# Strukture zavisnosti COVID-19 signala

Dragana Bajić

Katedra za telekomunikacije i obradu signala Fakultet tehničkih nauka, Univerzitet u Novom Sadu Novi Sad, Srbija dragana.bajic@gmail.com Branislav Milovanović Laboratorija za neurokardiologiju, KBC Bežanijska kosa Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu Beograd, Srbija branislav\_milovanovic@vektor.net

Vlado Đajić Neurološka klinika Univerzitetski klinički centar Republike Srpske Banja Luka, Bosna i Hercegovina vlado.djajic@kc-bl.com

Sažetak—U ovom radu se analiziraju signali sistolnog krvnog pritiska i srčanog ritma snimljenih na COVID-19 pacijentima. Prvo je objašnjeno zašto su signali ekskluzivni ukazujući na probleme sa kojima se lekari suočavaju tokom pandemije, a zatim se primenjuju različite analize kojima se procenjuje međusobna povezanost pritiska i srčanog ritma: kopula analiza, različite unakrsne entropijske analize, i analize signala struktura zavisnosti.

Ključne reči-Covid 19; strukture zavisnosti; kopula; uzajamna entropija; Poenkare plotovi;

## I. Uvod

Suočeni smo sa svetskom pandemijom, možda najžešćom još od 'španske gripe' koja je početkom XX veka odnela desetine miliona života [1]. Nova COVID-19 pandemija je uzrokovana teškim akutnim respiratornim sindromom – koronavisurom 2 (SARS-CoV-2). Pored plućnih, nova bolest izaziva i niz drugih komplikacija. Pokazalo se da su veoma česte kardiovaskularne komplikacije [2]-[4], i da je njihovo učešće u globalnom mortalitetu veliko [5], [6].

Još uvek, međutim, nema objašnjenja kako koronavirus pokreće mehanizme koji izazivaju disfunkciju srčanog autonomnog nervnog sistema. Iako broj radova posvećenih COVID-19 eksponencijalno raste i puni baze podataka radova posvećenih COVID-u [7], [8], ne postoje analize signala srčanog ritma i sistolnog pritiska, niti njihove povezanosti, izuzev analize podataka samo jednog pacijenta, i to bez analize pritiska [9].

Medicinski deo ovog tima postavio je hipotezu da bi se složeni mehanizmi koji menjaju status srčanog autonomnog nervnog sistema (ANS) usled COVID-19 infekcije mogli razrešiti samo naprednom višedimenzionalnom analizom mnogih promenljivih, dobijenih kako iz izvornih signala (EKG i talasni oblik pritiska), tako i iz laboratorijskih analiza i detaljnih istorija pacijenta. Takva analiza bi bila zasnovana na tehnikama mašinskog učenja, i mogla bi da otkrije uzročne veze i posledične efekte u ANS poremećajima. Fond za nauku Republike Srbije je prepoznao potrebu za istraživanjima na temu COVID-19 pandemije. Projekat COVANSA – "Procena ANS disfunkcija kod COVID-19 pacijenta uz analitičku podršku veštačkom inteleigencijom" – jedan je od dobitnika granta po Specijalnom COVID-19 pozivu. Ideja projekta je pronaći rane znake potencijalnih hroničnih kardiovaskularnih bolesti izazvanih COVID-19 infekcijom. Iako projekat formalno još nije počeo (kraj januara), već imamo rezultate analize signala umereno teških i vrlo teških pacijenta, i medicinske [10], i entropijske [11].

Ovaj rad prikazuje probleme radi kojih se slična istraživanja veoma teško organizuju, a takođe prikazuje rezultate nelinearnih analiza primenjenih za procenu međuzavisnosti krvnog pritiska i srčanog ritma.

