

Strukture zavisnosti i barorefleksna povratna sprega

Dragana Bajić, Tamara Škorić

Departman za elektroniku, energetiku i telekomunikacije - DEET

Fakultet tehničkih nauka

Novi Sad, Srbija

dragana.bajic@gmail.com

Sažetak—U ovom radu je prikazana mogućnost primene proračuna gustine kopule na procenu povezanosti koja je u najvećoj meri posledica negativne povratne sprege između signala krvnog pritiska i pulsog intervala. Prikazan je način da se dođe do vremenskog signala zavisnosti koji može da bude značajan prilikom snimanja elektrokardiograma pod opterećenjem, kao i način da se zavisnost vizuelizuje. Postupak je ilustrovan signalima iz EuroBaVar baze.

Ključne reči—kopula gustina, povratna sprega, Markovljeva procena gustine, barorefleks.

I. UVOD

Primene tehnika obrade signala na fiziološke procese otvorile su krajem sedme decenije prošlog veka nove perspective medicinskih istraživanja. Opovrgnut je do tada uvreženi koncept [1] da organizam na svim nivoima, od ćelija do organa, teži da održi konstantno i stabilno stanje. Pokazalo se da su procesi složeni i nelinearni čak i u uslovima mirovanja [2], [3]. Funkcionisanje zdravog organizma je 'rezultat stalnih dinamičkih dvosmernih interakcija brojnih neuralnih, hormonskih i mehaničkih povratnih sprege na lokalnom i centralnom nivou. Te dinamičke i povezane fiziološke ali i psihološke kontrole nikad se zapravo ne 'odmaraju', a sasvim sigurno nikada nisu 'statične', kao što se dugo pogrešno mislilo' [2].

Najznačajniji pomak ostvaren je analizom kompleksnih ritmova srca, što se danas naziva promenljivost srčanog ritma (heart rate variability, HRV). Pokazalo se da su fluktuacije srčanog ritma (heart rate, HR) nepravilne, i da su posledica složenih linearnih i nelinearnih interakcija brojnih fizioloških sistema [4].

Jedna od najznačajnijih negativnih povratnih sprege koja modulacijom srčanog ritma reguliše akutne promene krvnog pritiska je baroreceptorski refleks ili barorefleks, BRR [4], [5]. Obezbeđuje stabilan krvni pritisak menjajući brzinu srčanog rada koja se oslikava u R-R intervalu elektrokardiografskog (EKG) signala ili u pulsnom intervalu (PI) signala pritiska. Smatra se da su RRI i PI ekvivalentni i da predstavljaju hemodinamsku, odnosno mehaničku posledicu električnog procesa depolarizacije.

Inženjerskom terminologijom barorefleksna povratna sprega može da se opiše kao sistem senzora i aktuatora koji međusobno komuniciraju digitalno frekvencijski moduliranim signalima. Senzore predstavljaju baroreceptori, mehanoreceptori smešteni su u zidove aorte i karotida koji reaguju na rastezanje krvnih

sudova koje je proporcionalno povećanju ili smanjenju arterijskog pritiska. Senzori emituju impulse nervnog akcionog potencijala, NAP, učestanošću koja je srazmerna rastezanju (digitalna frekvencijska modulacija). Impulsi se prenose nervnim vlaknima (ožičeni prenos) do određenog segmenta u produženoj moždini (centralni procesor). Centralni procesor reguliše pritisak na osnovu učestanosti impulsa NAP tako što za akutno povišen pritisak i povećanu učestanost uspori rad srca (aktuator) blokiranjem simpatičke i aktiviranjem parasimpatičke grane autonomnog nervnog sistema. U slučaju smanjenog pritiska, rad srca se ubrzava obrnutim akcijama.

Povezanost između sistolnog arterijskog pritiska (SAP) i interval između dva otkucaja srca (RR interval, odnosno pulsni interval PI) je nelinearna i modelira se sigmoidalnom funkcijom. U okolini prevojne tačke sigmoida je praktično linearna i aproksimira se pravom sa koeficijentom pravca koji se naziva spontana barorefleksna osetljivost, sBRS:

$$PI \text{ (ili RRI)} = sBRS \cdot SAP + const \quad (1)$$

Brojne studije sistematizovane u [6] pokazale su da promena sBRS predstavlja indikator niza patoloških stanja organizma.

Ovaj rad prikazuje mogućnost vizuelizacije povezanosti krvnog pritiska i pulsog (ili RR) intervala, kao i njihovu povezanost u slučaju različitog kašnjenja odziva u odnosu na promenu pritiska.

