



VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V BRNĚ

BRNO UNIVERSITY OF TECHNOLOGY

**FAKULTA ELEKTROTECHNIKY
A KOMUNIKAČNÍCH TECHNOLOGIÍ**

FACULTY OF ELECTRICAL ENGINEERING AND COMMUNICATION

ÚSTAV BIOMEDICÍNSKÉHO INŽENÝRSTVÍ

DEPARTMENT OF BIOMEDICAL ENGINEERING

**HODNOCENÍ VZTAHU MEZI KARDIOVASKULÁRNÍMI
SIGNÁLY POMOCÍ NELINEÁRNÍCH METOD**

ANALYSIS OF INTERACTION BETWEEN CARDIOVASCULAR SIGNALS USING NON-LINEAR METHODS

DIPLOMOVÁ PRÁCE

MASTER'S THESIS

AUTOR PRÁCE

AUTHOR

Bc. Jiří Lokaj

VEDOUCÍ PRÁCE

SUPERVISOR

doc. Ing. Jana Kolářová, Ph.D.

BRNO 2018

Diplomová práce

magisterský navazující studijní obor **Biomedicínské inženýrství a bioinformatika**

Ústav biomedicínského inženýrství

Student: Bc. Jiří Lokaj

ID: 149233

Ročník: 2

Akademický rok: 2017/18

NÁZEV TÉMATU:

Hodnocení vztahu mezi kardiovaskulárními signály pomocí nelineárních metod

POKYNY PRO VYPRACOVÁNÍ:

1) Proveďte literární rešerši zaměřenou na krátkodobou regulaci krevního tlaku. Zaměřte na časové řady parametrů získané tep po tepu z kontinuálního záznamu kardiovaskulárního signálu. Popište dosud používané metody hodnocení nelineárního vztahu jednotlivých kardiovaskulárních signálů a zdůrazněte fyziologický a klinický význam tohoto hodnocení. 2) Vyberte vhodné kardiovaskulární signály. Zvolte metodu analýzy hodnotící nelineární interakci těchto signálů. 3) Zpracujte konkrétní matematické postupy vybrané metody. 4) Navrhněte programové řešení vybraných postupů v prostředí MATLAB. 5) Aplikujte tyto metody na souboru reálných záznamů kardiovaskulárních signálů a proveďte statistické vyhodnocení vypočítaných parametrů. 6) Diskutujte výsledky ve vztahu k fyziologii popřípadě patofyziologii kardiovaskulárního systému.

DOPORUČENÁ LITERATURA:

[1] FAES, L., G. NOLLO a A. PORTA, 2011. Information domain approach to the investigation of cardio-vascular, cardio-pulmonary, and vasculo-pulmonary causal couplings. *Frontiers in Physiology* 2, 13. ISSN 1664-042X.

[2] FAES, L., G. NOLLO a A. PORTA, 2013. Mechanisms of causal interaction between short-term RR interval and systolic arterial pressure oscillations during orthostatic challenge. *Journal of Applied Physiology*. 114(12), 1657–1667. ISSN 8750-7587.

Termín zadání: 5.2.2018

Termín odevzdání: 18.5.2018

Vedoucí práce: doc. Ing. Jana Kolářová, Ph.D.

Konzultant:

prof. Ing. Ivo Provazník, Ph.D.
předseda oborové rady

UPOZORNĚNÍ:

Autor diplomové práce nesmí při vytváření diplomové práce porušit autorská práva třetích osob, zejména nesmí zasahovat nedovoleným způsobem do cizích autorských práv osobnostních a musí si být plně vědom následků porušení ustanovení § 11 a následujících autorského zákona č. 121/2000 Sb., včetně možných trestněprávních důsledků vyplývajících z ustanovení části druhé, hlavy VI. díl 4 Trestního zákoníku č. 40/2009 Sb.

Abstrakt

Krátkodobá regulace krevního tlaku je ovlivňována mnoha vlivy, některé jsou reprezentovány kardiovaskulárními signály a jejich změnami. Kvůli složitosti tohoto systému nejsou lineární metody pro jeho analýzu dostatečné. Nelineárních metod pro analýzu časových řad bylo vymyšleno poměrně mnoho. V rámci této práce byla pro analýzu vztahů více signálů vyhodnocena jako nejvhodnější podmíněná entropie a z ní vycházející indexy spřažení a direkcionality. Tato metoda byla aplikována na sadu signálů tepových intervalů, systolického a diastolického tlaku naměřených u osmi dospělých a devíti dětí. Vztahy byly analyzovány, ale po provedení statistického testu nebyly prokázány očekávané informační vazby mezi jednotlivými signály. Indexy byly velmi malé, v řádech setin bitů. Na závěr byla provedena optimalizace algoritmizace celé metody a nově upravená funkce již vykazuje podstatně lepší výsledky, například silnou informační vazbu z časové řady systolického tlaku do řady diastolického tlaku.

Klíčová slova

Kardiovaskulární signály, entropie, podmíněná entropie, nelineární vztahy

Abstract

The short-term regulation of blood pressure is influenced by many influences, some being represented by cardiovascular signals and their changes. Because of the complexity of this system, the linear methods for its analysis are not sufficient. Non-linear methods for time series analysis have been devised quite a lot. In the course of this work, the analysis of the relations of several signals was evaluated as the most suitable conditional entropy and the resulting indexes of affinity and directionality. This method was applied to a set of heart-rate signals and systolic and diastolic pressure signals measured on eight adults and nine children. Relationships were analyzed but unfortunately after the statistical test was held the expected information links between the individual signals were not established. The indices were very small - in the hundredths of bits. Finally, optimization of the algorithm of the whole method has been performed and the newly modified function already shows significantly better results, for example strong information binding from the time-series of systolic pressure to a series of diastolic pressures.

Keywords

Cardio-vascular signals, entropy, conditional entropy, nonlinear relationship

Bibliografická citace:

LOKAJ, J. *Hodnocení vztahu mezi kardiovaskulárními signály pomocí nelineárních metod*. Brno: Vysoké učení technické v Brně, Fakulta elektrotechniky a komunikačních technologií, 2018. 44s. Vedoucí práce: Doc. Ing. Jana Kolářová, Ph.D

Prohlášení

„Prohlašuji, že svou závěrečnou práci na téma Hodnocení vztahu mezi kardiovaskulárními signály pomocí nelineárních metod jsem vypracoval samostatně pod vedením vedoucího diplomové práce a s použitím odborné literatury a dalších informačních zdrojů, které jsou všechny citovány v práci a uvedeny v seznamu literatury na konci práce.

Jako autor uvedené závěrečné práce dále prohlašuji, že v souvislosti s vytvořením této závěrečné práce jsem neporušil autorská práva třetích osob, zejména jsem nezasáhl nedovoleným způsobem do cizích autorských práv osobnostních a jsem si plně vědom následků porušení ustanovení § 11 a následujících autorského zákona č. 121/2000 Sb., včetně možných trestněprávních důsledků vyplývajících z ustanovení části druhé, hlavy VI. díl 4 Trestního zákoníku č. 40/2009 Sb.

V Brně dne **18. května 2018**

.....
podpis autora

Poděkování

Děkuji vedoucí diplomové práce Doc. Ing. Janě Kolářové, Ph.D za vstřícnost při realizaci této práce. Velmi děkuji Mgr. Janě Svačinové, Ph.D za účinnou metodickou a pedagogickou pomoc, a také velmi inspirativní myšlenky při konzultacích a zpracování mé diplomové práce a velmi individuální přístup. V neposlední řadě děkuji za trpělivost své manželce Janě, dceři Magdaléně a synu Jakubovi.

V Brně dne 18. května 2018

.....
podpis autora

Obsah

1	Úvod	7
2	Krevní tlak a jeho regulace.....	8
2.1	Regulace krevního tlaku.....	10
2.2	Vlastní regulace srdce	11
2.3	Krátkodobá regulace krevního tlaku	11
3	Analýza kardiovaskulárních signálů	13
3.1	Metody v časové doméně.....	13
3.2	Metody ve frekvenční doméně	13
3.3	Nelineární metody.....	14
3.3.1	Lyapunovův exponent.....	14
3.3.2	Detrendová fluktuační analýza	14
3.3.3	Poincarého graf.....	15
3.3.4	Korelační dimenze	16
3.3.5	Metody v informační doméně	16
3.3.6	Konkrétní použití entropie.....	17
4	Výběr a Zpracování signálů.....	20
4.1	Výběr signálů pro analýzu.....	20
4.2	Vybrané signály a subjekty	22
4.3	Použití podmíněné entropie závislosti signálů	23
4.3.1	Multivariantní analýza	28
4.4	Programové řešení analýzy signálů v časové doméně.....	31
4.4.1	Jednotlivé funkce.....	31
4.5	Výsledky analýzy.....	33
4.6	Nové výsledky	37
	Závěr.....	39
	Reference.....	40

1 ÚVOD

Skoro před třiceti lety si ve svém článku autoři kladli otázku, jestli změny srdeční akce jsou hlukem nebo hudbou [1]. Ve své studii došli k názoru, že kardiovaskulární signály nejsou jakýmsi vedlejším hlukem, ale hudbou plné informace. Ač zkoumání variability má své místo ve vědeckém bádání stále i dnes, postupem času se autoři začali zabývat i vzájemnými vztahy mezi jednotlivými kardiovaskulárními signály.

Nejjednodušší nástroje poznávání těchto příčinných vazeb jsou různé lineární nástroje, které mají své určité dobré výsledky [2].

Vazby a systémy v lidském těle jsou však natolik komplexní, že mnohé nelze dostatečně lineárními modely a nástroji vyšetřit. Tyto procesy nemají lineární odezvu, bylo proto nutné vyvinout různé nelineární způsoby analýzy [3].

Jedním z těchto přístupů je využití entropie, jako míry chaotičnosti systému, a v případě časových řad tedy i míry možné predikce aktuálního vývoje. Při spojení Entropie a podmíněné pravděpodobnosti se podařilo vytvořit metody, které dokáží odhalit vzájemnou míru přenosu informace mezi různými signály, a to včetně směru převažujícího informačního toku.

V této práci jsou tyto metody založené na teorii informace, či informační doméně probrány a následně byly realizovány v prostředí Matlab. Výsledný algoritmus byl použit na signály reálných osob, které má k dispozici fyziologický ústav Lékařské fakulty Masarykovy univerzity. Výsledné indexy spřažení a direkcionality byly podrobeny statistickým testům. Po zjištění nevyhovujících výsledků byly hledány optimalizace v programovém kódu, což se podařilo těsně před termínem dokončení, a v závěru práce jsou tak příklady výsledků optimalizovaného kódu.

2 KREVŇÍ TLAK A JEHO REGULACE

Pro správnou funkci všech orgánů lidského těla je nezbytné jejich adekvátní krevní zásobení. Potřeby jednotlivých orgánů i celé soustavy se dynamicky mění, zatímco celkový objem krve zůstává v krátkém časovém horizontu relativně stálý. Jeho změny objemu jsou řízeny převážně hormonálně pomocí aldosteronu a antidiuretického hormonu. Změněn však velmi rychle může být objem vypuzené krve ze srdce, tedy systolický objem. Tato změna systolického objemu má společně se srdeční frekvencí vliv na rychlost proudění krve, tedy množství dopravené krve do orgánů za minutu a také změnu krevního tlaku. Krevní tlak není jen pasivně dán srdeční frekvencí a systolickým objemem, ale také zpětně ovlivňuje činnost srdce. Vysoký krevní tlak na vstupu do srdce jej z důvodu udržení dostatečného tlakového gradientu mezi arteriální a venózní větví systémového oběhu nutí k vyššímu úsilí při kontrakci komor. Za klidových podmínek je minutový srdeční výdej zhruba 5 až 6 l, ale v případě potřeby může vzrůst i čtyřnásobně. Jeho růst se však neprojeví v celém krevním oběhu stejně.