#### II. SIGNALI I METODOLOGIJA

### A. Signali

Analizirani vremenski nizovi dobijaju se iz signala elektrokardiograma (EKG) i iz arterijskog krvnog pritiska. Za akviziciju se koristi TaskForce<sup>®</sup> monitor sa ugrađenim finapres sistemom za snimanje kontinualnog krvnog pritiska [12], a istovremeno snima i standardni EKG. Interval između dva uzastopna R vrha EKG signala generiše vremenski niz R-R intervala (RRI). Lokalni maksimum talasnog oblika krvnog pritiska prestavlja sistolni pritisak (systolic blood pressure, SBP). Niz uzastopnih lokalnih maksimuma generiše SBP vremenski niz.

TaskForce<sup>®</sup> monitor omogućava jednostavnu akviziciju signala. Tako je bilo i sa signalima COVID-19 pacijenata tokom proletnjih i letnjih meseci 2020. godine, kada je dnevni broj novih pacijenata na nivou cele države bio mali. Lekari su imali dovoljno vremena da se posvete i pacijentima, i akviziciji signala koji nisu neophodni u neposrednom postupku lečenja.

Erupcija trećeg talasa pandemije je sve promenila. Broj obolelih, više hiljada dnevno, prevazišao je kapacitete bolničkih sistema. Istovremeno se smanjio broj lekara jer su se mnogi zarazili (između ostalih i drugi autor ovog rada). Uslovi su

Rad prvog i drugog autora je delimično finansiran grantom 451-03-68/2020-14/200156 (TR32040) Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije, kao i grantom COVANSA Fonda za nauku Republike Srbije.

postali prenapregnuti i više nije bilo mogućnosti za akviziciju signala radi naučnih radova. Ministarstvo zdravlja republike Srbije je stoga ukinulo sve ne-covid aktivnosti u covid bolnicama, izuzev hitnih slučajeva. Postalo je nemoguće pratiti status oporavljenih covid pacijenata, što se direktno odrazilo i na Covansa projekat, jer nedostaju signali pacijenata 3 i 6 meseci nakon ozdravljenja.

U ovom radu analuzirani su postojeći signale akutnih pacijenata, snimani tokom maja i juna 2020. godine na Univerzitetskom kliničkom centru Republike Srpske u Banjoj Luci, Bosna i Hercegovina. Pacijentima je potvrđena dijagnoza COVID-19 pomoću PCR testom nazofarinksa i serološkim testom za specifična antitela na COVID-19 IgG i IgM. Za akviziciju signala koristio se TaskForce<sup>®</sup> monitor [12] koji istovremeno snima i EKG i krvni pritisak sa učestanošću odmeravanja od 1000 Hz. Sinhronizovani SBP i RRI vremenski nizovi su izdvojeni ih polaznih signala zaštićenim softverom proizvođača opreme [12]. Nakon isključenja signala zboh nedovoljne dužine ili zbog prevelike količine artefakata, preostali signali su svrstani u tešku grupu - 45 pacijenata sa intersticijalnom pneumonijom potvrđenom radiografijom grudnog koša i u umerenu grupu – 33 pacijenta. Preostali pacijenti, njih 19, imalo je istoriju prethodnih bolesti (sinkopa, hipertenzija, dijabetes i njihove kombinacije). Međutim, odgovarajuće grupe su bile suviše male a da bi omogućile statistički značajne rezultate. Neke od njih smo ipak prikazali, ali samo kao ilustraciju.

Radi poređenja, analizirani su i signali zdravih dobrovoljaca (kontrola). Signali su snimani u Kliničko-bolničkom centru Bežanijska kosa, Beograd, Srbija, takođe pomoću TaskForce® monitora. Dobrovoljci su sigurno bili negativni na COVID-19, jer smo koristili signale snimljene tri godine pre početka pandemije. Ukupno je bilo 77 medicinski proverenih zdravih dobrovoljaca, starosti i polno prilagođenih pacijentima.

Svako testiranje pacijenata je urađeno u skladu sa Helsinškom deklaracijom. Rad sa COVID-19 pacijetima je odobrio Etički komitet Univerzitetskog kliničkog centra Republike Srpske, Bosna i Hercegovina, broj 01-5617 / 3-20 od maja 2020. Rad sa zdravim dobrovoljcima je odobrio Etički komitet Kliničko-bolničkog centra Bežanijska Kosa, Beograd, Srbija, broj 11754/3 iz decembra 2015. godine.