Naredno poglavlje je posvećeno prikazu postojećeg stanja u tehnici, analitičkim metodama koje su na inovativan način primenjene za analizu, i opis baze signala koji su analizirani. Treće poglavlje prikazuje rezultate. U poglavlju IV data su zaključna razmatranja i smernice za dalji rad, uz naglasak na neophodnost multidisciplinarnu saradnje.

II. BAZA PODATAKA I RAZVIJENE ANALITIČKE METODE

A. Barorefleksna osetljivost

Kao što je rečeno, barorefleksna osetljivost predstavlja važan dijagnostički pokazatelj. Na klasičan način može da se proceni Oksford farmakološkom metodom [7] tako što se ispitanicima daju rastuće doze kratko-delujućih vazokonstrikora ili vazodilatatora i snima odgovor srčanog rada - usporenje ili ubrzanje. Za svaku promenu sistolnog krvnog pritiska postoji promena pulsog intervala. Parovi SAP i PI se nanese na SAP-PI koordinatni sistem i kroz tako dobijene tačke, najmanje 6 do 8 tačaka ali poželjno više, provuče se sigmoidna kriva. Nagib

linearnog dela sigmoide predstavlja barorefleksnu osetljivost, a računa se kao prvi izvod.

U kliničkoj praksi Oksford metoda se retko koristi jer nosi rizike po zdravlje ljudi zbog lekovima isprovociranih varijacija SAP. Ni sigmoida koja se na ovaj način dobije ne vizuelizuje barorefleksne strukture već predstavlja 6 do 8 srednjih vrednosti dobijenih nakon farmakološkog povećanja ili smanjenje krvnog pritiska. Konačno, dobijena BRR osetljivost je veštački indukovana putem lekova pa ne predstavlja spontanu BRR osetljivost.

Neinvazivna procena spontane barorefleksne osetljivosti najčešće se radi putem metode sekvenci. Sekvencu čini niz uzastopnih rastućih (ili opadajućih) odmeraka sistolnog pritiska uparenih sa uzastopnim rastućim (ili opadajućim) odmercima pulsni interval. Kroz svaku sekvencu se provuče prava a usrednjena vrednost nagiba tih pravih predstavlja spontanu barorefleksnu osetljivost.

Još jedan neinvazivan način procene barorefleksa su spektralne metode, koje proračunavaju sBRR na osnovu procenjene spektralne gustine snage i koherence sistolnog pritiska i signala pulsnih intervala u pojedinim frekvencijskim opsezima.

Godine 1996. radna grupa za analizu barorefleksa, u okviru sekcije EUROBAVAR uporedila je ukupno 19 različitih varijanti spektralnih i sekvencijalnih načina za procenu sBRR [8]. Nije izdvojena ni jedna metoda kao standard, tako da se rad na nalaženju novih varijanti sekvencijalnih i spektralnih metoda nastavio. Ni jedna od dostupnih metoda ne omogućava vizuelizaciju zavisnosti između parova tačaka sistolnog pritiska i pulsni intervala (ni tomografsku ni integralnu).

Pokušaj vizuelizacije može da se nađe u [9], gde je prikazana gustina raspodele svih parova SAP-PI signala koji pripadaju sekvencama i kvantifikovana je pravougaona oblast koju pokrivaju, ali bez mogućnosti uočavanja struktura zavisnosti. U radu [10] određen je analitički izraz za očekivani broj slučajnih sekvenci u nizu pseudo-slučajnih podataka (veštački generisanih podataka sa uniformnog i Gausovom raspodelom, kao i surogat podataka [11] na osnovu čega može da se proceni koliko u realnim podacima ima barorefleksnih sekvenci, ali bez mogućnosti da se oceni koja je sekvenca barorefleksna, a koja posledica slučajnosti ili drugih uticaja. U radu [12] ukazano je da mogućnost vizuelizacije postoji, ali bez tomografskog pristupa, bez kvantifikacije i bez potencijala za poboljšanje metode sekvenci.

B. Analitičke metode

Kopula, odnosno njena gustina, [13] prikazuje strukturu zavisnosti dvodimenzionalnih signala u apstraknoj $[0, 1]^2$ ravni. Kopula je apstrakcija, a cilj ovog rada je da je poveže sa konkretnim realnim vrednostima kardiovaskularnih signala SAP i PI.

Kopula je definisana Sklarovom teoremom [14] po kojoj se združena funkcija raspodele višedimenzionalnog ($D \geq 2$) signala $H(x_{01}, x_{02}, \dots, x_{0D}) = \Pr\{x_1 \leq x_{01}, \dots, x_D \leq x_{0D}\}$, može da razloži na uniformne marginalne raspodele $F_{x_i}(x_{0i}) = \Pr\{x_i \leq x_{0i}\}$, $i = 1, \dots, D$, i na kopulu C koja predstavlja rasporedlu koja ih sve uvezuje:

$$H(x_{01}, x_{02}, \dots, x_{0D}) = C(F_{x_1}(x_{01}), F_{x_2}(x_{02}), \dots, F_{x_D}(x_{0D})). \quad (2)$$

U jednačinama x_i predstavlja i -ti signal sa osmercima x_{ij} , $j = 1, \dots, N$, gde je N dužina signala. Ovde se razmatra $D=2$ signala, $x_1 = \text{SAP}$ i $x_2 = \text{PI}$.