Množství krve v jednotlivých orgánech je regulováno převážně místním odporem, který je měněn změnou průsvitu cév, tedy vazokonstrikcí či vazodilatací. Cílem centrálních a částečně i autonomních regulačních mechanismů je udržení dostatečného krevního zásobení primárně pro srdce samotné a centrální nervovou soustavu (CNS). Srdce nedokáže pracovat na kyslíkový dluh a nedostatečné zásobení krevního řečiště by vedlo ke vzniku srdeční ischemie, po několika minutách již dochází k nezvratné zástavě.

Při vzrůstající fyzické zátěži, tedy vzniku potřeby enormního krevního zásobení krevního svalstva, tak například vzrůstá i minutový objem protékající koronárními cévami a minutový objem CNS zůstává minimálně neklesající, přibližně na úrovni 750 ml/min. Zvýšené nároky, v tomto případě kosterního svalstva, které mohou z klidových 1250 ml/min stoupnout na 22500 ml/min, jsou tak uspokojovány zvýšením celkového minutového výdeje a na úkor jiných orgánových soustav. Jak bylo zmíněno výše, tento celkový minutový výdej může stoupnout až čtyřikrát, analogicky i objem protékající koronárním řečištěm stoupá z 250 ml/min na 1000 ml/min. Tyto změny jsou řízeny hormonálními, ale hlavně nervovými centrálními regulačními mechanismy.

Krevní tlak, tedy tlak krve v tepnách systémového objemu, je dán činností srdce (ovlivňuje především systolický krevní tlak), odporem cév (ty mají větší vliv na diastolický tlak), množstvím krve v celém oběhu a viskozitou krve. Při otevřeně

aortální chlopni je ze srdce vypuzován objem komory a tlak stoupá. Maximum je označováno jako systolický krevní tlak. Při uzavřené arteriální chlopni a napínací fázi systoly dochází k poklesu tlaku a minimum v artériích je nazýváno diastolickým krevním tlakem. Rozdíl mezi těmito dvěma tlaky je tlaková amplituda. Jelikož tlak v tepnách je dán množstvím dodávané krve (systolický objem) a poddajností artérií, která s věkem klesá, stoupají s věkem hodnoty systolického a diastolického tlaku. U jedinců do 45. roku života je tak normální klidový systolický tlak 100 až 140 mmHg a diastolický 60 až 90 mmHg, pro starší 60 let může hodnota systolického krevního tlaku v klidu dosahovat hodnot do 160 mmHg.

Kromě systolického a diastolického krevního tlaku je používán také střední tlak, který je průměrnou hodnotou tlaku v průběhu jednoho cyklu. Jeho hodnota je přibližně hodnota diastolického tlaku plus jedna třetina tlakové amplitudy, tedy rozdílu mezi systolickým a diastolickým tlakem. Toto je dáno rozdílnou délkou trvání systoly a diastoly.

Krevní tlak je výsledkem násobení srdečního výdeje nebo velikosti proudu krve ($\text{l} \cdot \text{min}^{-1}$) a celkového periferního odporu ($\text{mmHg} \cdot \text{min} \cdot \text{l}^{-1}$). Tedy

$$\Delta P = Q \cdot R,$$

kde Q je velikost proudu krve, zde již výsledek součinu frekvence a systolického objemu, a R je celkový periferní odpor. Hodnotu Q lze dopočítat také z Hagenova-Poiseuillova zákona, kdy průtok krve je

$$Q = \Delta P \cdot \pi \cdot r^4 / 8 \cdot \eta \cdot l,$$

kde r je poloměr průsvitu cévy, η je viskozita protékající kapaliny a l je délka cévy. Ze vzorce je patrná přímá úměra Q se čtvrtou mocninou poloměru cévy. Jednoduchou úpravou předchozích vzorců lze zjistit, že opět se čtvrtou mocninou poloměru průsvitu, ale nepřímo úměrný je periferní odpor [3] [4].

2.1 Regulace krevního tlaku

Jak se mění v čase aktivita jednotlivých orgánů, fyzikální podmínky a fyziologické procesy, vyvstává nutnost regulace krevního tlaku odpovídající na tyto změny. Jednotlivé regulační systémy mají vliv buď na většinu oběhového systému, nebo působí pouze lokálně jako autonomní regulační systém. Mezi lokální a globální regulací existují různé vazby [5]. Regulace krevního tlaku probíhá hlavně vazodilatací či naopak vazokonstrikcí cév či změnou frekvence vypuzování systolického objemu.

Systémy regulace krevního tlaku lze podle rychlosti odpovědi na změnu podmínek rozdělit na okamžité, krátkodobé, střednědobé, dlouhodobé a systémy vyššího řádu. Tyto systémy regulace nejsou vzájemně zcela nezávislé, ale jejich spolupráce je zorchestrována pomocí vegetativního nervového systému [6].

Systém okamžité regulace krevního tlaku je odpověď srdce na žilní návrat a odpověď cév, převážně arteriol na zvýšení krevního tlaku. Dochází-li ke zvýšení žilního návratu, dojde také ke zvýšení srdeční frekvence. Starlingův zákon také objasňuje, že při vyšším plnění, tedy větším protažení svalových vláken dojde následně k silnější kontrakci. Malé arterie a arterioly při svých zhruba 8 % z celkového objemu krevního oběhu tvoří asi 50 % celkového periferního odporu. V okamžité regulaci jsou aktivní při zvýšeném krevním tlaku, kdy tento zvýšený průtok dráždí buňky hladkých svalů cév a následně jsou otevřeny vápníkové kanály membrán, což vede k následné kontrakci. Touto regulací se dosahuje konstantního průtoku krve ve tkáních a orgánech.

Systém krátkodobé regulace krevního tlaku je zprostředkován vegetativním nervovým systémem, přesněji baroreflexem a chemoreflexem. Tyto mechanismy budou podrobněji probírány níže.

Systém střednědobé regulace krevního tlaku odpovídá na podněty v rámci minut až hodin. Jedná se zde o hormonální řízení. Nejvýraznější je systém renin-angiotenzin-aldosteron. Tento systém úzce spolupracuje s vegetativním nervovým systémem. Další možností dlouhodobé regulace je snížení napětí žilních stěn po delším časovém období vyššího krevního tlaku, čímž se usnadní odtok krve do žilního řečiště a dochází tak ke snížení odporu v arteriolách a kapilárách.

Systém dlouhodobé regulace krevního tlaku je založen na principu natriurézy, tedy při zvýšeném krevním tlaku zvýšením vylučováním sodíku

v ledvinách, což sebou přináší zvýšené vylučování vody do moči a snížení extravaskulárního objemu a krevního tlaku. Při opětovném snižování krevního tlaku působí tento systém i opačně. Začátek natriurézy je iniciován v rámci hodin od začátku zvyšování krevního tlaku a může trvat i několik dní.

Regulace krevního tlaku vyššího řádu je zaručena takzvanou cirkadiánní variabilitou. Ta je řízena jak hormonálně, tak i nervově. Jedná se o změny krevního tlaku v průběhu různých fází dne [3].

2.2 Vlastní regulace srdce

Kromě již zmíněné schopnosti srdce reagovat na žilní návrat má srdce i svou vlastní nervovou regulaci. Ta má uplatnění hlavně v situacích, kdy je přerušeno extrakardiální nervové řízení, tedy například po transplantaci srdce. Tento srdeční nervový systém je s ohledem na schopnost iniciace a ovlivnění srdečních akcí nejvíce zastoupen v okolí SA a AV uzlu [7].

2.3 Krátkodobá regulace krevního tlaku

Systém krátkodobé regulace krevního tlaku je zprostředkován vegetativním nervovým systémem. Nejvýznamnější je baroreflex a chemoreflex. Oba tyto reflexy mají samozřejmě svou aferentní a eferentní dráhu. Na vstupu obou reflexů je aktuální krevní tlak, reprezentován nějakým dějem. Baroreflex tak monitoruje krevní tlak svými mechanoreceptory. Vysokotlaké baroreceptory jsou hlavně v karotickém sinu a oblouku aorty, nízkotlaké jsou pak v pravé síni a v plicnici. Vysokotlaké receptory jsou citlivé na arteriální tlak v rozsahu 110 až 160 mmHg a tento tlak dokáží regulovat s frekvencí cca 0,1 Hz. Receptory nízkotlaké provádí korekci při snížení tlaku krve, které může být vyvoláno například ortostatickou změnou nebo změnou objemu cirkulující krve. Zpracování informace následně probíhá v prodloužené míše. Baroreflex ovlivňuje krevní tlak pomocí změny srdeční frekvence a periferní rezistence. Změnu srdečního rytmu provádí pomocí parasympatické větve inervující sinoatriální uzel. Cévy pro potřeby změny periferního odporu inervuje sympatickou periferní větví.

Od baroreflexu je odvozená baroreflexní sensitivita, tedy závislost mezi změnou tepové frekvence a systolického krevního tlaku, tedy o kolik se změní délka RR intervalu při změně tlaku o 1 mmHg. Tento mechanismus udržuje optimální krevní tlak například při změnách polohy těla. Při stoupající frekvenci srdeční akce se snižuje baroreflexní sensitivita. Tato senzitivita je také snížena u diabetiků, hypertoniků a pacientů se srdečním selháním. Baroreflexní sensitivita se měří pomocí stanovení speciálních podmínek několika metodami, například

testem na polohovacím stole (nakloněné rovině), pomocí řízeného dýchání – Valsalova manévru, podáním různých látek, nebo změnou tlaku v oblasti krku – neck sunction. Baroreflexní sensitivita se mění společně se stárnutím cév, tedy snižováním jejich poddajnosti a z toho vyplívajícího omezení funkčnosti jako pružníku, který usměrňuje velikost proudu krve a tlakovou amplitudu mezi fázemi otevřené a zavřené aortární chlopně. Roste tak rozdíl mezi systolickým a diastolickým tlakem a klesá schopnost vazokonstrikce a vazodilatace cév, což jsou podmínky vhodné pro výskyt hypertenze.

Citlivost baroreceptoru je snížena u rozličných kardiovaskulárních hodnot, zejména pak při výskytu hypertenze, srdečního selhání, ale také u jiných patologických stavů, například diabetu mellitu či při obezitě. Snížená citlivost, zejména po infarktu myokardu, zvyšuje riziko náhlé srdeční smrti. Z tohoto důvodu v současnosti nabývá na významu časná diagnostika poklesu citlivosti baroreceptoru.

Kromě baroreflexu je z prodloužené míchy řízen také chemoreflex, který doplňuje činnost baroreflexu. Chemoreceptory této regulace jsou citlivé na změny parciálního tlaku O_2 , CO_2 a pH. Pokud tyto parciální tlaky nebo pH klesnou, dochází ke zvyšování krevního tlaku pomocí zvýšení srdeční frekvence a periferní vazokonstrikce. Toto zvýšení krevního tlaku je však omezené baroreflexem, který jeho růst zastaví snížením tepové frekvence [3] [4].

3 ANALÝZA KARDIOVASKULÁRNÍCH SIGNÁLŮ

Pro analýzu a hodnocení vztahu kardiovaskulárních signálů je možno použít mnoho metod. Tyto metody lze rozdělit do tří skupin, a to na metody časové domény, metody frekvenční domény a nelineární metody.

3.1 Metody v časové doméně

Při použití metod v časové oblasti se vychází z přímo naměřených nebo předzpracovaných hodnot, na které je aplikována některá ze základních statistických metod. Ze záznamů kardiovaskulárních signálů lze získat například řadu popisující délky jednotlivých RR intervalů, k nim odpovídající systolický, diastolický nebo střední arteriální tlak apod., a z těchto dat následně vypočítat jejich průměrné hodnoty, směrodatné odchylky, průměrné hodnoty a směrodatné odchylky za různé časové úseky atd.

