

VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V BRNĚ

Fakulta elektrotechniky  
a komunikačních technologií

DIPLOMOVÁ PRÁCE

Brno, 2019

Bc. Mariia Tiurina



# 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

## ANALÝZA KAUZÁLNÍHO VZTAHU MEZI KARDIOVASKULÁRNÍMI SIGNÁLY

CAUSAL INTERACTION ANALYSIS OF CARDIOVASCULAR SIGNALS

### DIPLOMOVÁ PRÁCE

MASTER'S THESIS

### AUTOR PRÁCE

AUTHOR

Bc. Mariia Tiurina

### VEDOUCÍ PRÁCE

SUPERVISOR

Mgr. Jana Svačinová, Ph.D.

BRNO 2019

# Diplomová práce

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

Ústav biomedicínského inženýrství

**Studentka:** Bc. Mariia Tiurina

**ID:** 164217

**Ročník:** 2

**Akademický rok:** 2018/19

## NÁZEV TÉMATU:

### **Analýza kauzálního vztahu mezi kardiovaskulárními signály**

#### **POKYNY PRO VYPRACOVÁNÍ:**

1) Proveďte literární rešerši týkající se hodnocení kauzality vztahu signálů pocházejících z kardiovaskulárního systému. Bude se jednat především o časové řady srdeční frekvence a krevního tlaku. Popište fyziologický a klinický význam hodnocení kauzální interakce mezi těmito signály. Uveďte patologické změny ve vztahu signálů při některých onemocněních. Popište dosud používané metody hodnocení kauzálního vztahu jednotlivých kardiovaskulárních signálů. 2) Vyberte vhodnou metodu analýzy a parametry hodnotící kauzální interakci kardiovaskulárních signálů. 3) Zpracujte konkrétní matematické postupy vybraných metod. 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., A. PORTA, R. CUCINO, S. CERUTTI, R. ANTOLINI a G. NOLLO, 2004. Causal transfer function analysis to describe closed loop interactions between cardiovascular and cardiorespiratory variability signals. *Biological Cybernetics* [online]. 90(6), 390–399. ISSN 0340-1200.

[2] PORTA, A., R. FURLAN, O. RIMOLDI, M. PAGANI, A. MALLIANI a P. VAN DE BORNE, 2002. Quantifying the strength of the linear causal coupling in closed loop interacting cardiovascular variability signals. *Biological Cybernetics* [online]. 86(3), 241–251. ISSN 0340-1200.

**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**

Neinvazivní vyhodnocení správné funkčnosti kardiovaskulárního systému lze provést na základě detekce baroreflexní aktivity. Daná diplomová práce se zabývá problematikou baroreflexní citlivosti z anatomického, patologického a klinického pohledu. Teoretické znalosti slouží jako předpoklad pro matematický popis vybraných metod detekce citlivosti baroreflexu v časové, frekvenční a informační oblasti. V praktické části diplomové práce jsou představeny dvě metody detekce BRS – sekvenční metoda, která je založená na nalezení specifických sekvencí časových řad systolického krevního tlaku a srdečních intervalů, a metoda aplikace bivariantního autoregresního modelu. Obě metody jsou realizované v programovaném prostředí MATLAB. Výsledky testování metod na reálných datech jsou diskutované na závěr.

## **Klíčová slova**

Kardiovaskulární signály, Krevní tlak, Regulace krevního tlaku, srdeční frekvence, Baroreceptory, Citlivost baroreflexu, Index citlivosti baroreflexu, Funkce koherence, Index spřažení, Zesílení, Kauzalita, Sekvenční metoda, Bivariantní autoregresní model, Patologie baroreflexní citlivosti, Hypertenze, Srdeční selhání

## **Abstract**

Application of the non-invasive methods to detection of the baroreflex sensitivity is a correct way to evaluate the functions of cardiovascular system. This master's thesis describes the theoretical informations about the problem of baroreflex sensitivity from anatomical, pathological and clinical views. Theoretical knowledges are foundation for mathematical description of some methods to detection of baroreflex sensitivity in time, frequency and information dimensions. In the practical part of the master's theses are presented two methods of BRS detection – sequence method based on finding the specific sequences of time series signals and method of application bivariate autoregressive model. Both of methods are implemented in MATLAB. The results of testing data on real data are discussed.

## **Keywords**

Cardiovascular signals, Blood pressure, Regulation of blood pressure, Heart rate, Baroreceptors, Baroreflex sensitivity, Baroreflex sensitivity index, Koherence function, Coupling index, Gain, Causal relationships, Sequence method, Bivariate autoregressive model, Pathology of baroreflex sensitivity, Hypertension, Heart failure

## **Bibliografická citace:**

TIURINA, M. *Analýza kauzálního vztahu mezi kardiovaskulárními signály*. Brno: Vysoké učení technické v Brně, Fakulta elektrotechniky a komunikačních technologií, 2019. 76 s. Vedoucí práce: Mgr. Jana Svačinová, PhD.

## **Prohlášení**

Prohlašuji, že svoje diplomovou práci na téma “Analýza kauzálního vztahu mezi kardiovaskulárními signály“ jsem vypracovala 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 diplomové práce dále prohlašuji, že v souvislosti s vytvořením této závěrečné práce jsem neporušila autorská práva třetích osob, zejména jsem nezasáhla nedovoleným způsobem do cizích autorských práv osobnostních a jsem si plně vědoma 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 vedoucímu diplomové práce Mgr. Janě Svačinové, PhD. za účinnou metodickou, pedagogickou a odbornou pomoc a další cenné rady při zpracování mé diplomové práce.

V Brně dne 17. května 2019

.....  
podpis autora(-ky)

# Obsah

1	Úvod .....	1
2	Krevní tlak a jeho biofyzikální základy .....	2
2.1	Regulace krevního tlaku.....	2
3	Baroreflex.....	4
3.1	Vyhodnocení funkčnosti baroreflexu.....	5
3.2	Vstupní signály pro výpočet citlivosti BRS a jejích spektrální vlastnosti .....	6
3.3	Fyziologický a klinický význam hodnocení BRS .....	9
4	Metody stanovení citlivosti BRS .....	10
4.1	Laboratorní metody stanovení citlivosti BRS.....	10
4.2	Spontánní metody stanovení citlivosti BRS.....	11
5	Matematický popis spontánních metod stanovení citlivosti BRS.....	12
5.1	Lineární metody detekce BRS.....	12
5.1.1	Sekvenční metoda.....	12
5.1.2	Spektrální metoda.....	13
5.1.3	Metoda založená na aplikaci BA modelu.....	15
5.1.4	Metoda založená na aplikaci MA modelu.....	20
5.2	Nelineární metody detekce funkce baroreflexu .....	22
5.2.1	Metoda podmíněné entropie .....	23
6	Realizace metod detekce BRS .....	27
6.1	Popis analyzovaných dat.....	27
6.2	Realizace sekvenční metody.....	28
6.2.1	Načtení vstupních proměnných STK a SI.....	29
6.2.2	Sekvenování STK a SI.....	29
6.2.3	Filtrace detekovaných sekvencí STK a SI.....	31
6.2.4	Výpočet indexu BRS .....	35
6.2.5	Testování metody na souboru reálných dat.....	37
6.3	Realizace metody založené na aplikaci BA modelu.....	41
6.3.1	Načtení vstupních proměnných STK a SI.....	41
6.3.2	Předzpracování signálů STK a SI.....	41
6.3.3	Predikce parametrů BA modelu.....	43
6.3.4	Aplikace Grangerových podmínek kauzality.....	45
6.3.5	Výpočet koherentní funkce a zesílení .....	46
6.3.6	Výpočet indexu BRS .....	49
6.3.7	Testování metody na souboru reálných dat.....	49
7	Diskuze .....	54
8	Závěr .....	58
	Literatura .....	59



Seznam symbolů, veličin a zkratk.....	64
Obsah příloženého CD .....	65

## Seznam obrázků

Obr. 3.1: Blokové schéma principu baroreflexní zpětnovazební smyčky .....	4
Obr. 3.2: Vstupní signál SI a jeho normalizované spektrum. Převzato z [37] .....	7
Obr. 3.3: Vstupní signál STK a jeho normalizované spektrum. Převzato z [37].....	8
Obr. 3.4: Změna spekter SI, STK vlivem ortostatické zátěže. Převzato z [37].....	8
Obr. 4.1: Přehled metod stanovení BRS.....	10
Obr. 5.1: Princip spektrální metody stanovení BRS. Převzato z [37].....	14
Obr. 5.2: Blokové schéma bivariantního autoregresního modelu. Převzato z [44] .....	17
Obr. 5.3: Návrh bivariantního autoregresního modelu pro simulaci. Převzato z [44] ....	20
Obr. 5.4: Návrh multivariantního autoregresního modelu .....	22
Obr. 5.5: Příklad aplikace rovnoměrné a nerovnoměrné metody odhadu vektoru V. Převzato z [16].....	25
Obr. 6.1: Příklad předzpracování časové řady STK vstupního souboru dat sekvence_TIaTK_LUSIMUKKS.mat, signály jsou omezené na 170 vzorků.....	30
Obr. 6.2: Příklad kategorizace časové řady STK vstupního souboru dat sekvence_TIaTK_LUSIMUKKS.mat, signál je omezen na 130 vzorků.....	31
Obr. 6.3: Filtrace signálu STK sekvence_TIaTK_LUSIMUKKS.mat, parametry filtrace – prah STK 1 mmHg, prah SI 5 ms, minimální délka 3 vzorky, maximální zpoždění 2 vzorky.....	33
Obr. 6.4: Filtrace signálu STK sekvence_TIaTK_LUSIMUKKS.mat, parametry filtrace – prah STK 1 mmHg, prah SI 5 ms, minimální délka 4 vzorky, maximální zpoždění 2 vzorky.....	33
Obr. 6.5: Výpočet indexu BRS stoupajících sekvenci vstupního souboru dat sekvence_TIaTK_LUSIMUKKS.mat.....	36
Obr. 6.6: Výpočet indexu BRS klesajících sekvenci vstupního souboru dat sekvence_TIaTK_LUSIMUKKS.mat.....	36
Obr. 6.7: Znázornění rozdílu mezi neekvidistantní a ekvidistantní časovou řadou STK souboru dat sekvence_TIaTK_LUSIMUKKS.mat .....	42
Obr. 6.8: Předzpracování signálu STK souboru dat sekvence_TIaTK_LUSIMUKKS.mat.....	43
Obr. 6.9: Koherentní funkce a zesílení vstupního souboru dat sekvence_TIaTK_LUSIMUKKS.mat, p=10.....	47
Obr. 6.10: Změna koherentní funkce vstupního souboru dat sekvence_TIaTK_LUSIMUKKS.mat při zvýšení řádu modelu .....	48
Obr. 6.11: Změna koherentní funkce vstupního souboru dat sekvence_TIaTK_LUSIMUKKS.mat při snížení řádu modelu.....	48
Obr. 6.12: Nalezení indexu BRS vstupního souboru dat sekvence_TIaTK_LUSIMUKKS.mat.....	49
Obr. 6.13: Vliv změny řádu BA modelu na finální hodnotu indexu BRS.....	51

## Seznam tabulek

Tab. 3.1: Přehled parametrů vhodných pro vyhodnocení BRS .....	5
Tab. 5.1: Grangerové podmínky kauzality vstupních signálů $y_1$ a $y_2$ .....	16
Tab. 6.1: Vliv změny parametrů filtrace na počet detekovaných baroreflexních stoupajících a klesajících sekvenci vstupního souboru dat sekvence_TlaTK_LUSIMUKKS.mat .....	34
Tab. 6.2: Souhrn statistických parametrů aplikace sekvenční metody na reálná data ....	38
Tab. 6.3: Analýza skupiny dospělých jedinců s diabetem mellitusem II. typu pomocí sekvenční metody (minimální délka sekvence 3 vzorky).....	39
Tab. 6.4: Analýza skupiny dětí pomocí sekvenční metody (minimální délka sekvence 3 vzorky) .....	40
Tab. 6.5: Predikce parametrů BA modelu vstupního souboru dat sekvence_TlaTK_LUSIMUKKS.mat pomocí aplikace různých metod.....	45
Tab. 6.6: Souhr statistických parametrů aplikace BA modelu na reálná data .....	50
Tab. 6.7: Analýza skupiny dospělých jedinců s diabetem mellitusem II. typu pomocí metody aplikace BA modelu.....	52
Tab. 6.8: Analýza skupiny dětí pomocí metody aplikace BA modelu .....	53
Tab. 7.1: Porovnání výsledků sekvenční metody s jinými autory .....	57

# 1 ÚVOD

Baroreceptorový reflex se řadí mezi přirozené mechanismy regulace krevního tlaku. Klíčovými parametry baroreflexní regulace jsou arteriální krevní tlak, srdeční frekvence a periferní rezistence. Vzhledem k tomu, že pořízení záznamů arteriálního krevního tlaku a srdeční frekvence je z praktického hlediska jednodušší a na rozdíl od snímání periferní rezistence nevyžaduje invazivní zásah do organismu, jsou tyto signály nejvhodnější volbou pro vyšetření srdeční větve baroreflexu.

Cílem dané diplomové práce je analýza baroreflexu z fyziologického a patologického hlediska. Teoretická část diplomové práce obsahuje literární rešerše týkající se problematiky stanovení baroreflexní citlivosti. V rámci teoretického rozboru jsou definované parametry, které umožňují kvantifikaci baroreflexní citlivosti na základě výpočtu indexu BRS, indexu BRSf, koherentní funkce nebo indexu spřažení. Dále jsou představeny konkrétní metody, které slouží jako matematický aparát pro výpočet kauzálního vztahu mezi signály srdeční frekvence a arteriálního krevního tlaku. Metody jsou rozdělené do jednotlivých skupin podle domén, ve kterých probíhá zpracování vstupních signálů. Invazivní a neinvazivní laboratorní metody pracují v časové oblasti, spontánní lineární metody využívají převod signálů do frekvenční oblasti a spontánní nelineární metody se zaměřují na oblast informační. Praktická část diplomové práce obsahuje podrobný popis postupů realizace sekvenční metody a metody aplikace bivariantního autoregresního modelu v prostředí MATLAB. Poslední kapitoly jsou věnované testování realizovaných metod na souboru reálných dat a diskuzí o dosažených výsledcích.

V současné době vyhodnocení funkčnosti baroreflexu má velký klinický význam z hlediska možnosti včasné predikce celé škály kardiovaskulárních onemocnění. Dlouhodobě snížená hodnota citlivosti baroreflexu může být dána výskytem poruch regulace krevního tlaku, poškozením funkce kardiovaskulárního systému nebo autonomního nervového systému.

## 2 KREVNÍ TLAK A JEHO BIOFYZIKÁLNÍ ZÁKLADY

Krevním tlakem z biofyzikálního hlediska se rozumí síla, kterou proudící krev působí na cévní stěny kardiovaskulárního systému. Správná funkčnost mechanismu proudění krve je zajištěna odlišností hodnot krevního tlaku v různých částech krevního oběhu. Nejvyšší hodnoty lze zaznamenat v aortě, v brachiálních cévách a dalších velkých artériích, kde v průběhu jednoho srdečního cyklu u fyziologicky zdravých jedinců hodnota systolického krevního tlaku se pohybuje kolem 120 mmHg, hodnota diastolického krevního tlaku leží v rozmezí 80-70 mmHg. Tlaková amplituda, tj. rozdíl mezi hodnotami systolického a diastolického tlaku přitom patří do fyziologického rozmezí  $50 \pm 5$  mmHg [22],[26],[19].

Důležitou charakteristikou při vyhodnocení správné funkčnosti kardiovaskulárního systému je střední arteriální krevní tlak (MAP), který je definován jako střední hodnota arteriálního tlaku během jednoho srdečního cyklu. Hodnota MAP fyziologicky zdravého jedince středního věku je přibližně 100 mmHg. Díky snadnému měření MAP na a.brachialis a jeho přímou úměrou s takovými parametry jako je srdeční frekvence (HR), celková periferní rezistence (TPR) a systolický objem (SV), je MAP nejvhodnějším nástrojem pro účely analýzy regulace krevního tlaku [19],[26]. Výpočet hodnoty MAP je dán součinem uvedených parametrů [56]:

$$MAP = HR \cdot SV \cdot TPR \quad (1)$$

### 2.1 Regulace krevního tlaku

V lidském organismu existuje několik různých mechanismů regulace krevního tlaku, které se od sebe liší jednak na základě délky časového působení, jednak na základě řídicího systému regulací. Podle reakční doby a délky působení lze rozdělit regulační mechanismy na krátkodobé neboli reflexní (řádově desítky sekund až několik minut), střednědobé (řádově několik minut až hodiny) a dlouhodobé (řádově několik dní až měsíců). Podle velikosti oblastí působení se regulační mechanismy krevního tlaku dělí na systémové a lokální, působící na úrovni jednotlivých systémů či jednotlivých orgánů [22],[26],[19],[56].