Uniformne marginalne raspodele se dobijaju pomoću integralne transformacije verovatnoće (probability integral transform) - PI-transformacija, ili PIT. Polazni signal x transformiše se svojom funkcijom raspodele F_x , čime se dobija signal u sa uniformnom raspodelom na segmentu $[0, 1]$ [15].

$$u = F_x(x). \quad (3)$$

Lako se pokazuje da je funkcija raspodele $F_u(u)$ novog signala u uniformna [16].

Pošto je na osnovu (3) $F_{x_i}(x_i) = u_i$, $i = 1, \dots, D$, kopula i njena gustina mogu da se predstave kao:

$$C(u_1, u_2, \dots, u_D) = \Pr\{x_1 \leq F_{x_1}^{-1}(u_1), x_2 \leq F_{x_2}^{-1}(u_2), \dots, x_D \leq F_{x_D}^{-1}(u_D)\}. \quad (4)$$

$$c(u_1, u_2, \dots, u_D) = \frac{\partial^D (C(u_1, u_2, \dots, u_D))}{\partial u_1 \cdot \partial u_2 \cdot \dots \cdot \partial u_D}. \quad (5)$$

Gustina kopule predstavlja jačinu povezanosti promeljivih u određenoj tački (u_1, u_2, \dots, u_D) apstraktnog prostora $[0, 1]^D$. To omogućava vizuelizaciju povezanosti tačaka u apstraktnoj ravni, što nema upotrebnu vrednost.

Međutim, gustina kopule daljom obradom omogućava vizuelizaciju na još dva nivoa.

Preslikavanjem svake tačke kopula gustine na vremensku osu pridružavanjem vremenskog trenutka u kojem se desila posmatrana tačka dobija se novi vremenski signal. Signal je srazmeran jačini povezanosti između kompozitnih signala (ovde SAP i PI), pa je nazvan signal nivoa zavisnosti (dependency level, DL_j , $j = 1, \dots, N$). Svaki odmerak ovog signala proporcionalan je nivou međusobne zavisnosti odmeraka polaznih signala u određenom vremenskom trenutku:

$$DL_j = DL(t = t_j) = c_j(u_1, u_2, \dots, u_D) = c(u_1(t = t_j), u_2(t = t_j), \dots, u_D(t = t_j)). \quad (6)$$

Drugi nivo vizuelizacije predstavlja vraćanje nivoa zavisnosti u D -dimenzionalne polazne coordinate. Time se, umesto u apstraktnom kopula domenu, oslikava jačina međusobne zavisnosti u realnom domenu kompozitnih signala. Ovo je najefikasnije za slučaj da postoje dve signala. Ako ima više signala, potreban je prikaz u više dimenzija što je moguće samo ako se urade 'preseći', to jest tomografija. Za to su potrebni dugački signali pa se u ovom radu time nismo bavili jer je za vizuelizaciju barorefleksnih struktura potrebna dvodimenzionalna kopula.

U praktičnim primerima koristi se empirijska kopula, odnosno gustina kopule koja se procenjuje empirijski iz dvodimenzionalnih signala. Problem procene gustine može da izgleda vrlo trivijalno, sve dok se ne pregleda literatura [17, 18]. Postoji niz metoda za procenu gustine, a svaka je parametarska,

bez jasnih uputstava o izboru. U [19] testirano je više metoda za procenu gustine kopule baza kardiovaskularne primene: klasični histogram i lokalni ('naivni') estimatori, [17], metoda najbližih suseda (K nearest neighbors) [17], metoda Markovljevih matrica i sopstvenih vrednosti [18, 20], usrednjavanje Gausovim kernelima [17] i Voronoi dekompozicija [21]. Metoda Voronoi dekompozicije je najmanje pristrasna ali zahteva dugačke signale kakvi za ovu analizu nisu bili dostupni.