Tyto metody jsou však praktičtější pro analýzu jednoho signálu, než analýzu více signálů. V případě jednoho signálu, například řady RR intervalů, lze pomocí směrodatné odchylky délky trvání těchto intervalů určit index variability srdečního rytmu. Pro regulaci krevního tlaku je zajímavé znázornění citlivosti baroreflexu pomocí RR intervalů a systolického krevního tlaku. Tady se zkoumá změna délky srdečního cyklu odpovídající změně systolického tlaku o 1 mmHg. Hodnoty lze vynést do grafu a proložit regresní křivkou. Tak se od časové oblasti dostáváme až ke grafickému znázornění [2] [8].

3.2 Metody ve frekvenční doméně

Tyto metody využívají vypočítaná spektra jednotlivých signálů či řad hodnot, jejich vzájemné spektru (krosspektrum) a koherenci. Spektrum lze vypočítat parametrickými nebo neparametrickými metodami. Mezi neparametrické patří například diskrétní Fourierova transformace, respektive rychlá Fourierova transformace.

Vzájemné spektrum obsahuje jen ty frekvence, které se nachází v obou či více signálech. Koherence je míra synchronizace dvou signálů, může nabývat hodnot od 0 do 1. Hodnota 0 znamená, že signály spolu nijak nesouvisí a opačně. Nízká koherence RR intervalů a systolického krevního tlaku je ukazatelem malé nebo žádné funkčnosti baroreflexu, kdy se nepřenáší informace z mechanoreceptorů ovlivněných systolickým krevním tlakem na změnu srdeční frekvence [3].

3.3 Nelineární metody

Srdeční akce a s tím související krevní tlak je ovlivňován mnoha faktory a vstupy a celý systém má tedy nelineární charakteristiky. Obecně vzato se tedy odezva systému na soubor všech příčin chování nerovná součtu jednotlivých odezev na každý samostatný vstup. Z tohoto důvodu se jeví jako užitečné nelineární analytické metody, které mohou lépe vystihnout charakter kardiovaskulárních signálů a jejich vazeb. Nelineární metody se v oblasti zpracování medicínských signálů a vytěžování informací z nich uplatňují nejen v oblasti krevního tlaku, které se týká tato práce, ale například i v psychiatrii a dalších oblastech [9], [10].

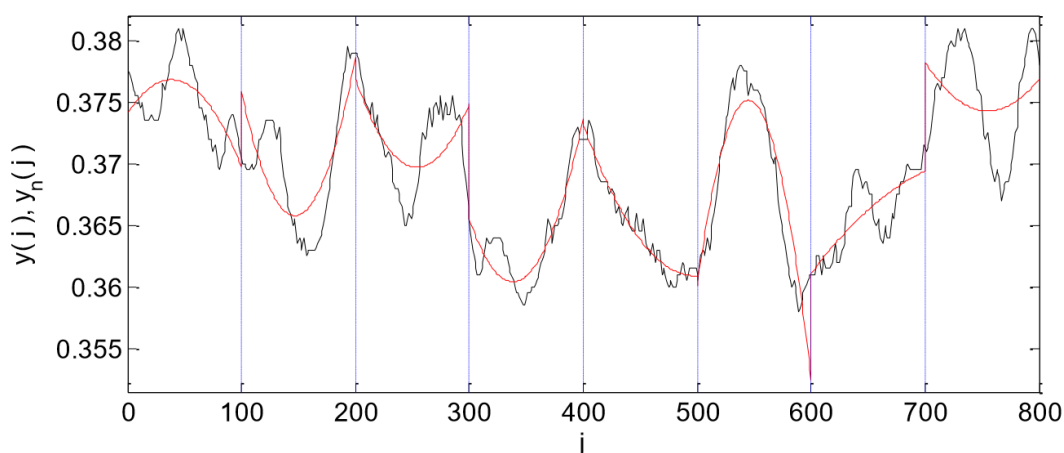
Pomocí nelineárních metod získáváme informace o charakteru signálů a jejich vazeb, o vzájemné informaci, náhodnosti apod. Jsou tak vhodným doplněním metod lineárních, ať už v časové či frekvenční doméně [11]. Nelineární metody mohou být například detrendová fluktuační analýza, různé formy entropie, 0-1 test, korelační dimenze, Poincarého grafy, fraktálová dimenze, Lyapunovův exponent, apod.

3.3.1 Lyapunovův exponent

Lyapunovův exponent (LE) vypovídá o míře chaotičnosti či periodičnosti signálu. Pro signály s malou chaotičností je tento exponent blízký nule, pro signály s vyšší se jí vzdaluje. Je založen na míře rozbíhavosti trajektorií ve fázovém prostoru, a to těch, které mají svůj počátek navzájem blízký. Je-li tato rozbíhavost popsána exponentem, je tedy sblížování či oddalování trajektorií exponenciální. Pokud jsou si trajektorie blízké a udržují relativně stejnou vzájemnou pozici jejich exponent je velmi blízký nule [10].

3.3.2 Detrendová fluktuační analýza

Svým charakterem tato analýza patří mezi fraktálové analýzy. Tato analýza je založena na střední kvadratické analýze náhodného kroku a reportuje o korelaci v rámci jedné časové řady. Po vybrání kroku je tímto krokem celý signál rozčleněn na segmenty. V rámci každého segmentu je poté vypočten trend, a to lineární, kvadratickou, kubickou či jinou funkcí. Tento princip je zobrazen na obrázku 1. Trend je následně od svého segmentu odečten. Nakonec je vypočtena střední kvadratická fluktuace signálu pro každý segment. Celý proces se opakuje s několika rozdílnými délkami segmentů a následně jsou tyto výsledky zaneseny do grafu s logaritmickými osami v závislosti na délce segmentu. Po získání dostatečného množství bodů v grafu jsou tyto body proloženy přímkou a směrnice této přímky určuje míru vlastní chaotičnosti signálu. [12]



Obrázek 1: Princip DFA na signálu $y(j)$ se signálem $y_n(j)$ – vyznačen červeně, požité segmenty jsou délky 100 vzorků a nová funkce byla vypočtena kvadratickou funkcí. Převzato a upraveno z [13].

3.3.3 Poincarého graf

Tato nelineární metoda je založena na grafickém zobrazení korelací následných prvků časové řady. Na ose x jsou například hodnoty intervalů RR_i a na ose y pak hodnoty RR_{i+1} , respektive hodnoty STK_i a STK_{i+1} . Při kombinaci těchto RR intervalů a řady hodnot systolického krevního tlaku na osách Poincarého grafu se jedná o jiný typ zobrazení, který se používá na posuzování citlivosti baroreflexu, tedy lineární autoregresní model.

Podle tvaru výsledného obrazce Poincarého grafu lze odvodit celkovou variabilitu signálu. Pokud má zobrazení dostatečné rozlišení, je schopno zobrazit změny mezi jednotlivými intervaly. Pokud by všechny sledované intervaly byly stejné, tedy variabilita by nebyla přítomná, body grafu by ležely na jedné přímce. V reálu však zobrazení vypadá jako protažený mrak či elipsa. Kolem tohoto hlavního shluku lze tedy umístit elipsu, jejíž kratší a delší osa vytvářejí parametry SD1 a SD2. SD1 ukazuje na krátkodobou variabilitu a SD2 na dlouhodobou. Pokud vytvoříme Poincarého grafy pro více kardiologických signálů, můžeme následně mezi sebou porovnávat parametry SD1 a SD2. Kromě použití elipsy a jejich os můžeme shluk na grafu vyhodnotit pomocí Pearsonova korelačního koeficientu. Ten nabývá hodnot od 0 do 1, přičemž 0 odpovídá maximální variabilitě a hodnota 1 by nastala, pokud by všechny intervaly byly identické. Poincarého grafy jsou schopny ukázat na selhávání srdce, anebo různé srdeční disfunkce [8].

Pro hledání vztahů mezi kardiovaskulárními signály je možné vytvořit Poincarého grafy pro RR a zvláště pro systolický krevní tlak za normálních podmínek, následně vykreslit tyto grafy opět, ale již z dat za změněných podmínek

a tyto grafy porovnat, respektive porovnat změny parametrů SD1 a SD2 v závislosti na podmínkách a typech signálů [14].

3.3.4 Korelační dimenze

Pomocí metody korelační dimenze je opět dosahováno rozlišení deterministického chování od náhodného šumu. Korelační dimenze podobně jako například detrendová fluktuáční analýza patří do rodiny analýz založených na teorii fraktálů. Všechny tyto metody pracují s porovnáváním vzdáleností bodů řady a zvoleného r . Toto r určuje schopnosti rozlišení celého systému. Funkce korelační dimenze pak vyjadřuje pravděpodobnost, že dva libovolně vybrané body jsou si blíže než vzdálenost r a počítá se takto

$$C(r) = \frac{1}{N^2} \times N_s,$$

kde N je počet všech párů možných bodů a N_s je počet párů bodů, kde je jejich vzájemná vzdálenost menší než r . Korelační dimenze (CD) je pak vypočítána podle vztahu

$$CD = \lim_{r \rightarrow 0} \frac{\log(C(r))}{\log(r)}$$

Limita se ve vztahu vyskytuje, protože teoreticky se r může zmenšovat do nekonečna, v reálném systému je však omezeno realizací vzorkování signálu. Korelační dimenze byla například použita pro analýzu chování krevního oběhu při srdeční ischemii, kdy s postupující ischemií, její hodnota klesala [15].

3.3.5 Metody v informační doméně

Všechny výše zmíněné metody jsou používány především pro hodnocení variability jednoho signálu, například variability srdeční frekvence pomocí řady RR intervalů. Vztah dvou signálů, ale obecně i více signálů, a tedy i jejich zdrojových dějů dokáží odhalit metody v informační doméně, nejčastěji metody podmíněné entropie [16].

Jedním z hlavních zakladatelů teorie informace byl americký matematik Claude Shannon, který v roce 1948 publikoval článek pod názvem Mathematical Theory of Communication. V tomto článku se zabývá

Entropie popisuje míru neuspořádanosti systému, tedy to, nakolik můžeme předvídat vývoj řady. V případě podmíněné entropie se pracuje s pojmem sdílená informace, tedy nakolik je chaotický či předvídatelný celý systém za pomoci vlastních prvků. V případě této práce je systém reprezentován souborem kardiovaskulárních signálů a jednotlivé prvky jsou všechny

hodnoty v těchto signálech. Pro míru variability obecně byla entropie definována jako

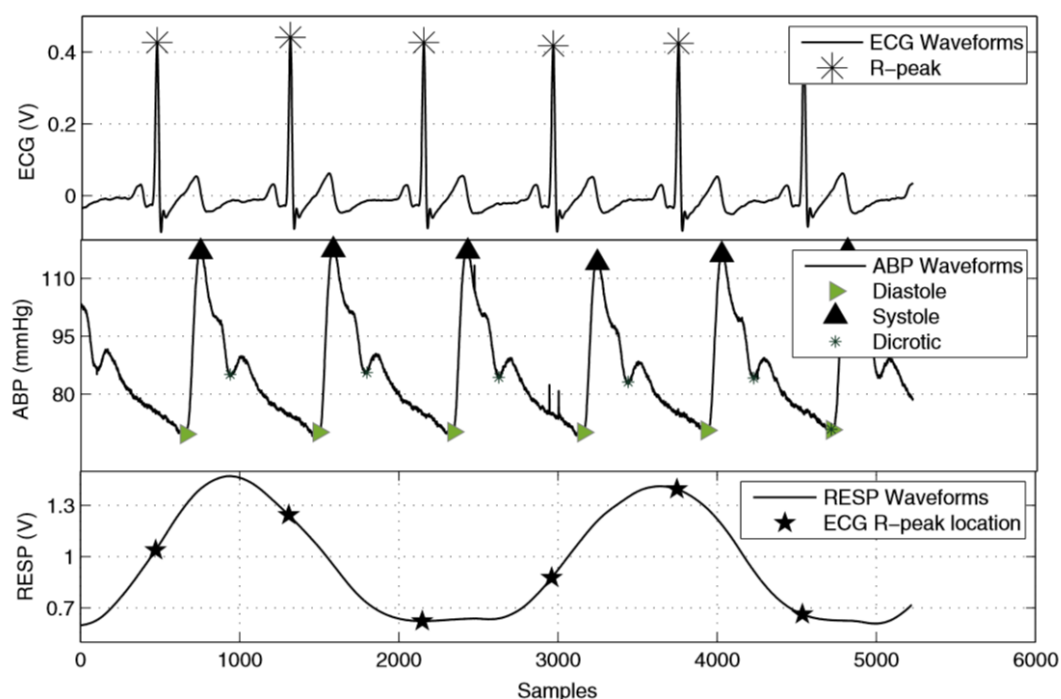
$$H = - \sum_{j=1}^m \frac{n_j}{n} \log \frac{n_j}{n}$$

Kde m je počet různých možných hodnot, n_j je počet výskytu určité hodnoty, který je dělen celkovým počtem hodnot. Pokud tedy budou všechna sledování n_j stejná, všechny prvky stejné, bude entropie nulová, naopak nejvyšší bude, pokud spolu jednotlivé prvky řady nebudou souviset [17].