Pro krátkodobou nervovou regulaci je charakteristické řízení autonomním nervovým systémem (ANS), kde samotná regulace je zajištěna prostřednictvím reflexních zpětných vazeb s rychlou odezvou. Vasomotorické centrum regulující kardiovaskulární systém se nachází v prodloužené míše a představuje složitou soustavu, u které lze rozlišit dvě typické oblasti – vasokonstrikční a vasodilatační oblast. Při snížení hodnoty MAP se aktivuje vasokonstrikční oblast, která je spojena s činností

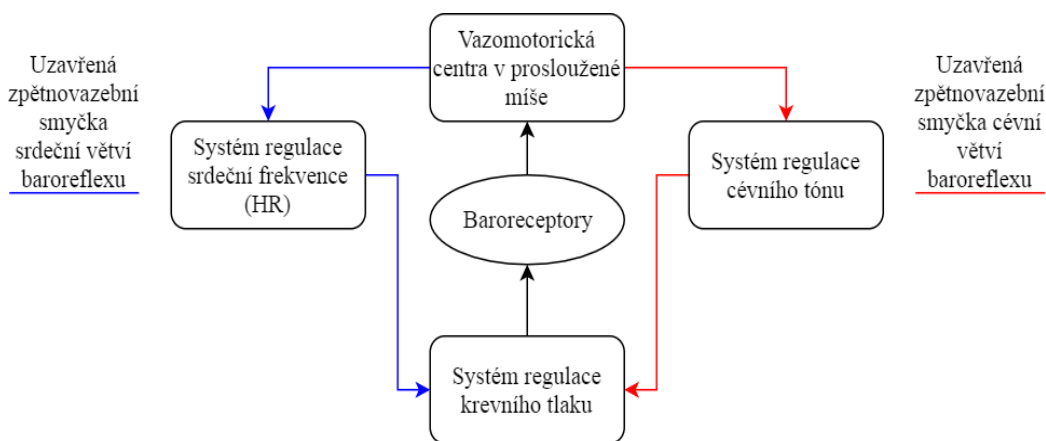
sympatiku. Zvýšení aktivity sympatických nervových vláken vyvolá vznik akčních impulsů způsobujících kontrakci hladkého svalu ve stěně cévy a její zúžení. Zmenšení průsvitu cévy tak snižuje objem krve, která je během srdečního cyklu vypuzena do krevního oběhu, což má za následek zvětšení hodnoty srdeční frekvence a zpětné zvýšení krevního tlaku na fyziologickou hodnotu. Míra zvýšení krevního tlaku u fyziologicky zdravého jedince mimo jiné může být ovlivněna jeho aktuálním stavem. Silný psychický stres nebo fyzická zátěž mohou způsobit to, že nárůst krevního tlaku bude výraznější. Vasodilatační oblast má opačnou úlohu ve zpomalení neuronů sympatických vláken a spouštění funkcí vláken parasympatických, které vyvolávají vasodilataci zpomalení srdeční frekvence a snížení hodnoty krevního tlaku [22].

Anatomicky je regulace zajištěna prostřednictvím speciálních receptorů, které jsou schopné reagovat na změnu vnitřního prostředí organismu a různorodé energetické podněty. Z pohledu regulací krevního tlaku jsou zajímavé baroreceptory, chemoreceptory a neuromediátorové receptory. První (baroreceptory) se ve velkém počtu nacházejí ve stěnách aorty a krčních tepnách a patří do takzvané skupiny mechanoreceptorů. Baroreceptory jsou spojené s krátkodobou nervovou regulací krevního tlaku, kde jejich okamžitá reakce na změnu dilatace cévních stěn zajišťuje zachování konstantní hodnoty MAP. Druhé (chemoreceptory) pracují na principu zachycení změny parciálních tlaků kyslíku  $pO_2$  a oxidu uhličitého  $pCO_2$  v krvi. V případě, že dochází ke snížení  $pO_2$  za současného zvýšení  $pCO_2$ , chemoreceptory produkují signál pro spouštění sympatické větve ANS. Třetí (neuromediátorové receptory) ke spouštění vyžadují přítomnost takových mediátorů jako je adrenalin, noradrenalin nebo acetylcholin. Důležitou skutečností je, že všechny uvedené mediátory fungují zároveň jako hormony, proto nervové řízení krevního tlaku nelze plně oddělit od řízení hormonálního [19],[22],[26],[56].

Hormonální regulace krevního tlaku na rozdíl od nervové je střednědobá a v závislosti na konkrétních případech může trvat od několika hodin až po několik dní. Tento typ regulace je založen na principu zachycení změn celkové periferní rezistence a objemu cirkulující krve. Hormony vzájemně interagují v rámci tak zvaného renin-angiotenzin-aldosteronového systému (RAAS), kde k vasokonstrikci přispívají adrenalin a noradrenalin navazané na alfa-receptory, angiotenzin II, ve vysokých koncentracích antidiuretický hormon (ADH). Mezi vasodilatační hormony patří hlavně adrenalin a noradrenalin navazané na beta-receptory [19],[22],[26],[56].

### 3 BAROREFLEX

Baroreceptorový reflex neboli baroreflex patří mezi nervové okamžité mechanismy regulace krevního tlaku. Jeho úlohou je minimalizace krátkodobých výkyvů krevního tlaku prostřednictvím změn srdečního výdeje a periferního odporu [51]. Z fyziologického hlediska se jedná o reflex, který je řízen baroreceptory a ANS. Baroreceptory jsou umístěné v cévních stěnách a srdeční svalovině. Ve velkém množství se vyskytují zejména ve stěnách pravé a levé srdeční síně v místě vstupu horní a dolní duté žíly a plicních žil, ve stěně levé komory, v oblouku aorty a karotických sinech. Princip práce baroreflexního zpětnovazebního oblouku je náročný a vyžaduje správnou funkčnost jednotlivých řídicích systémů organismu. Když dochází k rychlému zvýšení arteriálního krevního tlaku, baroreceptory reagují na tuto změnu vznikem akčních potenciálů, které za pomoci vagových nervových vláken se dostávají do vazomotorických center v prodloužené míše. Po vyhodnocení přijatého signálu o zvýšené hodnotě krevního tlaku, činnost sympatiku se zpomaluje a zároveň se aktivuje parasympatikus, který prostřednictvím působení na sinoatriální uzel zpomaluje srdeční frekvenci. Obě změny ve výsledku vedou ke snížení zvýšené hodnoty krevního tlaku. Při regulaci náhlého snížení krevního tlaku dochází k opačnému postupu, kde je excitován sympatikus a inhibován parasympatikus. Na Obr. 3.1 je představeno blokové schéma principu baroreflexu, na kterém lze rozlišit dvě uzavřené zpětnovazební smyčky představující srdeční a cévní větev baroreflexu. Srdeční větev baroreflexu reguluje MAP prostřednictvím změny HR a SV a je na Obr. 3.1 znázorněna modrou barvou. Cévní větev baroreflexu reguluje krevní tlak prostřednictvím změny TPR a je na Obr. 3.1 znázorněna červenou barvou [19][49][51][58].



Obr. 3.1: Blokové schéma principu baroreflexní zpětnovazební smyčky

### 3.1 Vyhodnocení funkčnosti baroreflexu

V patologické praxi k získání důležitých informací o stavu kardiovaskulárního systému, zejména mechanismu regulace krevního tlaku, se mimo jiné používají metody, základem kterých je vyhodnocení funkčnosti baroreflexu. Pro dané účely se především zkoumá srdeční větev baroreflexu, která na rozdíl od cévní větve poskytuje signály nevyžadující invazivní zásah do lidského organismu a je z tohoto hlediska optimálnější.

Funkčnost baroreflexu lze tedy stanovit pomocí analýzy vzájemné interakce dvou signálů kardiovaskulárního původu: časově variabilní řady hodnot délek srdečních intervalů (SI) a časově variabilní řady hodnot systolického krevního tlaku (STK) nebo diastolického krevního tlaku (DTK). Místo časově variabilní řady hodnot délky srdečních intervalů (SI) se někdy používá časově variabilní řada hodnot srdeční frekvence (SF), která má shodné spektrální vlastnosti a v některých případech dokonce poskytuje spolehlivější výsledky.

Po definici vstupních signálů je nezbytné kauzální vztah mezi nimi vyhodnotit na základě jednoho nebo více parametrů, definovaných v časové, frekvenční nebo informační oblasti. Přehled vybraných parametrů je uveden v Tab. 3.1. Základním a nejčastěji používaným z nich je výpočet indexu citlivosti baroreflexu BRS (index BRS – angl. Baroreflex sensitivity) nebo BRSf. Index BRS odpovídá změně délky srdečního intervalu vyvolanou změnou hodnoty arteriálního krevního tlaku o 1 mmHg. Tento index má jednotku ms/mmHg a jeho fyziologická hodnota se pohybuje v rozmezí 10-15 ms/mmHg. Index BRSf odpovídá změně srdeční frekvence vyvolanou změnou hodnoty arteriálního krevního tlaku o 1 mmHg a má jednotku mHz/mmHg. Dalšími široce používanými parametry je funkce koherence ve frekvenční oblasti a indexy spřažení v informační oblasti [49],[51],[58],[37],[8],[46],[44],[17].

Tab. 3.1: Přehled parametrů vhodných pro vyhodnocení BRS

Definice oblasti	Přehled používaných parametrů
Časová oblast	Index BRS, BRSf
	Výpočet efektivity baroreflexu
	Výpočet zpoždění mezi STK (DTK) a SI
	Sekvenční analýza
Frekvenční oblast	Výpočet funkce koherence
	Kauzální koherence
Informační oblast	Výpočet indexu spřažení



## 3.2 Vstupní signály pro výpočet citlivosti BRS a jejich spektrální vlastnosti

Vstupními signály pro výpočet citlivosti baroreflexu jsou obvykle dvě časové řady – STK a SI. Vzhledem k tomu, že oba signály mají specifické vlastnosti v časových a frekvenčních oblastech, které jsou podstatné pro jejich zpracování je této problematice věnovaná samostatná kapitola diplomové práce.

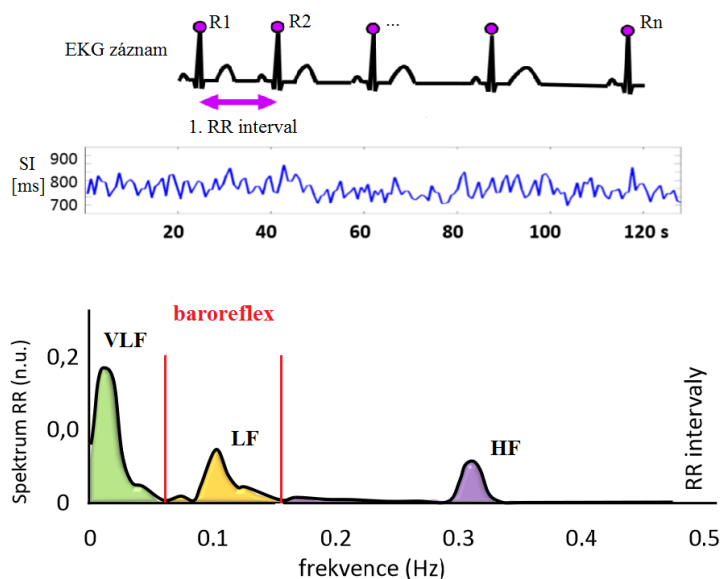
Signál SI lze snadno odvodit na základě EKG záznamu, který obsahuje informace o změnách elektrické aktivity srdce v časovém měřítku. Na začátku je třeba vstupní EKG záznam omezit na přesně definovaný časový interval, potom jeho vhodnou metodou rozměřit a nakonec detekovat polohy všech R kmitů na časové ose. Automatické rozměření signálu lze provést jednou ze základních, ale i přesto spolehlivých metod, jako je například metoda autorů Laguna, Jané a Caminale [34] nebo metoda autorů Chouhana, Mehta a Lingayata [7], které zajišťují téměř 100% pravděpodobnost správné detekce všech R kmitů. Výsledná hodnota délky jednoho srdečního intervalu odpovídá vzdálenosti mezi sousedními R kmity, tj. velikosti příslušného RR intervalu. V případě výpočtu SF je to obrácená hodnota této vzdálenosti. V horní části Obr. 3.2 je znázorněn příklad vstupního EKG signálu s detekovanými R kmity a detekovaným prvním RR intervalem, v horní části Obr. 3.2 je taky uveden vzniklý signál SI [37],[51],[58].

Signál STK lze taky získat na základě příslušného záznamu. Vhodný záznam je možné pořídit jednou ze známých neinvazivních metod kontinuálního měření krevního tlaku. Nejpoužívanější je metoda spojitého nepřímého měření, jejíž zakladatelem je profesor Penáz [40]. Princip metody spočívá v tom, že na jeden z prstů se umístí malá manžeta, pod kterou je zajištěn konstantní průtok krve. Nad manžetou se nachází dioda, která produkuje světlo v infračervené části spektra. Ta část světla, která po průchodu prstem není absorbovaná, dopadá na fotonásobič. Porovnání intenzity signálu z fotonásobiče oproti intenzitě signálu referenčního světla v PID členu dochází ke korekci tlaku v manžetě na požadovanou hodnotu. Výsledná hodnota tlaku v manžetě tak odpovídá reálné hodnotě arteriálního krevního tlaku v prstové artérii [30]. Po získání signálu prvním krokem je definice zkoumaného časového úseku, který musí být stejně dlouhý jak v případě nalezení hodnot srdečních intervalů, aby při zpracování oba signály měly stejnou délku. Ve druhém kroku je třeba detekovat všechny okamžiky systolického nebo diastolického krevního tlaku podle volby uživatele a vypočítat vzdálenost mezi nimi. Každá vypočítaná vzdálenost odpovídá jednotlivé hodnotě signálu STK. Na Obr. 3.2 je znázorněn příklad vstupního spojitého záznamu arteriálního krevního tlaku s detekovanými okamžiky systolického krevního tlaku STK a diastolického krevního tlaku DTK.

Spektrální vlastnosti jednotlivých signálů lze stanovit výpočtem Fourierové transformace. Výsledné spektrum každého signálu představuje frekvenční závislost

zastoupených harmonických složek na jejich amplitudě a fázovém posunu. Spektra uvedená v dolních částech Obr. 3.2 a Obr. 3.3 jsou normalizovaná, proto místo směrodatné odchylky znázorňují relativní zastoupení jednotlivých frekvenčních složek ve vstupních signálech.

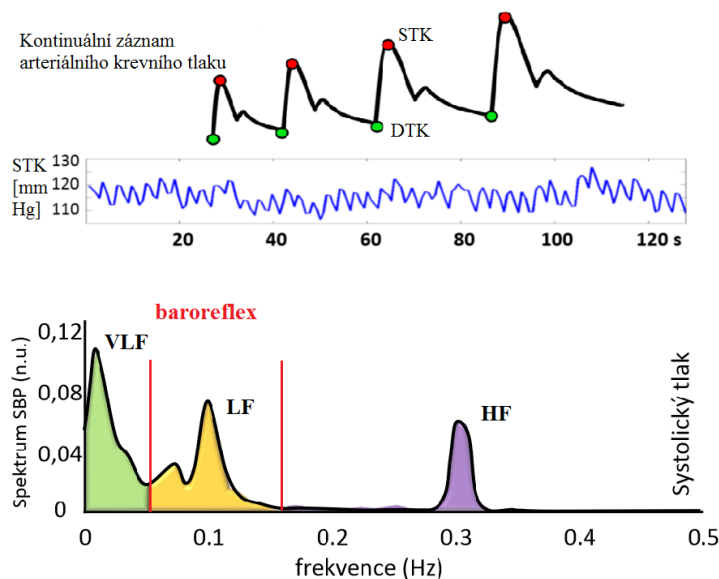
V dolní části Obr. 3.2 je znázorněno normalizované spektrum signálu SI. Pro tohle spektrum jsou charakteristické tři výkyvy (peaky) na frekvencích 0.03 Hz, 0.10 Hz a 0.32 Hz. Spektrum na Obr. 3.2 lze pomyslně rozdělit do tří částí, kde první část reprezentuje pásmo velmi nízkých frekvencí (VLF) a leží v rozmezí 0.00-0.04 Hz, druhá část představuje pásmo nízkých frekvencí (LF) v rozmezí 0.04-0.15 Hz a nakonec třetí část představuje pásmo vysokých frekvencí (HF) v rozmezí 0.15-0.5 Hz. Frekvenční pásmo VLF odpovídá změnám hodnot SI v důsledku pomalých hormonálních změn, termoregulací a celkovému kolísání cévního tónu. Frekvenční pásmo LF odpovídá baroreflexní regulaci, konkrétně funkci srdeční sympatické větvi baroreflexu. Frekvenční pásmo HF popisuje vliv dýchání během měření EKG záznamu. Variabilita délek SI v pásmu HF klesá vlivem jakékoliv stresové situace nebo fyzické zátěže, vlivem takových onemocnění jako je diabetes mellitus nebo srdeční selhání nebo transplantace srdce. Nadměrně snížená variabilita může sloužit jako prediktor náhlé srdeční smrti, nadměrně zvýšená variabilita je náznakem přítomnosti respirační sinusové arytmie [37],[51],[58].



