



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

Mgr. Jana Svačinová, Ph.D.

BRNO 2019

Diplomová práce

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

Ústav biomedicínského inženýrství

Student: Bc. Jiří Lokaj

ID: 149233

Ročník: 2

Akademický rok: 2018/19

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: 4.2.2019

Termín odevzdání: 17.5.2019

Vedoucí práce: Mgr. Jana Svačinová, 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 šestnácti dětí. Vztahy byly analyzovány, ale po provedení statistického testu byly prokázány některé informační vazby mezi jednotlivými signály.

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 sixteen 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.

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, 2019. 49s. Vedoucí práce: Mgr. Jana Svačinová, 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 17. května 2019

.....
podpis autora

Poděkování

Děkuji vedoucí své diplomové práce Mgr. Janě Svačinové, Ph.D. za velice vstřícnou metodickou, pedagogickou a odbornou pomoc a další cenné rady a zkušenosti při zpracování mé diplomové práce.

V Brně dne 17. května 2019

.....
podpis autora

Obsah

1	Úvod	1
2	Krevní tlak a jeho regulace.....	2
2.1	Regulace krevního tlaku.....	3
2.2	Vlastní regulace srdce	5
2.3	Krátkodobá regulace krevního tlaku	6
2.3.1	BAROREFLEX.....	6
2.3.2	Nelineární vztah sympatiku a parasimpatiku.....	8
3	Metody analýzy kardiovaskulárních signálů	11
3.1	Metody v časové doméně.....	11
3.2	Metody ve frekvenční doméně	11
3.3	Nelineární metody.....	13
3.3.1	Lyapunovův exponent.....	13
3.3.2	Detrendová fluktuační analýza.....	13
3.3.3	Poincarého graf.....	14
3.3.4	Korelační dimenze	16
3.3.5	Metody v informační doméně	17
3.3.6	Konkrétní použití metody založené na entropii	18
4	Výběr a zpracování signálů.....	20
4.1	Vybrané signály	21
4.2	Použití podmíněné entropie závislosti signálů	22
4.3	Multivariantní analýza.....	27
4.4	Programové řešení analýzy signálů v informační doméně	30
4.4.1	Jednotlivé funkce a skripty.....	30
4.5	Výsledky analýzy a diskuse.....	37
5	Závěr	47
6	Citovaná literatura	48

Seznam obrázků

Obr. 2-1 Změny tlaku v krevním řečišti při změnách polohy těla, převzato z (6)	4
Obr. 2-2 společná a samostatná aktivita sympatiku a parasympatiku, převzato z (3)	8
Obr. 2-3 model vztahu sympatiku, parasympatiku a srdeční frekvence, převzato z (3)	9
Obr. 2-4 3D Model vztahu sympatiku, parasympatiku a srdeční frekvence převzato z (3)	9
Obr. 3-1 Princip prokládání v rámci DFA, převzato z (3)	14
Obr. 3-2 3D segmented Poincare plot, vlevo je vykreslení s upraveným rozsahem jedné osy, což způsobí promítnutí do roviny nejnížší kvantizační úrovně. Převzato z (17)	15
Obr. 3-3 princip opakování motivu ve fraktálech, převzato z (3)	16
Obr. 3-4 výběr prvků ze signálů, převzato z (22)	18
Obr. 3-5 Výsledky testování kauzality publikované Faes et. al (16)	19
Obr. 4-1 Signál z pletysmografického záznamu (5)	20
Obr. 4-2 princip získání dat pro analýzu ze záznamu (26)	21
Obr. 4-3 Schéma uniformního (červeně) neuniformního výběru vzorků	23
Obr. 4-4 Průběh výpočtu odhadu aktuálního vzorku signálu.	26
Obr. 4-5 Ilustrativní obrázek odhadu kauzálního spřažení	28
Obr. 4-6 Příklad korekce čištěním ojedinelých členů	30
Obr. 4-7 ukázka vizualizace vybraných signálů	32
Obr. 4-8 Hodnoty autokorelace použitých signálů, příklad	33
Obr. 4-9 Výsledek standardizace	33
Obr. 4-10 signály jedné sedy po kvantizaci	34
Obr. 4-11 vykreslení výsledků pro jednu sadu signálů	35
Obr. 4-12 zobrazení vypočtených hodnot TE pro dvě polohy	39
Obr. 4-13 vykreslení hodnot TE pro diabetiky vleže a vertikálně, při $\tau=1$	41
Obr. 4-14 TE a direkcionality, vypočtené zpoždění, bivariantní analýza	42
Obr. 4-15 Hodnoty TE a direkcionalit, vypočtené τ , děti	43
Obr. 4-16 Vykreslení hodnot TE a indexů direkcionalit, $\tau=1$, děti	45

Seznam tabulek

Tab. 4-1 Příklad výsledků TE z programu pro jednu skupinu	38
Tab. 4-2 Příklad výsledků indexů direkcionality z programu pro jednu skupinu ...	38
Tab. 4-3 TE a příslušné direkcionality pro diabetiky, multivariantně	39
Tab. 4-3 TE a příslušné direkcionality pro diabetiky, multivariantně	40
Tab. 4-5 Hodnoty TE a direkcionality, $\tau=1$, diabetici.....	41
Tab. 4-6 Kauzální indexy a direkcionality při $\tau=1$	41
Tab. 4-7 Hodnoty TE a direkcionality, vypočtené τ , bivariantní analýza.....	42
Tab. 4-7 Hodnoty TE a direkcionality, vypočtené τ , bivariantní analýza.....	43
Tab. 4-9 Hodnoty TE a direkcionality, vypočtené τ , děti.....	43
Tab. 4-9 Hodnoty TE a direkcionality, vypočtené τ , děti.....	44
Tab. 4-11 Hodnoty TE a direkcionality, $\tau=1$, děti.....	44
Tab. 4-12 Hodnoty kauzálních indexů a direkcionality, $\tau=1$, děti.....	45

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. (2) (3)

Nejjednodušší nástroje poznávání těchto příčinných vazeb jsou různé lineární nástroje, které mají své určité dobré výsledky (4) (5).

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 a následně komentovány.

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 otevřené aortální chlopni je ze srdce vypuzován objem komory a tlak stoupá. Maximum je označováno jako systolický krevní tlak. Při uzavřené arteriální chlopni a napívací 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 ($l \cdot \min^{-1}$) a celkového periferního odporu ($\text{mmHg} \cdot \min \cdot l^{-1}$). 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

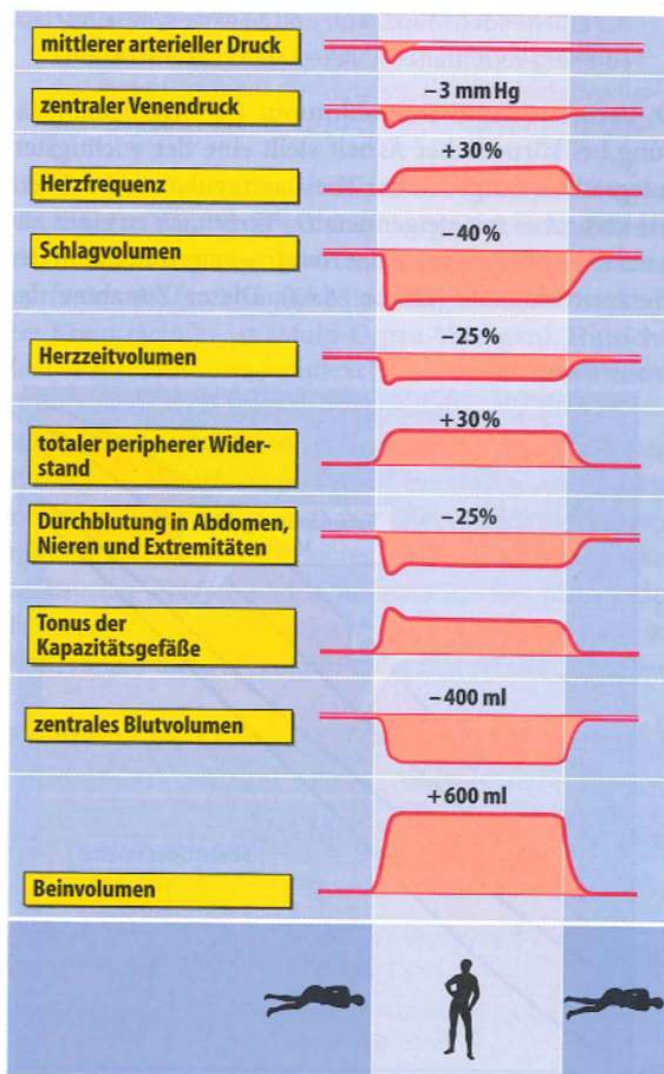
$$Q = \frac{4 \Delta P \pi}{8 \eta l}$$

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 (6) (7) (8).

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. Na obrázku 2.1 jsou znázorněny změny v krevním tlaku, srdeční frekvenci, srdečním

výdeji, periferním odporu a dalších parametrech krevního oběhu při odpovědi na změnu polohy jednice mezi horizontální a vertikální polohou. Na tomto obrázku jsou patrné i přechodové děje po vertikalizaci.



Obr. 2-1 Změny tlaku v krevním řečišti při změnách polohy těla, převzato z (6)

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 (9). 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 (10).

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 reninangiotenzin-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 vylučování 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 (7).

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 (8). (11)

2.3 Krátkodobá regulace krevního tlaku

2.3.1 BAROREFLEX

Jedním z hlavních systémů krátkodobé regulace krevního tlaku je baroreflex. Baroreflex je systémem negativní zpětné vazby, která vyrovnává a ovlivňuje krátkodobé změny tlaku krve v arteriálním řečišti změnou hodnot kardiovaskulárních proměnných. Tlak v arteriích je tak převážně dán součinem srdečního výdeje a celkové periferní rezistence. Srdeční výdej je zase majoritně ovlivněn součinem srdeční frekvencí a objemem krve vypuzené během jednoho cyklu.

Za měnících se vnějších a vnitřních podmínek se baroreceptorový reflex stará o udržení stabilního či potřebného krevního tlaku s velkým využitím změny srdeční frekvence v rámci jednotlivých cyklů, tedy jevu, který detekujeme například jako protažení či zkrácení intervalu mezi vlnami R v EKG záznamu. Pokud dojde k poškození či denervaci baroreceptorů, dochází k výraznému nárůstu variability krevního tlaku.

Místa, kde jsou získávány informace o změnách v krevním tlaku pomocí baroreceptorů jsou ve vysokotlakém řečišti především v oblouku aortálním oblouku a karotidovém sinu. V nízkotlakém řečišti jsou baroreceptory lokalizovány v síni a pulmonálních arteriích. Karotidový sinus je uváděn jako mírně důležitější pro normální hodnoty tlaku. Zde baroreceptory reagují na změny napětí cévní stěny, a to neustále. Jejich aktivita se zvýší, pokud dojde ke zvýšení tlaku. Tedy při zvýšení krevního tlaku dochází ke zvýšení aktivity na aferentní dráze přes nukleus tractus solitarius do vazomotorického centra, kde působí inhibičně, což nakonec vede k vazodilataci a snížení srdeční aktivity, tedy ve výsledku ke snížení tlaku. Tedy nárůst na aferentní větvi způsobí reflexní snížení aktivity na straně sympatické dráhy baroreflexu.

Tento efekt sympatiku působí ve spojení s parasympatikem, který má vliv na snížení aktivity sinoatriálního uzlu, tedy snižuje srdeční frekvenci (vágový baroreflex). Pokud dojde ke krátkodobému snížení krevního tlaku, nastane za fyziologických podmínek zvýšení vazokonstrikce, zvýšení srdeční frekvence a také navýšení srdečního objemu. Při neklesající déle trvající hypertenzi dochází ke změně nastavení tohoto systému, adaptaci na nové podmínky, receptory je již berou jako normální.

Baroreceptorový reflex v rámci nízkotlakého krevního řečiště má hlavní význam při náhlých a velkých změnách objemu krve. Lze popsat dva základní procesy baroreflexu v nízkotlakém řečišti.

V prvním případě dochází při roztažení síní k vazodilataci aferentních arteriol v ledvinách, a tak dochází ke zvýšené glomerulární filtraci. Též se působením hypotalamu sníží vylučování antidiuretického hormonu a do krve se vyloučí natriuretický peptid, což v konečném důsledku společně vede ke zvyšování vylučování vody v ledvinách a tak ke snížení krve v krevním řečišti.

V druhém případě se jedná o jev známý jako

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 suction. 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 aortální chlopně. Roste tak rozdíl mezi systolickým a diastolickým tlakem a klesá schopnost vazokonstrikce a vazodilatace cév, což jsou podmínky vhodné pro výskyt hypertenze.