Entropie je v oblasti analýzy kardiovaskulárních signálů používána v různých modifikacích [16] [8]. V této práci má být provedeno hodnocení vztahu mezi kardiovaskulárními signály pomocí nelineární metody. V tomto případě je vhodné použití podmíněné entropie, kdy se podobně jak v případě podmíněné pravděpodobnosti zjišťuje pravděpodobnost jevu A za podmínky výskytu jevu B. Při aplikaci na kardiovaskulární signály se tedy otevírá možnost hodnotit ovlivnění aktuálního prvku jednoho signálu předchozími prvky více signálů. V případě existence vzájemné vazby se toto při výpočtu projeví poklesem entropie oproti případu, kdy by pro výpočet byl použit pouze jeden signál. Do výpočtu tedy, na rozdíl od výše uvedených metod, kdy je nejprve aplikovaná nelineární metoda na různé signály zvlášť a následně se provádí porovnání výsledků, vstupuje více různých signálů najednou. Pomocí entropie lze zkoumat jak jejich vzájemnou informační vazbu, tak také to, ve kterém směru je tato vazba silnější, tedy který signál významněji ovlivňuje ostatní [11].

3.3.6 Konkrétní použití entropie

Metody založené na využití entropie jsou v oblasti analýzy vztahů kardiovaskulárních signálů používány již desítky let. Jedna z posledních publikací se zabývá vlivem hlubokého dýchání na kardiovaskulární signály, respektive krátkodobou regulaci kardiovaskulární variability [18]. Analyzuje tedy vztah časové řady RR intervalů, časové řady hodnot systolického krevního tlaku příslušných k daným RR intervalům a konečně časové řady složené z hodnot dechového proudu v okamžiku počátku příslušného RR intervalu, viz Obrázek 2,.



Obrázek 2 Princip získávání hodnot časových řad z pseudospojitého signálu během studie zabývající se vlivem hlubokého dýchání. Převzato a upraveno z [18]

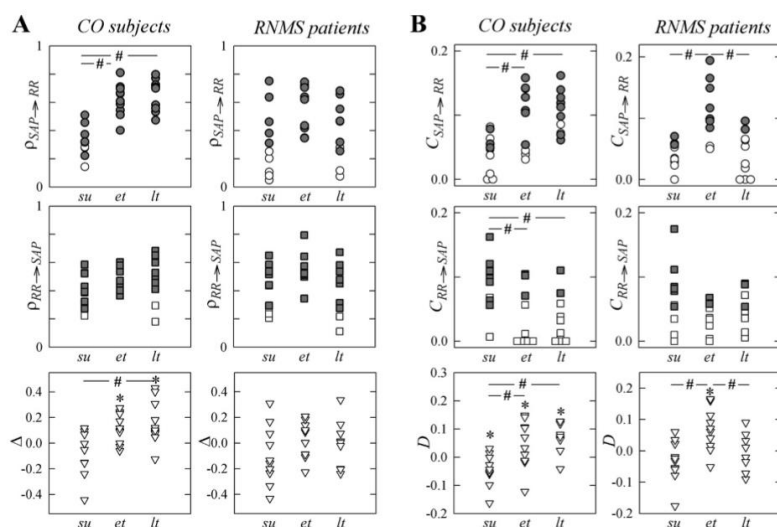
Autoři porovnávali stavy v případě spontánního dýchání a v případě hlubokého dýchání, o šesti cyklech za minutu. Touto konfigurací a použitím vzájemné podmíněné entropie se dostali k informacím o funkci parasympatického autonomního regulačního systému.

Při nuceném dýchání, šest cyklů za minutu, došlo ke změnám v přenosu informace mezi jednotlivými signály oproti stavu při spontánním (u všech subjektů rychlejší) dýchání. Míra přenosu informace při nuceném dýchání se významně zvýšila ve směru z dechové časové řady do řady RR intervalů a z dechové časové řady směrem do signálu složeného z hodnot systolického tlaku. Podobně narostl vliv hodnot v signálu systolického tlaku na řadu RR intervalů. Tyto zvýšené interakce ukazují na aktivaci parasympatické dráhy. Ta obecně umožňuje snížení srdeční frekvence a sílu kontrakcí. Při hlubokém dýchání převládala také informace z řady tlaku směrem do signálu RR intervalů, což je informační dráha, která pomáhá snižovat krevní tlak.

Autoři také v článku zmiňují možnost použití této metody i pro vyhodnocování vztahu s dalšími signály, například EEG, bioimpedance, apod. Z hlediska klinického využití navrhuje prozkoumání možností použití této metody na analýzu dlouhodobých regulací kardiovaskulárních signálů.

Autoři v článku Mechanisms of causal interaction between short-term RR interval and systolic arterial pressure oscillations during orthostatic challenge [16] Použili podmíněnou pro analýzu vztahů kardiovaskulárních a dechových signálů u pacientů se sklonem k ortostatickým synkopám. Tyto osoby a kontrolní skupinu podrobili testu, kdy jim potřebné signály snímali

v poloze vleže, a následně po pasivním zvednutí do vzpřímené pozice, podložka, na které leželi, svírala se zemí úhel 60°. V této studii se autoři také zabývali porovnáním výsledku analýzy zkoumaných signálů z pohledu vzájemné korelace, tedy metody nevycházející z teorie informační domény, a oproti tomu výsledků získaných pomocí podmíněné entropie. V tomto porovnání při daných podmínkách byly průkaznější výsledky na základě podmíněné entropie, což je vidět na obrázku 3.



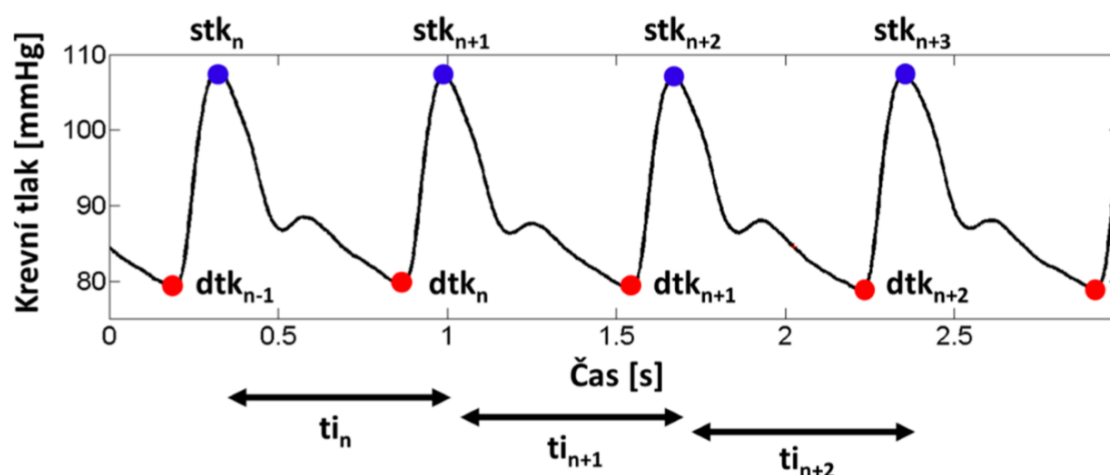
Obrázek 3 Porovnání metody vzájemné korelace v A a metody založené na informační doméně v B. Symboly # jsou označeny řady, u kterých byla odlišnost od jiných potvrzena statistickým testem, hvězdičkou jsou označeny ty, jejichž indexy kauzálního spřažení se liší od ostatních. Více označených řad nalezneme v bloku B, v analýze v informační doméně. Zdaleka ne všechny výsledky však jsou statisticky významné - označeny.

4 VÝBĚR A ZPRACOVÁNÍ SIGNÁLŮ

4.1 Výběr signálů pro analýzu

V rámci Fyziologického ústavu Lékařské fakulty Masarykovy univerzity v Brně probíhá mimo jiné i zkoumání krevního tlaku a krevního oběhu obecně. Pro analýzu daných dějů jsou k dispozici jako zdrojová data signály z kontinuálního měření fotopletysmografem. Tyto signály jsou tedy hlavními analyzovanými signály.

Pletysmografický záznam je kontinuálním záznamem krevního tlaku, který je získáván neinvazivně na základě změn objemu měřené tkáně, který se mění s procházející pulsovou vlnou. Z pletysmografické křivky tak lze odečíst systolický krevní tlak jako maxima, diastolický krevní tlak jako minima, rozdíl diastolického a systolického krevního tlaku, tedy pulzová amplituda. Ze vzdáleností jednotlivých maxim je možné zjistit délku trvání jednoho srdečního cyklu, tedy takřka ekvivalent RR intervalů. Signál je rozměřen tak, že první označené maximum je hodnota systolického krevního tlaku s indexem n , minimum před dalším maximum v podobné úrovni je hodnota systolického tlaku s indexem n , další maximum je hodnota systolického krevního tlaku $n+1$ a tak dále. Interval mezi hodnotami systolického krevního tlaku n a $n+1$ je označen jako časový interval ti_n .

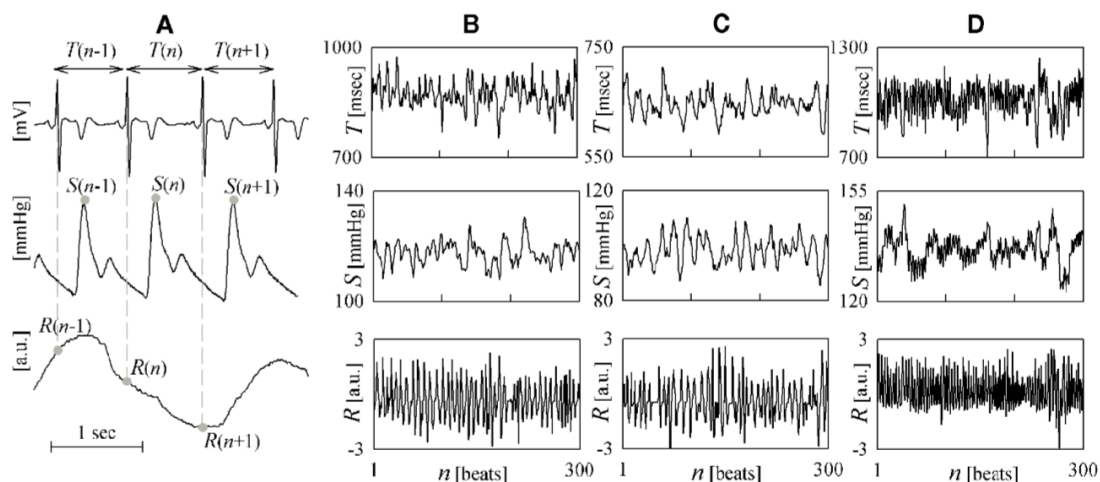


Obrázek 4 Pletysmografický záznam. Převzato a upraveno z [18]

Zhruba v polovině doby trvání mezi zaznamenanými hodnotami systolického a následného diastolického tlaku se u zdravých a mladých

jedinců nachází lokální minimum, které je způsobeno změnou v charakteru toku krve během uzavření aortálních chlopní. Toto lokální minimum se mění se změnou poddajností cév. Když pružnickové cévy, tedy aorta a další velké tepny s vysokým obsahem elastických vláken, ztrácí svou pružnost, nedochází již ke změně kinetické energie krve vypuzené ze srdce na elastickou energii cév, tok krve má tak větší pulzační charakter, neboli je méně kontinuální. To má za následek kromě mizení výše popsaného lokálního minima také vyšší rozdíl mezi systolickým a diastolickým tlakem. [3]

Pro potřeby analýzy vztahů kardiovaskulárních signálů budou z dostupných pletysmografických záznamů počty řady hodnot délek srdeční akce, nebo různých hodnot tlaku v závislosti na pořadí změřeného srdečního intervalu, podobně jako ve studii [11], tedy na obrázku 5.