Obr. 3.2: Vstupní signál SI a jeho normalizované spektrum. Převzato z [37]

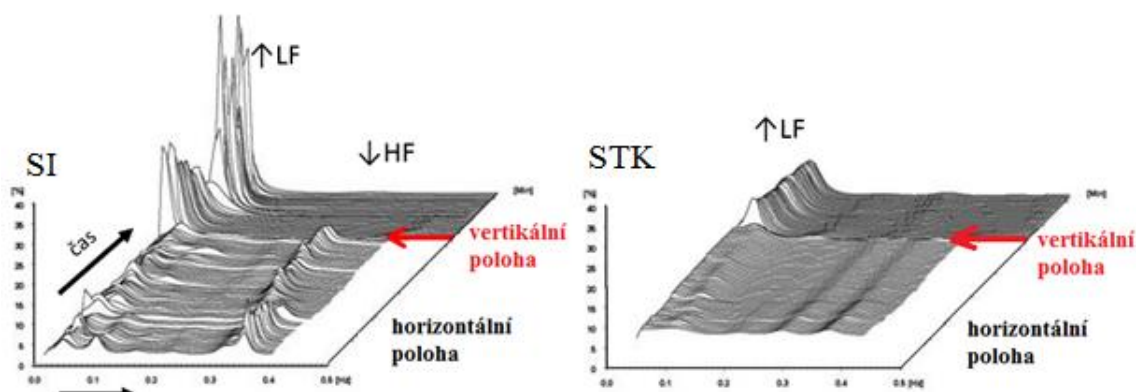
Na Obr. 3.3 je znázorněno normalizované spektrum signálu STK. Dané spektrum je v podstatě identické se spektrem SI. Rozmezí frekvenčních pásem je stejné, výjimku tvoří pouze zvýšené amplitudy jednotlivých výkyvů. Frekvenční pásma VLF a LF odpovídají shodným parametrem, které ovlivňují změnu hodnot arteriálního krevního tlaku. Frekvenční pásmo HF ovšem reprezentuje vliv změny tlaku v hrudníku během

dýchání, které svým způsobem přispívá ke změně hodnoty krevního tlaku [37],[51],[58].



Obr. 3.3: Vstupní signál STK a jeho normalizované spektrum. Převzato z [37]

Zajímavým faktorem, ovlivňujícím spektrální reprezentaci signálů je ortostatická zátěž, tj. změna polohy těla z horizontální roviny do vertikální. Během ní totiž dochází k velkému a rychlému přesunu určitého množství krve do dolní poloviny těla působením gravitační síly. To má za následek strmý pokles tlaku v horní polovině těla, co aktivuje funkci baroreceptorů. K reakci srdeční větve baroreflexu dochází během prvního nebo prvních dvou srdečních cyklů. Amplitudová normalizovaná spektra se přitom změni následujícím způsobem – zvýší se variabilita délek srdečních intervalů a hodnot arteriálního krevního tlaku ve frekvenčním pásmu LF, sníží se variabilita délek srdečních intervalů ve frekvenčním pásmu HF, frekvenční pásmo VLF pro oba případy zůstane konstantní. Na Obr. 3.4 je uvedena změna původních spekter s ohledem na ortostatickou zátěž. Detekcí těchto změn lze mimo jiné hodnotit správnost funkcí ANS [15],[19],[22],[26],[37].



Obr. 3.4: Změna spekter SI, STK vlivem ortostatické zátěže. Převzato z [37]

### 3.3 Fyziologický a klinický význam hodnocení BRS

Vyhodnocení citlivosti BRS má důležitý fyziologický význam z hlediska predikce celého spektra onemocnění kardiovaskulárního systému. Sníženou hodnotu indexu BRS mají pacienti ve stresových fyziologických a patologických stavech (dlouhodobé deprese). Ke snížení BRS taky přispívá patologicky zvýšená aktivita sympatické větve ANS a kardiologické poruchy spojené se zvýšenou hodnotou srdeční frekvence. Zvýšení hodnoty srdeční frekvence způsobuje snížení délky jednoho srdečního intervalu, což se odráží ve snížení hodnoty BRS. Srdeční tachykardie za klidových stavů, tj. zrychlená srdeční frekvence, může být dána přítomností infekce v organismu člověka, horečkou nebo závažnějšími stavy, jako je krvácení nebo šok [53]. Tachykardie může být taky způsobená tvorbou akčních potenciálů mimo sinoatriální uzel (fibrilace síní, komorová tachykardie, fibrilace komor) nebo v důsledku poruchy hormonální regulace u pacientů s onemocněním štítné žlázy (do krve se uvolňují hormony štítné žlázy v nadbytečném množství a způsobují zvýšenou aktivitu sinoatriálního uzlu). Dalšími rizikovými faktory vzniku tachykardie jsou anémie či chudokrevnost (snížená hodnota hemoglobinu v krvi pod fyziologickou normou 136-176 g/l u mužů a 120-168 g/l u žen), infarkt myokardu, záněty srdečních svalů, srdeční selhání [53],[57].

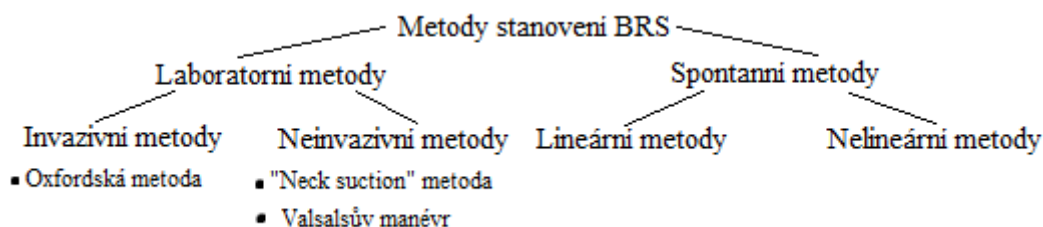
Snížená hodnota BRS může být daná poruchami regulace krevního tlaku. Při dlouhodobé hypertenzi dochází k přizpůsobení baroreceptorů vyšším hodnotám tlaku a snížení jejich citlivosti. Hypertenze může vést ke vzniku srdečního selhání (zvýšená hodnota krevního tlaku vyvolává zvýšení napětí ve stěně srdeční komory během systoly, která je doprovázená vyšší spotřebou kyslíku myokardem, a vede ke vzniku poruchy relaxace levé komory), cévní mozkové příhodě, arterioskleróze, ztuhnutí arteriálních stěn [9],[22],[37].

Negativní vliv na snížení hodnoty BRS má přítomnost onemocnění diabetes mellitus u pacientů v různých věkových kategoriích. Daná hypotéza je v současné době široce testovaná a má řadu potvrzení. Příkladem mohou být výsledky zveřejněné autory publikací [48],[52]. U pacientů trpících diabetem vyhodnocení indexu BRS může sloužit jako parametr pro diagnostiku neuropatie, která je doprovázena poškozením funkce a struktury nervových vláken.

Zajímavých výsledků ve změnách citlivosti baroreflexního zpětnovazebního oblouku bylo dosaženo u pacientů po transplantaci srdce. Transplantace srdce je velmi invazivní zásah, který znemožňuje přenos informace v baroreflexním směru (od STK do SI) a tím snižuje variabilitu SI prakticky na nulovou hodnotu. Podle výsledků dosažených autory publikace [43] s rostoucí dobou po transplantaci srdce postupně stoupá velikost indexu BRS. Konkrétní hodnoty indexů BRS a koherence pro jednotlivé případy jsou podrobněji představené v rámci následujících kapitol.

## 4 METODY STANOVENÍ CITLIVOSTI BRS

V současné době existuje velké množství metod, pomocí kterých může být stanovena citlivost baroreflexu. Všechny dosud používané metody se dělí do dvou velkých skupin. První skupinu tvoří laboratorní techniky, které ke zkoumání mechanismu baroreflexní regulace krevního tlaku vyžadují vnější podněty, které vyvolávají umělou změnu hodnoty krevního tlaku. Mezi laboratorními metodami se rozeznávají invazivní a neinvazivní postupy. Druhou skupinu tvoří spontánní metody, které pracují na principu detekce spontánního kolísání krevního tlaku bez vnějších zásahů. Spontánní metody měření citlivosti baroreflexu se dělí na lineární a nelineární. Přehled všech výše popsaných metod stanovení citlivosti baroreflexu je představen na Obr. 4.1.



Obr. 4.1: Přehled metod stanovení BRS

### 4.1 Laboratorní metody stanovení citlivosti BRS

Nejvíce rozšířenou invazivní laboratorní metodou je Oxfordská metoda, sloužící v současné medicíně jako nenahraditelný standard. Principem metody je aplikace malého množství chemické vazoaktivní látky phenylephrinu do organismu člověka, která po krátkém časovém intervalu způsobuje vazokonstrikci odporových cév a nárůst hodnoty arteriálního krevního tlaku. Testováním Oxfordské metody na různých vstupních skupinách jedinců bylo dosaženo zajímavých výsledků. Například, podle Bristow J., Gribbin B., Honour A. [6] bylo zjištěno, že u pacientů s vyšším věkem a přítomnosti vrozené hypertenze citlivost baroreflexní regulace má tendenci se lineárně snižovat. Vědci Gribbin B., Pickerin T., Sleight P. [21] testovali danou metodu na skupině, která zahrnovala 19 fyziologicky zdravých pacientů, 44 pacientů s anamnézou předchozího infarktu myokardu a 45 pacientů s chronickým srdečním selháním. Podle dosažených výsledků průměrná hodnota indexu BRS u pacientů s infarktem myokardu dosáhla 7.4 ms/mmHg, a hodnota indexu BRS u pacientů s chronickým srdečním selháním se pohybovala kolem 3.1 ms/mmHg. Obě uvedené hodnoty jsou výrazně nižší v porovnání s fyziologickým rozmezím BRS 10-20 ms/mmHg.

Mezi laboratorními metodami lze rozeznat i neinvazivní techniky. První metodou je metoda “neck suction”, která byla poprvé představena v roce 1975 [10]. Metoda pracuje na principu stimulace baroreceptorů uměle vyvolaným podtlakem nebo přetlakem krční

oblasti. V případě podtlaku působícího na krk dochází k vazodilataci krčních tepen a zvýšení arteriálního krevního tlaku. Výhodou metody je možnost stanovení okamžité hodnoty BRS pomocí současného měření EKG záznamu, který poskytuje informace o konkrétních hodnotách RR intervalů nebo srdeční frekvence v určitých časových okamžicích. Druhou metodou je takzvaný Valsalsův manévr, který spočívá v změnách nitrohruďního tlaku výdechem přes uzavřenou hrtanovou příklopku. Přítomnost nitrohruďního tlaku vyvolává zvýšení žilního návratu a následné zvýšení krevního tlaku. Největší baroreflexní aktivita je pozorována v 4. fázi Valsalsova manévru [29].

## **4.2 Spontánní metody stanovení citlivosti BRS**

Spontánní metody měření baroreflexu nevyžadují ani invazivní zásah do organismu ani aplikaci vnějších podnětů. Díky těmto vlastnostem patří mezi nejmodernější techniky vyhodnocení BRS, které se vyvíjí současně s inovacemi v oboru číslicového zpracování signálů a počítačové techniky. Spontánní metody se obvykle dělí na lineární a nelineární, jak je uvedeno na Obr. 4.1. Výpočet indexu BRS se provádí pouze na základě zpracování a analýzy variability naměřených kardiovaskulárních signálů a vyhodnocení kauzality vztahu mezi nimi. Kvůli tomu, že spontánní metody slouží jako předpoklad pro realizaci praktické části diplomové práce, jsou v následující kapitole představené konkrétní matematické postupy některých z nich. Představené lineární metody detekce citlivosti BRS působí v časové nebo frekvenční oblasti, nelineární metody na rozdíl od nich pracují pouze v informativní doméně.

# 5 MATEMATICKÝ POPIS SPONTÁNNÍCH METOD STANOVENÍ CITLIVOSTI BRS

V dané kapitole jsou uvedeny konkrétní matematické postupy odhadu citlivosti baroreflexu na základě lineárních a nelineárních metod. V kapitole 5.1 jsou představeny tři nejvýznamnější lineární metody detekce BRS jako je spektrální metoda, metoda založená na aplikaci bivariátního autoregresního modelu a metoda založená na aplikaci multivariátního autoregresního modelu. V kapitole 5.2 je představena jedna nelineární metoda detekce citlivosti BRS.

## 5.1 Lineární metody detekce BRS

Představené lineární metody odhadu citlivosti BRS pracují v časové nebo frekvenční oblasti, kde se využívá znalosti časových a spektrálních vlastností jednotlivých vstupních signálů, které jsou podrobně popsány v kapitole 3.2. První představenou metodou je sekvenční metoda [8]. Druhou je spektrální metoda [46], která díky svoji jednoduchosti, výpočetní nenáročnosti a spolehlivosti je jednou z nejpoužívanějších ve většině klinických pracovišť. Třetí představená metoda je založená na aplikaci bivariátního autoregresního modelu, který pracuje se dvěma vstupními signály STK a SI a kauzalitu vazby mezi nimi popisuje funkce koherence [44]. Poslední představená metoda je založená na aplikaci multivariátního autoregresního modelu a je rozšířením předchozí metody o zohlednění dalšího signálu [17].

### 5.1.1 Sekvenční metoda

Sekvenční metoda na rozdíl od ostatních lineárních metod pracuje v časové doméně, kde se baroreflexní citlivost stanovuje v časovém průběhu. Vstupem pro sekvenční metodu je časová řada hodnot STK a časová řada hodnot SI nebo SF, výstupem je graf, který znázorňuje závislost hodnot SI nebo SF na STK.

Principiálně metoda spočívá v hodnocení variability vstupních signálů. Její podstatou je nalezení specifické sekvence, pro kterou je charakteristický výskyt změny hodnot STK u třech po sobě jdoucích srdečních cyklů. Pouze nalezené specifické sekvence slouží vstupem do závěrečného výpočtu baroreflexní citlivosti. Grafickou reprezentací dosažených výsledků je graf, který reprezentuje závislost SI nebo SF na STK. Kauzální vztah vstupních parametrů je dán absolutní hodnotou sklonu regresní přímky a odpovídá hodnotě indexu BRS nebo BRSf. V případě, že se jedná o výpočet indexu BRS (reprezentuje závislost hodnot délek srdečních intervalů na hodnotách arteriálního krevního tlaku) regresní přímka svírá ostrý úhel s horizontální osou x. Při výpočtu indexu BRSf (reprezentuje závislost hodnot srdeční frekvence na hodnotách arteriálního krevního tlaku) regresní přímka svírá tupý úhel s horizontální osou x.

Regresní přímku BRSf lze taky získat zrcadlovým otočením BRS podle vertikální osy y [8],[27].

### 5.1.2 Spektrální metoda

Podstatou spektrální metody je skutečnost, že během snímání signálů STK (DTK) a SI (SF) dochází k jejich přirozenému fyziologickému kolísání. Kolísání má harmonický oscilační průběh a lze ho snadno vypočítat ve frekvenční rovině prostřednictvím spektra. Spektrum znázorňuje závislost amplitud nebo fázových posunů harmonických složek, ze kterých se skládají signály na jednotlivých frekvencích. Amplitudové spektrum slouží k popisu variability vstupních signálů na vybraných frekvencích. Vzájemné spektrum zobrazuje pouze ty harmonické složky, které jsou pro oba signály společné.

Prvním krokem metody je definice vstupních signálů a rušivých složek z hlediska stanovení BRS, tj. dýchání, ortostatické zátěže nebo stresu, a následovné předzpracování. Předzpracování spočívá v interpolaci vstupních signálů STK a SI pomocí polynomu stanoveného stupně (přímka, parabola, kubický splain) a převzorkování. Poslední úprava kompenzuje původní nerovnoměrnost vzorkování, která je daná přiřazením každé hodnotě STK časového okamžiku konce příslušného srdečního intervalu, které nejsou pokaždé konstantní. Vzorkovací frekvence v tomto případě odpovídá průměrné hodnotě srdeční frekvence, což je nežádoucí. Proto se aplikuje předvzorkování s vyšší frekvencí, tj. nižším vzorkovacím krokem, které zabezpečuje rovnoměrnost – v převzorkovaném signálu každé hodnotě STK odpovídá počáteční hodnota intervalu SI a frekvence vzorkování je u obou signálů STK a SI totožná. Posledním krokem předzpracování je aplikace filtrů pro odstranění rušivých složek, trendů a stejnosměrných složek signálů. Trendy se vyskytují zejména ve VLF části spektra na frekvencích kolem 0.04 Hz, proto jsou dobře odstranitelné jednoduchým filtrem HP s nastavením hodnoty mezní frekvence kolem 0.06 Hz. Předzpracování je důležitým krokem spektrální metody, protože jeho kvalita zajišťuje vyšší hodnotu spolehlivosti dosažených výsledků [25],[46].

