY ANIMALS

Marko Mozetić, Slađana Jovanović, Sanja Milutinović-Smiljanić, Tamara Škorić, Dragana Bajić, Nina Japundžić-Žigon