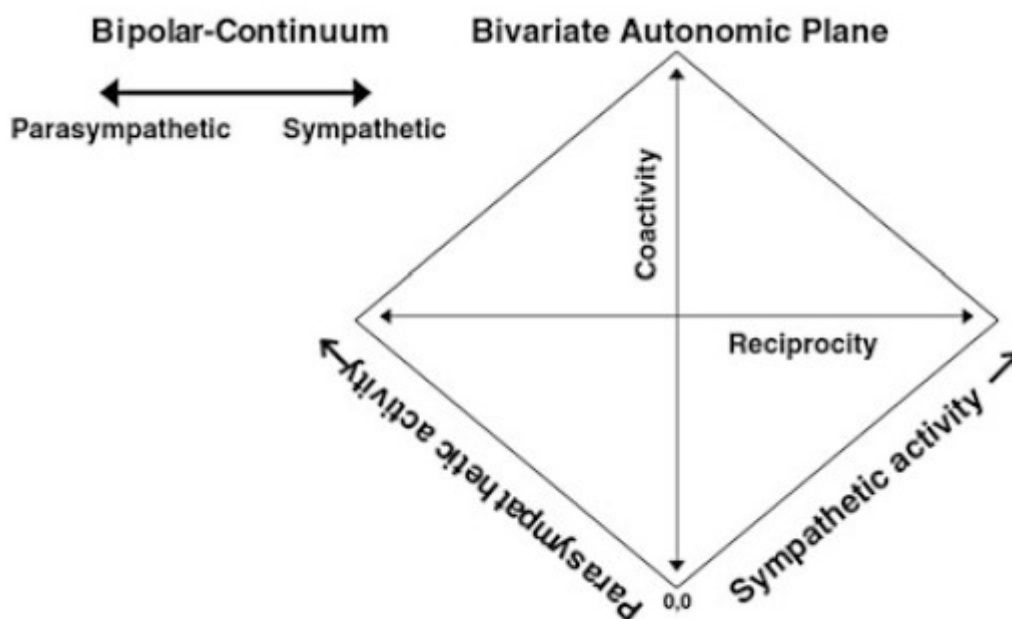
Citlivost baroreceptoru je snížena u rozličných kardiovaskulárních hodnot, zejména pak při výskytu hypertenze, srdečního selhání, ale také u jiných patologických stavů, například diabetu mellitus či při obezitě. Snížená citlivost, zejména po infarktu myokardu, zvyšuje riziko náhlé srdeční smrti. Z tohoto 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 (7) (6).

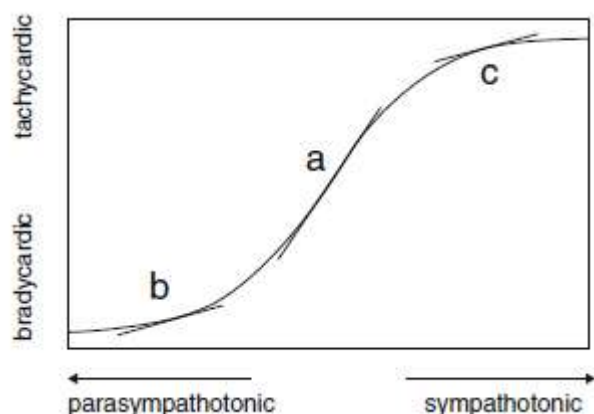
2.3.2 Nelineární vztah sympatiku a parasympatiku

Při zjednodušeném pohledu na vztah sympatiku a parasympatiku by se mohlo zdát, že v oblasti regulace krevního tlaku jsou v prosdté opozici. Ve skutečnosti však působí nejen recipročně, ale mají i společný efekt. Byly publikovány modely pro nelineární vztahy sympatiku a parasympatiku. Je vněm postižen jak klasický pohled na vztah parasympatiku a sympatiku, kdy zvýšení aktivity jednoho implikuje snížení aktivity druhého a opačně, tak i pohled na míru aktivity autonomní regulace, kdy může docházet ke společné inhibici nebo koaktivaci, či naopak k samostatným změnám v parasympatiku či sympatiku. Tyto dvě škály, společná/samostatná aktivace či inhibice a parasympatikus vs. sympatikus jsou na obrázku 2.2



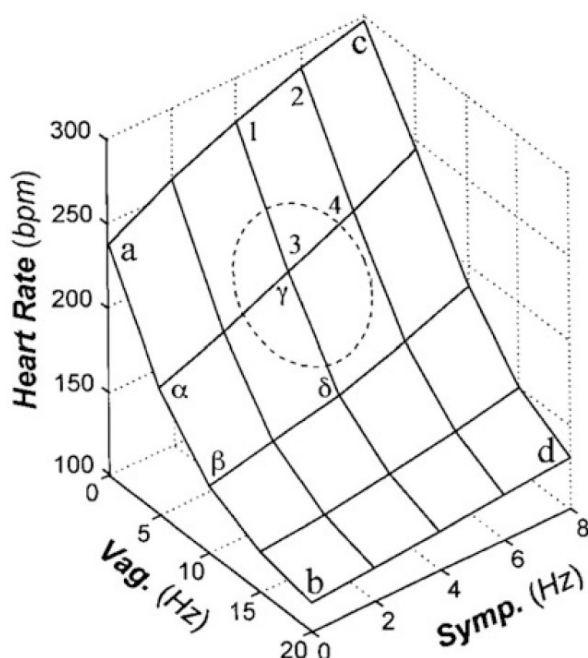
Obr. 2-2 společná a samostatná aktivita sympatiku a parasympatiku, převzato z (3)

Funkce popisující nelineární přenos mezi nervovou stimulací a srdeční frekvencí byla také popsána. Tato funkce, která byla odhadnuta z nervové stimulace srdeční frekvence byla považována za možný popis nelineárních vztahů mezi sympatickým a parasympatickým nervovým systémem. Funkce, která má na vstupu nervovou stimulaci srdeční práce obecně a na výstupu srdeční frekvenci, má sigmoidální charakter a je na obrázku 2.3



Obr. 2-3 model vztahu sympatiku, parasympatiku a srdeční frekvence, převzato z (3)

Další a přesnější model popisující statické a a dymnamicke regulace srdeční frekvence byl vytvořen za pomoci neuronových sítí. Model je vykreslen do grafu o třech osách, sympatikus, parasympatikus a srdeční frekvence, a mimo jiné popisuje, jakým charakterem při chybějící sympatické aktivitě klesá či stoupá vágová stimulace při konkrétních hodnotách srdeční frekvence, a též naopak pro chybějící vágovou stimulaci popisuje vztah sympatiku a srdeční frekvence. Model také popisuje situaci, kdy dochází ke zvýšení srdeční frekvence při současném zvyšování aktivity jak parasympatiku, tak i sympatiku. Tento model je na obrázku 2.4. Ze všech těchto teoretických modelů vyplývá nelineárnost vztahu kardiovaskulárních signálů.



Obr. 2-4 3D Model vztahu sympatiku, parasympatiku a srdeční frekvence převzato z (3)

Kromě nelineárních vlastností tohoto systému jsou popisovány jeho chaotické parametry a možnosti jejich studia pomocí fraktálových metod. Fraktální vlastnosti srdeční frekvence spočívá v podonosti, až neměnnosti určitých charakteristických kolísáních křivky RR intervalu, která jsou pozorovatelný opakovaně za různých rozlišení časového pohledu. Ztráta tohoto fraktálního chování byla dána do souvislosti s některými patologiemi či se stárnutím. Postupný vývoj pohledu na kardiovaskulární regulaci vede k tomu, že lineární metody studia těchto dějů mohou být nedostatečné (3).

3 METODY ANALÝZY KARDIOVASKULÁRNÍCH SIGNÁLŮ

Pro analýzu a hodnocení vztahu kardiovaskulárních signálů je možno použít mnoho metod. Tyto metody lze rozdělit do tří základních skupin, a to na metody časové domény, metody frekvenční domény a nelineární metody. Někteří autoři uvádějí samostatnou informační doménu, většinou jsou však metody založené na analýze sdílené informace zařazeny mezi nelineární metody. Další skupina, která se rozvíjí, je analýza pomocí neuronových sítí (12) (13) (14) (3).

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) (5) (13)

3.2 Metody ve frekvenční doméně

Tyto metody využívají vypočítaná spektra jednotlivých signálů či řad hodnot, jejich vzájemné spektru 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 (15) (10).

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 (16) (14) (17) (3) (18).

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. Nelineární metody mohou být například detrendová fluktuační analýza, různé formy entropie, korelační dimenze, Poincarého grafy, fraktálová dimenze, Lyapunovův exponent, symbolické metody (Joint Symbolic Dynamics), apod (3).

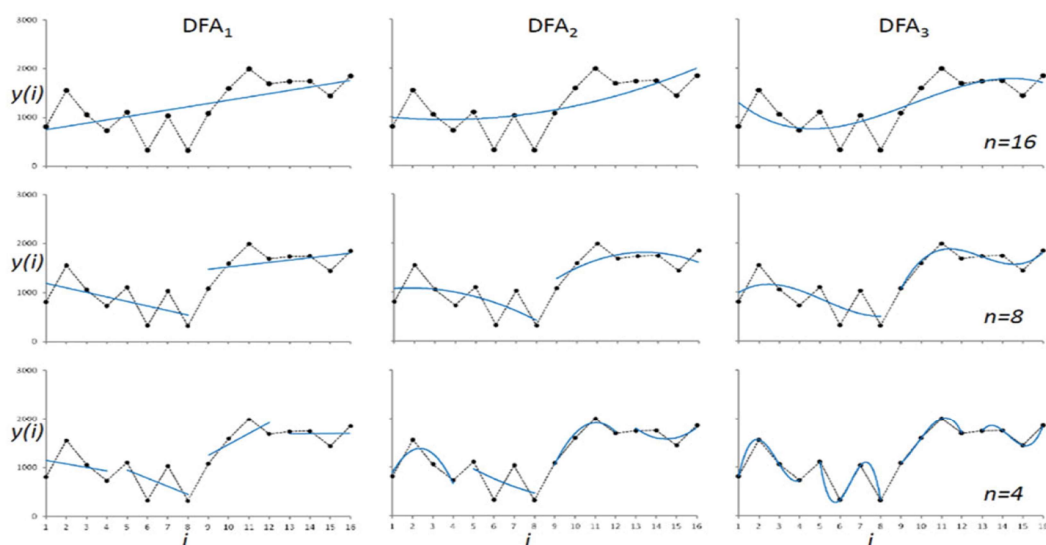
3.3.1 Lyapunovův exponent

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 (14).

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. Na obrázku 3. 1 jsou znázorněny příklady postupu detrendující funkce. Modrá linka je proložení, v levé části obrázku se jedná o přímku, v centrální o parabolu a v pravé části o polynomiální křivku. V horní části jsou použity délky proložení 16 vzorků, ve střední 8 a ve spodní 4. (19) (20)



Obr. 3-1 Princip prokládání v rámci DFA, převzato z (3)

3.3.3 Poincarého graf

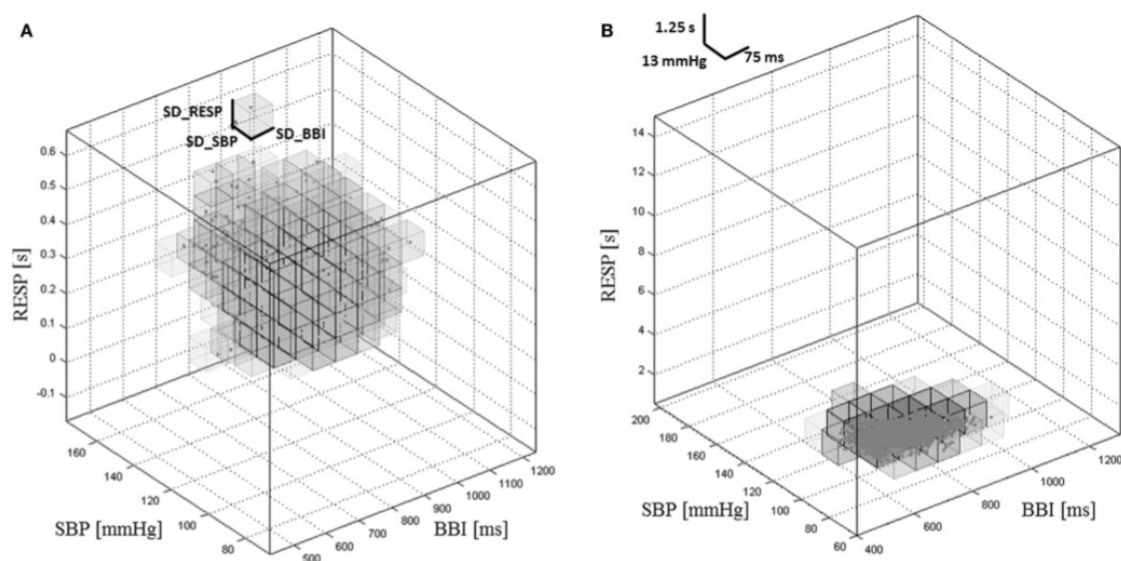
Tato nelineární metoda je založena na grafickém zobrazení korelací následných prvků časové řady. Na ose x jsou například hodnoty intervalů RR_i a na ose y pak hodnoty RR_{i+1} , respektive hodnoty STK_i a STK_{i+1} . Při kombinaci těchto RR intervalů a řady hodnot systolického krevního tlaku na osách 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 SD 2. 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.