Opredelili smo se za metod Markovljevih prelaznih verovatnoća, jer je to jedan od najnovijih pristupa koji se koristi i za 'information bottleneck' procene gustine [20]. U ovoj metodi, tačke u kopula ravni predstavljaju stanja konačnog, diskretnog, aperiodičnog i regularnog Markovljevog lanca. Što su tačke međusobno bliže, prelazne verovatnoće između njih su veće. Ako je $d_{jm} = d((u_{1j}, u_{2j}), (u_{1m}, u_{2m}))$ rastojanje između tačaka j i m u apstraktnoj dvodimenzionalnoj kopula ravni, tada je verovatnoća prelaza

$$p_{jm} = \frac{e^{-\lambda d_{jm}}}{\sum_{j=1}^N e^{-\lambda d_{jm}}}, \quad (7)$$

gde je λ parametar. Tranziciona matrica $\mathbf{\Pi} = [p_{jm}]$ je stohastička po vrstama sa vektorima stanja ravnim $\boldsymbol{\pi} = [\pi_1 \ \dots \ \pi_N]$. Verovatnoće stanja π_j , $j = 1, \dots, N$, rastu sa porastom verovatnoća prelaza u stanje j , a te verovatnoće su, na osnovu (7), veće ako su rastojanja d_{jm} između stanja j i bilo kog drugog stanja m mala, odnosno ako su tačke gusto raspoređene oko posmatrane tačke (stanja) j . Sledi da verovatnoće stanja predstavljaju dobru procenu gustine.

U [21] izračunavanje verovatnoća stanja se radi na osnovu

$$\lim_{n \rightarrow \infty} \mathbf{\Pi}^n = \begin{bmatrix} \pi_1 & \dots & \pi_N \\ \vdots & \dots & \vdots \\ \pi_1 & \dots & \pi_N \end{bmatrix} \quad (8)$$

što se rešava sopstvenim vrednostima i sopstvenim vektorima tranzicione matrice: najveća sopstvena vrednost stohastičke matrice je ravna jedinici [22] a odgovarajući Peron-Frobenius sopstveni vektor $\boldsymbol{\pi}$ [22] prestavlja stacionarne verovatnoće stanja $\boldsymbol{\pi} = [\pi_1 \ \dots \ \pi_N]$. U ovom slučaju, stacionarne verovatnoće su ravne verovatnoćama selekcije stanja do kojih može da se dođe i jednostavnije, rešavanjem jednačina stanja [23]:

$$\boldsymbol{\pi} \cdot (\mathbf{\Pi} - \boldsymbol{\gamma} \cdot \mathbf{I}) = \mathbf{0}_N, \quad (9)$$

uz uslov: $\boldsymbol{\pi} \cdot \boldsymbol{\xi}_N^T = 1$, $\boldsymbol{\gamma} = 1$,

gde je \mathbf{I} jedinična matrica, $\mathbf{0}_N$ i $\boldsymbol{\xi}_N$ su $1 \times N$ vektori svih nula i svih jedinica, a T označava transponovanje.

Budući da je tranziciona matrica stohastička, svaka njena vrsta mora posebno da se skalira, što može da izazove smanjenje pouzdanosti procene, ali samo za male vrednosti parametra λ .

C. Baza podataka

Za primenu analitičkih postupaka vizuelizacije, iskorišćeni su signali EuroBaVar projekta, namenjenog za prikupljanje signala za unificirano korišćenje u analizi barorefleksa. [24].

U bazi se nalaze signali od ukupno 21 subjekta. Autori baze su pribavili pismenu saglasnost svakog ispitanika za učestvovanje u eksperimentu i dalje korišćenje signala. Snimalo se u tihoj i blago osvetljenoj sobi, na temperaturi od 20°C, bez uznemiravanja kao što su otvaranje vrata, zvonjava telefona ili razgovor. Subjekti su prvo snimani u stojećem položaju – po protokolu koji je podrazumevao 5 minuta stajanja radi adaptacije nakon čega je sledilo snimanje. Nakon toga, subjekti su imali 10 minuta odmora, pa su postavljeni u ležeći položaj, prvo pet minuta miravanja radi adaptacije pa nakon toga snimanje u ležećem položaju.

Paralelno se snimao talasni oblik krvnog pritiska finapres sistemom, i elektrokardiogram. Učestanost odmeravanja je bila 500 Hz (interval odmeravanja 2 ms). Iz talasnih oblika izvedeno je više nizova, od čega su za ovaj rad interesantni signali sistolnog arterijskog pritiska SAP i RR intervali (koji mogu da se smatraju ekvivalentnim pulsним intervalima PI, kao što je već rečeno).

Navedeno je da je bilo nekoliko zdravih dobrovoljaca i više pacijenata sa različitim problemima, od kojih su neki bili kardiovaskularni. Cilj projekta je bio tehnički – porediti metode za procenu barorefleksne osetljivosti – a ne medicinski, tako da su i naši rezultati samo ilustracija metode, bez medicinskih kvantifikacija, jer u opisu baze nije navedeno ko je dobrovoljac a ko pacijent i sa kojom dijagnozom.