Pored signala sa pacijenata, u analizi smo koristile i dve vrste pseudoslučajnih sintetičkih signala. Prvu grupu čine signali sa Gausovom raspodelom, a drugu grupu čine izodistribucioni surogati [13]. Izodistribucioni surogati se dobijaju iz originalnih vremenski nizova slučajnom permutacijom njihovih odmeraka, tako da raspodela i amplitude odmeraka ostaju neizmenjene, menja se samo njihov vremenski redosled i tako uništava statistička zavisnost između susednih odmeraka.

Artefakti u RRI vremenskim nizovima su nakon vizuelne inspekcije uklonjeni putem filtra posebno dizajniranog za ovu vrstu signala [14]. U SBP vremenskim nizovima nedostajali su pojedini odmerci, najčešće usamljeni, što je korigovano srednjom vrednošću susednih odmeraka. Međutim, u osam SBP nizova (dva u umerenoj i šest u teškoj grupi) nedostajao je veliki deo signala, tako da su ti pacijenti morali da se odbace. Radi analiza koje zahtevaju stacionarnost uklonjena je sporopromenljiva komponenta (trend) filtrom dizajniranim za biomedicinske vremenske nizove [15]. Dodatno, da bi SBP i RRI vremenski nizovi bili poredivi, za analize gde je to bilo potrebno nizovi su centralizovani i normalizovani.

## B. Analitičke metode

### 1)Poincaré plot

Poenkare plotovi (PPlot) grafički prikazuju dinamiku R-R intervala tako što se, u Dekartovom koordinatnom sistemu, svaki interval (y-osa) prikazuje u funkciji prethodnog intervala (x-osa) [16].



Slika 1. Poincaré plot tri pacijenta sa teškom kliničkom slikom (crne tačke). Sive tačke prikazuju tipičan plot zdrave kontrole. Sva tri plota su prikazani u istoj razmeri.

Strogo gledano, PPlotovi ne prikazuje međusobni odnos RRI i SBP signala. U ovom radu su prikazani kao uvodna ilustracija haotičnih poremećaja srčanog ritma. Slika 1 prikazuje tri primera PPlot pacijenata iz grupe sa težom kliničkom slikom. Na svakoj slici je sivim tačkicama prikazan, radi poređenja, i tipičan PPlot zdrave kontrole. Plotovi su prikazani u istoj razmeri kako bi se omogućilo poređenje i spoznala velika različitost manifestacija srčanog ritma pacijenata.

#### 2) Uzajamna entropija (XSampEn) i XPitEn

*XSampEn* [17] je jedna od modifikacija Kolmogorov-Sinai (KS) dinamičke entropije [18] kojom se procenjuje uzajamna nepredvidivost paralelno snimanih vremenskih nizova. Iako je *XApEn* [19] metoda formalno sličnija KS entropiji, *XSampEn* ima nekoliko prednosti: robusnija je, ne zavisi od dužine vremenskog niza, simetrična je, i neosetljiva na odsustvo preklapanja.

Uzajamna nepredvidivost se procenjuje na osnovu tri parametra: ugrađene dimenzije m, praga (tolerancije) r i faktora raspodeljenosti vremenskog niza  $\tau$  koji je po pravilu ravan jedinici (skoncentrisani vektori). U ovom radu usvojemo je m=2i r=0.3 (signali su normalizovani pa je standardna devijacija ravna 1).

Procena entropije se zasniva na proceni sličnosti paterna u oba posmatrana vremenska niza. Vremenski nizovi dužine N izdele se na (N-m) vektora dužine m po principu "klizećeg prozora". Zatim se vektori iz prvog niza porede sa vektorima iz drugog niza, pri čemu je kriterijum sličnosti njihovo rastojanje koja treba da bude manje od praga r. Postupak se ponavlja za vektore dužine m+1.