Pro hledání vztahů mezi kardiovaskulárními signály je možné vytvořit Poincarého grafy pro RR a zvlášť 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.

Modifikací klasického Poincarého grafu je jeho 3D verze, která byla použita k analýze vztahu kardiovaskulárních signálů. Na tři osy byly vyneseny hodnoty tří různých časových řad (systolický tlak, dechová křivka, délky RR intervalů), které byly následně rozčleněny do různých kvantizačních úrovní, čímž vznikly menší kostky, do kterých s určitou pravděpodobností spadaly analyzované hodnoty. Právě pravděpodobnost výskytu a množství hodnot v jednotlivých dílčích kostkách za různých stavů lze dobře porovnávat. Je popsáno například použití pro popis rizika vzniku těhotenské pre-eklampsie. (3) (17)



Obr. 3-2 3D segmented Poincare plot, vlevo je vykreslení s upraveným rozsahem jedné osy, což způsobí promítnutí do roviny nejnížší kvantizační úrovně. Převzato z (17)

3.3.4 Korelační dimenze

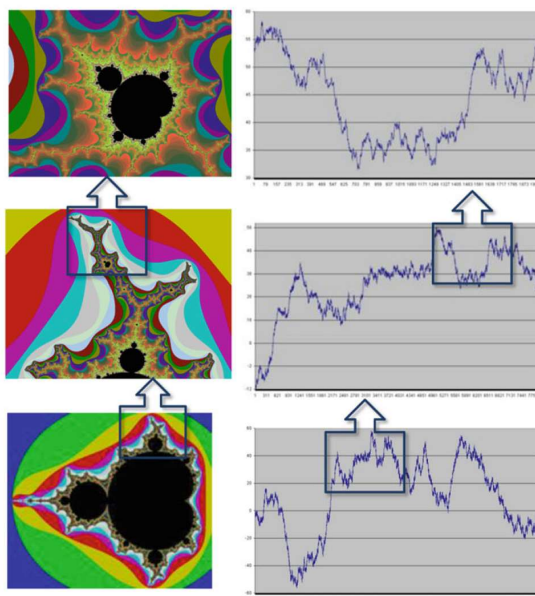
Pomocí metody korelační dimenze je opět dosahováno rozlišení deterministického chování od náhodného šumu. Korelační dimenze podobně jako například detrendová fluktuační analýza patří do rodiny analýz založených na teorii fraktálu. Fraktály jsou obecně se opakující tvary pro různá zvětšení objektu či signálu jak je patrné na obrázku 3.4. 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:

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

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 (21).



Obr. 3-3 princip opakování motivu ve fraktálech, převzato z (3)

3.3.5 Metody v informační doméně

Velká část výše zmíněné metod je používána 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, tedy metody, které si kladou za cíl popsat nejen korelaci ale i kauzalitu pomocí popisu přenosu informace (2) (22).

Jedním z hlavních zakladatelů teorie informace byl americký matematik Claude Shannon, který v roce 1948 publikoval článek pod názvem Mathematical Theory of Communication. Shannnova entropie se tak stala jednou z nejznámějších. Další významný posun nastal se zapojením Grangerovy kauzality, která popisuje využití informací z více signálů pro co nejlepší popis jednoho signálu. (15)

Shannonova 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 signál za pomoci vlastních prvků či nakolik jej lze lépe pochopit přispěním informací získaných z dalších signálů systému. 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

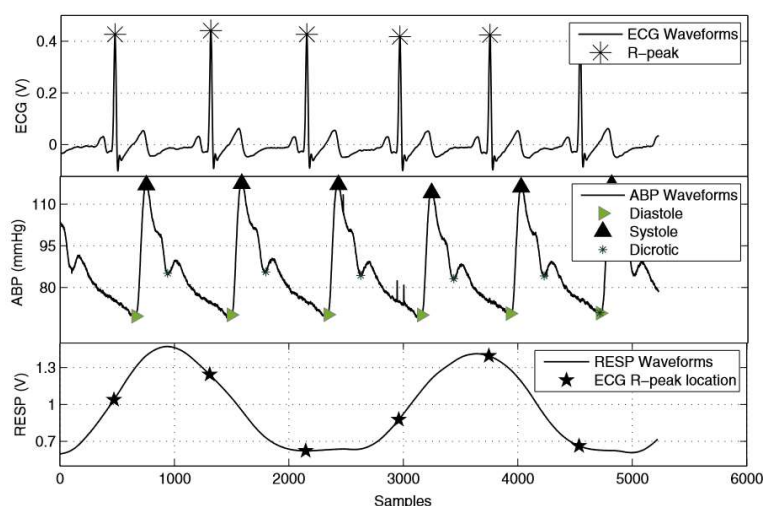
$$H = - \sum_{j=1}^m \frac{n_j}{n} \log \frac{n_j}{n}$$

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 (3) (23). Entropie je v oblasti analýzy kardiovaskulárních signálů používána v různých modifikacích (16) (12). 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 (24) (25).

3.3.6 Konkrétní použití metody založené na entropii

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 (22). 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, jak je zobrazeno na následujícím obrázku 3.5.



Obr. 3-4 výběr prvků ze signálů, převzato z (22)

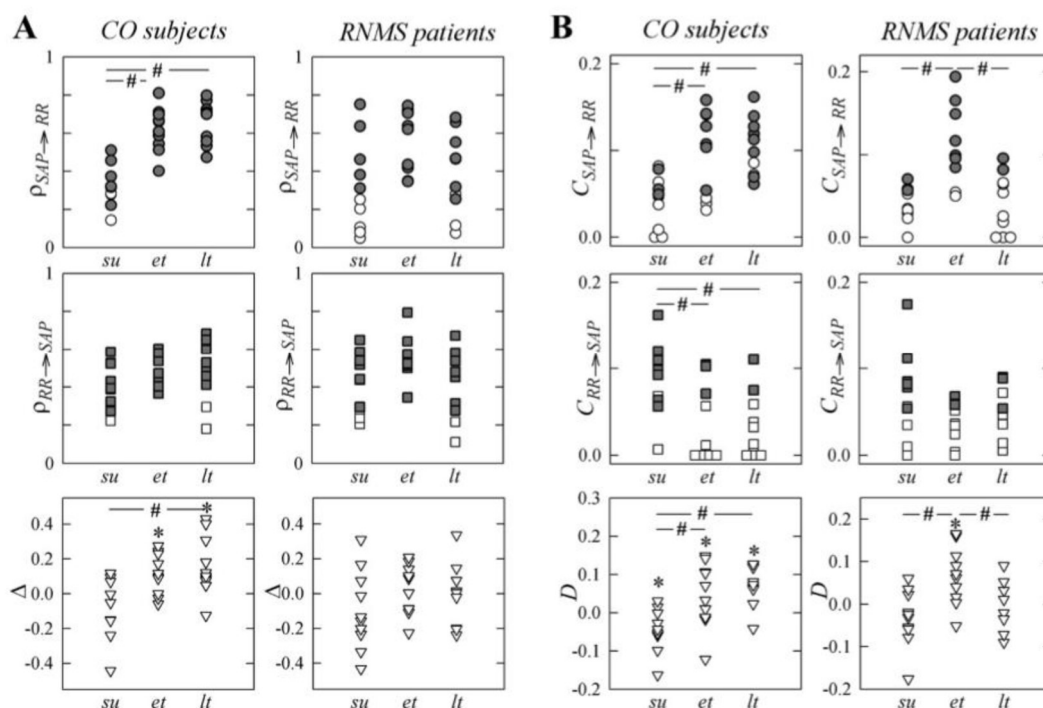
Autoři porovnávali stavy v případě spontánního dýchání a v případě hlubokého dýchání, o šesti cyklech za minutu. Touto konfigurací a použitím vzájemné podmíněné entropie se dostali k informacím o funkci parasympatického autonomního regulačního systému.

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 navrhuji prozkoumání možností použití této metody na analýzu dlouhodobých regulací kardiovaskulárních signálů. (22)

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 3.6, kde jsou jednotliví pacienti reprezentováni tečkami. Test bal za tří stavů pro diagnostikované pacienty o kontrolní skupinu. Statisticky významné výsledky jsou zvýrazněny #.

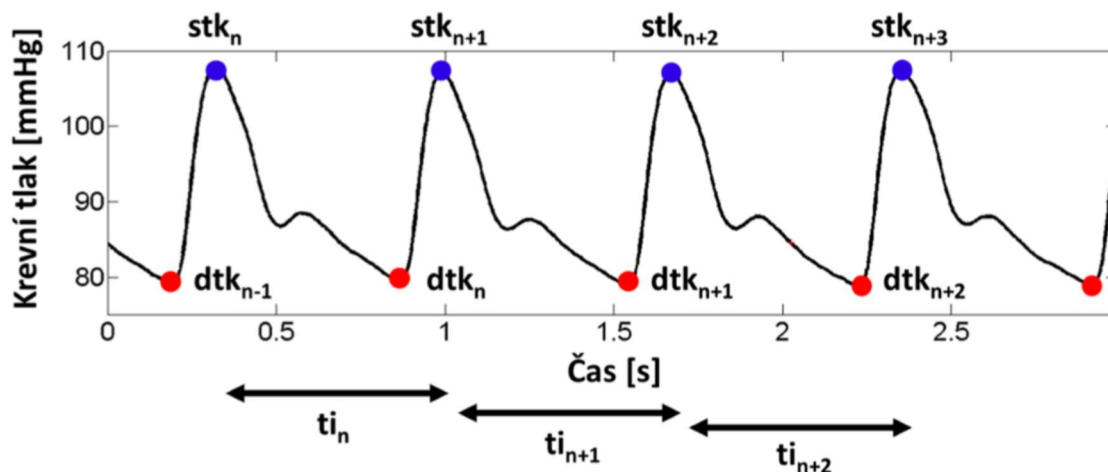


Obr. 3-5 Výsledky testování kauzality publikované Faes et. al (16)

4 VÝBĚR A ZPRACOVÁNÍ SIGNÁLŮ

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, jak je patrné na obrázku 4.1. 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 maximem 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 t_{i_n} .

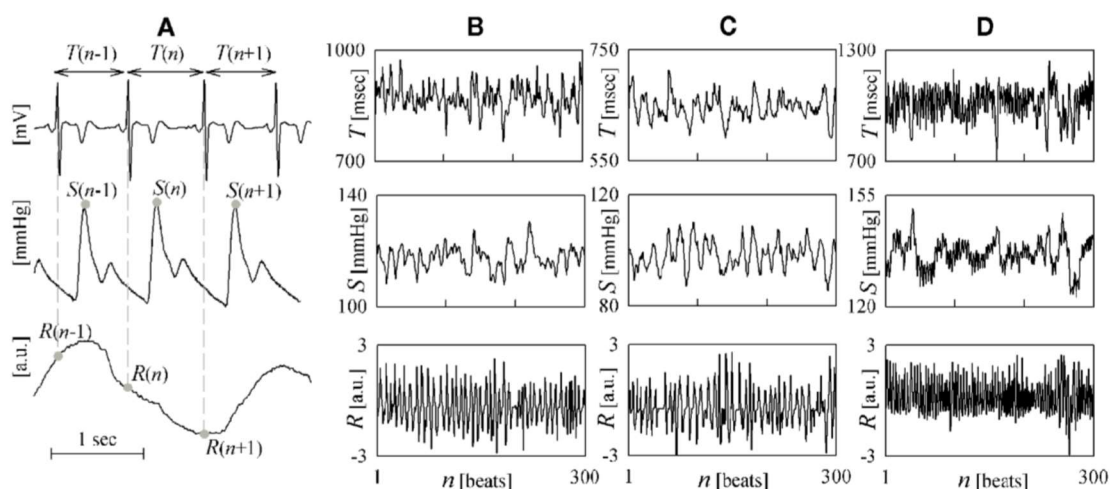


Obr. 4-1 Signál z pletysmografického záznamu (5)

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 poddajnosti 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. (8)

Pro potřeby analýzy vztahů kardiovaskulárních signálů budou z dostupných pletysmografických záznamů požitý řady hodnot délek srdeční akce, nebo různých hodnot tlaku v závislosti na pořadí změřeného srdečního intervalu, podobně jako ve studii (22), viz následující obrázek 4.2.



Obr. 4-2 princip získání dat pro analýzu ze záznamu (26)

4.1 Vybrané signály

Po domluvě s vedoucí této práce 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.

Ačkoliv 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 183cm

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 16 dětí.

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

Signály byly o délkách od 280 do 620 vzorků.