III. REZULTATI

A. Signali i problemi

Ukupno 21 subjekt, dobrovoljci i pacijenti, generisali su dva skupa podataka, u stojećem i ležećem položaju. Snimanje je podeljeno na dve grupe, u prvoj grupi je bilo osam ispitanika, a u drugoj 13, pri čemu je jedno merenje u ležećem položaju izostalo.

Na Sl. 1 prikazana su dva subjekta, oba snimana u stojećem položaju. Subjekt broj 5 ima veoma ubrzan rad srca i, posledično, nizak varijabilitet, a sve praćeno izrazito niskim pritiskom. Subjekt broj 9 ima normalan rad srca (oko 75 otkucaja u minuti), ali povišen pritisak.

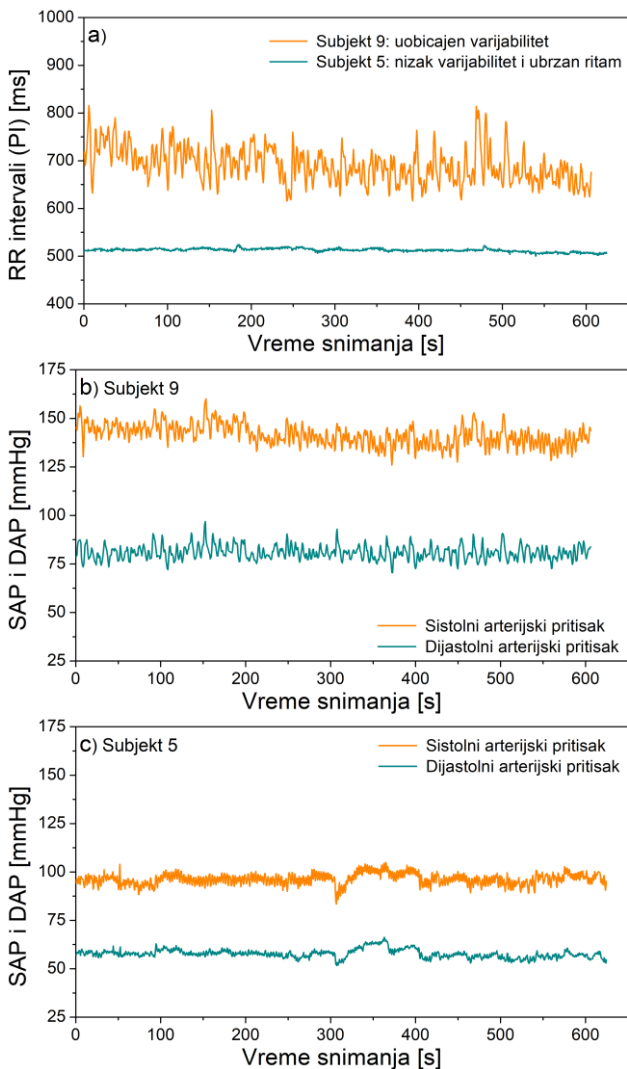
Sl. 2a prikazuje združenu gustinu raspodele u ravni gde je na x-osu nanet sistolni pritisak, a na y-osu pulsni interval. Pojačana gustina ukazuje na brojnije odmerke čije su amplitude u tom opsegu. Sl. 2b prikazuju gustinu kopule istog subjekta. Signali sada imaju uniformnu raspodelu, tako da regioni gde je gustina veća predstavljaju regione u kojima je povezanost odmeraka veća (odatle i dolazi naziv 'kopula').

Gustina kopule je matematička apstrakcija. Međutim, kada se njene ose transformišu u realnu SAP-PI ravan a zadrže odgovarajuća gustina, dobija slikovit prikaz povezanosti odmeraka signala (Sl. 3). Na slici je jasno izražena linearna zavisnost pulsniog intervala u odnosu na pritisak, jer su odmerci signala koji su međusobno najviše povezani grupisani duž dijagonale. Da je zaista reč o fiziološkom grupisanju pokazuje Sl. 4, gde je gustina kopule procenjena za niz pulsniog interval zakašnjen za 20 srčanih otkucaja u odnosu na signal pritiska, čime je ukinuta statistička zavisnost između signala

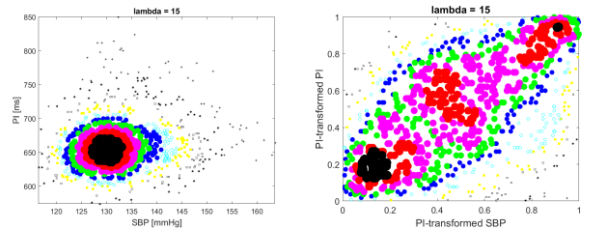
Pored ‘rastućih’ kopula gustinâ skoncentrisanih uz ‘sporednu’ dijagonalu, bilo je i ‘opadajućih’ kopula skoncentrisanih uz ‘glavnu’ dijagonalu, a takođe i potpuno raspodeljenih kopula koje ukazuju na nepovezanost posmatranih promenljivih. Primeri su prikazani na Sl. 5.