Ako je  $X_m(i) = [x_i x_{i+\tau} \cdots x_{i+(m-1)\cdot\tau}]$  vektor dužine *m* koji pripada prvom vremenskom nizu (na primer SBP), a  $Y_m(j) = [y_j y_{j+\tau} \cdots y_{j+(m-1)\cdot\tau}]$  vektor dužine *m* koji pripada drugom vremenskom nizu (na primer RRI), tada se *XSampEn* procenjuje na osnovu jednostavnog postupka:

$$\begin{aligned} XSampEn(N, m, r, \tau) &= \\ &= -\log\left(\sum_{i=1}^{N-m} \sum_{j=1, j \neq i}^{N-m} \frac{I\{d(X_{m+1}(i), Y_{m+1}(j), j < r\}}{I\{d(X_m(i), Y_m(j), j < r\}}\right) \end{aligned} (1)$$

U ovom izrazu rastojanje između vektora se definiše kao:

$$d(X_m(i), Y_m(j),) = \max_{k=0:m-1} |x_{i+k\cdot\tau} - y_{j+k\cdot\tau}|.$$
 (2)

I{ } u jednačini (1) je indikatorska funkcija, jednaka 1 ako je uslov iskazan u vitičastim zagradama ispunjen. U ovom slučaju uslov je sličnost vektora  $X_m(i) i Y_m(j)$ , tako da sabiranje rezultata indikatorske funkcije prebrojava slične vektore.

Izvorne dinamičke entropije, XSampEn i XApEn, imaju brojne varijetete. Mi smo se opredelili da testiramo dve modifikacije: XPitEn i XBinEn, ali i da primenimo izvornu SampEn na signal strukture zavisnosti SBP-RRI.

U nazivu XPitEn, PIT (PI-transformacija) je skraćenica za "probability integral transform", odnosno integralnu transformaciju verovatnoća [20]. Radi se o poznatoj transformaciji, često korišćenoj u vreme prvih računara jer je omogućavala generisanje bilo koje raspodele. Suština je postupka je da se bilo koji vremenski niz x čija je funkcija raspodele  $F_x(x)$  može transformisati u novi vremenski niz u čija je raspodela uniformna na segmentu [0,1], ako se za

transformaciju iskoristi funkcija raspodele, tj. ako je  $u = F_x(x)$ . Amplituda SBP i RRI vremenski nizova je fiziološki ograničena,  $x_{min} \le x \le x_{max}$ , tako da se  $F_x(x)$  definiše:

$$F_{x}(x) = \begin{cases} 0, x < x_{min} \\ F_{x}(x), x_{max} \le x \le x_{min}. \\ 1, x > x_{max} \end{cases}$$
(3)

Za neko  $x_0$ , po definiciji je  $F_x(x_0) = \Pr\{x \le x_0\}$  gde je "Pr" verovatnoća. Ako je  $u_0 = F_x(x_0)$ , tada je  $F_x(x_{min}) = 0 \le u_0 \le F_x(x_{max}) = 1$ . Za  $x_0 = F_x^{-1}(u_0)$ , važi  $\Pr\{u \le u_0\} = F_u(u_0) = \Pr\{x \le x_0\} = \Pr\{x \le F_x^{-1}(u_0)\}$ , pa prema definiciji sledi  $F_x(F_x^{-1}(u_0)) = F_u(u_0) = u_0$ . Znajući da je gustina raspodele izvod funkcije raspodele, nakon PItransformacije je (izostavljajući indeks "0"):

$$f_u(u) = \begin{cases} 0, u < 0\\ \frac{du}{du} = 1, \ 0 \le u \le 1.\\ 0, u > 1 \end{cases}$$
(4)

Izraz (4) pokazuje da je gustina raspodele signala u doista uniformna na segment [0,1]. *XPitEn* je se računa kao uzajamna entropija PI-transformisanih vremenskih nizova u(RRI) i u(SBP) [21].

## 3) Gustina kopule i signal strukture zavisnosti

Združena gustina raspodele signala SBP i RRI predstavlja dvodimenzionalnu raspodelu njihovih amplituda, gde se na ose nanose sistolni pritisak [mmHg] i R-R interval [ms]. Međutim, združena gustina raspodele PI-transformisanih signala SBP i PI koji sada imaju uniformnu raspodelu naziva se gustina kopule.