Druhým krokem metody je převod vstupních signálů do frekvenční oblasti pomocí Fourierové transformace a výpočet amplitudového spektra signálu STK, amplitudového spektra signálu SI a vzájemného spektra STK a SI (vzájemné spektrum – angl. cross - spectrum). Každé spektrum je normalizováno takovým způsobem, aby celková plocha pod každou křivkou spektra odpovídala poměru rozptylu signálu a druhé mocnině jeho střední hodnoty. V dalším kroku se provádí výpočet koherence  $K_{STK,SI}^2(f)$ , která ukazuje míru kauzality mezi signály a její absolutní hodnota se pohybuje v rozmezí od 0 do 1, kde 0 znázorňuje nepřítomnost kauzálního vztahu mezi STK a SI, 1 je maximální možná vazba mezi STK a SI [51]:



$$K_{STK,SI}^2(f) = \frac{(S_{STK,SI}(f))^2}{S_{STK}(f) \cdot S_{SI}(f)}, \quad (2)$$

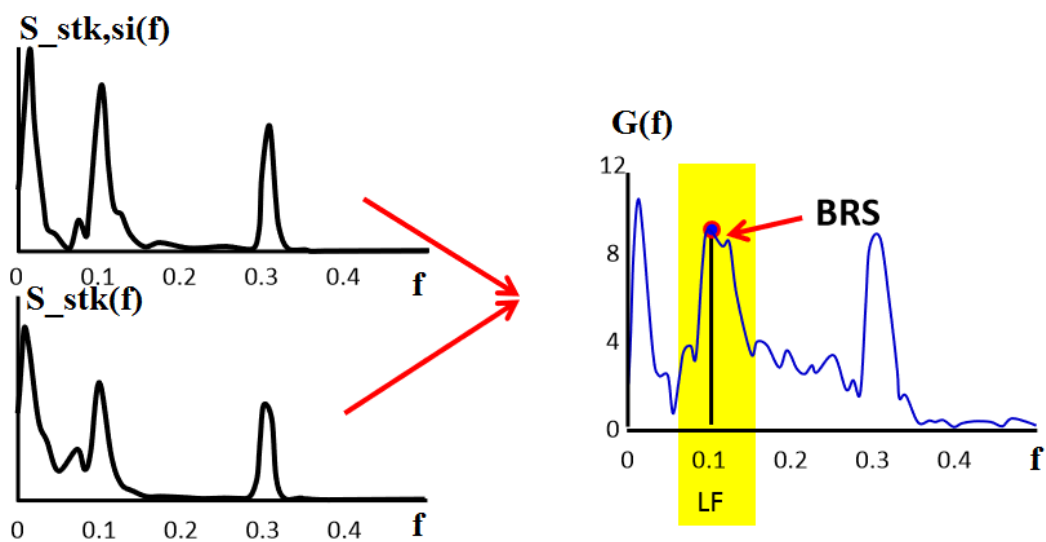
kde  $S_{STK,SI}(f)$  je vzájemné spektrum STK a SI,  $S_{STK}(f)$  je amplitudové spektrum STK,  $S_{SI}(f)$  je amplitudové spektrum SI.

Pokud je koherence dostatečně velká (větší než 0.5-0.7), provádí se výpočet vzájemného zesílení signálů STK a SI (zesílení – angl.gain) podle následujícího vzorce [51]:

$$G(f) = \frac{S_{STK,SI}(f)}{S_{STK}(f)}, \quad (3)$$

kde  $S_{STK,SI}(f)$  je vzájemné spektrum STK a SI,  $S_{STK}(f)$  je amplitudové spektrum STK.

Posledním krokem je omezení celého frekvenčního rozsahu výstupního spektra na vhodné frekvenční pásmo. Připomeneme si, že pro stanovení citlivosti baroreflexu je významné pásmo LF v rozmezí 0.04-0.15 Hz (více 3.2). Omezení frekvenčního rozsahu lze realizovat filtrem na PP s nastavením hodnot příslušných mezních frekvencí na 0.06 Hz a 0.17 Hz. Výsledná citlivost BRS se stanoví jako maximální hodnota zesílení v uvedeném baroreflexním frekvenčním pásmu. Na Obr. 5.1 je představeno blokové schéma dané metody, kde v levé části Obr. 5.1 jsou zobrazená jednotlivá spektra  $S_{STK,SI}(f)$  a  $S_{STK}(f)$ , v pravé části Obr. 5.1 je zobrazeno spektrum výsledného zesílení, na kterém je žlutě vyznačena baroreflexní část spektra a červeně poloha bodu detekce BRS [25],[46].



Obr. 5.1: Princip spektrální metody stanovení BRS. Převzato z [37]

Spektrální metoda je populárním nástrojem pro analýzu citlivosti baroreflexu, což dokazují nespočetné množství studií, které se zabývají její testováním. Například autoři metody [46] prováděli testování spektrální metody ve spojení s Oxfordskou metodou,

kteřá pro detekci baroreflexní činnosti využívá invazivního podání vazoaktivních látek. Testování probíhalo na skupině 8 zdravých mužů ve věku od 22 do 28 let, kterým se podával phenylephrin. Záznam kontinuálního krevního tlaku byl měřen v brachiální tepně prostředstvím invazivního zavedení tlakového katétru. Záznam EKG byl pořízen z unipolárních hrudních svodů. Prahová hodnota koherence byla nastavená na 0.5. Dosažená hodnota indexu BRS po aplikaci spektrální metody se pohybovala v rozmezí  $18.1 \pm 8.9$  ms/mmHg. Výsledky ovšem na hladině významnosti 0.05 nebyly odlišné od výsledků, dosažených pouhou aplikací Oxfordské metody  $16.2 \pm 7.3$  ms/mmHg. Autoři metody [46] taky prokázali snížení citlivosti BRS u pacientů během vykonávání duševních činností v porovnání s klidovým stavem.

### 5.1.3 Metoda založená na aplikaci BA modelu

Metoda založená na aplikaci bivariantního autoregresního modelu (BA model) pro hodnocení míry kauzality vztahu mezi signály STK a SI je představená autory Porta A., Furlan R., Rimoldi O. [44]. Podstatou metody je výpočet koherentní funkce, která je přímo úměrná míře kauzality mezi signály. Vstupními parametry pro metodu jsou předpracované signály STK a SI, které vzájemně interagují ve zpětnovazební smyčce. Tok informace v dané smyčce je zajištěn ve dvou směrech. Směr mechanického přenosu informace je dán změnou hodnoty SI vyvolávající změnu STK, baroreflexní přenos je dán změnou hodnoty STK způsobující změnu SI (více Obr. 3.1 kapitoly 3). Po nalezení řádů a koeficientů BA modelu, lze stanovit koherentní funkci.

Prvním krokem metody je definice vstupních signálů v rámci BA modelu. Pro zjednodušení a přehlednost následujících výpočtů lze aproximovat časovou řadu STK signálem  $y_1$  a časovou řadu SI signálem  $y_2$ . Signály  $y_1$  a  $y_2$  jsou definované následovně [44]:

$$y_1(t) = f_1(\bar{Y}_1, Y_2) + w_1(t) \quad (4)$$

$$y_2(t) = f_2(Y_1, \bar{Y}_2) + w_2(t), \quad (5)$$

kde  $\bar{Y}_i = \{y_i(t-1), \dots, y_i(t-n)\}$ ,  $i = 1, 2, \dots, n$  představuje soubor hodnot  $y_i$ , naměřených v časových okamžicích  $i$  s vynecháním aktuální hodnoty,  $Y_i = \{y_i(t), y_i(t-1), \dots, y_i(t-n)\}$ ,  $i = 1, 2, \dots, n$  je soubor hodnot  $y_i$  naměřených v časových okamžicích  $i$  včetně aktuální hodnoty,  $n$  je délka časové řady,  $w_i$  představuje nekorelovaný bílý šum.

Výsledný kauzální vztah obou signálů  $y_1$  a  $y_2$  je v rámci bivariantního autoregresního modelu matematicky vyjádřen pomocí rovnice [44]:

$$y(t) = A(z) \cdot y(t) + w(t), \quad (6)$$

kde  $y = (y_1 \ y_2)^T$  je sloupcový (transponovaný) vektor obsahující aktuální vzorky obou signálů  $y_1$  a  $y_2$ ,  $w = (w_1 \ w_2)^T$  je sloupcový (transponovaný) vektor aktuálních hodnot bílého nekorelovaného šumu  $w_1$  a  $w_2$ ,  $A(z)$  je matice polynomů.

Matice polynomů o velikosti  $2 \times 2$  reprezentuje míru kauzality mezi signály  $y_1$  a  $y_2$ . Jednotlivé prvky matice se vypočítávají metodou nejmenších čtverců a odpovídají koeficientům BA modelu. Podrobný postup při výpočtu daných koeficientů je obsažen v publikaci autorů Baselli G., Porta A., Rimoldi O., Pagani M., Cerutti S. [4]. Řád modelu se vypočítává pomocí Akaikeho kritéria, které je podrobněji popsáno v rámci publikace autora Akaike H. [1]. Výsledné  $A(z)$  lze stanovit na základě následujícího vztahu [44]:

$$\begin{aligned}
 A(z) &= \begin{pmatrix} A_{11}(z) & A_{12}(z) \\ A_{21}(z) & A_{22}(z) \end{pmatrix} & (7) \\
 &= \begin{pmatrix} 1 - \sum_{k=1}^p a_{11}(k) \cdot e^{-j2\pi zk} & - \sum_{k=1}^p a_{12}(k) \cdot e^{-j2\pi zk} \\ - \sum_{k=1}^p a_{21}(k) \cdot e^{-j2\pi zk} & 1 - \sum_{k=1}^p a_{22}(k) \cdot e^{-j2\pi zk} \end{pmatrix} \\
 &= \sum_{k=0}^p A_k \cdot z^{-k},
 \end{aligned}$$

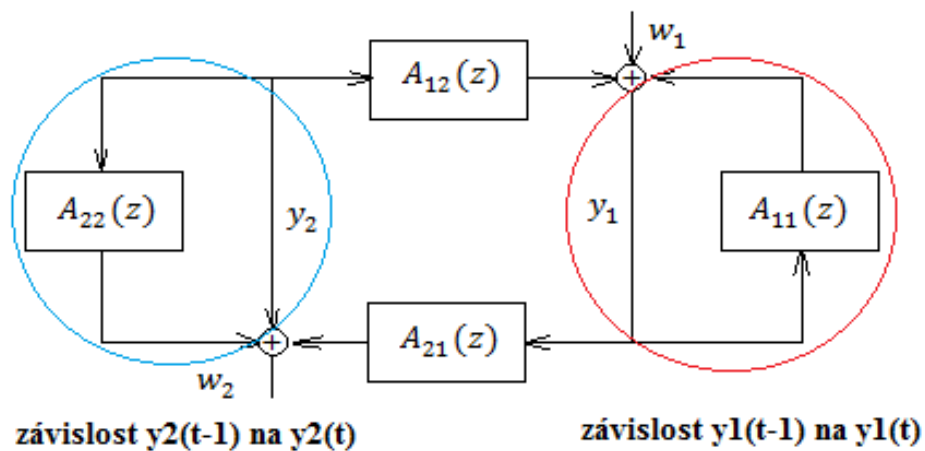
kde prvky  $A_k$  jsou koeficienty BA modelu, které představují míru kauzálního vlivu signálu  $Y_i$  na  $y_i$ , tj. míru se kterou předchozí vzorek signálu  $y_i(t-1)$  ovlivňuje aktuální vzorek signálu  $y_i(t)$ ,  $z^{-k}$  je zpoždění modelu,  $p$  je řád modelu.

Na základě velikosti hodnot prvků  $a_{12}(k)$  a  $a_{21}(k)$  matice  $A(z)$  se rozhoduje o přítomnosti vazby mezi signály  $y_1$  a  $y_2$  a její konkrétní modifikaci. Vazba může být obousměrná, jednosměrná nebo žádná. V Tab. 5.1 jsou obsaženy všechny Grangerové podmínky kauzality signálů  $y_1$  a  $y_2$  s ohledem na charakter odpovídající vazby [20]. Změnou kombinace koeficientů je možné měnit charakter BA modelu - lze tudíž na něj nahlížet jako na jednu uzavřenou zpětnovazební smyčku nebo dvě otevřené jednosměrné vazby. Postupným "otevřením" BA modelu se získávají všechny potřebné parametry pro výpočet výsledné funkce koherence signálů  $y_1$  a  $y_2$ .

Tab. 5.1: Grangerové podmínky kauzality vstupních signálů  $y_1$  a  $y_2$

Hodnoty koeficientů $A_k$	Vazba	Slovní popis
$a_{12}(k) \neq 0, a_{21}(k) \neq 0$	$y_1 \leftrightarrow y_2$	Obousměrná zpětná vazba
$a_{12}(k) = 0, a_{21}(k) \neq 0$	$y_1 \rightarrow y_2$	Jednosměrná vazba
$a_{12}(k) \neq 0, a_{21}(k) = 0$	$y_2 \rightarrow y_1$	Jednosměrná vazba
$a_{12}(k) = 0, a_{21}(k) = 0$	-	Žádná vazba

Blokové schéma výsledného BA modelu je zobrazeno na Obr. 5.2. Pravá část Obr. 5.2 (vyznačena červenou barvou) reprezentuje závislost aktuálních hodnot signálu  $y_2(t)$  na předchozích hodnotách  $y_2(t - 1)$  přes blok  $A_{22}(z)$  a závislost  $y_2(t)$  na předchozích hodnotách signálu  $y_1$  včetně aktuální přes blok  $A_{21}(z)$ . Levá část Obr. 5.2 (vyznačena modrou barvou) reprezentuje závislost aktuálních hodnot signálu  $y_1(t)$  na předchozích hodnotách  $y_1(t - 1)$  přes blok  $A_{11}(z)$  a závislost  $y_1(t)$  na předchozích hodnotách signálu  $y_2$  včetně aktuální přes blok  $A_{12}(z)$ . Nekorelované bílé šумы  $w_1$  a  $w_2$  mající Gaussovské normální rozložení hodnot s nulovou střední hodnotou odpovídají náhodným vnějším a vnitřním faktorům negativně ovlivňujícím chování modelu. V případě, že je splněná 1. podmínka kauzality jedná se o obousměrnou zpětnou vazbu  $y_1 \leftrightarrow y_2$ .



Obr. 5.2: Blokové schéma bivariantního autoregresního modelu. Převzato z [44]

Po nastavení charakteristik modelu je dalším krokem metody spektrální analýza signálů  $y_1$  a  $y_2$ . Převodem rovnice Rov.6 pomocí Z-transformací z časové oblasti do obrazové oblasti lze získat přenosovou funkcí BA modelu [44]:

$$Y(z) = (I - A(z))^{-1} \cdot W(z) = H(z) \cdot W(z), \quad (8)$$

kde  $H(z)$  je přenosová funkce BA modelu,  $A(z)$  je matice koeficientů polynomů o velikosti  $2 \times 2$ ,  $I = \begin{pmatrix} 1 & 0 \\ 0 & 1 \end{pmatrix}$  je jednotková matice o stejné velikosti  $2 \times 2$  jako  $A(z)$ ,  $W(z)$  je obrazová funkce bílého nekorelovaného šumu,  $z$  je koeficient obrazové Z-roviny  $z = e^{j\omega T}$ , kde  $\omega = 2 \cdot \pi \cdot f$  sloužící k převodu mezi obrazovou a frekvenční oblastí,  $T$  je vzorkovací perioda shodná pro signály  $y_1$  a  $y_2$ .

Na základě matice přenosové funkce BA modelu se odvozuje matice rozložení spektrální hustoty signálů  $y_1$  a  $y_2$  převodem do frekvenční oblasti [44]:

$$S(f) = H(z) \cdot \Lambda \cdot H(z^{-1})' |_{z=e^{j2\pi fT}}, \quad (9)$$

kde  $H(z^{-1})'$  je transponovaná matice přenosové funkce  $H(z^{-1})$ ,  $\Lambda$  je kovariační matice bílého nekorelovaného šumu  $w = (w_1 \ w_2)$ .