Obrázek 5 Princip tvorby signálů vstupujících do analýzy na základě různých signálů. Převzato a upraveno z [11]

4.2 Vybrané signály a subjekty

Po domluvě s Mgr. Janou Svačinovou Ph.D z Fyziologického ústavu Lékařské fakulty Masarykovy univerzity byla pro potřebu analýzy aplikace konkrétní metody analýzy vybrána již naměřená a předpřipravená data. Jednalo se o časové řady vzniklé z kontinuálního měření fotopletysmografem. Matice jednotlivých naměřených sekvencí obsahovaly pro každý subjekt 5 sloupců. První byla časová řada okamžiků detekce systolického krevního tlaku, v sekundách od počátku měření, další byla časová řada hodnot systolického krevního tlaku (mmHg), třetí sloupec popisoval okamžiky detekce hodnot diastolického tlaku (s), čtvrtý sloupec byl tvořen časovou řadou hodnot diastolického tlaku (mmHg) a poslední, pátý sloupec, obsahoval délky RR intervalů. Ač v tomto případě se nejedná exaktně o RR intervaly, data nejsou získána z EKG, ale o jejich aproximaci pomocí délek časových intervalů mezi maximy ve fotopletysmografické křivce, tedy mezi hodnotami systolického krevního tlaku. Z pěti sloupců těchto matic tak byly vždy využity jen tři, tedy signál systolického tlaku, signál diastolického tlaku a RR intervaly. Takovéto matice byly zpracovány jednak pro dospělé pacienty s diabetem druhého typu a pak také pro dětské pacienty. Skupina dospělých pacientů byla měřena na sklopném lůžku, kdy každý pacient byl měřen v poloze vodorovně v leže a následně při naklopení lůžka o 45° vzhledem k vodorovné rovině. Celkem tak byla použita data 5 dospělých mužů a dvou dospělých žen. Medián jejich věku byl 63 let, dolní kvartil 58 a horní kvartil 65 let. Medián hmotnosti těchto subjektů byl 94 kg, horní kvartil 86 kg, dolní kvartil 102 kg. Výška těchto osob byla o úrovni mediánu 180 cm, dolní kvartil 173 cm, horní kvartil 183 cm.

Další skupinou byly děti, u kterých při analýze nebyla známa žádná choroba. Tyto děti byly měřeny opět ve dvou pozicích, a to v sedě a během aktivního stání, tedy bez opory. Jednalo se o 4 dívky a čtyři chlapce. Medián věku této skupiny byl 13 let, dolní kvartil 12 let, horní kvartil 14 let.

Pozornost v analýze byla věnována vztahy mezi jednotlivými signály, zvláště pak změny jejich vztahů, respektive změnám množství přenášené informace mezi jednotlivými signály za různých stavů, a to ať už v rámci skupiny nebo mezi skupinami.

Byla formulována hypotéza:

- 1) Míra přenosu informace mezi jednotlivými signály se bude lišit v různých fázích měření, tedy bude záviset na poloze těla

4.3 Použití podmíněné entropie závislosti signálů

Pro zkoumání nelineárních závislostí kardiovaskulárních signálů jde s výhodou použít Shannonovu entropii, která započítává množství informace přenášené každým prvkem signálu či řady. Pro jeden signál by tak z obecného vzorce pro entropii byla upravena do podoby

$$H(y_j) = - \sum_{j=1}^m p(y_j(n)) \cdot \ln p(y_j(n))$$

kde $p(y_j(n))$ je pravděpodobnost výskytu hodnoty $y_j(n)$ v možných m [17].

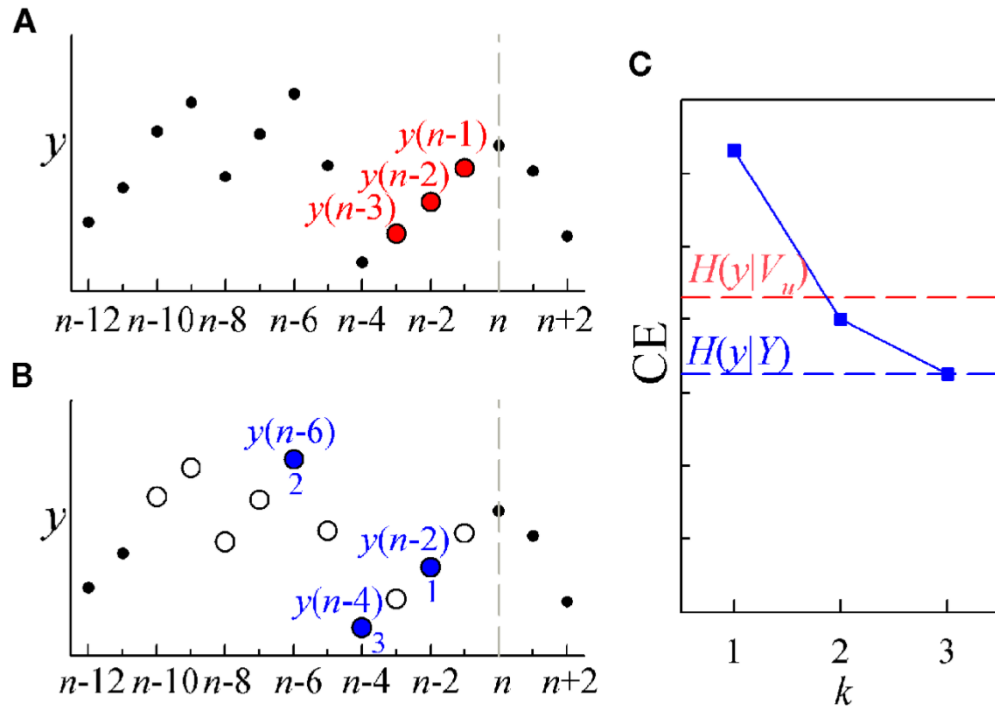
Motivací pro rozšíření použití entropie na podmíněnou entropii je takzvaná Grangerova kausalita, Tedy tvrzení, že v reálném systému je možné předpovědět aktuální hodnotu signálu z historie více signálů, které jsou tak ve vzájemném vztahu, a to lépe, než kdyby tato predikce probíhala na základě znalosti vzorků pouze jednoho signálu [19]. Entropii už tak není nutné chápat jen jako průměrnou informační hodnotu každého vzorku v řadě, ale jako průměrnou informační hodnotu vzorku ze systému více signálů. V takovém případě je potřeba výpočet entropie rozšířit na podmíněnou entropii. Místo $H(y)$, bude počítána $H(y|V)$, kdy V je obecně vektor složený s hodnot jednoho či více dalších signálů. Tedy podmíněná entropie bude definována

$$H(y|V) = H(y(n), V) - H(V)$$

Pokud V bude vektor složený pouze z prvků y , pak bude podmiňovat sám sebe a bude vypovídat o svém stupni předvídatelnosti. Při vybírání prvků do podmiňovacího vektoru V ze všech signálů lze k výběru přistupovat buď uniformě nebo neuniformě. V případě uniformního výběru skládáme vektor z určeného počtu vzorků m , a to od aktuálního vzorku n , až po vzorek $n-m$. Při neuniformním přístupu tento výběr provádíme vícekrát a nejsme omezeni pořadím ani nutností využít všechny vzorky vstupních signálů, podmiňovací vektor postupně prodlužujeme tak, aby každý další prvek vybraný z kandidátních prvků snížil celkovou dosaženou entropii systému. Kandidátní prvky jsou množina všech prvků, ze kterých se může skládat podmiňující vektor. Pokud se bude jednat o uniformní výběr pro potřeby zjištění nepředvídatelnosti jednoho signálu, budou prvky postupně vybírány ze zkoumaného signálu y od vzorku $n-1$ po -1 vzorek až po $n-L$, kde L bude maximální možná délka kandidátního vektoru.

Dalším faktorem ovlivňující výběr vzorků je charakter rozvoje řady, respektive dekorelační čas. Tedy pozice vzorku, na kterém hodnota autokorela analyzovaného

signálu poprvé klesne pod hodnotu $1/e$. Pozice tohoto vzorku je pak τ specifické pro každý signál, kdy možné kandidátní vzorky jsou násobeny tímto τ [21]. To je patrné například na obrázku 6 v sekci B



Obrázek 6 Schéma uniformního (červeně) neuniformního výběru vzorků pro podmiňovací vektor výpočtu entropie. Na části C jsou šrafované označeny úrovně podmíněné entropie, které bylo dosaženo při uniformním, respektive neuniformním výběru. Zatím se jedná o výběr z jednoho signálu. Na části B je u vybraných vzorků (modrá kolečka) označeno také pořadí výběru do vektoru, které neodpovídá jejich zápornému zpoždění vůči aktuálnímu vzorku n . Na A i B jsou teoreticky vyznačeny možné kandidátní vzorky, na A však nejsou vidět, protože se překrývají s vybranými vzorky, což je důsledkem principu uniformního výběru z jednoho signálu Převzato a upraveno z [11]

Hodnoty různých signálů změřených pro jednoho pacienta jsou v různých rozmezích. V tomto případě se jednalo o hodnoty systolického tlaku, které se pohybovaly zhruba od 95 do 130 mmHg, hodnoty diastolického tlaku, které se pohybovaly zhruba v rozmezí od 70 do 90 mm Hg a pak délky RR intervalů, které se pohybovaly ve stovkách milisekund až jednotkách sekund. Tyto hodnoty jsou vzájemně velmi rozdílné Pro analýzu vzájemných vztahů tak byly převedeny na nové časové řady pomocí standardizace. Existuje několik druhů standardizace, autoři studií používají standardizaci směrodatnou odchylkou, kdy výsledná proměnná má nulový průměr a rozptyl roven jedné. Vzorec pro standardizaci lze vyjádřit jako

$$y_i = \frac{x_i - \bar{x}}{s},$$

kde y_i i-tý vzorek výsledného signálu y , x_i jest i-tý vzorek původního signálu x , $\bar{x}$ s čarou značí průměr prvků v signálu x a s je směrodatná původního signálu. Informace, kterou získáme po standardizaci je také, o kolik směrodatných odchylek se původní hodnoty lišily od průměru, tedy y_i lze také chápat jako Z-scéře.