Kopula je definisana Sklarovom teroremom, koja kaže da se svaka D-dimenzionalna funkcija raspodele  $H(x_{01}, x_{02}, ..., x_{0D}) = \Pr\{x_1 \le x_{01}, ..., x_D \le x_{0D}\}$  može da predstavi putem svojih uniformnih marginalnih raspodela  $F_{xi}(x_{0i}) = \Pr\{x_i \le x_{0i}\}, i = 1, ..., D, i$  združene funkcije raspodele C koja ih sve povezuje, a to je kopula:

$$H(x_{01}, \dots, x_{0D}) = C(F_{x1}(x_{01}), F_{x2}(x_{02}), \dots, F_{xD}(x_{0D})).$$
(5)

Gustina kopule predstavlja izvod kopule:

$$c(u_1, u_2, \dots, u_D) = \frac{\partial^D (c(u_1, u_2, \dots, u_D))}{\partial u_1 \cdot \partial u_2 \cdot \dots \cdot \partial u_{1D}}.$$
 (6)

PI-transformisani signali definisani su nad [0,1] segmentom, pa je gustina kopule definisana nad dvodimenzionalnoj  $[0,1]^2$ ravni koja se naziva apstraktna kopula ravan. Gustina kopule predstavlja strukturu zavisnosti signala – u našem slučaju, SBP i RRI signala, jer intenzitet gustine predstavlja jačinu njihove povezanosti. Radi uočavanja razlike, gustina raspodele amplitude i gustina kopule prikazane su na Slici 2.

Jačina povezanosti signala kvantifikuje se kopula parametrom  $\theta$ . Za kvantifikaciju povezanosti SBP i RRI signala najpogodnija je Frankova kopula [23]. Važno je napomenuti da se jačina zavisnosti može procenjivati i drugim testovima, ali jedino gustina kopule omogućava vizualizaciju intenziteta zavisnosti.

Svaka tačka sa koordinatama  $u_{\text{SBP}}$  i  $u_{\text{PI}}$  u apstraknoj kopula ravni predstavlja jačinu zavisnosti upravo tog para PI-

transformisanih signala. Ako se apstraktne koordinate definisane na segmentu [0,1] vrate u realnu ravan SBP-RRI signala, dobija se jačina zavisnosti za konkretan par sistolnog pritiska i odgovarajućeg R-R intervala. Ako se to uradi za svaki par koordinata, dobija se novi, jednodimenzionalni, signal koji predstavlja fluktuaciju zavisnosti SBP i RRI signala u vremenu. To je signal strukture zavisnosti SBP i RRI signala [24] i nad njime može da se primeni izvorna *SampEn* analiza.

Gustina raspodele amplituda



Slika 2. Gustina raspodele amplituda i gustina kopule. Intenzitet zavisnosti je jasno izražen duž jedinične linije, ukazujući na barorefleksnu zavisnost SBP i RRI signala (donji panel).

#### 4)Binarizovana entropija

Binarizovana entropija [25] se definiše nad binarno diferencijalno kodovanim signalima. Takvi signali su veoma grubo kvantovani. Pokazuju da li amplitude signala rastu ili opadaju, ali ne i kolika je apsolutna vrednost amplitude, niti kolika je vrednost inkrementa ili dekrementa.

Binarno diferencijalno kodovani niz *b* se uvodi na sledeći način:

$$b_{i} = \begin{cases} 0, \ x_{i+1} - x_{i} < 0\\ 1, \ x_{i+1} - x_{i} > 0\\ random, \ x_{i+1} - x_{i} = 0 \end{cases}, \ i = 1, \cdots, N - 1.$$
(7)

Randomizacija u slučaju kada su susedne amplitude jednake je neophodna da bi se izbegla pristrasnost. Naime, ako bi se uvela oznaka "manje ili jednako", tada bi se u binarnom nizu forsirale nule u odnosu na jedinice.