U Tabeli I sistematizovani su podaci koji, bar donekle, mogu da osvetle status svakog od ispitanika. Crvenom bojom označene su ‘rastuće’ kopula gustine, plavom bojom ‘opadajuće’ a crnom ‘raspodeljene’. Kada su subjekti u ležećem položaju, broj raspodeljenih kopula je 12, a kada su u stojećem položaju, samo četiri. Međutim, uzorak je suviše mali da bi mogao da se izvuče konkretan zaključak.

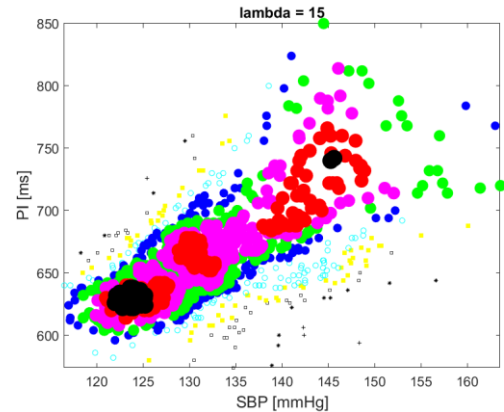
Tabela II prikazuje prosečne vrednosti parametara, usrednjene prema tipu kopula. Uzorak je premali za izvođenje statistički relevantnih zaključaka, ali ukazuje na mogućnosti daljih istraživanja.



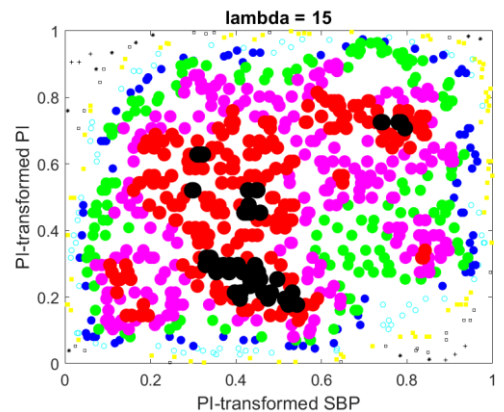
Slika 1. Primer vremenskih oblika signala signala iz EuroBaVar baze. a) Pulsni intervali subjekata sa niskim i normalnim varijabilitetom; b) Sistolni i dijastolni pritisak subjekta sa povišenim pritiskom; c) Sistolni i dijastolni pritisak subjekta sa niskim pritiskom.



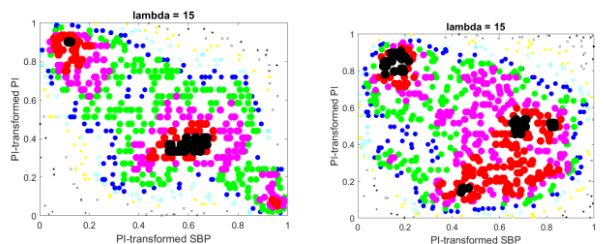
Slika 2. Gustina raspodele: levo – klasična dvodimenzionalna gustina raspodele pritiska i pulsnog intervala, desno – kopula gustina.



Slika 3. Gustina povezanosti pulsnog intervala i sistolnog pritiska.



Slika 4. Kopula gustina kada je PI signal zakašnjen za 20 otkucaja u odnosu na sistolni pritisak, za isti par signala kao na slici 3.



Slika 5. Gustina kopule: levo – opadajuća, desno – raspodeljena.

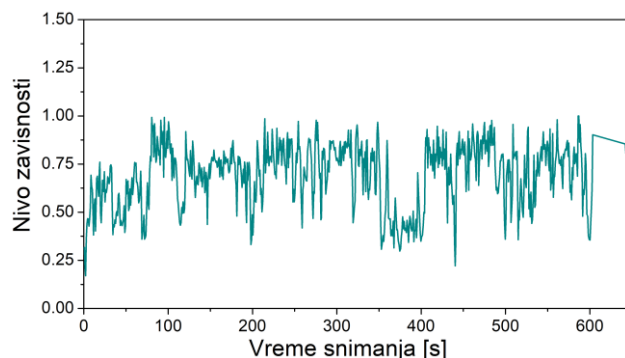
TABELA II. KARDIOVASKULARNI PARAMETRI USREDNJENI PO OBLIKU KOPULA GUSTINE– RASTUĆE, OPADAJUĆE I RASPODELJENE, I NA OSNOVU POLOŽAJA PRILIKOM AKVIZICIJE PODATAKA – LEŽEĆEM I STOJEĆEM