4.2 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

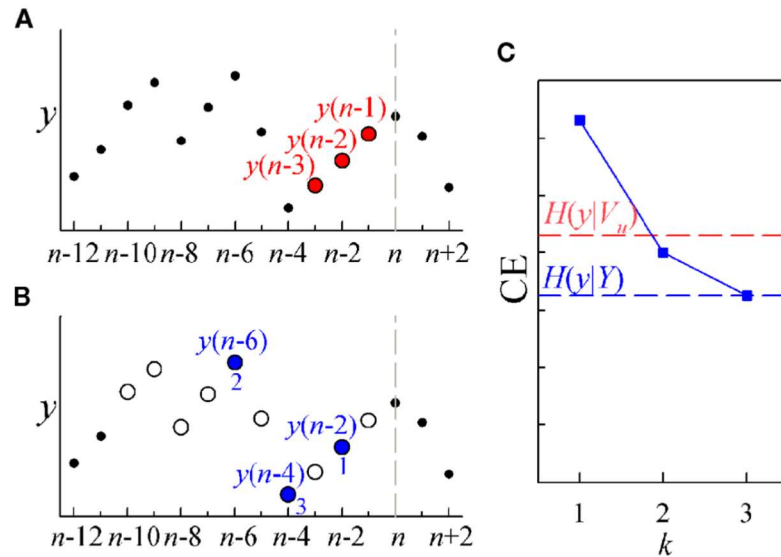
$$H(y_j) = - \sum_{j=1}^m p(y_j(n)) \cdot \ln p(y_j(n))$$

kde $p(y_j(n))$ je pravděpodobnost výskytu hodnoty $y_j(n)$ v možných m (26). 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 lepší, než kdyby tato predikce probíhala na základě znalosti vzorků pouze jednoho signálu (15). 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 uniformně nebo neuniformně. 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 autokorelace analyzovaného signálu poprvé klesne pod hodnotu $1/e$ (27). Pozice tohoto vzorku je pak τ specifické pro každý signál, kdy možné kandidátní vzorky jsou násobeny tímto τ . To je patrné například na obrázku 4.3 v sekci B



Obr. 4-3 Schéma uniformního (červeně) neuniformního výběru vzorků pro podmiňovací vektor výpočtu entropie. Na části C jsou šrafovaně 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 (26)

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-score.

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 byla 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 (23)

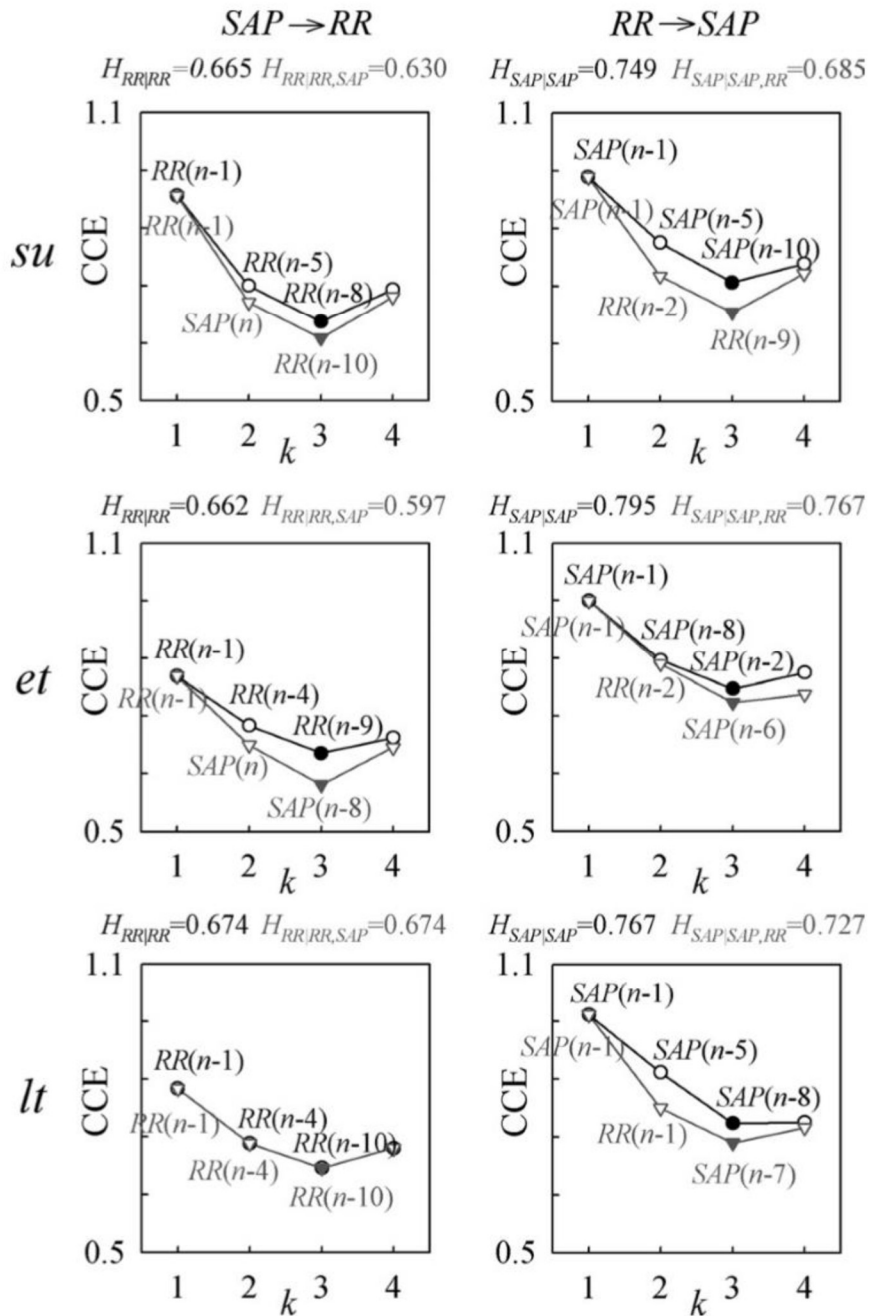
$$y_i = \frac{x_i - \min(x)}{\max(x) - \min(x)}$$

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 (22) (16) a dalších používají roztržidění 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 4.4.



Obr. 4-4 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 (25).

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.

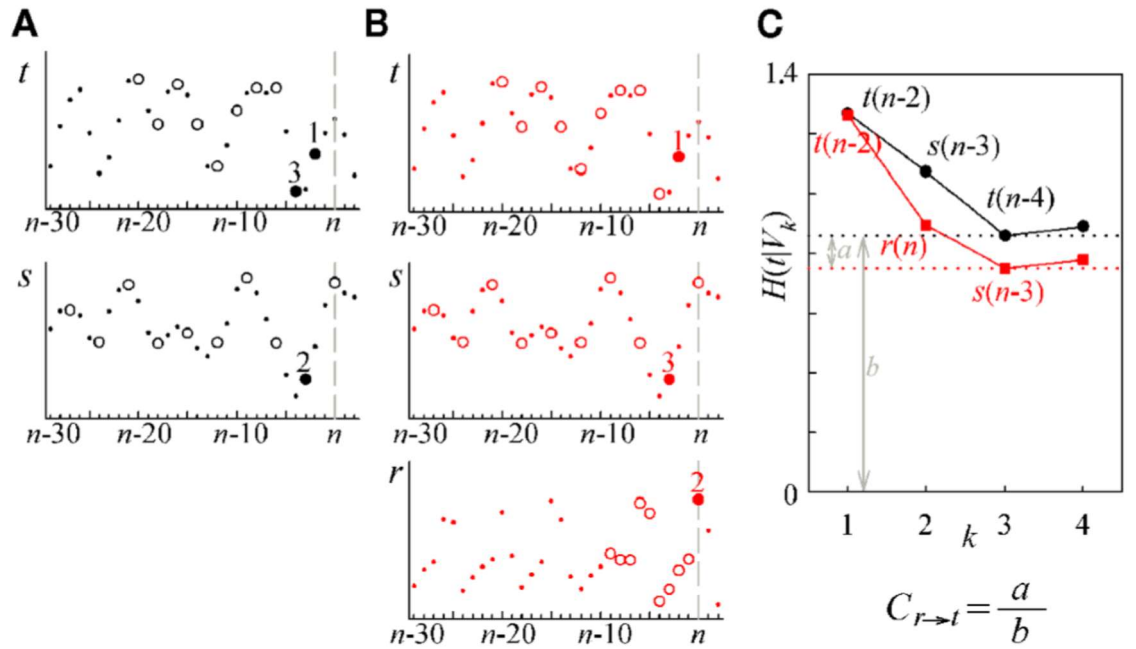
Spojením indexů spřažení odečtením vznikne index direkcionality. Tedy hodnocení směru převažující informace. Pokud je počítán jako

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

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 (22) (16).

4.3 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 dekorelační 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 podmiňovacího vektoru, viz obrázek 4.5.



Obr. 4-5 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 podmiňovací 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 podmiňovací vektor. V sekci C jsou hodnoty podmíněné entropie při příslušných vektorech, převzato z (26)

Mějme tedy vstupní matici časových řad Y , která obsahuje jednotlivé signály y_1 až y_n . U všech těchto signálů bude zjištěn dekorelační 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

$$z = \begin{bmatrix} y_1(n - \tau_{y_1}), \dots, y_1(n - L\tau_{y_1}), \\ y_2(n - \tau_{y_2}), \dots, y_2(n - L\tau_{y_2}), \\ y_m(n - \tau_{y_m}), \dots, y_m(n - L\tau_{y_m}) \end{bmatrix}$$

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

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

$$\begin{aligned}
C_{y_1 \rightarrow y_2} &= 1 - \frac{H(y_2|z)}{H(y_2|\{z_2, z_3\})} \\
C_{y_2 \rightarrow y_1} &= 1 - \frac{H(y_1|z)}{H(y_1|\{z_1, z_3\})} \\
C_{y_1 \rightarrow y_3} &= 1 - \frac{H(y_3|z)}{H(y_3|\{z_2, z_3\})} \\
C_{y_1 \rightarrow y_2} &= 1 - \frac{H(y_1|z)}{H(y_1|\{z_1, z_2\})} \\
C_{y_1 \rightarrow y_2} &= 1 - \frac{H(y_3|z)}{H(y_3|\{z_1, z_3\})} \\
C_{y_1 \rightarrow y_2} &= 1 - \frac{H(y_2|z)}{H(y_2|\{z_1, z_2\})}
\end{aligned}$$

Tato konfigurace byla použita v této analýze pro získání indexů spřažení. Při prostém odečtení jmenovatele od čitatele výše uvedeného vztahu získáme rozdíl minimálních entropií, tedy transferovou entropii (TE) (3) (22). Pro získání indexu direkcionality D byl použit vztah

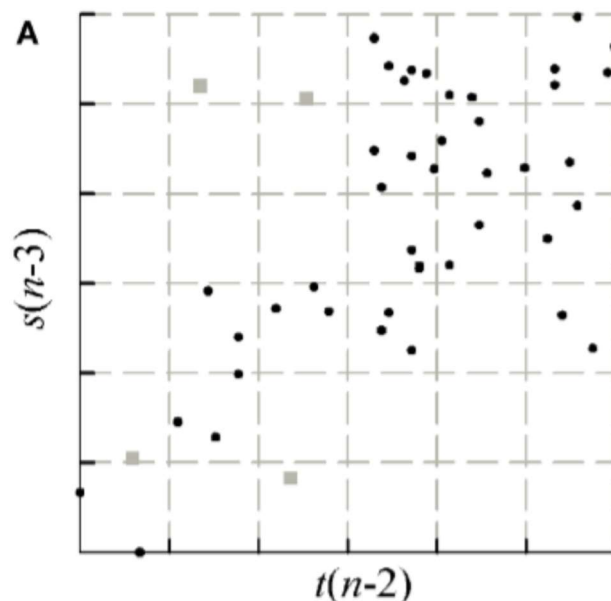
$$D_{a,b} = C_{a \rightarrow b} - C_{b \rightarrow a}$$

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:

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

kde $n(V)$ je procento členů nalezených v řadě jen jednou. Princip je znázorněn na obrázku 4.6. (26)



Obr. 4-6 Příklad korekce čištěním ojedinělých členů.

Šedé čtverečky jsou ojedinělými členy ve své dimenzi, proto se s nimi dále nepočítá, převzato z (26)

4.4 Programové řešení analýzy signálů v informační 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 kauzality na základě podmíněné entropie mezi signály ze vstupní matice o N signálech (sloupcích), kdy vstupní matice odpovídá sadě signálů jednoho pacienta při jednom měření.