Osnovna razlika između binarizovane uzajamne entropije i klasične *XSampEn* je prvo u tome što *XBinEn* rastojanje definiše kao Hemingovu distancu:

$$d(X_m(i), Y_m(j), ) = \sum_{k=0}^{m-1} I\{x_{i+k\cdot\tau} \neq y_{j+k\cdot\tau}\}.$$
 (8)

Pored toga, prag r je diskretan i može da ima bilo koju vrednost između 0 i m-1. Binarizovana entropija je prvobitno bila zasnovana na *ApEn* principima [25], ali u ovom radu je prerađena i radi na principu *SampEn*.

#### III. REZULTATI

Rezultati su prikazani kao srednja vrednost  $\pm$  standardna devijacija. Statističke značajnosti su određene po parovima za p < 0.05 (Man-Whitney test), za kontrolne, umerene i teške grupe, jer ostale grupe nisu imale dovoljno subjekata i neke od njih su prikazane samo kao ilustracija.

Osnovni parametri, srčani ritam (heart rate, HR) i sistolni pritisak, prikazani su na slici 3. Vrednost pritiska nije značajno porasla, čak se u grupi pacijenata koji su prethodno bolovali od hipertenzije ta vrednost održava na relativno urednom nivou, što je primećeno i u drugim studijama. Izuzetak su pacijenti kod kojih je hipertenzija povezana sa dijabetesom.



Signal srčanog ritma i sistolni pritisak za različite grupo pacijenata.

Rezultati kvantifikacije jačine zavisnosti između SBP i RRI signala putem parametra Frankove kopule prikazani su na slici 4. Na gornjem panelu se može uočiti da u oblastima malog kašnjenja (do četiri otkucaja) pacijenti sa umerenim simptomima ne odstupaju značajno od kontrola, a da teški pacijenti imaju donekle umanjenu povezanost. Međutim, pacijenti sa hipertenzijom, a naročito ako je praćena dijabetesom, pokazuju ili odsustvo povezanosti, ili pozitivnu povratnu spregu koja znači da se pri porastu pritiska srčani ritam ubrzava što izaziva dodatno povećanje pritiska. Stoga su grafici nacrtani posebno za svakog pacijenta iz te dve grupe. U grupi pacijenata sa hipertenzijom praćenom dijabetesom uočava se pozitivna povratna sprega kod jednog pacijenta, a kod ostalih odsustvo povezanosti između pritiska i srčanog ritma (srednji panel). U grupi pacijenata koji imaju samo hipertenziju, kod tri pacijenta se uočava pozitivna povratna sprega, kod dva pacijenta povezanost je na nivou kontrolne grupe, tri pacijenta nemaju nikakvu povezanost (kopula parametar je oko nule), a jedan pacijent ima neuobičajenu zavisnost (donji panel).



1 K-K intervala. Gornji panel: srednje vrednosti za različite grupe pacijenata. Srenji panel: kopula parametar za svakog pacijenta posebno, grupa koja je bolovala od dijabetesa i hipertenzije pre COVID-19 infekcije. Donji panel: kopula parametar pacijenata koji su bolovali od hipertenzije pre COVID-19 infekcije.

Slika 5 prikazuje unakrsnu entropiju – XSampEn, XPitEn i XBinEn. Može se uočiti opadanje entropije kod pacijenata i sa umerenim, i sa teškim simptomima COVID-19. XBinEn, međutim, registruje statističku značajnost samo za umerene pacijente. S druge strane, *XSampEn* ne može da razlikuje teške i umerene bolesnike, što *XBinEn* i *XPitEn* mogu.





Slika 6 prikazuje *SampEn* procenjenu iz signala struktura zavisnosti.

Može se uočiti da nema statističke značajnosti između kontrolnih, lakih i teških pacijenata, što je donekle razočaranje jer je u analizama drugih signala ova metoda dala lepe rezultate. Metoda, doduše, u grupama sa dijabetesom i hipertenzijom pokazuje velike razlike ali, kao što je već rečeno, broj pacijenata je suviše mali da bi mogla da se postigne statistička značajnost.