Takto definovaná standardizace je vhodná pro data s normálním rozložením. Toto je patrné také z použití průměru ve výpočtu. Pokud však budeme analyzovat data obsahující odlehlé hodnoty, data, která nebudou mít normální rozložení, nebude takto postavená normalizace ideální. V případě analýzy kardiovaskulárních signálů pomocí nelineárních metod jsou však data do analýzy předvybrána tak, aby vystihovala chování systému za ustáleného stavu. Pokud by bylo potřeba zapojit jiný způsob standardizace, mohu zmínit standardizaci rozpětím. Tady kdy je od aktuální hodnoty odečtena globálně minimální hodnota a celý rozdíl je podělen rozdílem globálně maximální a globálně minimální hodnoty, viz vzorec

$$y_i = \frac{x_i - \min(x)}{\max(x) - \min(x)}$$

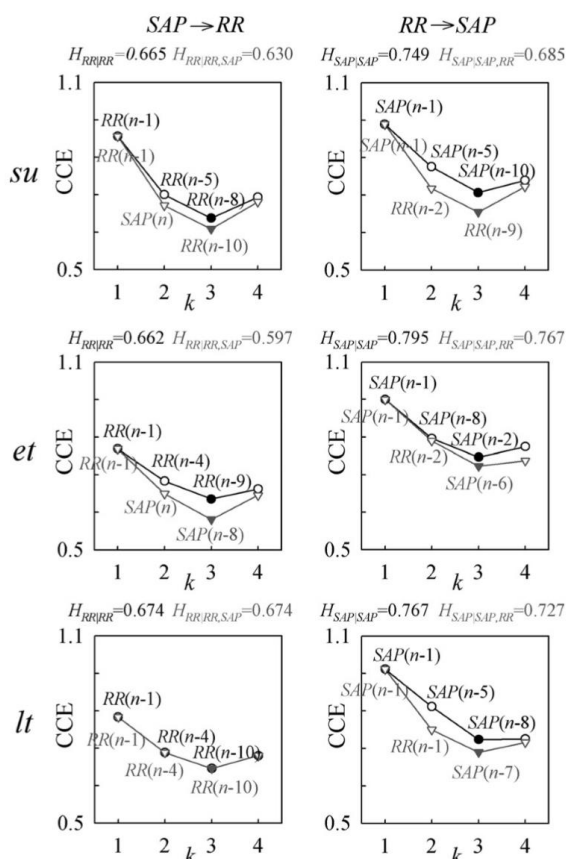
Hodnoty signálu vstupujícího do výpočtu podmíněné entropie mohou nabývat teoreticky nekonečné množství hodnot, vzhledem ke spojitosti měřeného systému. Reálně je toto množství možností omezeno vzorkováním signálu. Pro zjednodušení výpočtu podmíněné entropie, který je nutno provádět opakovaně, autoři ve studii [11] a [16] a dalších používají roztřídění vstupních hodnot do několika úrovní, tedy kvantizaci. Pro tento proces uvádějí předpis

$$N \approx Q^k$$

kdy N je celkový počet vzorků signálů, Q je počet úrovní kvantizace a k je počet kroků při hledání minima entropie pro jednu verzi podmiňovacího vektoru V . Tedy v případě studií [16] a [11] se jedná o 4 kroky. Řada y_i tak už nebude nabývat reálné naměřené hodnoty, ale jen ty hodnoty, které patří do nové abecedy $\{1, 2, \dots, Q\}$.

Kvantizací je snížena početní náročnost celé operace. Dalším důležitým omezujícím faktorem náročnosti je délka maximálního zpoždění počítaného signálu. Tedy to, do jaké vzdálenosti, počítáno v množství vzorků, od aktuálního vzorku, lze jít při hledání pozice, na které leží vzorek poskytující nejlepší snížení entropie. Velikost zpoždění se při neuniformním výběru

nerovná počtu kroků výpočtu entropie, vzorky jsou vybírány bez ohledu na pořadí. Vektor podmínění je tak postupně formován opakovaným ověřováním potenciálu snížit celkovou entropii ve zkoumaném směru, a to ještě z nepoužitých vzorků, viz obrázek 7.



Obrázek 7 Průběh výpočtu odhadu aktuálního vzorku signálu. Křivkami s kroužky jsou vyznačeny procesy výpočtu za použití hodnot pouze jednoho signálu. Trojúhelníčky jsou pak vyznačeny hodnoty entropie při využití dvou signálů pro odhad nejlepší hodnoty. Plné kolečko/trojúhelníček označuje vůbec nejnižší entropii Převzato a upraveno z [16].

Už z hodnoty podmíněné entropie, respektive použitých vzorků pro optimální výpočet je patrné, jestli se mezi signály nachází závislosti. Pro další informace o těchto závislostech je potřeba dát do souvislosti výpočet entropie pouze z vlastních vzorků a výpočet entropie z vzorku více signálů. Tato souvislost je reprezentována kauzálním indexem spřažení. Pro signály y_1 a y_2 je definován poměrem jejich společných a výlučných entropií, tedy

$$C_{1 \rightarrow 2} = 1 - \frac{H(y_2|\{Y_1, Y_2\})}{H(Y_2|Y_2)}$$

a pro index z y_2 na y_1

$$C_{2 \rightarrow 1} = 1 - \frac{H(y_1|\{Y_1, Y_2\})}{H(Y_1|Y_1)}$$

Vzhledem k tomu, že ve jmenovateli je pouze jeden signál, indexy spřažení popisují relativní velikost informace, obsažené v prvním signálu, který přenáší do druhého a opačně.

Z definice indexů spřažení vyplývá, že pokud ovlivnění hodnoty aktuálního prvku řady y_1 ze strany y_2 bude nulové, bude i index spřažení v tomto směru nulový. Pokud by byl index spřažení 1, znamenalo, by to, že signál je plně předvídatelný na základě podmiňovacího vektoru.

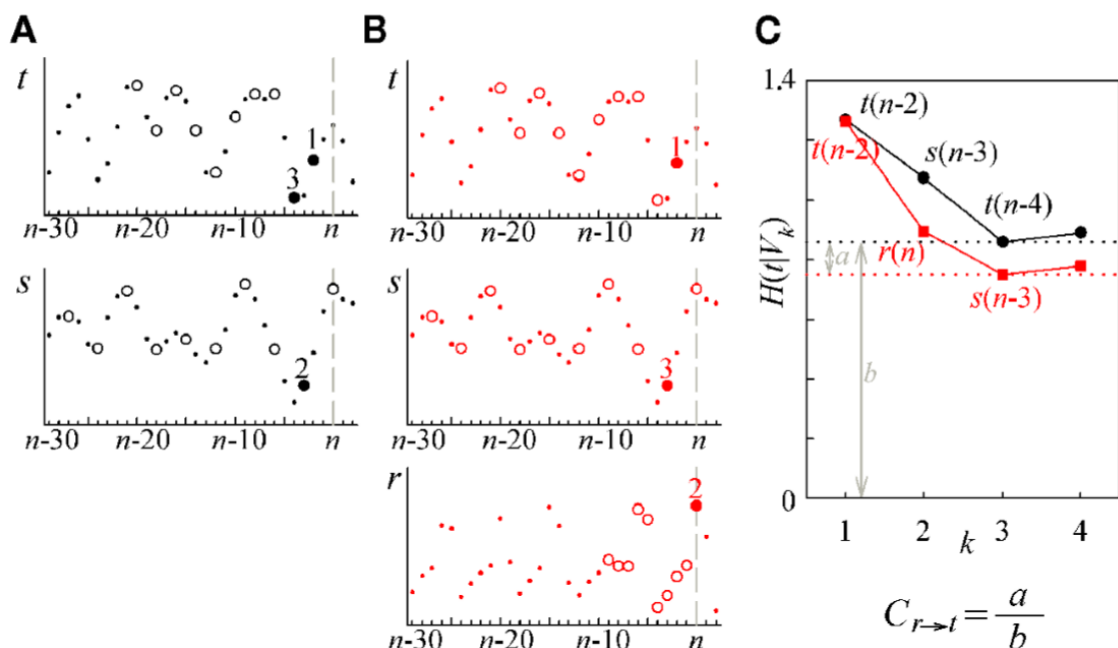
Spojením indexů spřažení odečtením vznikne index direkcionality. Tedy hodnocení směru převažující informace. Pokud je počítán jako

$$D = C_{1 \rightarrow 2} - C_{2 \rightarrow 1}$$

Tak pokud vyjde kladný, tak převažuje tok informace z y_1 do y_2 , a pokud vyjde záporný, tak analogicky bude převažovat přesun informace v opačném směru [16] [11].

4.3.1 Multivariantní analýza

Podmíněná entropie je však schopna zachytit také vliv dalších signálů na výslednou řadu. Lze ji teoreticky rozšířit na nekonečný počet zároveň analyzovaných řad. Pro všechny tyto řady je pak zjištěn decorelační čas, tedy tau pro násobení vzorků pro získání pozic kandidátních vzorků, dále jsou standardizovány a rozděleny do kvantizačních úrovní a poté jsou s ostatními signály připraveny poskytnout vhodné vzorky podmínovacího vektoru, viz obrázek 8.



Obrázek 8 Ilustrativní obrázek odhadu kauzálního spřažení při třech zdrojových signálech. Tečkami jsou označeny vzorky signálů, prázdnými kolečky jsou vyznačeny prvky, které patří mezi možné kandidáty pro podmínovací vektor a plnými kolečky jsou pak označeny prvky, které již byly vybrány. Signál t má hodnotu $\tau=2$, signál s má hodnotu $\tau=3$ a signál r měl $\tau=1$. Sekce A zobrazuje první výpočet podmíněné entropie a sekce B zobrazuje druhý výpočet, již s rozšířenými kandidáty na podmínovací vektor. V sekci C jsou hodnoty podmíněné entropie při příslušných vektorech

Mějme tedy vstupní matici časových řad Y , která obsahuje jednotlivé signály y_1 až y_n . U všech těchto signálů bude zjištěn decorelační čas, tedy hodnota τ . Signály budou samozřejmě standardizovány a jejich teoreticky až neomezené množství hodnot rozděleno do kvantizačních úrovní počtu Q . L pak bude stanovená maximální délka kandidátního vektoru z jednoho signálu. Matice z kandidátních vektorů pak bude mít tvar

$$z = y_1(n - \tau_{y_1}), \dots, y_1(n - L\tau_{y_1}),$$

$$y_2(n - \tau_{y_2}), \dots, y_2(n - L\tau_{y_2}), \\ y_m(n - \tau_{y_m}), \dots, y_m(n - L\tau_{y_m}),$$

Tedy $z=[y_1, \dots, y_z]$. Mějme pak z_n vector kandidátů ze signálů y_n .