Diagonální prvky matice spektrální hustoty  $S(f)$  odpovídají jednotlivým výkonným spektrům ( $S_{11}(f)$  a  $S_{22}(f)$ ) signálů  $y_1$  a  $y_2$ . Výpočet jednotlivých výkonných spekter je dán [44]:

$$S_{11}(f) = |\Delta(z)|^2 \cdot [|1 - A_{22}(z)|^2 \cdot \lambda_1^2 + |A_{12}(z)|^2 \cdot \lambda_2^2] \Big|_{z=e^{j2\pi fT}} \quad (10)$$

$$S_{22}(f) = |\Delta(z)|^2 \cdot [|A_{21}(z)|^2 \cdot \lambda_1^2 + |1 - A_{11}(z)|^2 \cdot \lambda_2^2] \Big|_{z=e^{j2\pi fT}} \quad (11)$$

$$\Delta(z) = \left( (1 - A_{11}(z)) \cdot (1 - A_{22}(z)) - A_{12}(z) \cdot A_{21}(z) \right)^{-1}, \quad (12)$$

kde  $A_{ii}(z)$ ,  $i = 1, 2$  jsou diagonalové prvky matice polynomů  $A(z)$ ,  $A_{ij}(z)$ ,  $i, j = 1, 2$  jsou prvky matice polynomů  $A(z)$  ležící mimo diagonálu,  $z$  je koeficient pro převod mezi obrazovou rovinou a frekvenční oblastí,  $T$  je perioda vzorkování signálů  $y_1$  a  $y_2$ ,  $\lambda_1^2$  je rozptyl nekorelovaného bílého šumu  $w_1$  a  $\lambda_2^2$  je rozptyl nekorelovaného bílého šumu  $w_2$  (jsou to diagonalové prvky kovariační matice  $A = \begin{pmatrix} \lambda_1^2 & 0 \\ 0 & \lambda_2^2 \end{pmatrix}$ ).

Zbývající nediagonální prvky matice spektrální hustoty  $S(f)$  odpovídají vzájemnému výkonnému spektru  $S_{12}(f)$ . Výpočet vzájemného spektra je dán [44]:

$$S_{12}(f) = |\Delta(z)|^2 \cdot \left[ (1 - A_{22}(z)) \cdot A_{21}(z^{-1}) \cdot \lambda_1^2 + A_{12}(z) \cdot (1 - A_{11}(z^{-1})) \cdot \lambda_2^2 \right] \Big|_{z=e^{j2\pi fT}} \quad (13)$$

Rovnice pro výpočet jednotlivých výkonných spekter  $S_{11}(f)$  a  $S_{22}(f)$  jsou v souladu s blokovým schématem BA modelu, zobrazeným na Obr. 5.2. Výpočet spektra  $S_{11}(f)$  signálu  $y_1$  zahrnuje dvě složky, které se podílí na tvorbě aktuální hodnoty signálu  $y_1$  - kauzální závislost na předchozích hodnotách  $y_1$  přes blok  $A_{22}(z)$  a taky kauzální závislost na předchozích hodnotách signálu  $y_2$  přes blok  $A_{12}(z)$ . To stejné lze říct i o výpočtu spektra  $S_{22}(f)$  signálu  $y_2$  s použitím bloků  $A_{11}(z)$  a  $A_{21}(z)$ .

Posledním krokem metody je výpočet kvadratické koherentní funkce BA modelu  $K_{1,2}^2$ , která je definovaná jako absolutní hodnota vzájemného spektra signálů  $y_1$  a  $y_2$ , normalizovaná součinem dílčích výkonných spekter signálů  $y_1$  a  $y_2$  [44]:

$$K_{1,2}^2(f) = \frac{|S_{12}(f)|^2}{S_{11}(f) \cdot S_{22}(f)} \quad (14)$$

Normalizovaná koherentní funkce představuje index, který se pohybuje v rozmezí od 0 do 1, kde 0 znamená nepřítomnost kauzálního vztahu mezi  $y_1$  a  $y_2$  a 1 největší

míru kauzální závislosti  $y_1$  a  $y_2$ . Výpočet koherentní funkce ve výše uvedeném tvaru (podle Rov.14) ovšem neposkytuje žádné informace o směru přenosu informace ve zpětnovazebním modelu, protože výpočet vzájemného spektra signálů  $y_1$  a  $y_2$  probíhá současně přes oba bloky  $A_{12}(z)$  a  $A_{21}(z)$ . Zjistit jednosměrné kauzální vztahy lze postupným vynulováním koeficientů bloků  $A_{12}(z) = 0$ , tj. “otevřením” BA modelu. Když je  $A_{12}(z) = 0$ , model je “otevřen” pro výpočet kauzální koherence ve směru  $y_1 \rightarrow y_2$  dle Rov.15. Když je  $A_{21}(z) = 0$ , model je “otevřen” pro výpočet kauzální koherence ve směru  $y_2 \rightarrow y_1$  dle Rov.16 [44]:

$$K_{1 \rightarrow 2}^2(f) = K_{1,2}^2(f)|_{A_{12}(z)=0} \quad (15)$$

$$K_{2 \rightarrow 1}^2(f) = K_{1,2}^2(f)|_{A_{21}(z)=0} \quad (16)$$

V případě, že funkce koherence je větší, než předem nastavená prahová hodnota lze postoupit k závěrečnému kroku, kterým je výpočet zesílení signálů  $y_1$  a  $y_2$ . Vzájemné zesílení signálů  $y_1$  a  $y_2$  znázorňuje kauzalitu signálů v obou směrech, dílčí zesílení odpovídají příslušným směřům přenosu informace  $y_1 \rightarrow y_2$  nebo  $y_2 \rightarrow y_1$ . Výpočet vzájemného zesílení  $G_{1,2}(f)$  je představen Rov.17, zesílení  $G_{1 \rightarrow 2}(f)$  ve směru  $y_1 \rightarrow y_2$  je představeno Rov.18, zesílení  $G_{2 \rightarrow 1}(f)$  ve směru  $y_2 \rightarrow y_1$  je představeno Rov.19 [44]:

$$G_{1,2}(f) = \frac{|S_{12}(f)|}{S_{11}(f)} = \sqrt{\frac{S_{22}(f) \cdot K_{1,2}^2(f)}{S_{11}(f)}} \quad (17)$$

$$G_{1 \rightarrow 2}(f) = \sqrt{\frac{S_{22}(f) \cdot K_{1 \rightarrow 2}^2(f)}{S_{11}(f)}} \quad (18)$$

$$G_{2 \rightarrow 1}(f) = \sqrt{\frac{S_{11}(f) \cdot K_{2 \rightarrow 1}^2(f)}{S_{22}(f)}} \quad (19)$$

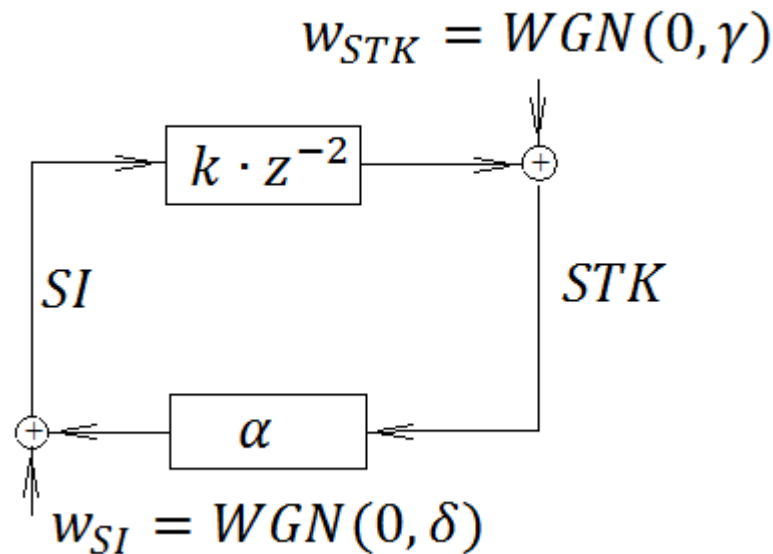
Při zpětné aproximaci signálu  $y_1$  signálem STK a signálu  $y_2$  signálem SI je zajímavá kauzalita ve směru  $y_1 \rightarrow y_2$ , tj. z STK do SI, která je dána koherencí  $K_{1 \rightarrow 2}^2(f)$  a zesílením  $G_{1 \rightarrow 2}(f)$  a odpovídá BRS. Graf závislosti zesílení  $G_{1 \rightarrow 2}(f)$  na hodnotách frekvence poskytuje potřebné informace pro výpočet citlivosti BRS, která se stanoví jako maximální hodnota frekvenčního pásma LF.

Uvedená metoda byla hluboce zkoumaná autory metody [44]. Simulace BA modelu se prováděla na základě výpočtu kauzální koherence BA modelu podle Obr. 5.3 s předem nastavenými parametry, kde výpočet signálů STK a SI v rámci BA modelu probíhal následujícím způsobem:

$$STK(t) = k \cdot SI(t - 2) + w_{STK}(t) \quad (20)$$

$$SI(t) = \alpha \cdot STK(t) + w_{SI}(t), \quad (21)$$

kde  $STK(t)$  je aktuální hodnota časové řady arteriálního krevního tlaku,  $SI(t)$  je aktuální hodnota časové řady délek srdečních intervalů,  $w_{STK}$  je Gaussovský šum ovlivňující signál  $STK$  a mající hodnotu rozptylu  $\gamma = 1$ ,  $w_{SI}$  je Gaussovský šum ovlivňující signál  $SI$  a mající proměnlivou hodnotu  $\delta = 0 - 0.99$ , parametr kauzality  $STK$  na  $SI$   $\alpha = 0.7$ , parametr kauzality  $SI$  na  $STK$   $k = -0.7$ .



Obr. 5.3: Návrh bivariantního autoregresního modelu pro simulaci. Převzato z [44]

### 5.1.4 Metoda založená na aplikaci MA modelu

Metoda založená na aplikaci multivariantního autoregresního modelu (MA model) je představená autory Faes L., Porta A., Cucino R., Cerutti S. [17]. Podstatně se metoda neliší od předchozí, jejím základem je také výpočet koherentní funkce, která je přímo úměrná míře kauzality mezi signály. Ovšem soubor vstupních signálů kromě dvou základních  $STK$  a  $SI$  je rozšířen o další. Typickým příkladem je použití třech vstupních signálů:  $STK$ ,  $SI$  a respiračního signálu, popisujícího vliv dýchání. MA model tak umožňuje detailnější zkoumání citlivosti baroreflexu, která je do jisté míry ovlivněna právě dýcháním.

Obecně vstupem metody je soubor  $N$  signálů, mezi kterými podle teoretických předpokladů existuje kauzální závislost [17]:

$$y_N = \left\{ \begin{array}{l} y_1(t) + w_1(t) \\ y_2(t) + w_2(t) \\ \dots \\ y_N(t) + w_N(t) \end{array} \right\}, \quad (22)$$

kde  $y_{1...N}(t)$  jsou časové řady vstupních signálů,  $w_{1...N}(t)$  jsou bílé nekorelované šumy vstupních signálů,  $N$  je celkový počet signálů.

Konkrétní frekvence, na kterých dochází ke kauzálnímu vztahu lze zjistit pomocí vzájemné korelace  $N$  vstupních signálů. Výsledný MA model potom lze představit jako [17]:

$$Y_N(z) = H(z) \cdot W(z) \quad (23)$$

$$H(z) = (I - A(z))^{-1} \quad (24)$$

$$= \left( \begin{array}{cccc} 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \cdots & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{array} \right) - \left( \begin{array}{cccc} A_{11}(z) & A_{12}(z) & \cdots & A_{1N}(z) \\ A_{21}(z) & A_{22}(z) & \cdots & A_{2N}(z) \\ \cdots & \cdots & \ddots & \cdots \\ A_{N1}(z) & A_{N2}(z) & \cdots & A_{NN}(z) \end{array} \right)^{-1},$$

kde  $H(z)$  je přenosová funkce MA systému,  $I$  je jednotková matice o velikosti  $N \times N$ ,  $A(z)$  je matice polynomů o velikosti  $N \times N$ ,  $Y(z)$  je sloupcový transponovaný vektor hodnot vstupních signálů  $Y(z) = (y_1, y_2, \dots, y_N)^T$  o délce  $N$ ,  $W(z)$  je sloupcový transponovaný vektor hodnot nekorelovaného bílého šumu jednotlivých signálů  $W(z) = (w_1, w_2, \dots, w_N)^T$  o délce  $N$ ,  $N$  je celkový počet vstupních signálů.

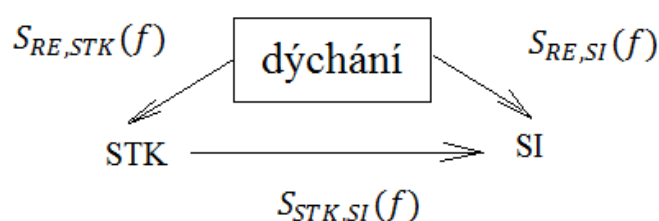
Následující výpočet funkce koherence a zesílení je identický jak v případě metody, založené na aplikaci bivariantního autoregresního modelu, kde místo dvoudimenzionálního prostoru se jedná o  $N$ -dimenzionální prostor [12],[17].

Daná metoda [17] byla testovaná na základě tři vstupních signálů: STK, SI a časové řady respirační aktivity (RE). Signál SI byl pořízen pomocí měření EKG v unipolárních hrudních svodech (jednalo se zejména o signál ze svodu č II), signál STK byl sejmuto pomocí fotopletysmografu a nakonec respirační aktivita byla stanovena pomocí diferenciálního tlakového snímače. Normalizací signálů STK a SI byly zajištěny podmínky, umožňující srovnání všech vstupních signálů v rámci jednoho bloku. Blokované schéma realizace dané metody pro tři uvedené signály je zobrazeno na Obr. 5.4, kde  $S_{RE,STK}(f)$  je vzájemné spektrum signálů RE a STK,  $S_{RE,SI}(f)$  je vzájemné spektrum signálů RE a SI,  $S_{STK,SI}(f)$  je vzájemné spektrum signálů STK a SI.

Navrhovaná metoda byla aplikovaná na skupinu 10 zdravých jedinců ve věkovém rozmezí kolem 25 let. Během měření se všichni jedinci nacházeli v horizontální poloze a v klidovém stavu se spontánním dýcháním. Autory metody [17] bylo dokázáno, že existuje pouze jednosměrná kauzální vazba mezi respiračním signálem a STK a SI v pásmu vysokých frekvencí HF ležícím v rozmezí 0.15-0.5 Hz, zatímco vazba mezi STK a SI tvoří obousměrnou zpětnovazební smyčku a největší kauzality lze dosáhnout



v oblasti nízkých frekvencí LF. Výsledky dosažené autory metody [17] odpovídají fyziologickým předpokladům, podle kterých dýchání má přímý mechanický vliv na změnu STK prostřednictvím změn žilního návratu, srdečního výdeje a tlaku v hrudních arteriích způsobeného změnami nitrohrudního tlaku. Vliv dýchání na SI je dán vedením akčních vzruchů mezi respiračními a kardiovaskulárními mozkovými centry, které jsou mezi sebou určitým způsobem propojené a taky přítomnosti kardiopulmonálních reflexů zprostředkovaných plicními receptory a dalšími lokálními mechanismy. Popis konkrétních hodnot koeficientů jednotlivých kauzálních závislostí signálů STK, SI a RE a jejich grafické znázornění je představeno v příslušné publikaci [17].



Obr. 5.4: Návrh multivariantního autoregresního modelu

## 5.2 Nelineární metody detekce funkce baroreflexu

V současné době nelineární metody detekce funkce baroreflexu představují velkou konkurenci lineárním metodám, protože umožňují zpracování velkého souboru vstupních signálů bez zvýšení celkové vypočetní náročnosti algoritmů. Další neméně významnou výhodou oproti lineárním metodám je možnost vyhodnocení funkce baroreflexu u pacientů s respiračními onemocněními. Připomeneme si, že při aplikaci spektrální metody nebo bivariantního autoregresního modelu dochází k filtraci vysokofrekvenční části spektra, která odpovídá vlivům dýchání na chování kardiovaskulárního systému, což ve výsledku přináší zkreslení při výpočtu indexu BRS [15],[16].