## IV. ZAKLJUČAK

U ovom radu analizirana je povezanost između sistolnog pritiska i srčanog ritma kod pacijenata pod COVID-19 infekcijom. Primenjena je procena povezanosti putem kopule, i mera uzajamne povezanosti putem nekoliko različitih procena entropije. Primenjene metode nisu nove, ali signal na kojima se primenjuju je ekskluzivan jer je njegova akvizicija u uslovima žestoke pandemije veoma teška.

Pokazalo se da su nivoi entropije značajno smanjeni kod pacijenata sa COVID-19, i da je moguće registrovati razliku između pacijenata sa umerenim i teškim simptomima. Najinteresantnij rezultat je povezan sa procenom kopula parametra, i pokazuje da su pacijenti koji su imali dijabetes ili hipertenziju a inficirani su virusom COVID-19 izgbili negativnu povratnu spregu koja reguliše uzajamno dejstvo pritiska i srčanog ritma.

#### LITERATURA

- P. Spreeuwenberg, M. Kroneman, J. Paget: "Reassessing the global mortality burden of the 1918 influenza pandemic", Am. J. Epidemiol - Oxford University Press, vol. 187, no. 12, pp. 2561–67, December 2018, doi:10.1093/aje/kwy191.
- [2] R.B. Azevedo, B.G. Botelho, J.V.G. de Hollanda, L.V.L, Ferreira, L.Z.J de Andrade, S.S.M.L Oei et al.: "Covid-19 and the cardiovascular system: a comprehensive review", J Hum Hypertens, vol. 35, pp. 4–11, July 2020, doi:10.1038/s41371-020-0387-4.
- [3] Y.Y. Zheng, Y.T. Ma, J.Y. Zhang, X. Xie: "COVID-19 and the cardiovascular system", Nat Rev Cardiol. vol. 17: pp. 259–260, 2020, doi:10.1038/s41569-020-0360-5.
- [4] J.A. Fried, K. Ramasubbu, R. Bhatt, V.K. Topkara, K.J. Clerkin, E. Horn, et al: "The variety of cardiovascular presentations of COVID-19", Circulation, vol. 141, no. 23, pp. 1930-1936, 2020, doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047164.
- [5] B. Long, W.J. Brady, A. Koyfman, M. Gottlieb: "Cardiovascular complications in COVID-19", Am J Emerg Med. vol. 38, no. 7, pp. 1504-1507, 2020, doi: 10.1016/j.ajem.2020.04.048.
- [6] T. Guo, Y. Fan, M. Chen, X. Wu, L. Zhang, T. He, et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). JAMA Cardiol. vol. 5, no. 7, pp. 811-818, 2020, doi:10.1001/jamacardio.2020.1017.
- [7] Novel Coronavirus Information Center–Elsevier. Available online: https://www.elsevier.com/ connect/coronavirus-information-center (pristup: 22. Januar 2021).
- [8] COVID-19 research community–ResearchGate. Available online: https://www.researchgate.net/ community/COVID-19 (pristup: 22. Januar 2021).
- [9] C. Baumann, R. Buchhorn, C. Willaschek: "Heart Rate Variability in a Patient with Coronavirus Disease2019" International Cardiovascular Forum Journal, vol. 20, pp. 34-36, August 2020. doi:10.17987/icfj.v20i0.685.
- [10] B. Milovanović, V. Đajić, D. Bajić, A. Đoković, T. Krajnović, S. Jovanović, et al: "Assessment of autonomic nervous system dysfunction in early phase of infection with sars-cov-2 virus", Front. Med. 2021, na recenziji, neobjavljen.