4.4.1 Jednotlivé funkce a skripty

Hlavni_skript_kauzalita.m

Tento skript je připraven pro uživatele jako prostor pro zadání všech vstupních proměnných a následně volá všechny podřízené funkce. Uživatel tak spouští pouze

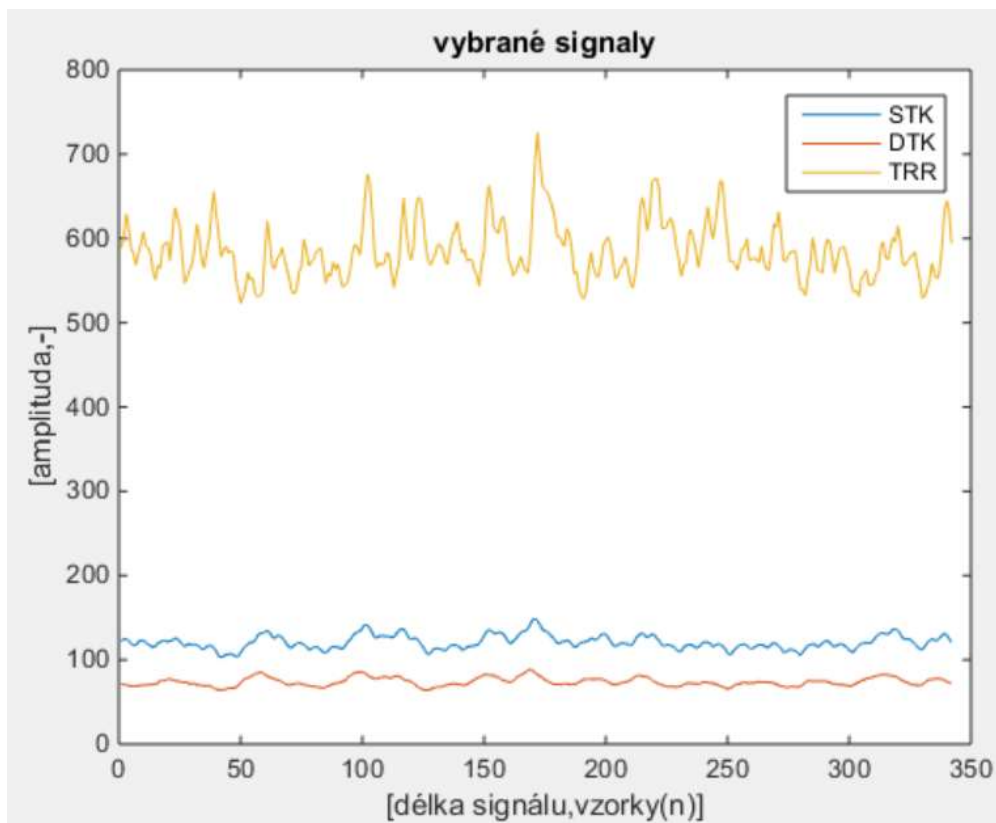
tento skript. První zobrazení, které generuje, jsou zobrazení celé vložené matice a pak vizualizaci vybraných a již zkrácených signálů viz obrázek 4.7.

Možnosti změn vstupů jsou tyto:

- a) jmenosouboru – zde uživatel zadá jméno, případě včetně umístění, souboru obsahujícího sadu signálů
- b) vybrane_rady – uživatel si vybírá z nahraného souboru ty, které chce analyzovat, a to pomocí zadání indexů řad; pokud uživatel zadá jen dva indexy řad, dojde k bivariantní verzi výpočtu, pokud jich zadá více, dojde k multivariantní verzi výpočtu
- c) orez – zde se nastavuje délka vybraných signálů, respektive jejich zkrácení na tuto délku
- d) kv_urovni – počet kvantizačních úrovní
- e) Lmax – maximální počet vzorků použitý pro výpočet podmíněné entropie v rámci každé časové řady
- f) instantni_efekt – na základě apriorní znalosti vztahů signálů může uživatel zadat směry, ve kterých dochází k přenosu informace mezi signály v rámci jednoho časového úseku
- g) zpetny_krok - zde lze zadat specifické zpoždění tau a to pro každý signál zvlášť nebo pro všechny stejné; pokud uživatel tuto hodnotu nevyplní přirozeným číslem (nebo čísly, která budou použita pro každou řadu zvlášť), dojde k výpočtu tau automaticky
- h) deco_level – úroveň pro výpočet dekorelačního času
- i) maxposun – rozsah na kterém je prováděna autokorelace

V rámci tohoto skriptu jsou volány další potřebné funkce pro provedení kompletní analýzy jedné sady signálů.

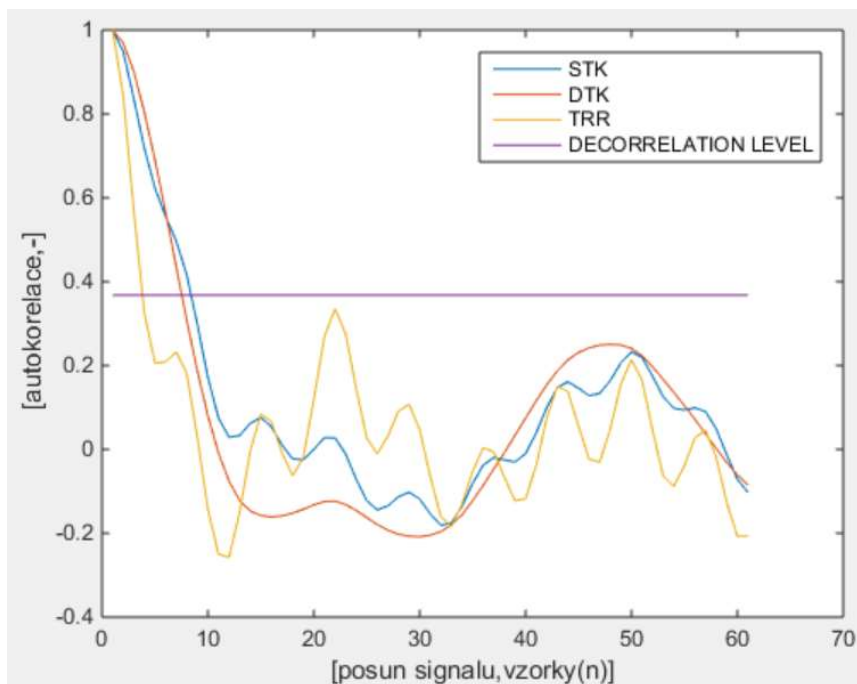
Na konci skriptu je nadefinován textový výstup.



Obr. 4-7 ukázka vizualizace vybraných signálů

dekorelaceM.m

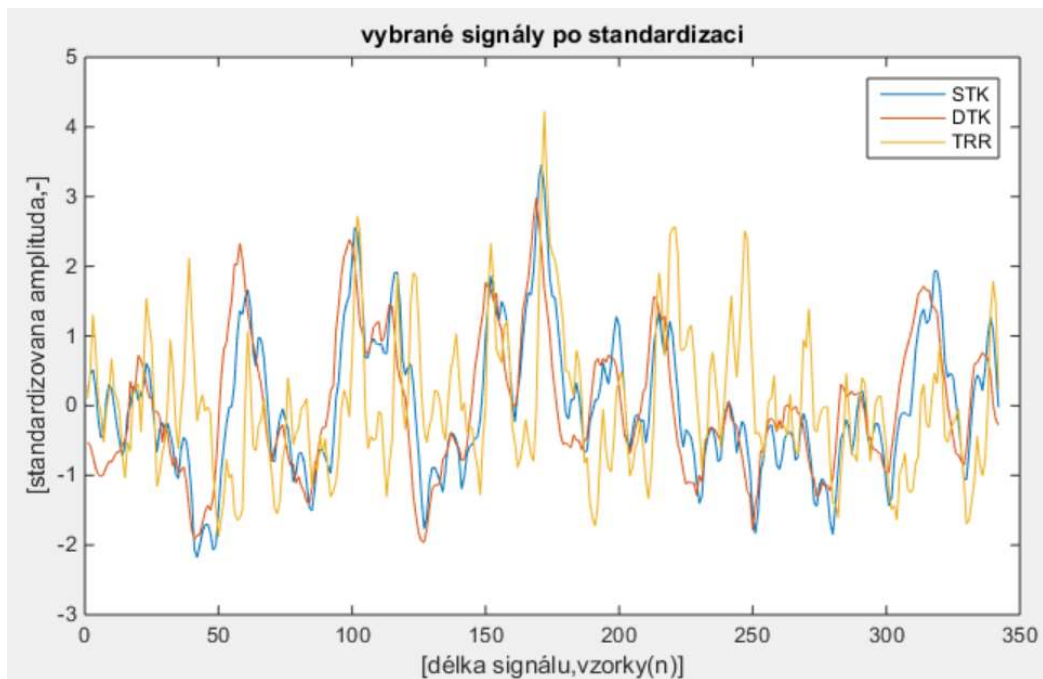
Pokud není zadáno specifické zpoždění tau pro analyzované signály, automaticky funkce dekorelaceM vypočítá tau pro každou časovou řadu zvlášť. Tau je rovno pořadí vzorku, při kterém autokorelace signálu poprvé klesne pod hodnotu $1/e$, viz obrázek 4.8.



Obr. 4-8 Hodnoty autokorelace použitých signálů,příklad

stanM.m

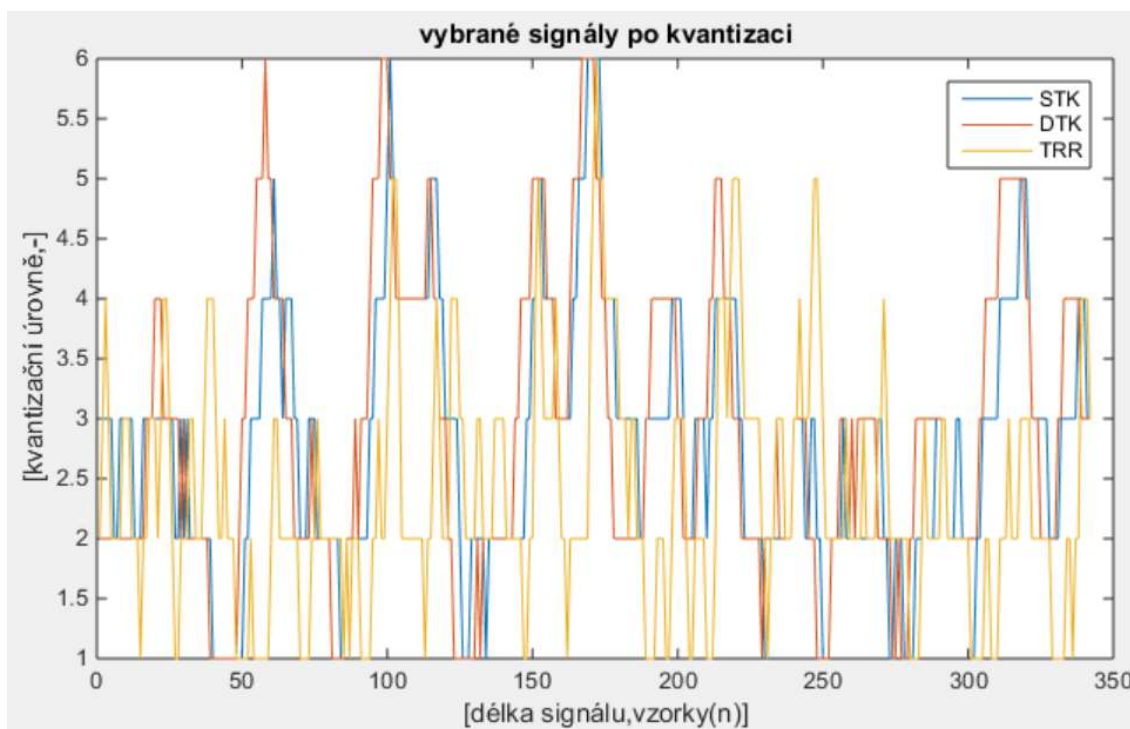
Tato funkce signály standardizuje na společný rozsah. Tento rozsah je o nulovém průměru a velikosti amplitudy pro většinu vzorků do $\pm 3 \times$ směrodatná odchylka, ovšem jednotlivé extrémní hodnoty se mohou dostat i nad tuto hranici, viz obrázek 4.9.



Obr. 4-9 Výsledek standardizace

kvantizaceM.m

V této funkci je signál rozdělen do kvantizačních úrovní, jejichž počet je společně s maticí standardizovaných časových řad vstupem funkce. Defaultně je počet úrovní nastaven na 6. Výstupem je plně připravená sada signálů pro analýzu, příklad je na obrázku 4.10



Obr. 4-10 signály jedné sedy po kvantizaci

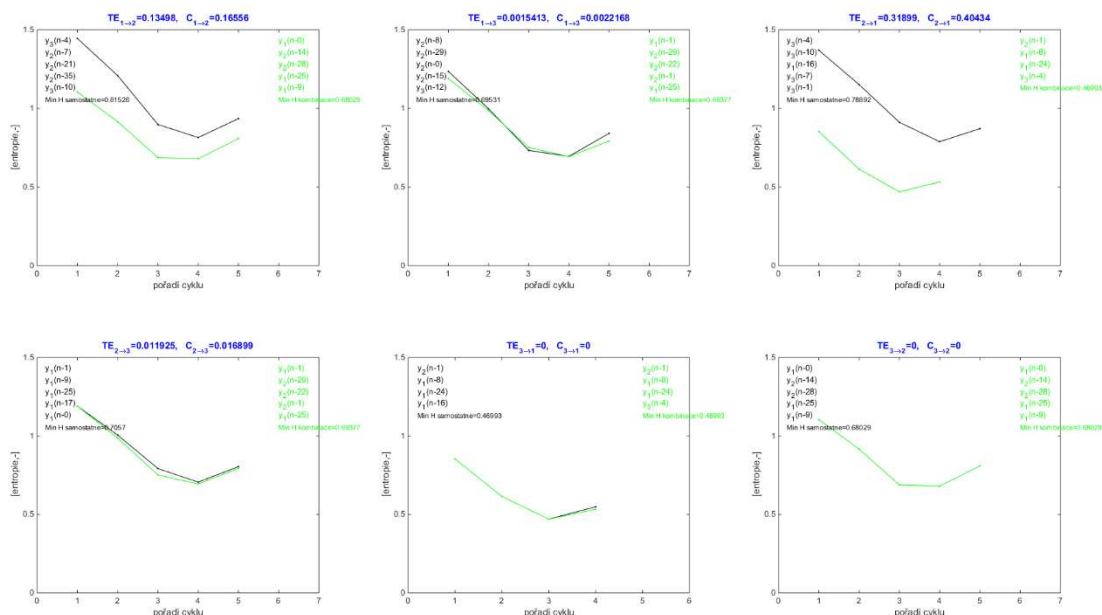
Rizeni_vypoctu.m

Tato funkce je mezivrstvou, která zajišťuje, že budou vypočítány všechny hodnoty indexů kauzálního spřažení pro celou sadu signálů, a to v obou směrech, ať už pro bivariantní analýzu či multivariantní analýzu. Jednou připravené signály jsou tak již vstupem do opakujícího se výpočtu kauzalit.