Společnou vlastností všech nelineárních metod je působení v informativní oblasti. Principem je kvantifikace, tj. přiřazení konkrétní hodnoty každé kauzální vazbě v rámci vstupních časových řad. Kvantifikace probíhá prvek po prvku. Každá kvantifikační hodnota charakterizuje míru informace, která byla přenesena z jedné časové řady do druhé a naopak. Směr kauzality se stanovuje na základě splnění Grangerových podmínek [20]. Většina nelineárních metod pracuje se třemi vstupními signály detekovanými klasickým způsobem (více kapitola 3.2) - STK, SI a RE. Vyhodnocení nelineární kauzální vazby mezi kardiovaskulárními a respiračními časovými řadami může být provedeno na základě algoritmů, založených na stanovení fázové synchronizace signálů [47], nelineární predikci signálů [13], identifikaci nelineárního

multivariantního modelu [45], výpočtu symbolické spojovací stopy [55] nebo podmíněného odhadu entropie [14],[36],[43].

### 5.2.1 Metoda podmíněné entropie

Metoda autorů Faes L., Nollo G., Porta A. [16] pracuje na principu stanovení odhadu podmíněné entropie (CE). Hodnota CE odpovídá míře kauzálního vztahu mezi vstupními časovými řadami a nezáleží na fyziologickém původu signálů. Časově-frekvenční vlastnosti signálů neovlivňují průběh metody a proto nemusejí být dopředu známy. Výpočet indexu CE vychází z Grangerových podmínek kauzality [20] a předpokládá pravděpodobnosti přístupu. Grangerová kauzalita [20] říká, že kauzální vztah mezi signálem  $y_1$  a  $y_2$  existuje pouze v tom případě, když minulé hodnoty  $y_1(t-n)$  a zároveň minulé hodnoty  $y_2(t-n)$  mohou předpovědět aktuální hodnotu signálu  $y_1(t-n)$  lépe, než pouze minulé hodnoty  $y_1(t-n)$ . To stejné platí i pro signály  $y_2(t-n)$ . Celková entropie v daném případě znamená součet informačních hodnot jednotlivých vzorků vstupního signálu a může být vypočítána podle následujícího vztahu [16]:

$$H(y_i) = - \sum_{n=1}^m p(y_i(n)) \cdot \log(p(y_i(n))), \quad (25)$$

kde  $y_i, i = 1, 2$  je jeden z  $k$  vstupních signálů,  $p(y_i(n))$  je pravděpodobnost, se kterou konkrétní hodnota  $y_i(n)$  vyskytuje v rámci signálu  $y_i$ ,  $n$  je pozice konkrétní hodnoty signálu  $y_i$ ,  $m$  je celkový počet pozic neboli délka signálu  $y_i$ ,  $H(y_i)$  je celková entropie signálu  $y_i$ .

Druhým krokem metody je výpočet tak zvaného podmíněného vektoru (podmíněný vektor – angl. conditioning vector), který obsahuje všechny nebo některé minulé vzorky  $y_i, i = 1, 2, \dots, k$  nebo  $y_j, j = 1, 2, \dots, k$  [16]:

$$V = \{y_i(t-1), y_i(t-2), \dots, y_i(t-n)\} \quad (26)$$

Podmíněná entropie CE signálu  $y_i$  s použitím podmíněného vektoru  $V$  se výsledně vypočítá jako [16]:

$$CE = H(y_i|V) = H(y_i, V) - H(V), \quad (27)$$

kde  $V$  je podmíněný vektor,  $H(V)$  je entropie podmíněného vektoru,  $H(y_i, V)$  je entropie pouze společných vzorků  $y_i$  a  $V$ .

Příklad nalezení CE lze lépe popsat pomocí bivariantního přístupu, tj. na základě dvou vstupních signálů  $y_1$  a  $y_2$  a konkrétně zvolených hodnot  $V$ . Největší rolí při výpočtu CE hraje volba modifikace vektoru  $V$ . Například jestli pro výpočet CE prvního signálu  $H(y_1|V)$  vektor  $V$  se skládá pouze z minulých vzorků  $y_1$  a tvoří řadu  $V =$

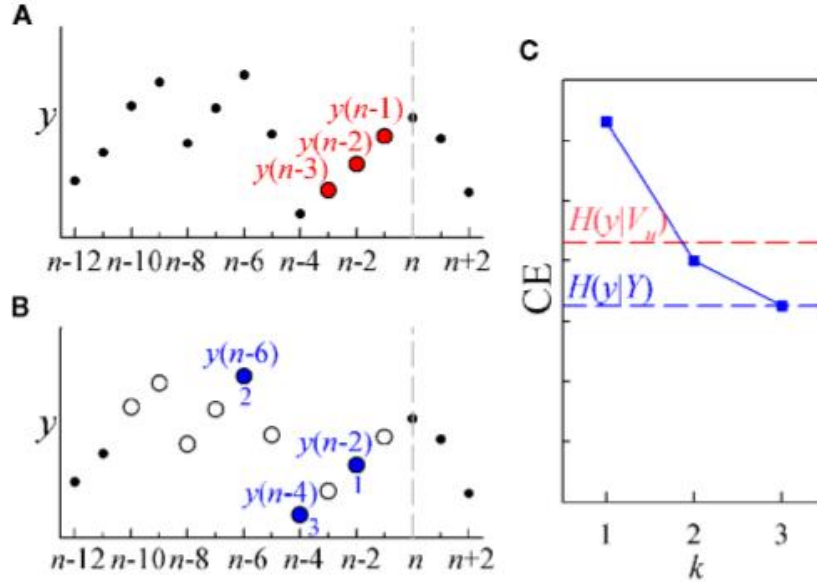
$\{y_1(t-1), y_1(t-2), y_1(t-6)\}$ , vstupem pro výpočet entropie  $H(y_1, V)$  je potom řada  $\{y_1(t), y_1(t-1), y_1(t-2), y_1(t-6)\}$  zahrnující aktuální vzorek signálu  $y_1(t)$  a všechny vzorky vektoru  $V$ . Výsledná hodnota CE v daném případě popisuje pouze kauzální vztah mezi vzorky v rámci signálu  $y_1$ . Jestli vektor  $V$  pro výpočet entropie prvního signálu  $H(y_1|V)$  je dán časovou řadou zahrnující zároveň minulé vzorky  $y_1$  a  $y_2$   $V = \{y_1(t-1), y_1(t-4), y_2(t-1)\}$ , vstupem pro výpočet entropie  $H(y_1, V)$  je potom řada  $\{y_1(t), y_1(t-1), y_1(t-4), y_2(t-1)\}$ . Výsledná hodnota CE v tomto případě charakterizuje vzájemnou kauzalitu signálů  $y_1$  a  $y_2$  ve směru  $y_2 \rightarrow y_1$ . Je zřejmé, že v opačném případě, když se vypočítává CE signálu  $y_2$   $H(y_2|V)$  a vektor  $V$  obsahuje kromě minulých vzorků  $y_2$  také minulé vzorky  $y_1$ , jedná se o vzájemnou kauzalitu signálů ve směru  $y_1 \rightarrow y_2$ .

Jak je zmíněno výše, modifikace vektoru  $V$  zásadním způsobem ovlivňuje výsledek celé analýzy. Proto se do postupů metody zavádí řada opatření, pomocí kterých lze obsah vektoru  $V$  odhadnout a optimalizovat. Za optimální odhad vektoru  $V$  se považuje taková kombinace vzorků signálů  $y_1$  a  $y_2$ , při které je výsledná hodnota CE minimální. Postup optimalizace může být rovnoměrný nebo nerovnoměrný. Nerovnoměrný postup optimalizace pracuje se vstupní množinou všech kandidátů a spočívá v postupném doplnění vektoru  $V$  o nejvhodnější kandidáty z hlediska optimality [16]:

1. Definice signálů  $y_1$  a  $y_2$  a volba entropie  $H(y_1|V)$  nebo  $H(y_2|V)$ .
2. Definice prázdného vektoru  $V = \{0\}$  a množiny možných kandidátů  $z \in Y$ , která představuje soubor uspořádaných prvků signálů  $y_1$  a  $y_2$ .
3. Výpočet podmíněné entropie  $CE = H(y_1|[z, V_{k-1}])$  nebo  $CE = H(y_2|[z, V_{k-1}])$  pro každého kandidáta  $z \in Y$ , kde  $k$  je pozice aktuálního vzorku vektoru  $V$ ,  $V_{k-1}$  je soubor všech předchozích vzorků, které vektor  $V$  již obsahuje (tyto vzorky jsou vypočítané v předchozích krocích algoritmu),  $[z, V_{k-1}]$  je soubor všech předchozích vzorků vektoru  $V$  včetně aktuálního kandidáta  $z$ .
4. Porovnání hodnot entropie pro všechny kandidáty  $CE = H(y_1|[z_1, V_{k-1}])$ ,  $CE = H(y_1|[z_2, V_{k-1}])$ ,  $CE = H(y_1|[z_3, V_{k-1}])$ , ... ,  $CE = H(y_1|[z_{end}, V_{k-1}])$  a výběr toho kandidáta  $z_i$ , pro kterého je CE minimální.
5. Přepis předchozího vektoru  $V$  na nový  $V^* = \{z^*, V_{k-1}\}$ , kde  $z^* = \arg \min (H(y_1|[z, V_{k-1}]))$ .
6. Iterativní opakování do splnění podmínky  $H(y_1|Y) = H(y_1|V_{k-1})$ .

Rovnoměrný postup optimalizace pracuje na principu výběru kandidátů z množiny  $Y$ , která obsahuje pouze minulé vzorky vstupních signálů  $y_1$  a  $y_2$ . Algoritmus se ukončuje po splnění podmínky  $H(y_1|V_k) < H(y_1|V_{k-1})$ . Výhodou nerovnoměrného postupu oproti rovnoměrnému je dosažení přesnějších výsledků (nižší hodnoty CE), omezení je pouze ve vyšší výpočetní náročnosti kvůli zpracování celé množiny kandidátů v každém kroku iterace. Na Obr. 5.5 je představeno porovnání vybraných

optimalizačních postupů, Obr. 5.5A reprezentuje rovnoměrný postup s volbou tří nejlepších kandidátů vstupního signálu  $\{y_1(n-1), y_1(n-2), y_1(n-3)\}$ , Obr. 5.5B reprezentuje nerovnoměrný postup s volbou tří nejlepších kandidátů  $\{y_1(n-2), y_1(n-4), y_1(n-6)\}$ , Obr. 5.5C reprezentuje porovnání dosažených hodnot CE během prvních 3 kroků optimalizace.



Obr. 5.5: Příklad aplikace rovnoměrné a nerovnoměrné metody odhadu vektoru  $V$ . Převzato z [16]

Výsledné indexy spřažení lze vypočítat na základě znalosti CE a optimálního odhadu podmíněného vektoru  $V$  pro množinu vstupních signálů STK, SI a RE. Výpočet indexů spřažení lze rozdělit do tří podskupin podle regulačních větví: větev vaskulo-pulmonální regulace (VP) představuje závislost mezi STK a RE, větev kardiopulmonální regulace (KP) představuje závislost mezi SI a RE, větev kardio-vaskulární regulace (KV) představuje baroreflexní zpětnovazební smyčku a odpovídá vzájemné regulace STK a SI. Výpočet indexů kauzality v rámci větve VP [16]:

$$C_{RE \rightarrow STK} = 1 - \frac{H(STK|\{Y_{STK}, Y_{RE}^*, Y_{SI}\})}{H(STK|\{Y_{STK}, Y_{SI}\})} \quad (28)$$

$$C_{STK \rightarrow RE} = 1 - \frac{H(RE|\{Y_{STK}, Y_{RE}, Y_{SI}\})}{H(RE|\{Y_{RE}, Y_{SI}\})} \quad (29)$$

$$D_{RE,STK} = C_{RE \rightarrow STK} - C_{STK \rightarrow RE} , \quad (30)$$

kde  $Y_{STK}$  je časová řada hodnot arteriálního krevního tlaku  $\{STK(n-1), STK(n-2), \dots, STK(n-L)\}$ ,  $Y_{SI}$  je časová řada hodnot srdečních intervalů  $\{SI(n-1), SI(n-2), \dots, SI(n-L)\}$ ,  $Y_{RE}$  je časová řada hodnot respiračního signálu  $\{RE(n-1), RE(n-$

2), ..., RE(n - L)}, kde L je počet kandidátů vybraných do podmíněného vektoru V,  $Y_{STK}^*$  je soubor hodnot  $Y_{STK}$  včetně aktuální hodnoty STK  $\{STK(n), Y_{STK}\}$ ,  $Y_{SI}^*$  je soubor hodnot  $Y_{SI}$  včetně aktuální hodnoty SI  $\{SI(n), Y_{SI}\}$ ,  $Y_{RE}^*$  je soubor hodnot  $Y_{RE}$  včetně aktuální hodnoty RE  $\{RE(n), Y_{RE}\}$ .

Výpočet indexů kauzality v rámci větve KP [16]:

$$C_{RE \rightarrow SI} = 1 - \frac{H(SI|\{Y_{STK}^*, Y_{RE}^*, Y_{SI}\})}{H(SI|\{Y_{STK}^*, Y_{SI}\})} \quad (31)$$

$$C_{SI \rightarrow RE} = 1 - \frac{H(RE|\{Y_{STK}, Y_{RE}, Y_{SI}\})}{H(RE|\{Y_{STK}, Y_{RE}\})} \quad (32)$$

$$D_{RE, SI} = C_{RE \rightarrow SI} - C_{SI \rightarrow RE} \quad (33)$$

Výpočet indexů kauzality v rámci větve KV [16]:

$$C_{STK \rightarrow SI} = 1 - \frac{H(SI|\{Y_{STK}^*, Y_{RE}^*, Y_{SI}\})}{H(SI|\{Y_{RE}^*, Y_{SI}\})} \quad (34)$$

$$C_{SI \rightarrow STK} = 1 - \frac{H(STK|\{Y_{STK}, Y_{RE}^*, Y_{SI}\})}{H(STK|\{Y_{STK}, Y_{RE}^*\})} \quad (35)$$

$$D_{STK, SI} = C_{STK \rightarrow SI} - C_{SI \rightarrow STK} \quad (36)$$

Navržená metoda [16] byla validovaná na několika simulačních schématech a následovně testována na skupině 30 fyziologicky zdravých mladých jedinců ve věkovém rozmezí  $25 \pm 2.7$  let. Signály vstupující do analýzy byly pořízené pomocí EKG záznamu ve II unipolárním hrudním svodu – SI, fotopletysmografu – STK a diferenciálního tlakového snímače, který měřil sílu proudu vydechovaného vzduchu – RE. Před samotnou analýzou byla normalizována data. Změnou experimentálních podmínek, tj. simulaci spontánního nebo zrychleného dýchání, vertikální nebo horizontální polohy, bylo dosaženo zajímavých výsledků. Největších hodnot indexů kauzality bylo dosaženo v případě baroreflexní zpětnovazební smyčky ve vertikální poloze se spontánním dýcháním. Při změně spontánního dýchání na zrychlené došlo k výraznějšímu nárůstu vlivů dýchání na měřené hodnoty BRS. Změna polohy z horizontální na vertikální pozitivně ovlivnila výpočet hodnot BRS, co odpovídá teoretickým předpokladům popsaným v kapitole 3.2 [16].

## 6 REALIZACE METOD DETEKCE BRS

Praktická část diplomové práce se zaměřuje na podrobný popis realizace vybraných metod detekce BRS. Konkrétně jsou představeny dvě metody – sekvenční metoda a metoda založená na aplikaci bivariantního autoregresního modelu. Volba realizovaných metod vychází jak z praktického hlediska, t.j. možností jejich následujícího použití na lékařských pracovištích, tak i z hlediska efektivity výpočtu BRS, t.j. dosažení spolehlivých a přesných výsledků při využití programů s co nejmenší výpočetní náročností. Obě metody jsou realizované v programovacím prostředí MATLAB verzí R2013a. Kromě základních matematických operátorů prostředí MATLAB pro výpočet dílčích kroků metod jsou navrženy i vlastní funkce. Obě realizované metody jsou také analyzované na souboru reálných dat a dosažené výsledky jsou diskutované. Následující kapitoly diplomové práce jsou tak věnované popisu realizovaných metod včetně interpretace dílčích funkcí, analýze reálných datových souborů a provedení obsáhlé diskuze.