- [11] D. Bajić, V. Đajić, B. Milovanović: "Entropy Analysis of COVID-Cardiovascular Signals", Entropy, vol. 23, no. 87, 2021, doi: 10.3390/e23010087.
- [12] Task Force Monitor-Product Features–CNSystems. Available online: <u>https://www.cnsystems.com/products/task-force-monitor/</u>150-products-task-force-monitor (pristup: 22. Januar 2021).
- [13] A. P. Blaber, Y. Yamamoto, R.L: Hughson "Methodology of spontaneous baroreflex relationship assessed by surrogate data analysis. Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. vol 268. No. 4, pp. H1682–H1687, 1995. doi:10.1152/ajpheart.1995.268.4.H1682.
- [14] N. Wessel, H. Malberg, R. Bauernschmitt, J. Kurths: "Nonlinear methods of cardiovascular physics and their clinical applicability", Int. J. Bifurc. Chaos, vol. 17, pp. 3325–3371, 2007, doi:10.1142/S0218127407019093.
- [15] M. P. Tarvainen, P. O. Ranta-Aho, P.A. Karjalainen: "An advanced detrending approach with application to HRV analysis", IEEE Trans. Biomed. Eng. vol. 42, pp. 172–174, 2002, doi: 10.1109/10.979357.
- [16] P.W. Kamen, H. Krum, A:M: Tonkin: "Poincaré plot of heart rate variability allows quantitative display of parasympathetic nervous activity in humans", Clin Sci (Lond), vol. 91, no. 2, pp. 201-208, August 1996, doi: 10.1042/cs0910201.
- [17] J. S. Richman, J. R. Moorman: "Physiological time-series analysis using approximate entropy and sample entropy", *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, vol. 278, pp. H2039–H2049, 2002, doi:10.1152/ajpregu.00069.2002
- [18] A. N. Kolmogorov's and Y. G. Sinai's papers introducing entropy of dynamical systems. Translation: Nikolai Ivanov. Available online: <u>https://nikolaivivanov.files.wordpress.com/2015/05/\_\_definitionentropy2014-20151.pdf</u> (pristup: 22. Januar 2021).
- [19] S. M. Pincus: "Approximate entropy as a measure of system complexity", *Proc. Natl Acad. Sci. U.S.A.* vol. 88, pp. 2297-2301, 1991, doi:10.1073/pnas.88.6.2297.
- [20] J.E. Angus: "The Probability Integral Transform and Related Results", SIAM Rev, vol. 36, pp. 652-654, 1994, doi:10.1137/1036146.
- [21] D. Bajić, N. Mišić, T. Škorić, N. Japundžić-Žigon, M. Milovanović: "On Entropy of Probability Integral Transformed Time Series", Entropy, vol. 22, 1146. 2020, doi:10.3390/e22101146.
- [22] A. Sklar: "Fonctions de répartition à n dimensions et leurs marges", Publications del'Institut de Statistique del Universit'e de Paris, vol. 8, pp. 229– 231, 1959.
- [23] S. Jovanović, T. Skorić, O. Sarenac, S. Milutinovic-Smiljanić, N. Japundzić-Zigon, D. Bajić: "Copula as a dynamic measure of cardiovascular signal interactions: Biomedical Signal Processing and Control, vol. 43, pp. 250-264, 2018, doi:10.1016/j.bspc.2018.03.007.
- [24] D. Bajić, T. Skorić, S. Milutinovic-Smiljanić, N. Japundzić-Zigon: "Voronoi Decomposition of Cardiovascular Dependency Structures in Different Ambient Conditions: An Entropy Study", Entropy, vol. 21, 1103, 2019, doi:10.3390/e21111103.
- [25] T. Skorić, O. Mohamoud, B. Milovanović, N. Japundzić-Zigon, D. Bajić: "Binarized Cross-Approximate Entropy in Crowdsensing Environment", Comput. Biol. Med., vol. 80, pp. 137–147, 2017, doi:10.1016/j.compbiomed.2016.11.019

#### ABSTRACT

In this paper, we analyze systolic blood pressure and heart rate signals recorded on COVID-19 patients. We first explain why the signals are exclusive, indicating the problems that doctors face during a pandemic. Then we assess the relationship between pressure and heart rate applying copula, cross-entropy estimates, and analysis of dependence structures.

## DEPENDENCY STRUCTURES OF COVID-19 SIGNALS

Dragana Bajić, Vlado Đajić, Branislav Milovanović