Kauzalita_f.m

Na vstupu této funkce jsou výstupy předchozí, tedy matice připravených signálů, jejich velikosti, specifické zpoždění tau, počet možných kandidátních prvků pro každý vektor – Lmax, zdrojová řada, cílová řada, pořadí v rámci cyklu jméno analyzovaného souboru.

Výstupem této funkce jsou indexy kauzálního spřažení a jejich nenormalizovaná verze, tedy transferová entropie. V této funkci dojde také k vykreslení viz obrázek 4.11



Obr. 4-11 vykreslení výsledků pro jednu sadu signálů

Vykreslení je defaultně rozděleno do šesti částí, neboť se jedná o zobrazení úrovní podmíněné entropie pro sadu tří signálů. Rozsah os všech šesti grafů je totožný. Je tedy umožněno pozorovat rozdíly v úrovních podmíněné entropie pro jednotlivé vazby mezi signály. Nad grafy jsou vždy vypsány dvě hodnoty. TE, transferová entropie je rozdíl mezi minimálními dosaženými entropiemi pro signály za přítomnosti, respektive bez přítomnosti podmiňovacího vektoru vstupní řady zkoumané vazby. C jsou označeny indexy kauzálního spřažení, příslušné dolní indexy označují zkoumaný směr. V horních rozích jsou vypsány indexy prvků, které byly postupně vybírány pro výpočet podmíněné entropie. Pokud je $TE = 0$ a zároveň došlo v obou výpočtech podmíněné entropie k výběru stejných prvků, je na příslušném grafu pouze zelená křivka neboť dokonale překrývá černou křivku, která vznikla propojením stejných vybraných prvků kandidátních vektorů. V tomto případě tedy touto metodou nelze určit kauzalitu.

Následující funkce jsou volány funkcí `kauzalita_f.m` a slouží k realizaci výpočtu kauzálních indexů

Podm_H_korekce_vse.m

Tato funkce počítá podmíněnou entropii v případě přítomnosti kandidátních prvků ze všech časových řad.

Podm_H_korekce_vyber.m

Tato funkce počítá podmíněnou entropii v případě přítomnosti kandidátních prvků ze všech časových řad, kromě řady, která je ovlivňující, tedy první ve smyslu směru indexu kauzálního spřažení.

Zkraceny_vektor.m

Tato funkce připraví vektory příslušné k vybraným kandidátním prvkům a spočítá jejich informační hodnotu.

Entropie.m

Tato funkce počítá prostou entropii celého vektoru.

Podminena_entropieM.m

Funkce počítá entropii zkrácených vektorů a přidává k nim informaci o unikátních prvcích, které jsou vyřazeny z výpočtu, z důvodu částečné eliminace extrémů.

4.5 Výsledky analýzy a diskuse

Jak bylo popsáno v předchozí kapitole, metoda softwarové řešení umožňuje měnit či nastavovat poměrně velké množství vstupních parametrů. Proto i výsledky byly generovány za různých vstupních podmínek.

Do analýzy vstupovaly dvě skupiny datových souborů, tedy pacientů. Skupina 16 dětí a skupina 8 dospělých diabetiků. Délka signálů byla různá, pohybovala se od 280 vzorků po 618 vzorků.

Pacient s nejkratšími signály ve skupině diabetiků byl pro širší analýzu vyloučen, čímž bylo dosaženo nové hodnoty nejkratšího signálu ve skupině o počtu 316 vzorků. Skupina diabetiků byla tedy zúžena na 7 pacientů a všechny signály této skupiny byly zkráceny na 316 vzorků.

U skupiny dětí bylo minimum nalezeno na hodnotě 342, všechny signály byly tedy pro analýzu použity v délce 342 vzorků.

V každé sadě byly přítomny hodnoty systolického, diastolického tlaku a délky trvání RR intervalů, což umožnilo provedení jak bivariantní varianty výpočtu kauzalit, tak i multivariantní výpočet indexů kauzálního spřažení.

Před analýzou byl nastaven instantní efekt, tedy schopnost n -tého prvku jednoho signálu reagovat na n -tý prvek jiného signálu. Směry, pro které byla tato vazba použita, jsou tyto:

SBP $\rightarrow$ DBP, SBP $\rightarrow$ RR, DBP $\rightarrow$ RR

Specifické zpoždění tau bylo voleno jak ručně, tak i pomocí výpočtu funkce pro výpočet dekorelačního času. V případě ručního zadání se jednalo o zpoždění shodné pro všechny signály, a to rovno 1.

Pro všechny pacienty a stavy byly vypočteny vzájemné transferové entropie a indexy kauzálního spřažení. Následně z nich byly vypočteny mediány přes celou skupinu pacientů. Tyto mediány byly testovány wilcoxonovým testem.

Níže jsou uvedeny výsledky pro různé počáteční podmínky, statistická významnost pro $p=0,05$ je označena tučným písmem.

Nejprve byly získány výsledky pro jednotlivé sady signálů v rámci skupin dětí a diabetiků za různých vstupních podmínek. Ty byly následně uspořádány a porovnání mezi stavy bylo řešeno nad mediány výsledků. Jako příklad je uvedena tabulka 4-1 a 4-2 .

Tab. 4-1 Příklad výsledků TE z programu pro jednu skupinu

pořadí	pacienti	TE					
		S->D	S->T	D->S	D->T	T->S	T->D
1	výsledkysekvence_TlaTK_dmH1001kl	0,1187	0,0206	0,1526	0	- 0,0347	0,0212
2	výsledkysekvence_TlaTK_dmH1201kl	0,0486	0,1577	0,0744	-0,041	0	0
3	výsledkysekvence_TlaTK_dmH1901kl	0,1419	-0,0165	0,2117	0	0,0175	0,0172
4	výsledkysekvence_TlaTK_dmH2301kl	0	0	0,0098	0,0101	- 0	0,0164
5	výsledkysekvence_TlaTK_dmH3401kl	0,0351	0,0588	0,0924	0,0036	0	- 0,002
6	výsledkysekvence_TlaTK_dmH3901kl	0,0127	0,0263	0,1354	- 0,0042	- 0,0051	- 0,0526
7	výsledkysekvence_TlaTK_dmH4401kl	0,0453	0,0285	0,1296	0,0289	0,0159	0
	median	0,0453	0,0263	0,1296	0	0	0
	průměr	0,057471	0,039343	0,115129	- 0,00326	- 0,00091	2,86E-05
	1 kvartil	0,0127	0	0,0744	- 0,0101	- 0,0051	- 0,002
	3 kvartil	0,1187	0,0588	0,1526	0,0036	0,0159	0,0172

Tab. 4-2 Příklad výsledků indexů direkcionality z programu pro jednu skupinu

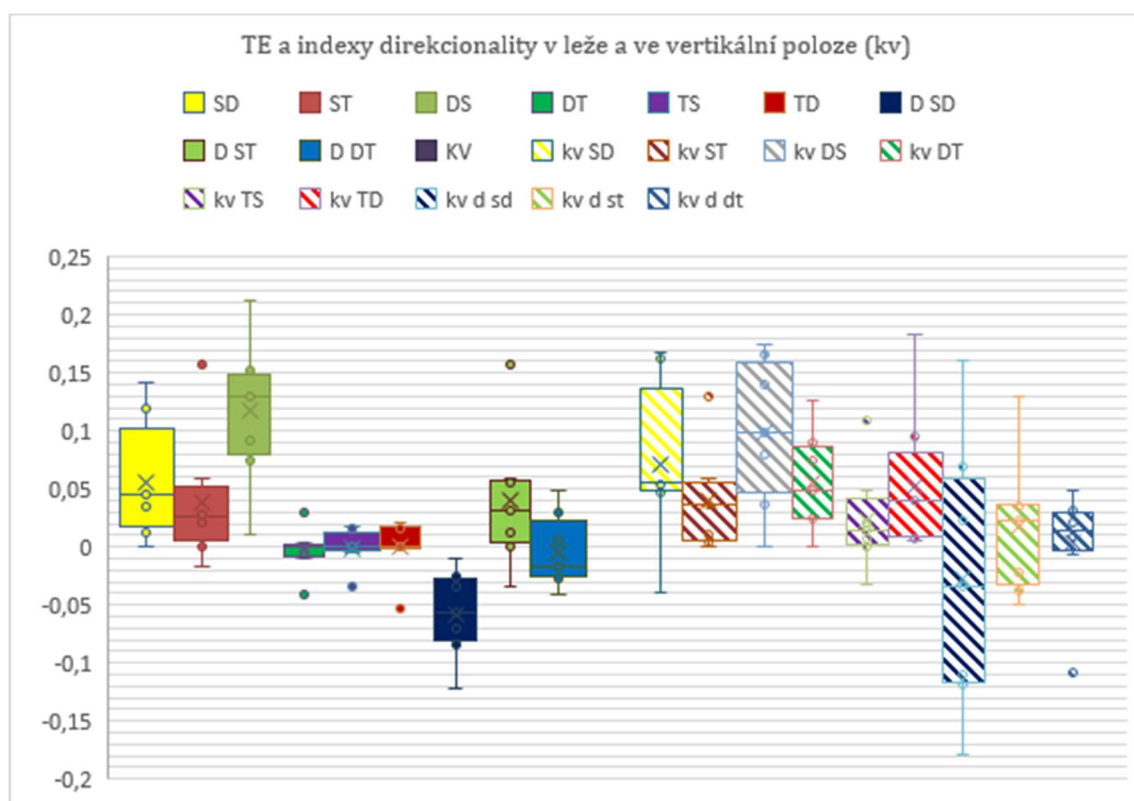
pořadí	pacienti	indexy direkcionality		
		D SD	D ST	D DT
1	výsledkysekvence_TlaTK_dmH1001kl	-0,0339	0,0553	-0,0212
2	výsledkysekvence_TlaTK_dmH1201kl	-0,0258	0,1577	-0,041
3	výsledkysekvence_TlaTK_dmH1901kl	-0,0698	-0,034	-0,0172
4	výsledkysekvence_TlaTK_dmH2301kl	-0,0098	0	-0,0265
5	výsledkysekvence_TlaTK_dmH3401kl	-0,0573	0,0588	0,0056
6	výsledkysekvence_TlaTK_dmH3901kl	-0,1227	0,0314	0,0484
7	výsledkysekvence_TlaTK_dmH4401kl	-0,0843	0,0126	0,0289
	median	-0,0573	0,0314	-0,0172
	průměr	-0,05766	0,040257	-0,00329
	1 kvartil	-0,0843	0	-0,0265
	3 kvartil	-0,0258	0,0588	0,0289

Po získání jednotlivých hodnot byly spočteny jejich mediány, které jsou ve výsledcích dále uváděny.

1) Pacienti s DM, tau vypočteno jako de Korelační čas.

Tab. 4-3 TE a příslušné direkcionality pro diabetiky, multivariantně

TE	medián leh	medián hut	TE	medián leh	medián hut	D leh	medián leh	medián hut
SBP->DBP	0,0453	0,0555	DBP->SBP	0,1296	0,0978	SBP, SDP	0	-0,0336
SBP->RR	0,0263	0,0368	RR->SBP	0	0,0145	SBP, RR	-0,0573	0,0223
DBP->RR	0	0,048	RR->DBP	0	0,0394	SDP, R	0,0314	0,0144



Obr. 4-12 zobrazení vypočtených hodnot TE pro dvě polohy

U pacientů s diagnózou diabetes melitus je na grafu na obrázku 4.12 patrné zvýšení rozptylu, mírně u transferové entropie (TE), převážně u indexů direkcionality, po změně polohy těla do vertikální. Jelikož se jedná o pacienty s diagnostikovaným diabetes melitus, může to být způsobeno různými patologickými změnami

periferního odporu. Jako statisticky významná byla změna TE mezi fázemi zjištěna ve směru z diastolického tlaku do srdeční frekvence. I opačně. Index direkcionality byl statisticky významný ve směru z diastolického do systolického tlaku při vertikální poloze. Tento jev může být způsoben mimo jiné sníženou pružností velkých tepen (6).