Výše uvedené indexy spřažení pak budou v rozšířené formě definovány pro tři signály:

$$C_{y_1 \rightarrow y_2} = 1 - \frac{H(y_2|z)}{H(y_2|\{z_2, z_3\})}$$

$$C_{y_2 \rightarrow y_1} = 1 - \frac{H(y_1|z)}{H(y_1|\{z_1, z_3\})}$$

$$C_{y_1 \rightarrow y_3} = 1 - \frac{H(y_3|z)}{H(y_3|\{z_2, z_3\})}$$

$$C_{y_3 \rightarrow y_1} = 1 - \frac{H(y_1|z)}{H(y_1|\{z_1, z_2\})}$$

$$C_{y_2 \rightarrow y_3} = 1 - \frac{H(y_3|z)}{H(y_3|\{z_1, z_3\})}$$

$$C_{y_3 \rightarrow y_2} = 1 - \frac{H(y_2|z)}{H(y_2|\{z_1, z_2\})}$$

Tato konfigurace byla použita v této analýze pro získání indexů spřažení. Pro získání indexu direkcionality D byl použit vztah

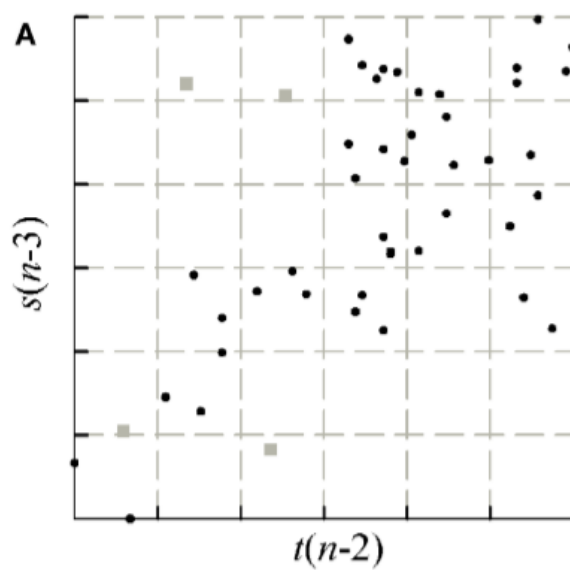
$$D_{a,b} = C_{a \rightarrow b} - C_{b \rightarrow a}$$

Indexy direkcionality tedy obsahují informaci z indexu spřažení. Pro statistiku lze využít jak oba indexy, tak také třeba jen index direkcionality D , neboť jeho znaménko určí směr převládajícího přenosu informace. [16] [18]

Jelikož celkovou entropii signálu ovlivní ojedinělé hodnoty velkou změnou celkových pravděpodobností, je při dlouhých signálech žádoucí vyčistit signál od hodnot, které se na své kvantizační úrovni a ve svém kandidátním vektoru vyskytují jen jednou. Proto je zavedena Korekce, kdy dochází k následnému výpočtu Korigované podmíněné entropie. Korekce se provádí podle vztahu:

$$H^c(y_i) = H(y_i|V) + n(V) * H(y_i)$$

Kde $n(V)$ je procento členů nalezených v řadě jen jednou. [19]



Obrázek 9 Příklad korekce čištěním ojedinělých členů, šedé čtverečky jsou ojedinělými členy ve své dimenzi, proto se s nimi dále nepočítá, převzato z [11]

4.4 Programové řešení analýzy signálů v časové doméně

Analýza kardiovaskulárních signálů pomocí metod v informační doméně byla provedena v prostředí Matlab, verze 14b. Celá algoritmizace je pojata tak, že celý proces je rozdělen na dílčí kroky, do několika samostatných funkcí, které budou moci být v budoucnu použity na Fyziologickém ústavu LF MU i samostatně a budou moci být dále rozvíjeny. Z tohoto důvodu a po konzultaci s vedoucí diplomové práce bylo zvoleno řešení bez grafického uživatelského rozhraní.

Celé programové prostředí je primárně připraveno vypočítat indexy direkcionality na základě podmíněné entropie mezi signály ze vstupní matice o N signálech (sloupcích).

4.4.1 Jednotlivé funkce

HlavníM.m

Tato funkce je nástrojem pro výpočet indexů kauzálního spřažení. Jejím vstupem jsou: vstupní matice signálů, počet úrovní, do kterých signál chceme rozdělit, dále L jako počet prvků matice, které lze maximálně vybrat, index časové řady, která je jako zdrojová u indexů spřažení, index cílové řady kauzálního spřažení a poslední proměnná je start, která posouvá řady, které nejsou ani zdrojovou či cílovou řadou tak, aby jejich první kandidátní vzorek byl n nikoliv n-tau, tedy posunut o dekorelační čas. Tato korekce start byla zmíněna v několika studiích. Všechny výpočty jsem prováděl s touto proměnnou, až na závěr vypracování jsem zjistil, že tato proměnná je nadbytečnou a bez ní vycházejí míry přenosu informace o řád lépe. V odevzdané funkci HlavníM.m je tedy tato proměnná nevyužita.

Výstupy této funkce jsou zkm, tau a CC, tedy upravená matice po standardizování, kvantování, pak zpoždění pro všechny řady a kauzální index spřažení mezi zdrojovou a cílovou časovou řadou.

V rámci této funkce je také obyčejné vykreslení, vybraných prvků do výpočtu.

ZpozděníM.m

Do této funkce vchází celá vstupní matice. V této funkci je počítán dekorelační čas pro každý signál, ten je dán na výstup, jako příslušné tau. Lze regulovat jaký maximální posun má být přípustný pro autokorelaci

StanM.m

Zde jsou signály standardizovány na společný rozsah, nulový průměr a rozsah zhruba plus minus 3 směrodatné odchylky od nulového průměru.

Kvantizacem.m

V této funkci je signál rozdělen do kvantizačních úrovní, jejichž počet je společně s maticí standardizovaných časových řad vstupem funkce. Výstupem je konečně plně připravená sada signálů dle praxe uvedené v [16] [11]

entropieM.m

Tato funkce je představující naprosté jádro celého systému. Přesto není nijak složitá. Realizuje výpočet funkce Shanonnovy míry informace. Vstupem jsou časové řady seřazené do sloupců vektorů, výstupem je hodnoty entropie pro každý signál – sloupec. Funkce spočítá četnosti jednotlivých vzorků v signálech a pro získání pravděpodobností výskytu znaku, je dělí celkovou délkou signálu.

entropie2M.m

Tato funkce je naprosto stejná jako předchozí funkce entropieM.m, s výjimkou použitého základu logaritmu. Nejedná se zde o přirozený logaritmus, ale $\log_2$ takže výsledkem této funkce nejsou hodnoty v jednotce nat, ale v jednotce informace bit. Jelikož se nám jedná o poměry, nikoliv absolutní hodnoty, není důležité, jaký logaritmus zvolíme. Důležité je používat po celou dobu analýzy ten stejný.

CC_jmenovatel a CC_citatel

Jsou prakticky stejné funkce, obě počítají podklad pro indexy kauzálního spřažení, tedy podmíněnou entropie po korekci, proto CC, které dají na výstup společně s jejich indexi. CC_citate bere v úvahu veškeré řady, zatímco CC_jmenovatel bere v úvahu všechny mimo tu, která je označena jako zdrojová.

Tyto funkce pro svou činnost volají další dvě funkce, vektoryM.m a Podminena_entropieM.m, První z nich vytváří podmiňovací vektory a druhá počítá podmíněnou entropii na základě aktuálně vybraného vzorku a vzorku jemu pouze předcházejících tedy výstupu z vektoryM.m. Dalším vstupem je práh pro čištění od ojedinělých hodnot, tedy zde probíhá příprava na korekci podmíněné entropie. Prah cu je defaultně nastaven na jedna, lze jej měnit přímo ve funkci.

Countmember.m

Poslední funkcí je funkce countnmember, která není má vlastní, je převzatá z databáze Mathworks [20] a určuje místa a počet výskytu jednoho vektoru v druhém. Toho využívám při počítání jádra podmíněné entropie, kdy hledám počet výskytu konkrétních hodnot z jednoho signálu na konkrétních místech v druhém.

4.5 Výsledky analýzy

Veškeré výpočty byly provedeny výše posanými funkcemi, kromě statistického vyhodnocení. Pro něj byly z indexů kauzálního spřažení vypočteny jednoduchým odečtením protichůdných indexů indexy direkcionality. Přes hodnoty indexů byl vypočten medián řady indexů pro pacienty ze stejné skupiny. Ve všech výpočtech byla zavedena korekce u pro start výběru prvního prvku do kandidátního vektoru na pozici $n-1$. Signály byly kvantovány do šesti úrovní. Pro zjištění statistické významnosti výsledků byl použit wilcoxonův párový test, který je defaultně implementován v prostředí matlab. Tento test byl zvolen z důvodu nenormálního rozložení malého množství analyzovaných dat.

Tabulka 1 indexy kauzálního spřažení pro dospělé diabetiky v leže na nakloněné rovině nakloněné v úhlu 45°

indexy spřažení C, stav 45°						
pacient	SBP->RR	SBP->DBP	RR->SBP	DBT->RR	DBT->SBT	RR->DBT
1	0,0053	0,0326	0	0,0713	-0,0286	0
2	0	0	-0,0396	-0,0199	-0,0419	0,0002
3	0	-0,0169	0,0172	0,0488	-0,0322	-0,0007
4	0	0	0,0472	0,021	0,1574	0,0464
5	0,0398	0,037	0	0	0,1404	0
6	0	0	0	0,1197	0,1881	0
7	-0,0824	0,1639	0,0414	-0,0491	0,1548	0,0244
8	0,0375	0	0,0004	0	0,008	0
median	0	0	0,0002	0,0105	0,0742	0

Tabulka 2 Indexy direkcionality získané z indexů spřažení v předchozí tabulce.

indexy direkcionality D, stav 45°			
pacient	SBP,RR	SBP, DBP	DBP,RR
1	0,0053	0,0612	0,0713
2	0,0396	0,0419	-0,0201
3	-0,0172	0,0153	0,0495
4	-0,0472	-0,1574	-0,0254
5	0,0398	-0,1034	0
6	0	-0,1881	0,1197
7	-0,1238	0,0091	-0,0735
8	0,0371	-0,008	0
median	0,00265	0,00055	0

Tabulka 3 Kauzální spřažení pro dospělé diabetiky v leže na vodorovné podložce

indexy spřažení C, stav leh						
pacient	SBP->RR	SBP->DBP	RR->SBP	DBT->RR	DBT->SBT	RR->DBT
1	0,0028	0	0	0	0,1567	0
2	0,1066	0	-0,0318	0	0,0135	0,0123
3	0	-0,0751	0	0,0636	0,0773	0
4	0,1102	0,0674	0,0039	0,075	0,1676	0
5	0,0821	0,0163	0	0	0,1361	0
6	0,0265	0,0763	0	0,0615	0,0925	0,079
7	0,0388	0	0	0,0903	0,1377	0,036
8	0,0138	0,0223	0,0269	0	0,1716	0
median	0,03265	0,00815	0	0,03075	0,1369	0

Tabulka 4 indexy direkcionality vypočítané z předchozí tabulky

indexy direkcionality D, stav leh			
pacient	SBP,RR	SBP, DBP	DBP,RR
1	0,0028	-0,1567	0
2	0,1384	-0,0135	-0,0123
3	0	-0,1524	0,0636
4	0,1063	-0,1002	0,075
5	0,0821	-0,1198	0
6	0,0265	-0,0162	-0,0175
7	0,0388	-0,1377	0,0543
8	-0,0131	-0,1493	0
median	0,03265	-0,12875	0

Tabulka 5 Výsledky statistického testu závislosti signálů

	p	h
SBP,RR	0.1691	0
SBP, DBP	0.1949	0
DBP,RR	0.6410	0

Tabulky 1 až 5 popisují přenos informace dle původní navržené funkce u dospělých diabetiků druhého stupně. Přenosy informací pomocí jednotlivých indexů jsou slabé nebo vůbec žádné. Výsledky statistického testu v tabulce 5 nepotvrdili statisticky významno odlišnost časových řad.