	HR [bpm]	SAP [mmHg]	DAP [mmHg]
L-op	67.70 ±16	112.29 ±7.4	58.66 ±7.5
L-ra	70.40 ±16	129.38 ±13	67.23 ±11
L-rsp	72.83 ±13	121.94 ±22	61.01 ±13
S-op	81.3 ±12	127.2 ±26	73.85 ±14
S-ra	81.3 ±16	122.4 ±23	65.88 ±12
S-rsp	87.9 ±19	109.8 ±10	64.33 ±4.5

TABELA I. KARDIOVASKULARNI PARAMETRI POSMATANIH NIZOVA: HR (HEART RATE, SRČANI RITAM) JE U BROJU OTKUCAJA U MINUTI, A SISTOLNI I DIJASTONI PRITISAK SU U MMHG.

	HR - L	HR - S	SAP-L	SAP-S	DAP-L	DAP-S
1	94.56	98.57	110.03	110.80	56.04	61.92
2	69.12	91.48	102.19	93.62	48.27	54.49
3	56.92	73.49	112.79	127.31	67.81	82.78
4	71.28		137.48		67.31	
5	84.86	99.07	131.57	125.03	60.72	61.99
6	76.39	99.77	90.29	95.67	42.92	56.37
7	71.70	76.40	104.14	114.68	51.56	65.34
8	55.03	67.05	113.77	116.55	57.63	65.16
1	88.94	87.72	98.66	92.79	48.24	55.09
2	76.02	83.59	117.19	108.20	67.03	66.43
3	62.85	74.57	122.69	120.12	63.54	67.82
4	55.58	57.82	106.76	128.01	48.21	55.74
5	102.12	117.03	114.15	96.37	63.92	57.74
6	69.96	76.70	141.40	155.04	81.76	87.83
7	64.02	70.01	148.79	149.97	78.04	81.63
8	73.39	90.67	148.09	132.80	83.27	83.74
9	75.32	87.26	144.11	141.22	71.20	80.81
10	74.29	96.23	121.02	114.61	59.90	65.93
11	68.84	77.77	102.09	110.64	46.60	50.37
12	55.55	58.26	154.41	176.78	72.56	85.88
13	47.34	68.54	120.69		57.90	64.20

a. U tabeli su crvenom bojom navedene rastuće, plavom opadajuće i crnom raspodeljene strukture kopula gustine. Snimanje u ležećem položaju označeno je zasenčeno.



Slika 6. Vremenske fluktuacije nivoa zavisnosti signala sistolnog pritiska i pulsog intervala (SAP i PI)

Sl. 6 prikazuje promenljivost nivoa povezanosti između sistolnog pritiska i pulsog intervala u vremenu. Takav prikaz može da bude značajan kada se merenja rade dok ispitanici izvršavaju određene zadatke, na primer standardne Erwingove testove.

IV. ZAKLJUČAK

Prikazana metodologija može da ima značajnu primenu u analizi barorefleksnih struktura. Transformisanjem signala proizvoljne raspodele u signale uniformne i procenom kopule, odnosno njene gustine, omogućava se uvid u povezanost signala na više nivoa. Jedan nivo je prikaz gustine povezanosti (a ne gustine amplitude!) u realnoj ravni posmatranih signala. Drugi nivo je prikaz fluktuacija jačine povezanosti tokom vremena, što može da bude značajno pri radu testa opterećenja ili Erwingovih testova. Takođe, u slučajevima multidimenzionalnih podataka, moguće je raditi uslovne transformacije postupkom sličnim tomografskom snimanju 3D objekata, uz uslov da takva snimanja moraju dugo da traju da bi se obezbedila dovoljna količina odmeraka za tomografski prikaz. Jedna od mogućnosti za dalja istraživanja je određivanje nagiba prave provučene kroz 'najpovezanije' tačke realne SAP-PI ravni, procene njenog koeficijenta korelacije i sprega tako dobijenih rezultata sa rezultatima dobijenim pomoću metoda koje već postoje. U tom smislu, neophodan je multidisciplinarni pristup i osmišljavanje medicinskih, pre svega farmakološki orijentisanih, eksperimenata koji bi doneli konkretne zaključke.

LITERATURA

- [1] W.B. Cannon, 'The James-Lange theory of emotion: a critical examination and an alternative theory'. Am J Psychol. vol. 100(3-4), pp. 567-586, 1987.
- [2] R. McCraty, and F. Shaffer, 'Heart Rate Variability: New Perspectives on Physiological Mechanisms, Assessment of Self-regulatory Capacity, and Health risk'. Glob Adv Health Med. vol. 4(1), pp. 46-61, Jan. 2015
- [3] D. H. Singer, G. J. Martin, N. Magid, et al. 'Low heart rate variability and sudden cardiac death'. J Electrocardiol. vol. 21 pp. Suppl:S46-55, 1988.