Tab. 4-4 TE a příslušné direkcionality pro diabetiky, multivariantně

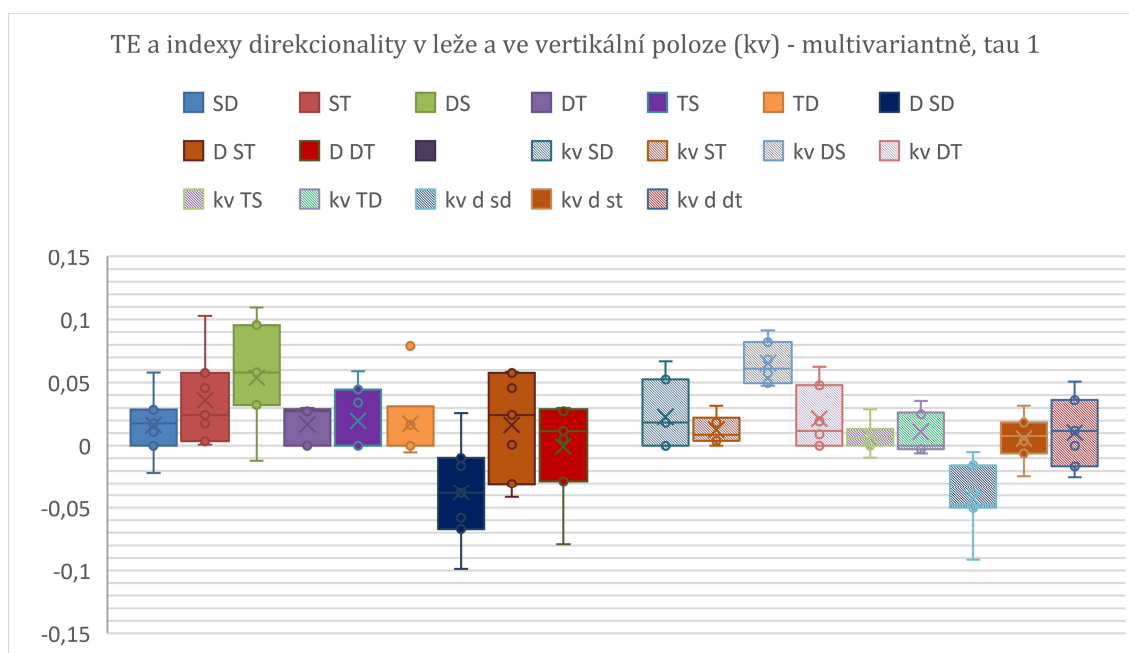
C	medián leh	medián hut	C	medián leh	medián hut	D leh	medián leh	medián hut
SBP- >DBP	0,0608	0,0692	DBP- >SBP	0,1372	0,1547	SBP, SDP	-0,0684	-0,0337
SBP- >RR	0,032	0,0437	RR- >SBP	0	0,0217	SBP, RR	0,045	0,022
DBP- >RR	0	0,0563	RR- >DBP	0	0,0466	SDP,RR	-0,0225	0,0091

Tabulka 4-4 zobrazuje normalizovanou TE tedy indexy kauzálního spřažení C pro stejné signály a vstupní hodnoty jako v tabulce 4-3. Statisticky významná direkcionalita je nyní detekována při poloze vleže, opět z diastolického do systolického tlaku. Při vertikalizaci dochází k přenosu informace z diastolického tlaku do řady RR intervalů. Vysvětlením může být potřeba reagovat na změnu tlaku po změně polohy. Podobný směr je vidět i u vztahu systolického tlaku a RR intervalů, zde ale není zaznamenána statistická významnost rozdílu mezi dvěma polohovými fázemi. Při klidné poloze vleže jsou jen velmi slabé interakce mezi diastolickým tlakem a RR intervaly.

2) Pacienti s DM, tau zadáno pro všechny signály 1.

Tab. 4-5 Hodnoty TE a direkcionality, tau=1, diabetici

TE	medián leh	medián hut	TE	medián leh	medián hut	D leh	medián leh	medián hut
SBP->DBP	0,0177	0,0183	DBP->SBP	0,058	0,0611	SBP, SDP	-0,038	-0,0476
SBP->RR	0,0244	0,0087	RR->SBP	0	0,0062	SBP, RR	0,0244	0,0077
DBP->RR	0,0273	0,0119	RR->DBP	0	0	SDP,RR	0,0116	0,0119



Obr. 4-13 vykreslení hodnot TE pro diabetiky vleže a vertikálně, při tau=1

Tab. 4-6 Kauzální indexy a direkcionality při tau=1

C	medián leh	medián hut	C	medián leh	medián hut	D leh	medián leh	medián hut
SBP->DBP	0,0242	0,0237	DBP->SBP	0,0967	0,1043	SBP, SDP	-0,0806	-0,0712
SBP->RR	0,0363	0,0115	RR->SBP	0	0,0107	SBP, RR	0,0363	0,0051
DBP->RR	0,0322	0,0156	RR->DBP	0	0	SDP,RR	0,0196	0,0156

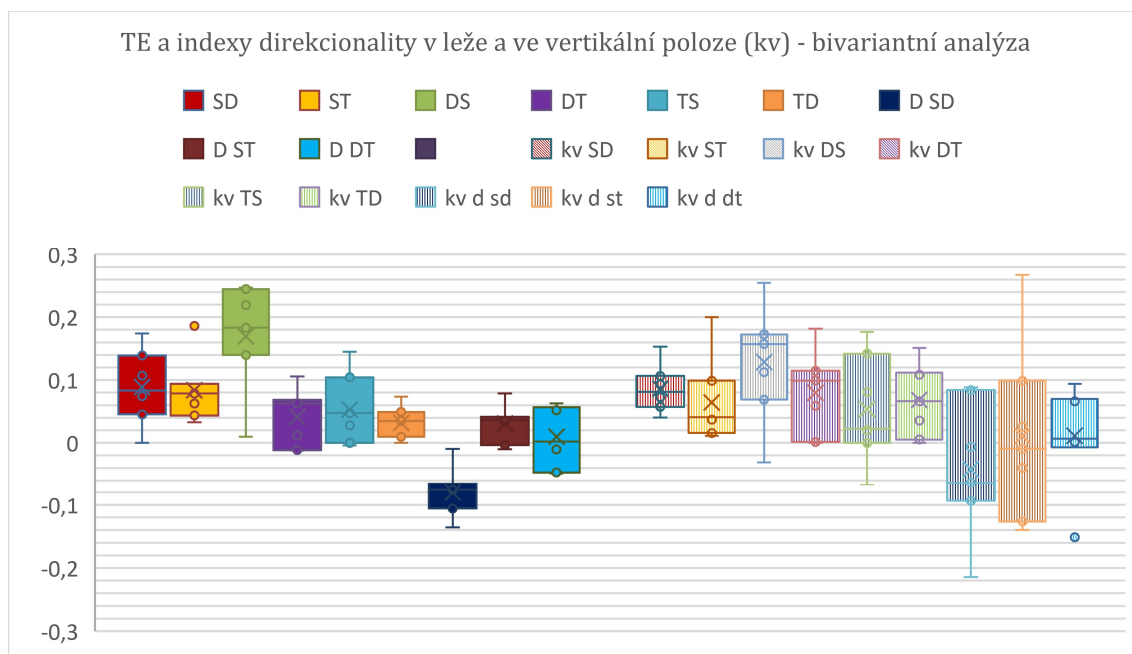
Při pevném zadání tau na hodnotu 1 metoda detekuje statisticky významnou direkcionality ve směru z diastolického tlaku do systolického, tedy opět jako při

specifickém zpoždění vypočítaném pomocí dekorelačního času. Ovšem rozdíly indexů kauzálního spřažení v tabulce 4-4 i TE v tabulce 4-3 při porovnání mezi fázemi poloh nebyly statistickým testem zjištěny jako významné.

3) Pacienti s diabetes melitus, zpoždění tau vypočteno jako dekorelační čas, bivariantní analýza.

Tab. 4-7 Hodnoty TE a direkcionality, vypočtené tau, bivariantní analýza

TE	medián leh	medián hut	TE	medián leh	medián hut	D leh	medián leh	medián hut
SBP->DBP	0,0834	0,0814	DBP->SBP	0,1832	0,1575	SBP, SDP	-0,0761	-0,0642
SBP->RR	0,0785	0,0408	RR->SBP	0,0473	0,0223	SBP, RR	0,0364	-0,0092
DBP->RR	0,0631	0,0993	RR->DBP	0,0348	0,0664	SDP, RR	0,0022	0,0065



Obr. 4-14 TE a direkcionality, vypočtené zpoždění, bivariantní analýza

Tab. 4-8 Hodnoty TE a direkcionality, vypočtené tau, bivariantní analýza

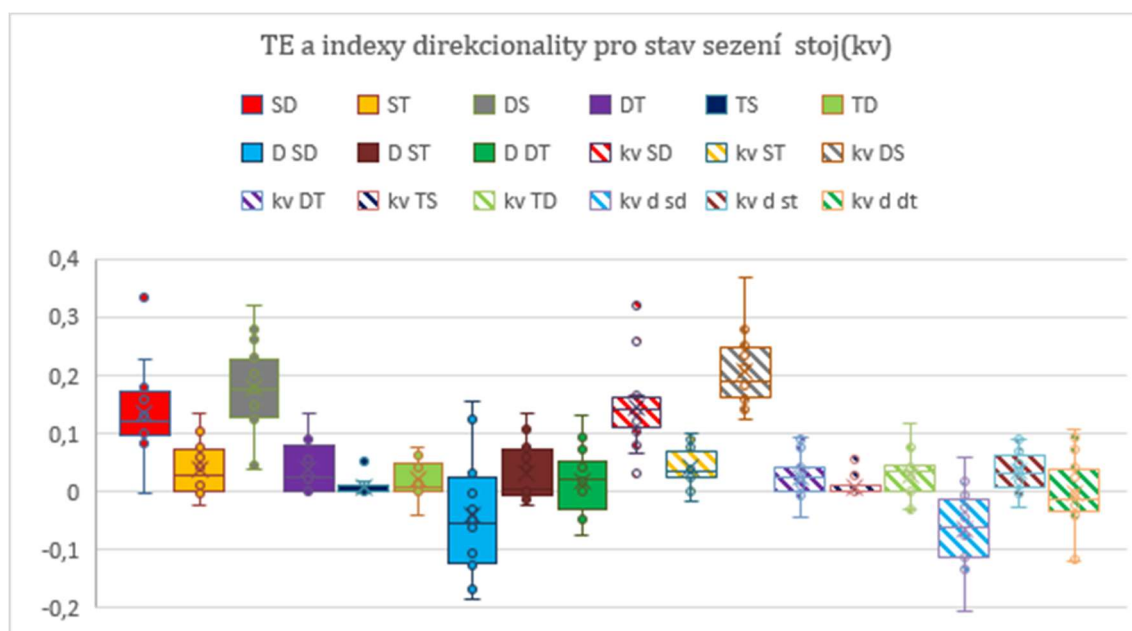
C	medián leh	medián hut	C	medián leh	medián hut	D leh	medián leh	medián hut
SBP->DBP	0,1	0,0889	DBP->SBP	0,2302	0,2054	SBP, SDP	-0,0835	-0,1131
SBP->RR	0,083	0,0532	RR->SBP	0,0562	0,0292	SBP, RR	0,0413	-0,0167
DBP->RR	0,066	0,1199	RR->DBP	0,0417	0,0724	SDP,RR	0,0005	0,0267

Při bivariantní analýze byl rozeznán statisticky významný index direkcionality z diastolického do systolického tlaku (v porovnání k nule), a to pro polohu vleže. Při srovnání hodnot pro bivariantní a odpovídající multivariantní analýzu jsou patrné mírně vyšší hodnoty dosažených kauzálních indexů a TE, což je dáno skrytým obsahem informace z třetího signálu ve dvou analyzovaných řadách.

4) Pacienti děti, tau zjištěno jako dekorelační čas

Tab. 4-9 Hodnoty TE a direkcionality, vypočtené tau, děti

TE	medián sezení	medián hut	TE	medián sezení	medián hut	D leh	medián sezení	medián hut
SBP->DBP	0,12085	0,14045	DBP->SBP	0,17425	0,1897	SBP, SDP	-0,0543	-0,06065
SBP->RR	0,0276	0,0368	RR->SBP	0	0	SBP, RR	0,00435	0,0368
DBP->RR	0,02265	0,02505	RR->DBP	0,006	0,03535	SDP,RR	0,0196	-0,01385



Obr. 4-15 Hodnoty TE a direkcionality, vypočtené tau, děti

Při srovnání grafu popisující hodnoty pro diabetiky a děti je patrné, u dětí nedochází k takovému navýšení rozptylu u sledovaných hodnot při změně do vertikální polohy.