### 6.1 Popis analyzovaných dat

Analyzovaná data reálná představují soubor 58 záznamů, které jsou získané od dobrovolníků na Fyziologickém ústavu Lékařské fakulty Masarykovy univerzity v Brně. Postup vyšetření dobrovolníků je poměrně jednoduchý. Spočívá v měření krevního tlaku pomocí aplikací prstové manžety. Prstová manžeta je součástí finometru, t.j. přístroje pro neinvazivní monitorování krevního tlaku pomocí fotopletysmografické metody. Manžeta se dává na druhý článek třetího nebo čtvrtého prstu dominantní ruky. Prst s manžetou po celou dobu měření zůstává zafixován na úrovni srdce. Výstupem finometru je kontinuální cca desetiminutový záznam arteriálního krevního tlaku, který se ukládá ve vnitřní paměti zařízení a poté se vzorkováním na frekvenci 1000 Hz diskretizuje. Nalezená lokální maxima již diskrétního signálu arteriálního krevního tlaku odpovídají hodnotám STK. Z hlediska následujícího zpracování časová řada hodnot STK bývá omezená na 400-500 vzorků. Časová řada hodnot délek srdečních intervalů se obdobným způsobem vypočítává na základě toho též záznamu a omezuje se na stejný počet vzorků. Výpočet časových řad STK a SI se automaticky provádí na pracovišti za pomoci výpočetní techniky. Celkový čas, potřebný k vyšetření jedné osoby se pohybuje kolem 1 hodiny. Průběh vyšetření je rozdělen na dvě etapy – 1. etapa je snímání dat v klidném stavu, 2. etapa je snímání dat během aplikace ortostatické zátěže.

Analyzovaná data jsou rozdělená do dvou skupin. První skupinu tvoří 8 dětí (4 holky a 4 kluci) ve věku od 12 do 14 let. Na začátku vyšetření jsou nasnímaná data vsedě, poté během aktivního stání. Názvy výstupních souborů dat obsahují parametr, na základě kterého jsou snadno rozlišitelné. Takovým parametrem je kombinace dvou písmen, umístěných na koncích názvů jednotlivých souborů. V případě, jestli

sekvence končí písmeny „ks“, jedná se o data vsedě, např., *sekvence\_TlATK\_lutroj2ks.mat*. Data, pořízená během stání končí písmeny „kv“, např. *sekvence\_TlATK\_lutroj2kv.mat*. Druhou skupinu tvoří 7 dospělých pacientů (2 ženy a 4 muži) s diabetem mellitem II. typu. Průměrný věk vyšetřovaných pacientů se pohybuje kolem 63 let, průměrná váha kolem 94 kg a průměrná výška kolem 180 cm. Během celého vyšetření jsou dobrovolníci umístěni na sklopném patientském lůžku. V prvním kroku vyšetření se data pořizují ve vodorovné poloze, ve druhém kroku při ortostatické zátěži, t.j. při naklopení patientského lůžka pod úhlem 45°. Výstupní soubory na konci obsahují identifikátory aplikované zátěže. Sekvence končící se zkratkou „kl“ odpovídají vodorovné poloze, např., *sekvence\_TlATK\_dmH0901kl.mat*, sekvence končící se zkratkou „kv“ odpovídají sklopení patientského lůžka, např., *sekvence\_TlATK\_dmH0901kv.mat*.

Všechny analyzované soubory jsou uloženy ve formátu .mat. Každý z nich představuje matici o velikosti  $N \times 5$ , kde  $N$  je počet vzorků, t.j. počet zaznamenaných srdečních tepů. Sloupce matice charakterizují jednotlivé signály – okamžik výskytu STK v s, hodnotu STK v tento okamžik v mmHg, okamžik výskytu DTK v s, hodnotu DTK v tento okamžik v mmHg, délku trvání srdečního intervalu v ms.

Soubor analyzovaných dat je poměrně malý a jeho nevýhodou je absence záznamů zdravých jedinců, které by mohly být použity jako referenční hodnoty. Důvodem absence takových záznamů je velmi omezená cílová skupina pacientů, splňujících kladené podmínky: věk kolem 40-50 let a nepřítomnost žádného kardiovaskulárního onemocnění, ovlivňujícího citlivost baroreflexivních receptorů.

## 6.2 Realizace sekvenční metody

Sekvenční metoda je jednou ze základních a nejstarších metod detekce BRS. Metoda pracuje se dvěma vstupními proměnnými - časovou řadou hodnot systolického krevního tlaku (STK) a časovou řadou hodnot délek srdečních intervalů (SI), které se zpracovávají v časové oblasti (viz. 5.1.1). Výhodou zpracování signálů v časové doméně je to, že jejich harmonické složky nejsou podstatné, a proto není třeba vstupní signály předzpracovávat a modifikovat dle jejich frekvenčních vlastností.

Realizace sekvenční metody vychází z předpokladu, že časové řady STK a SI obsahují specifické sekvence o délce tří a více srdečních úderů, pro které je charakteristický výskyt baroreflexní aktivity. Důvodem vzniku specifických sekvencí je stoupání nebo klesání hodnot STK, způsobené vnějšími a vnitřními faktory. Zvýšení hodnot STK vyvolává prodloužení doby trvání srdečních intervalů a vznik specifických sekvencí ve stoupajících oblastech časové řady SI. Snížení hodnot STK naopak způsobuje zkrácení doby trvání srdečních intervalů a vznik specifických sekvencí v klesajících oblastech časové řady SI. Akceptovatelné zpoždění, se kterým dochází

k promítání specifických sekvencí z časové řady STK do časové řady SI je 0 až 2/3 vzorky.

V prvním kroku metody specifické sekvence pomocí vlastně navržené funkce *Sekvenovani.mat* se detekují, v druhém kroku se provádí jejich filtrace a v třetím kroku dochází k grafické reprezentaci závislosti specifických sekvencí SI na STK a výpočtu průměrného sklonu regresních přímk SI(STK), který odpovídá hodnotě indexu BRS. Poslední dva kroky metody jsou realizované prostřednictvím funkcí *Sekvencni\_metoda.mat*. Následující podkapitoly objasňují princip funkčnosti navrženého programu v prostředí MATLAB. Hlavní program a jeho dílčí funkce jsou k dispozici v příloze pod názvy *Hlavni\_kod.mat*, *Sekvencni\_metoda.mat*, *Sekvenovani.mat*.

### 6.2.1 Načtení vstupních proměnných STK a SI

Vstupní soubor dat, jak je zmíněno výše (viz. 6.1), představuje matici o velikosti  $N \times 5$ , která mimo jiné obsahuje proměnné STK a SI o délce  $N$  vzorků. V rámci skriptu *Hlavni\_kod.mat* vstupní datový soubor je zkontrolován a načten do prostředí MATLAB pomocí příkazu `cell2mat(struct2cell(load('název_vstupního_souboru')))`. V případě neúspěšné kontroly se uživateli programu v příkazovém řádku zobrazí okno s chybovou hláškou, která upozorní na důvod vzniku chyby. Dokud chyba ve vstupním souboru dat není opravená, výpočet není zahájen. Kontrola vstupních dat je důležitá z pohledu důvěryhodnosti dosažených výsledků.

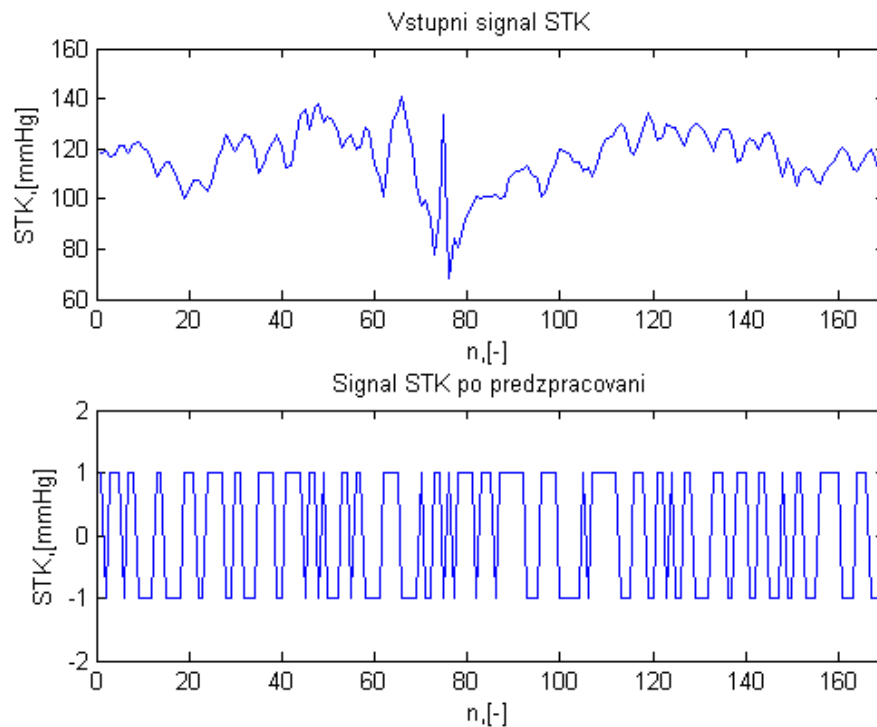
Pro zjednodušení následujících výpočtů jednotlivým sloupcům matice jsou přiřazené odpovídající proměnné. Délka signálů STK a SI se pohybuje v rozmezí 340-589 vzorků.

### 6.2.2 Sekvenování STK a SI

Pojmem sekvenování se v rámci dané diplomové práce rozumí proces nalezení specifických sekvencí vstupních proměnných STK a SI. Sekvenování je realizováno v prostředí MATLAB pomocí funkcí *Sekvenovani.mat*. Sekvenování každého signálu STK a SI probíhá zvlášť.

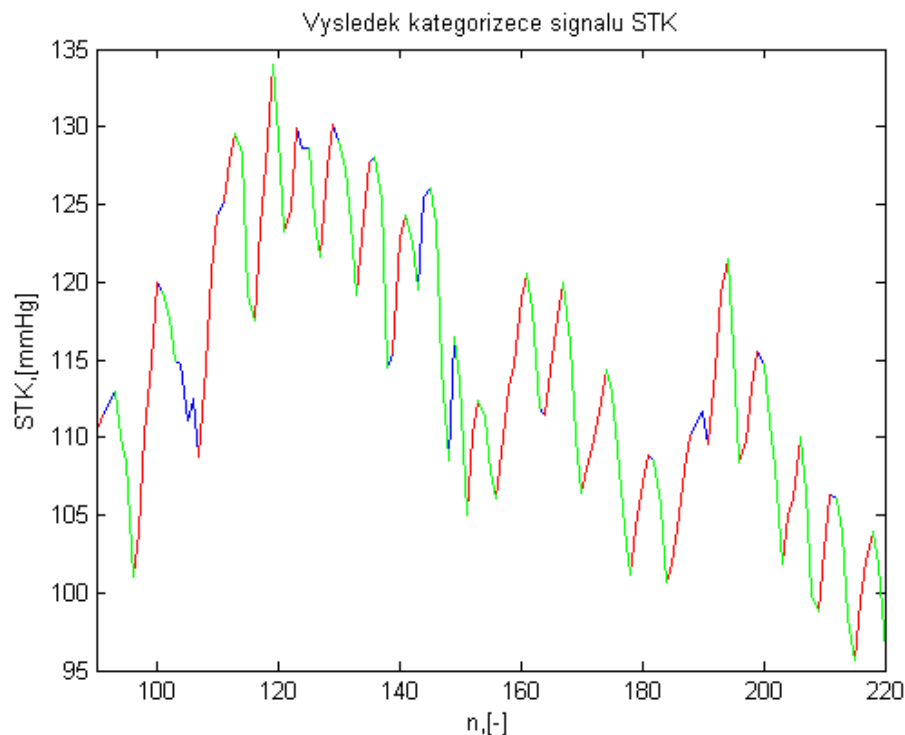
Při sekvenování vstupního signálu STK/SI nejprve dochází k jeho předzpracování, které zahrnuje výpočet diference a převod signálu STK/SI na znaménkovou funkci. Znaménková funkce (jinak označovaná jako funkce signum) je matematickým operátorem, který přiřazuje zápornému vzorku vstupního signálu STK/SI číslo o velikosti -1, kladnému vzorku číslo o velikosti 1 a nulovému vzorku číslo o velikosti 0. Příklad předzpracování signálu STK vstupního souboru dat *sekvence\_TlaTK\_LUSIMUKKS.mat*, omezeného na 170 vzorků, lze vidět na Obr. 6.1.





Obr. 6.1: Příklad předzpracování časové řady STK vstupního souboru dat `sekvence_TlaTK_LUSIMUKKS.mat`, signály jsou omezené na 170 vzorků

Předzpracovaný signál STK/SI, který má podobu znaménkové funkce, podléhá kategorizaci na stoupající a klesající úseky. Proces kategorizace začíná nalezením všech přelomových bodů funkce `signum`, ve kterých dochází ke změně znaménka funkce ze záporného na kladné (nebo naopak). Jestli přelomový bod odpovídá změně znaménkové funkce z kladné hodnoty na zápornou, jedná se o stoupající úsek signálu STK/SI. Naopak, jestli přelomový bod odpovídá změně znaménkové funkce ze záporné hodnoty na kladnou, jedná se o klesající úsek signálu STK/SI. Vstupní signál STK/SI je tak rozdělen na stoupající a klesající úseky, jinak označované jako sekvence. Stoupající a klesající sekvence jsou v programovacím prostředí MATLAB uloženy do samostatných proměnných typu buňkového pole (*cell array*). Příklad nalezení stoupající a klesající sekvenci signálu STK vstupního souboru dat `sekvence_TlaTK_LUSIMUKKS.mat` je znázorněn na Obr. 6.2. Rozsah signálu na Obr. 6.2 z hlediska kvalitnějšího zobrazení je omezen na 130 vzorků. Na Obr. 6.2 vstupní signál STK má modrou barvu, stoupající sekvence STK červenou barvu a klesající sekvence STK zelenou barvu. Celkový počet nalezených stoupajících sekvencí části signálu STK, zobrazeného na Obr. 6.2, je 19 vzorků, celkový počet klesajících sekvence je 20 vzorků.



Obr. 6.2: Příklad kategorizace časové řady STK vstupního souboru dat sekvence\_TIaTK\_LUSIMUKKS.mat, signál je omezen na 130 vzorků

### 6.2.3 Filtrace detekovaných sekvencí STK a SI

K filtraci detekovaných sekvencí dochází hned poté, co jsou vstupní signály STK a SI kategorizované. V rámci realizovaného programu je navržena dvoustupňová filtrace, účelem které je odstranění nevhodných sekvencí vstupních souborů. Za nevhodné sekvence jsou považované takové úseky STK a SI, které neodpovídají baroreflexní aktivitě. Nevhodné sekvence nejsou pro výpočet indexu BRS potřebné a jejich přítomnost negativním způsobem ovlivňuje výsledek celé metody. Fakticky odfiltrované sekvence nejsou ze signálů odebrané, ale pouze opomíjené pro další kroky zpracování. Filtrace je důležitá z hlediska kvality a spolehlivosti dosažených výsledků. Úspěšnost spouštění algoritmu dvoustupňové filtrace realizovaného v rámci dané diplomové práce je téměř 100%.

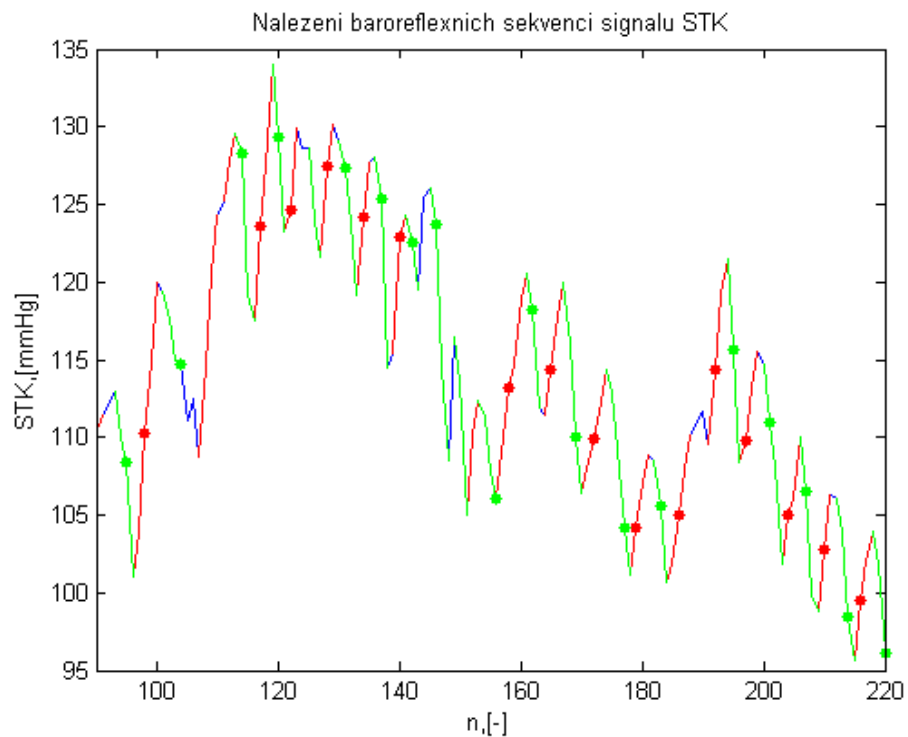
První fáze filtrace se označuje jako základní. Základní filtrace je již realizovaná v rámci algoritmu sekvenování, představeného funkcí *Sekvenovani.mat*. Základní filtrace spočívá v odstanění nevhodných sekvencí dle následujících požadavků:

- hodnota aktuálního vzorku signálu STK oproti předchozímu (prah STK) musí být větší, než 1 mmHg -  $|STK(i+1)-STK(i)| < 1 \text{ mmHg}$ .
- hodnota aktuálního vzorku signálu SI oproti předchozímu (prah SI) musí být větší, než 5 ms -  $|SI(i+1)-SI(i)| < 5 \text{ ms}$ .
- minimální délka sekvence musí být větší, než 3 vzorky.