Tabulka 6 Děti při stavu stání

indexy spřažení C, stav stání						
pacient	SBP->RR	SBP->DBP	RR->SBP	DBT->RR	DBT->SBT	RR->DBT
1	0,0833	0,0736	0,011	0	0,0274	0,0657
2	0,0057	0	0	0,0184	0,1191	0,0492
3	0	0,0112	0	0,0692	0,0684	0
4	0,0111	0	0	0	0,1382	0,036
5	0,0287	0,0273	0	0	0,2	-0,023
6	0	0,0224	0	0,0405	0,0495	0
7	0	0	-0,0154	0,0333	0,0123	-0,0164
8	0,0089	0,0151	0	0,0093	0,0774	0
9	0,0265	0	0,0145	0	0,0501	0
median	0,0089	0,0112	0	0,0093	0,0684	0

Tabulka 7 indexy direkcionality na základě předchozí tabulky

indexy direkcionality D, stav stání			
pacient	SBP,RR	SBP, DBP	DBP,RR
1	0,0723	0,0462	-0,0657
2	0,0057	-0,1191	-0,0308
3	0	-0,0572	0,0692
4	0,0111	-0,1382	-0,036
5	0,0287	-0,1727	0,023
6	0	-0,0271	0,0405
7	0,0154	-0,0123	0,0497
8	0,0089	-0,0623	0,0093
9	0,012	-0,0501	0
median	0,0111	-0,0572	0,0093

Tabulka 8 indexy spřažení během pozice v sedě

indexy spřažení C, stav sezení						
pacient	SBP->RR	SBP->DBP	RR->SBP	DBT->RR	DBT->SBT	RR->DBT
1	0,1596	0,0998	0	0	0,1008	0
2	0,0058	0,058	0	0	0,034	0,0708
3	0,0122	0,0294	0	0,0098	0,0247	0,0551
4	0,0633	0,0637	0,0048	0	-0,0024	-0,062
5	0,0107	0,0189	0	0	0,0373	0
6	0	0	0	0	0,0728	0
7	0,0537	0,0342	0,0207	0,0466	0,1567	0,0115
8	0,411	0	0	0	0,0893	0,0321
9	0	0,0162	0	0,0226	0,1025	0,0208
median	0,0122	0,0294	0	0	0,0728	0,0115

Tabulka 9 Indexy spřažení dle tabulky 8

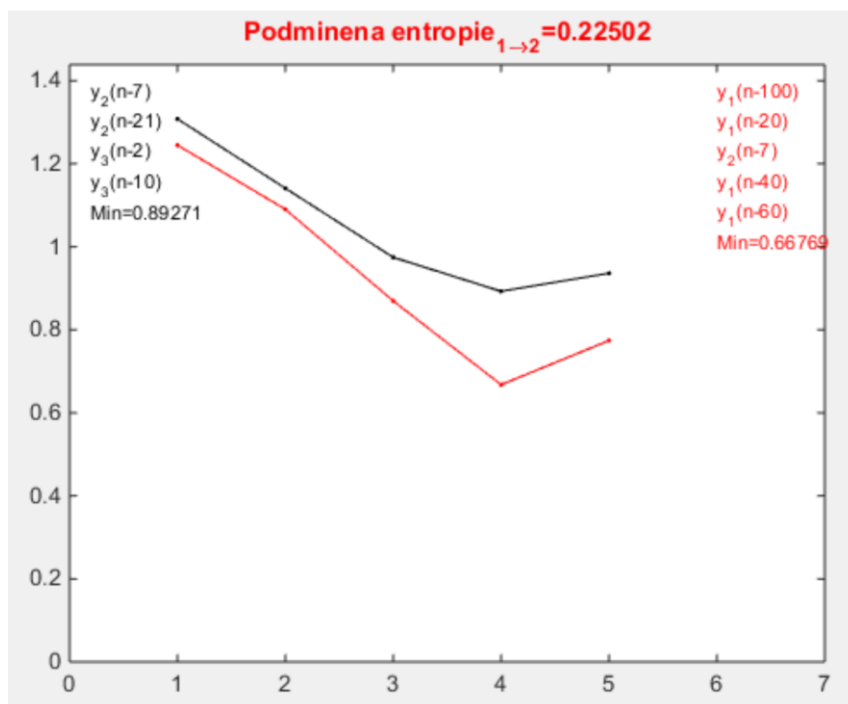
indexy direkcionality D, stav sezení			
pacient	SBP,RR	SBP, DBP	DBP,RR
1	0,1596	-0,001	0
2	0,0058	0,024	-0,0708
3	0,0122	0,0047	-0,0453
4	0,0585	0,0661	0,062
5	0,0107	-0,0184	0
6	0	-0,0728	0
7	0,033	-0,1225	0,0351
8	0,411	-0,0893	-0,0321
9	0	-0,0863	0,0018
median	0,0122	-0,0184	0

Tabulka 10 Výsledky wilcoxonova testu nad daty dětí

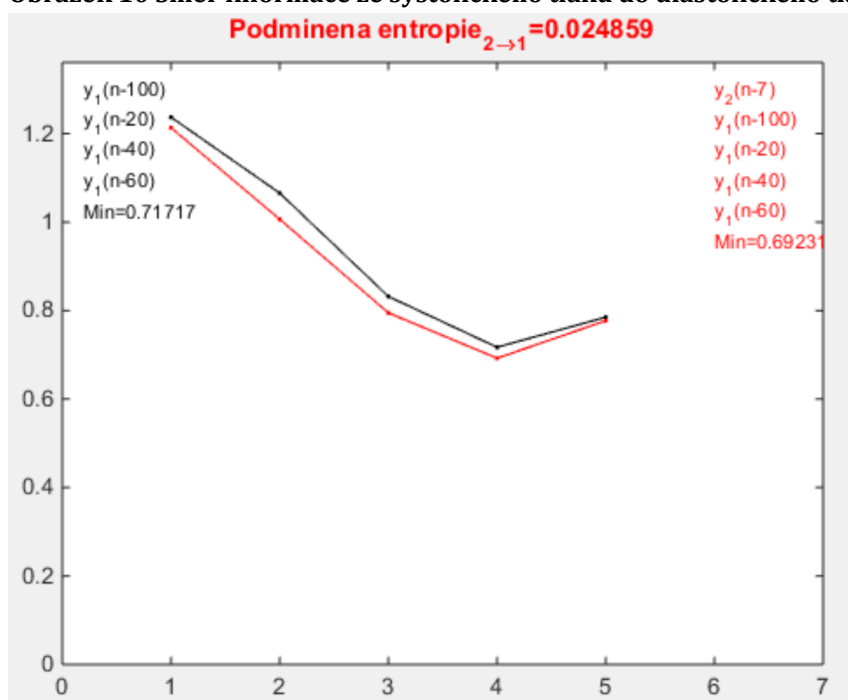
	p	h
SBP,RR	0.4735	0
SBP, DBP	0.2359	0
DBP,RR	0.3409	0

Tabulky 6 až 10 popisují podobný stav u dětí. Fyziologicky by silný vztah přenosu informace měl být pozorován minimálně u systolického a diastolického tlaku. U těch jsou hodnoty skutečně vyšší.

4.6 Nové výsledky



Obrázek 10 Směr informace ze systolického tlaku do diastolického tlaku



Obrázek 11 Opačný směr přenosu informace než v předchozím obrázku.

Nové výsledky na obrázcích 10 a 11 jsou ukázkou korektních výsledků poskytovaných upraveným kódem. Na těchto obrázcích je vidět o řád vyšší přenos

informace ze systolického do diastolického tlaku, než opačným směrem. Toto odpovídá fyziologii, tedy posloupnosti těchto dvou dějů.

ZÁVĚR

Tato diplomová práce se zabývala možnostmi hodnocení vztahu mezi kardiovaskulárními signály pomocí nelineárních metod.

Nejprve byla probrána fyziologie krátkodobé regulace krevního tlaku. Dále byly popsány metody pro analýzu signálů. Důraz byl kladen na nelineární metody, ze kterých byla následně pro hodnocení vztahu více signálů jako nejlepší vybrána metoda v informační doméně, konkrétně metoda indexů spřažení pomocí podmíněné entropie.

V další části byly popsány signály, které byly použity pro analýzu, jedná se o časové řady systolického a diastolického krevního tlaku a časové řady délky trvání srdečního cyklu, které jsou na Fyziologickém ústavu Lékařské fakulty Masarykovy univerzity získávány z pletysmografického kontinuálního záznamu krevního tlaku.

Následně byla dopodrobna rozebrána metoda podmíněné entropie a z ní vycházející indexy, informující o míře a směru předávání informace mezi signály.

Poté tato metoda byla zpracována v prostředí Matlab. Po statistických testech byly odhaleny výsledky neodpovídající očekávaným skutečnostem, proto proběhla optimalizace a poslední verze programového provedení již dává korektní výsledky.

REFERENCE

- [1] M. L. APPEL, R. D. BERGER, J. PHILIP SAUL, J. M. SMITH a R. J. COHEN, „Beat to Beat Variability in Cardiovascular Variables: Noise or Music?,“ *JACC*, pp. 1139-1145, 1 November 1989.
- [2] A. PORTA, R. FURLAN, O. RIMOLDI a M. PAGANI, „Quantifying the strength of the linear causal coupling in closed loop interacting cardiovascular variability signals,“ *Biological Cybernetics*, 23 October 2001.
- [3] W. F. Ganong, *Přehled lékařské fyziologie*, Praha: Galén, 2005.
- [4] S. Silbernagl a A. Despopoulos, *Atlas fyziologie člověka*, Praha: Grada Publishing a.s., 2004.
- [5] A. Mahdi a M. S. Olufsen, „Mathematical model of the interaction between baroreflex and cerebral autoregulation“.
- [6] O. KITTNAR a M. MLČEK, *Atlas fyziologických regulací*, Praha: Grada Publishing a. s., 2009.
- [7] A. SMIT, H. TIMMERS, W. WIELING, M. WAGENAAR, H. MARRES a J. LENDERS, „Long-Term Effects of Carotid Sinus Denervation on Arterial Blood Pressure in Humans,“ *American Healthcare Asociation Journal*, pp. 1329-1335, Mar 2002.
- [8] A. KUBÍČKOVÁ, *Automatická analýza signálů variability srdečního rytmu*, Brno: Vysoké učení technické v Brně, Fakulta elektrotechniky a komunikačních technologií, 2017.
- [9] B. WIJK, V. LITVAK, K. FRISTON a A. DAFFERTSHOFER, „Nonlinear coupling between occipital and motor cortex during motor imagery: A dynamic causal modeling study,“ *NeuroImage*, pp. 104-113, 1 May 2013.
- [10] C. SORIANO, V. DOS SANTOS, R. SUYAMA, F. FAZANARO a R. ATTUX, „Conditional Lyapunov exponents and transfer entropy in coupled bursting neurons under excitation and coupling mismatch,“ *Communications in Nonlinear Science and Numerical Simulation*, pp. 419-433, March 2017.
- [11] L. FAES, G. NOLLO a A. PORTA, „Information Domain Approach to the Investigation of Cardio-Vascular, Cardio-Pulmonary, and Vasculo-Pulmonary Causal Couplings,“ *Frontiers in Physiology*, 2011.
- [12] C. GALHARDO, T. PENNA, M. ARGOLLO DE MENEZES a P. SOARES, „Detrended Fluctuation Analysis of Systolic Blood Pressure Control Loop,“ 2009.
- [13] T. ŠIKNER, *Analýza variability srdečního rytmu pomocí detrendované analýzy fluktuační*, Brno: Vysoké učení technické v Brně, Fakulta elektrotechniky a komunikačních technologií, 2013, p. 62.

- [14] M. A. WATANABE, J. MARINE, R. SHELDON a M. E. JOSEPHSON, „Effects of Ventricular Premature Stimulus Couplin,“ 2002.
- [15] J. SKINNER, C. CARPEGGIANI, C. LANDISMAN a K. FULTON, „Correlation Dimension of Heartbeat Intervals Is Reduced in Conscious Pigs by Myocardial Ischemia,“ *American Heart Association journal*, 1991.
- [16] L. FAES, G. NOLLO a A. PORTA, „Mechanisms of causal interaction between short-term RR interval and systolic arterial pressure oscillations during orthostatic challenge,“ *J Appl Physiol* , pp. 1657-1667, 15 June 2013.
- [17] K. ZVÁRA, Biostatistika, Praha: karolinum, 2004.
- [18] J. SVAČINOVÁ, *Matematická analýza regulace krevního tlaku*, BRNO, 2015.
- [19] C. GRANGER, „Investigating Causal Relations by Econometric Models and Cross-Spectral Methods,“ 1969.
- [20] J. POKORNÝ, *Přehled fyziologie člověka*, Praha: Karolinum, 2001.