- [4] F. Shaffer, R. McCraty, and C. L. Zerr, 'A healthy heart is not a metronome: an integrative review of the heart's anatomy and heart rate variability'. *Front Psychol.* vol. 30(5), paper 1040, Sep 2014.
- [5] T. Kawada, K. Saku, T. Miyamoto, 'Closed-Loop Identification of Baroreflex Properties in the Frequency Domain'. *Front Neurosci.* vol. 30(15), paper 694512, Aug 2021.
- [6] T. Ku, S. I. Zida, L. N. Harfiya, Y. H. Li, Y. D. Lin, 'A Novel Method for Baroreflex Sensitivity Estimation Using Modulated Gaussian Filter'. *Sensors (Basel).* vol. 22(12), paper 4618, June 2021.
- [7] L. Rudas et al, 'Human sympathetic and vagal baroreflex responses to sequential nitroprusside and phenylephrine', *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 1999;276:H1691–H1698
- [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.
- [9] O. Šarenac, M. Lozić, S. Drakulić, D. Bajić, J.F. Paton, D. Murphy, N. Japundžić-Žigon, 'Autonomic mechanisms underpinning the stress response in borderline hypertensive rats', *Exp Physiol.* 2011 Jun; 96(6):574-589.
- [10] T. L. Turukalo, D. Bajić and N. Japundžić-Žigon, 'Temporal Sequence Parameters in Isodistributional Surrogate Data: Model and Exact Expressions', *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, Jan. 2011. vol. 58, no. 1, pp 16-24.
- [11] T. Schreiber, A. Schmitz, 'Surrogate time series'. *Physica D.* 142 (3–4): 346–382., 1999.
- [12] M. Mozetić et al, 'Gustina kopule: vizuelizacija struktura zavisnosti kod laboratorijskih životinja', vol, 18m str. 163-167, Infoteh-Jahorina, mart 2019.
- [13] 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*, May 2018, Vol. 43, pp 250-264.
- [14] A. Sklar, 'Fonctions de répartition à n dimensions et leurs marges.' *Publications de l'Institut de Statistique de l'Université de Paris*, vol. 8, pp. 229–231, 1959.
- [15] P. Embrechts, M. A. Hofert, 'A note on generalized inverses'. *Mathematical Methods of Operations Research* vol. 77(3), 2013, 423-432.
- [16] A. Pappoulis, U. Pillai: **Probability, Random Variables and Stochastic Processes**, IV edition, McGraw-Hill, New York, 2002, page 139,
- [17] B.W. Silverman, **Density Estimation for Statistics and Data Analysis**, CRC Press, 1986
- [18] D.W. Scott, **Multivariate Density Estimation**, 2nd edition, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey, 2015
- [19] D. Bajić, Škorić (Ćeranić) Tamara; Milutinović-Smiljanić Sanja; Japundžić-Žigon Nina; 'Temporal patterns in the dependency structures of the cardiovascular time series' *Biomedical Signal Processing and Control* ISSN: 1746-8094 Vol. 69, Str. 1-11, 2021.
- [20] N. Tishby, Pereira, F.C, Bialek, W. 'The Information Bottleneck Method', *Proceedings of the 37th annual Allerton Conference on Communication, Control, and Computing*, pp. 368–377, 1999.
- [21] D. Bajić, Škorić, T. Milutinović-Smiljanić, S, and Japundžić-Žigon, N., 'Voronoi decomposition of cardiovascular dependency structures in different ambient conditions: an entropy study', *Entropy*, vol. 21, no. 11, 1103, 24 pages, 2019.
- [22] E.T. Beasley, Jr, Gibson, P.M. 'A relationship between characteristic values and vectors', *Proc. Aw. Math. Sot.* vol. 43 pp 71-78, 1974.
- [23] G. Lukatela, *Statistical communication theory*, Građevinska knjiga, Beograd, 1981. (in Serbian).
- [24] <http://www.eurobavar.altervista.org/Eurobavar/datacollection.html>

ABSTRACT

This paper shows the possibility of applying copula density calculations to the signals' connectivity evaluation, which is largely a consequence of the negative feedback loop between the systolic blood pressure signal and the pulse interval. The way to get the dependency signal, which can be significant when recording the electrocardiogram under load and the way to visualize the dependence is shown. The procedure is illustrated with signals from the EuroBaVar database.

Keywords - copula density, negative feedback, Markov density estimation, baroreflex.

DEPENDENCE STRUCTURES AND BAROREFLEX FEEDBACK

Dragana Bajić, Tamara Škorić