Tab. 4-10 Hodnoty TE a direkcionality, vypočtené tau, děti

C	medián sezení	medián hut	C	medián sezení	medián hut	D	medián sezení	medián hut
SBP- >DBP	0,1448	0,16305	DBP- >SBP	0,23415	0,2492	SBP, SDP	-0,08165	-0,0778
SBP- >RR	0,0438	0,0423	RR- >SBP	0	0	SBP, RR	0,01335	0,03815
DBP- >RR	0,02735	0,036	RR- >DBP	0,0088	0,05435	SDP,RR	0,01625	-0,01185

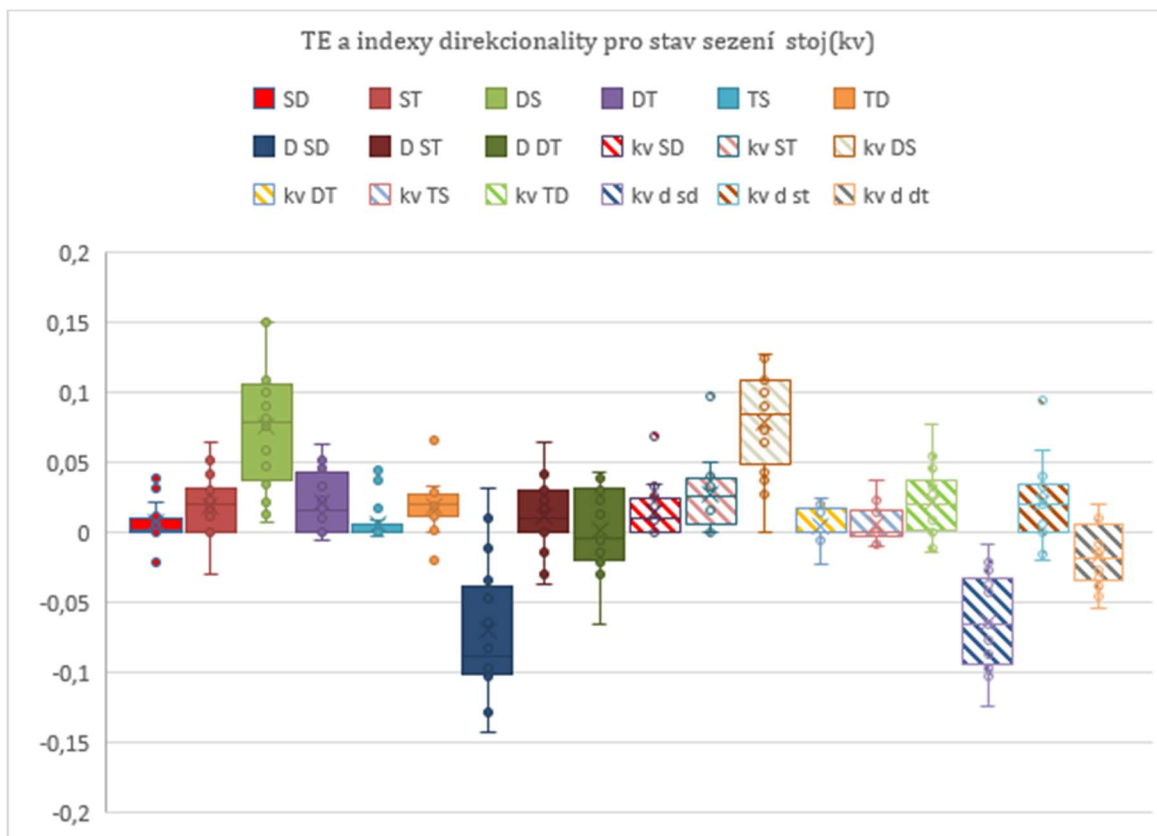
Jak pro TE, tak pro indexy kauzálního spřažení byly detekovány statisticky významné indexy direkcionality ve směru z diastolického do systolického tlaku a ze systolického tlaku do RR intervalů. Tento směr přenosu byl zaznamenán při vertikální poloze.

5) Pacienti děti, tau zadáno pro všechny signály 1.

Tab. 4-11 Hodnoty TE a direkcionality, tau=1, děti

TE	medián sezení	medián hut	TE	medián sezení	medián hut	D leh	medián sezení	medián hut
SBP- >DBP	0,0022	0,0113	DBP- >SBP	0,07915	0,0838	SBP, SDP	-0,0885	-0,0655
SBP- >RR	0,01955	0,0264	RR- >SBP	0	0	SBP, RR	0,01055	0,02045
DBP- >RR	0,01575	0	RR- >DBP	0,01965	0,0197	DBP,RR	-0,0035	-0,01885

Stejně jako pro variantu výpočtu s tau určeným dekorelačním časem, tak i s tau pevně nastaveným na 1 se projevily indexy direkcionality, ve stavu vertikálním, z RR intervalu do DBP, z SBP do RR, a též z diastolického tlaku do systolického v obou polohách. Jelikož RR interval ovlivňuje celkový srdeční výdej, mění se na základě něj i diastolický krevní tlak. Zároveň je zde patrná stálá vazba mezi systolickým a diastolickým tlakem. Jelikož se jedná o mladé a zdravé jedince, očekával bych směr direkcionality opačný.



Obr. 4-16 Vykreslení hodnot TE a indexů direkcionality, tau=1, děti

Tab. 4-12 Hodnoty kauzálních indexů a direkcionality, tau=1, děti

C	medián sezení	medián hut	C	medián sezení	medián hut	D	medián sezení	medián hut
SBP->DBP	0,00335	0,016	c	0,1328	0,1238	SBP, SDP	-0,13965	-0,10765
SBP->RR	0,0287	0,0388	RR->SBP	0	0	SBP, RR	0,01285	0,0324
DBP->RR	0,0203	0	RR->DBP	0,032	0,0333	SDP,RR	-0,00965	-0,02855

Pro tau zadaná pevně na hodnotu 1 generovaly výsledky u dětí ve stoje statisticky významné indexy direkcionality i TE ve směru z diastolického do systolického tlaku, ze systolického do diastolického tlaku a z RR intervalu do diastolického tlaku. Pozitivní index direkcionality pro signály SBP, RR po vertikalizaci je pravděpodobně odpovědí na nutnost vyrovnat změnu tlaku změnou polohy, tedy odpovídá zvýšení baroreflexní aktivitě. V obou je výraznější informační tok ve směru DBP->SBP než směr opačný. Tento jev by při využití pouze systolického tlaku, RR intervalů a dechové křivky, tak jak jej používají (2) (22) (16) (25) nebyl patrný. Zde se ukazuje možnost většího zkoumání vztahů mezi systolickým a diastolickým tlakem a dalšími signály, jak je konstatováno i zde (28)

V rámci hodnocení výsledků je dobré zmínit, že skupina dětí absolvovala vertikální měření vestoje, nikoliv na nakloněné rovině, mohlo tedy dojít k zaznamenání řady artefaktů. Pokud by vznikl společný artefakt ve formě píku ve všech signálech, vzniká tím falešná podobnost, pokud by byl ovlivněn jen některý signál, dochází k většímu snížení vzájemné informace

Do budoucna zůstává velmi zajímavým tématem mimo jiné správné vyhledání a nastavení specifického zpoždění T pro každý signál.

5 ZÁVĚR

Tato diplomová práce se zabývala možnostmi hodnocení vztahu mezi kardiovaskulárními signály pomocí nelineárních metod. Nejprve byla probrána fyziologie krátkodobé regulace krevního tlaku s důrazem na baroreflex a nelinearitu ve vztazích kardiovaskulárních signálů. Dále byly popsány některé metody pro analýzu kardiovaskulárních 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 zjištěných pomocí výpočtu 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, a to tak, aby mohla být používána a rozvíjena i v budoucnu.

Ve funkčním naprogramovaném prostředí byly generovány výsledky popisující vztah mezi dostupnými kardiovaskulárními signály získaných u stejných osob za různých podmínek (sed vs. stoj a leh vs. vertikalizace). Statistická významnost změny indexů kauzálního spřažení a transferové entropie byla ověřena nad mediány konkrétních směrů v rámci celé skupiny, Wilcoxonovým testem. Pro indexy direkcionality byla obdobně hledaná statistická významnost od nuly. V rámci zkušebních výsledků algoritmizovaného postupu byly detekovány na použitých signálech silné vazby mezi systolickým tlakem, kdy více byl ovlivňován systolický tlak diastolickým, toto zjištění je v souladu s publikací na podobné téma (28). Pro změny fáze bylo detekováno zvýšení síly vazby mezi diastolickým tlakem a RR intervaly po vertikalizaci u dospělých diabetiků. U dětí byl pozorován nárůst direkcionality ve směru systolický tlak->RR intervaly po vertikalizaci, což odpovídá baroreflexní aktivitě.

6 CITOVANÁ LITERATURA

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*. 1139-1145, 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*. 2001.
3. **Barbieri, R., Scilingo, E., P.,** *Complexity and Nonlinearity in Cardiovascular Signals*. Cham : Springer International Publishing, 2017.
4. **M. A. WATANABE, J. MARINE, R. SHELDON a M. E. JOSEPHSON.** Effects of Ventricular. 2002.
5. **SVAČINOVÁ, J.** *Matematická analýza regulace krevního tlaku*. Brno : Masarykova Univerzita, 2015.
6. **Schmidt, R.,F., Lang,F, Thews,G.,** *Physiology des Menschen*. Berlin : Springer, 2005.
7. **Ganong, W. F.** *Přehled lékařské fyziologie*. Praha : Galén, 2005.
8. **Despopoulos, S. Silbernagl a A.** *Atlas fyziologie člověka*. Praha : Grada Publishing a.s., 2004.
9. **MLČEK, O. KITTNAR a M.** *Atlas fyziologických regulací*. Praha : Grada Publishing a. s., 2009.
10. **POKORNÝ, J.** *Přehled fyziologie člověka*. Praha : Karolinum, 2001.
11. **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*. March, 2002, 1329-1335.
12. **Schulz, S., Adochiei, F.-C., Edu, I.-R., Schroeder, R., Costin, H., Bar, K.-J., & Voss, A.** Cardiovascular and cardiorespiratory coupling analyses: a review. 2013.
13. **KUBÍČKOVÁ, A.** *Automatická analýza signálů variability srdečního rytmu*. Brno : Vysoké učení technické v Brně, Fakulta elektrotechniky a komunikačních technologií, 2017.
14. **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*. March, 2017, 419-433.
15. **GRANGER, C.** *Investigating Causal Relations by Econometric Models and Cross-Spectral Methods*. 1969.
16. **Faes, L., Nollo, G., Porta, A.,** Mechanisms of causal interaction between short-term RR interval and systolic arterial pressure oscillations during orthostatic challenge. *Journal of Applied Physiology*. 114, 2013, Sv. 12, 1657-1667.

17. **Fischer, C., Voss, A.** Three-Dimensional Segmented Poincaré Plot Analyses SPPA3 Investigates Cardiovascular and Cardiorespiratory Couplings in Hypertensive Pregnancy Disorders. *Front Bioeng Biotechnol.* 2014, Sv. 2, 51.
18. **B. WIJK, V. LITVAK, K. FRISTON a A. DAFFERTSHOFER.** Nonlinear coupling between. *NeuroImage.* May, 2013, 104-113.
19. **C. GALHARDO, T. PENNA, M. ARGOLLO DE MENEZES a P. SOARES.** Detrended Fluctuation Analysis of Systolic Blood Pressure Control Loop. 2009.
20. **T. ŠIKNER.** *Analýza variability srdečního rytmu pomocí detrendované analýzy fluktuace.* Brno: Vysoké učení technické v Brně, Fakulta elektrotechniky a komunikačních technologií, 2016.
21. **J. SKINNER, C. CARPEGGIANI, C. LANDISMAN a K. FULTON.** Correlation Dimension of Heartbeat Intervals Is Reduced in Conscious Pigs by Myocardial Ischemia. *American Heart.* 1991.
22. **Mary, M., C., H., Singh, D., Deepak, K., K.,** Identifying deep breath effect on cardiovascular signals using conditiona enthropy: and information domain aproach. *Biomedical Engineering: Applications, Basis and Communications.* 30, 2018, Sv. 2, 1850012.
23. **ZVÁRA, K.** *Biostatistika.* Praha : Karolinum, 2004.
24. **Luca Faes, 1,Giandomenico Nollo, Alberto Porta2.** Information-based detection of nonlinear Granger causality in multivariate processes via a nonuniform embedding technique. 2011.
25. **L. FAES, G. NOLLO a A. PORTA.** Mechanisms of causal interaction between short-term RRinterval and systolic arterial pressure oscillations during orthostatic challenge. *J Appl. Physiol.* June, 2013, 1657-1667.
26. —. Information Domain Approach to the Investigation of Cardio-Vascular, Cardio-Pulmonary, and Vasculo-Pulmonary Causal Couplings,“. *Frontiers.* 2011.
27. **Michael, S.** *Applied nonlinear time series analysis: applications in physics, physiology and finance.* místo neznámé : World scientific, 2005.
28. **Javorka, M.,Czipelova, B.,Turianikova, Z.,Lazarova, Z.,Tonhajzerova, I., Faes, L.,** Causal analysis of short-term cardiovascular variability: state-dependent contribution of feedback and feedforward mechanisms. *Medical & Biological Engineering & Computing.* 55, 2017, Sv. 2, 179–190.
29. **Olufsen, A. Mahdi a M. S.** Mathematical model of the interaction between baroreflex and cerebrel autoregulation.