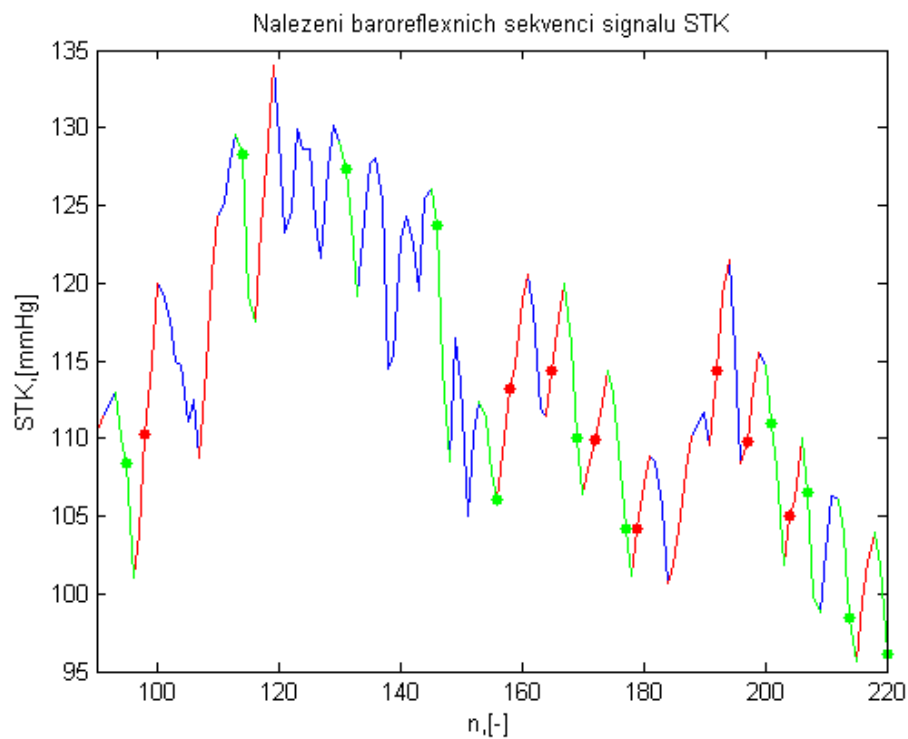
Po provedení základní filtrace vstupní soubory obsahují pouze ty sekvence, které zároveň splňují všechny tři definované podmínky. Sekvence, odfiltrované pomocí základní filtrace jsou již představené na Obr. 6.2 zobrazujícím kategorizaci. Tyto sekvence odpovídají úsekům původního signálu STK, nepřirazeným ani do kategorií stoupajících sekvencí ani do kategorií klesajících sekvencí (na Obr. 6.2 mají modrou barvu).

Druhá (rozšířená) fáze filtrace vychází z předpokladu, že každá sekvence po sobě následujících rostoucích hodnot STK je se zpožděním 0 až 2/3 vzorky následována sekvencí prodlužujících se SI intervalů. Jinými slovy každá detekovaná sekvence signálu STK s určitým minimálním zpožděním se duplikuje v signálu SI. Princip rozšířené filtrace spočívá v porovnání souboru detekovaných sekvencí signálu STK s souborem detekovaných sekvencí signálu SI a nalezení společných sekvencí. Je třeba připomenout, že v případě detekce srdeční větve BRS je nutno hledat duplikované sekvence STK v signálu SI a v případě detekce cévní větve BRS je nutno povést opačný postup, t.j. hledat duplikované sekvence SI v signálu STK. Rozšířená filtrace je součástí funkce *Sekvencni\_metoda.mat*. Výstup dvoustupňové filtrace signálu STK souboru dat *sekvence\_TlaTK\_LUSIMUKKS.mat*, ohraničeného na 130 vzorků, je znázorněn na Obr. 6.3. Na Obr. 6.3 baroreflexní sekvence (stoupající a klesající) jsou označeny pomocí znaků “\*” příslušných barev. Parametry filtrace signálu, uvedeného na Obr. 6.3, jsou nastavené na doporučené hodnoty – prah STK 1 mmHg, prah SI 5 ms, minimální délka sekvence 3 vzorky, maximální zpoždění SI oproti STK 2 vzorky. Aplikací dvofázové filtrace celkový počet stoupajících sekvencí signálu STK klesl na 16 vzorků oproti původním 19 vzorkům (Obr. 6.2), počet klesajících sekvencí klesl na hodnotu 18 vzorků oproti původním 20 vzorkům (Obr. 6.2). Na Obr. 6.4 je ilustrován příklad zvýšení minimální délky sekvence signálu *sekvence\_TlaTK\_LUSIMUKKS.mat* ze 3 vzorků na 4 vzorky, který má za následek pokles počtu detekovaných stoupajících baroreflexních sekvencí oproti Obr. 6.3 z 16 na 8 vzorků, pokles klesajících sekvencí z 18 na 11 vzorků.

Dvofázová filtrace je řízená změnou nastavení takových parametrů, jako je prah STK, prah SI, minimální délka sekvence a maximální zpoždění. Nastavení těchto parametrů zásadním způsobem ovlivňuje celkový počet nalezených baroreflexních sekvencí a proto musí být optimální. V rámci diplomové práce je prozkoumán vliv změny nastavení daných parametrů na celkový výsledek filtrace, t.j. počet úspěšných odstranění nevhodných sekvencí. Jeho výsledek je obsazen v Tab. 6.1, která je rozdělená do 5 sekcí. První sekce reprezentuje optimální nastavení parametrů filtrace dle dostupných informačních zdrojů a autorů metody. Druhá až pátá sekce odpovídá změnám celkového počtu sekvencí v závislosti na změně příslušného parametru. Statistická významnost prahu STK je testována v rozmezí 1-4 mmHg, prahu SI v rozmezí 1-25 ms, minimální délky sekvence v rozmezí 2-6 vzorků, maximálního zpoždění v rozmezí 0-5 vzorků.



Obr. 6.3: Filtrace signálu STK sekvence\_TlATK\_LUSIMUKKS.mat, parametry filtrace – prah STK 1 mmHg, prah SI 5 ms, minimální délka 3 vzorky, maximální zpoždění 2 vzorky



Obr. 6.4: Filtrace signálu STK sekvence\_TlATK\_LUSIMUKKS.mat, parametry filtrace – prah STK 1 mmHg, prah SI 5 ms, minimální délka 4 vzorky, maximální zpoždění 2 vzorky

Tab. 6.1: Vliv změny parametrů filtrace na počet detekovaných baroreflexních stoupajících a klesajících sekvencí vstupního souboru dat sekvence\_T1aTK\_LUSIMUKKS.mat

Prah STK, [mmHg]	Prah SI, [ms]	Minimální délka sekvence, [vzorky]	Maximální zpoždění SI oproti STK, [vzorky]	Počet baroreflexních stoupajících sekvencí, [-]	Počet baroreflexních klesajících sekvencí, [-]
Optimální nastavení parametrů filtrace					
1	5	3	2	47	38
Změna prahu STK					
2 ↑	5	3	2	37	33
3 ↑	5	3	2	20	20
4 ↑	5	3	2	9	9
Změna prahu SI					
1	10 ↑	3	2	44	39
1	15 ↑	3	2	42	38
1	20 ↑	3	2	41	37
1	25 ↑	3	2	38	37
1	2 ↓	3	2	47	38
1	1 ↓	3	2	47	38
Změna minimální délky sekvence					
1	5	4 ↑	2	18	19
1	5	5 ↑	2	2	3
1	5	6 ↑	2	0	0
1	5	2 ↓	2	70	64
Změna maximálního zpoždění					
1	5	3	3 ↑	48	38
1	5	3	4 ↑	48	39
1	5	3	5 ↑	49	44
1	5	3	1 ↓	42	36
1	5	3	0 ↓	24	29

Na základě výsledků, obsazených v Tab. 6.1, lze stanovit, že:

- zvýšení hodnoty prahu STK způsobuje snížení počtu detekovaných baroreflexních sekvencí. Při zvýšení prahu STK o 1 mmHg počet stoupajících sekvencí v průměru klesá o 26.3%, klesajících o 25.4%.
- zvýšení hodnoty prahu SI způsobuje snížení počtu detekovaných baroreflexních sekvencí. Při zvýšení prahu SI o 5 ms počet stoupajících sekvencí v průměru klesá o 4.8%, klesajících o 2.6%.
- snížení hodnoty prahu SI není statisticky významné a nemá vliv na výsledný počet detekovaných baroreflexních sekvencí.

- zvýšení hodnoty minimální délky sekvence významně snižuje počet detekovaných baroreflexních sekvencí. Při zvýšení minimální délky o 1 vzorek počet stoupajících sekvencí v průměru klesá o 78.7%, klesajících o 67.1%.
- snížení hodnoty minimální délky sekvence významně zvyšuje počet detekovaných baroreflexních sekvencí. Při snížení minimální délky o 1 vzorek počet stoupajících sekvencí v průměru narůstá o 48.9%, klesajících o 68.4%.
- zvýšení hodnoty maximálního zpoždění SI oproti STK statisticky nevýznamně zvyšuje počet detekovaných sekvencí. Při zvýšení maximálního zpoždění o 1 vzorek počet stoupajících sekvencí narůstá o 2.7%, klesajících o 6.1%.

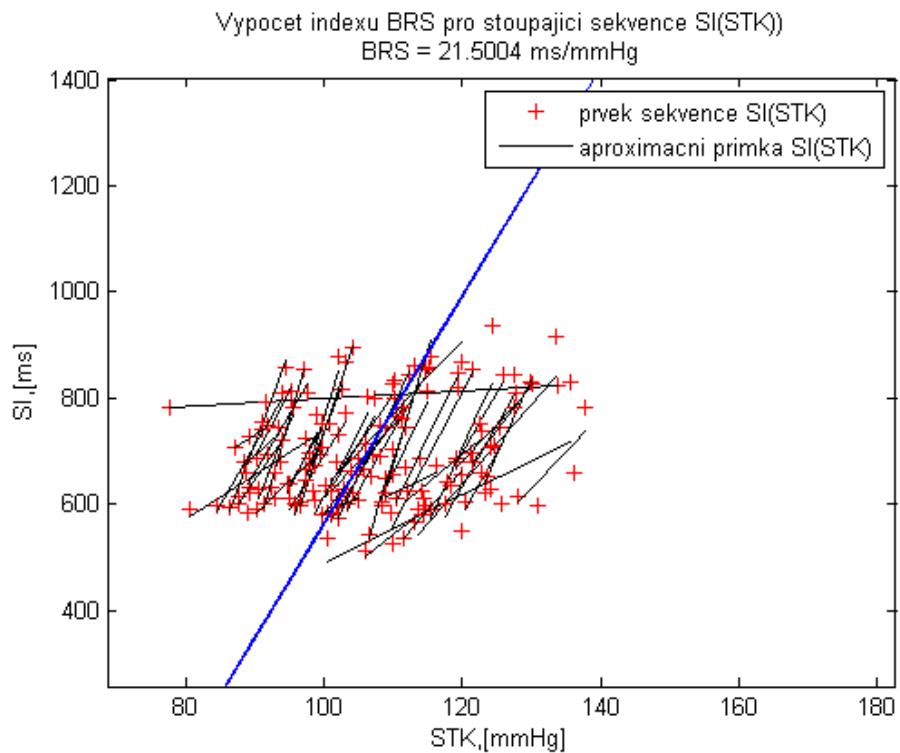
Z toho vyplývá, že statisticky nejvýznamnějším parametrem filtrace je minimální délka sekvence. Kritické navýšení její hodnoty způsobuje výrazný pokles počtu baroreflexních sekvencí a v některých případech i nefunkčnost celého algoritmu. Například u datového souboru *sekvence\_TlATK\_LUSIMUKKS.mat* výpočet již neprobíhá při nastavení minimální délky sekvence 6 vzorků. Za nejméně významné parametry filtrace lze považovat prah SI (snížení a zvýšení) a maximální zpoždění SI oproti STK. Statisticky významné parametry mají být zvolené s větší přesností oproti statisticky nevýznamným parametrům.

## 6.2.4 Výpočet indexu BRS

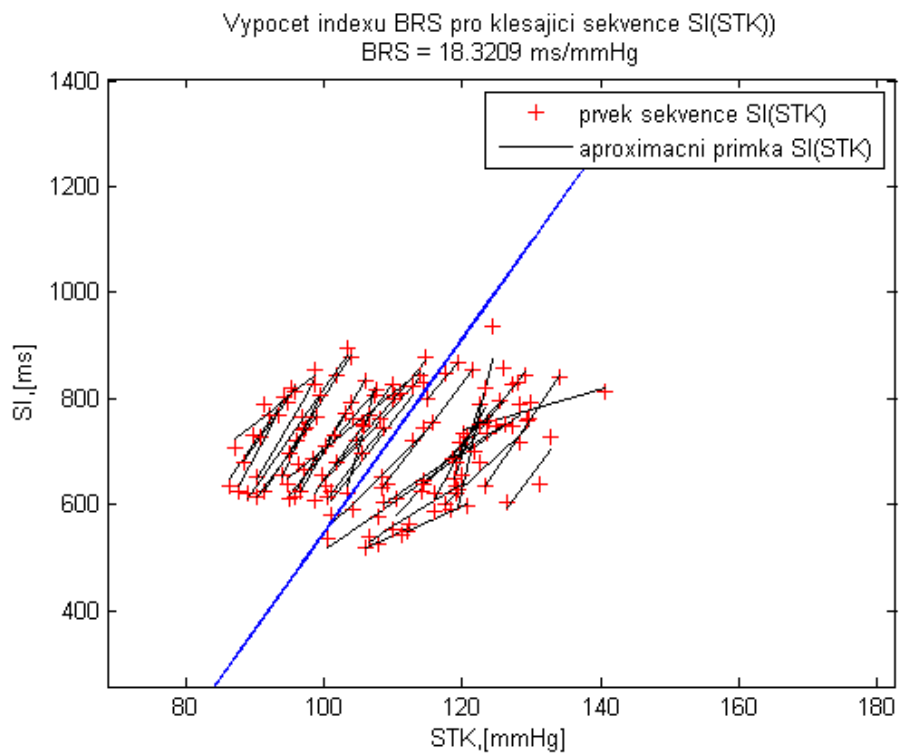
Posledním krokem metody je samostatný výpočet indexu BRS. Výpočet se provádí na základních baroreflexních sekvencích nalezených v předchozím kroku metody. Jednotlivé body každé sekvence se vynášejí do grafu závislosti SI na STK a interpolují se přímkou. Zprůměrováním těchto přímek vzniká regresní přímka, sklon které odpovídá hodnotě indexu BRS. Podmínkou pro výpočet BRS je dosažení minimální hodnoty korelačního koeficientu odpovídajících sekvencím STK a SI. Minimální hodnota korelačního koeficientu se pohybuje v rozmezí 0.75 – 0.85 [2], [30].

Sekvenční metoda také klade důraz na výpočet indexu efektivity BRS, který je popisován jako poměr počtu všech rostoucích baroreflexních sekvencí STK k celkovému počtu všech rostoucích sekvencí STK bez ohledu na to, jestli se podílí na baroreflexní aktivitě. Tento index popisuje míru zapojení baroreflexu v řízení srdeční frekvence a může být snížen při poruše regulace krevního tlaku [15],[51].

Výpočet indexu BRS a jeho efektivity je v prostředí MATLAB realizován v rámci funkcí *Sekvencni\_metoda.mat*. Na Obr. 6.5 a Obr. 6.6 jsou představené výpočty indexu BRS pro stoupající a klesající sekvence vstupního souboru dat *sekvence\_TlATK\_LUSIMUKKS.mat*. Pro stoupající sekvence daného souboru dat je dosaženo efektivity 94% a hodnoty indexu BRS 21.5004 ms/mmHg. Pro klesající sekvence je dosaženo efektivity 82.6% a hodnoty indexu BRS 18.3209 ms/mmHg.



Obr. 6.5: Výpočet indexu BRS stoupajících sekvencí vstupního souboru dat sekvence\_TIaTK\_LUSIMUKKS.mat



Obr. 6.6: Výpočet indexu BRS klesajících sekvencí vstupního souboru dat sekvence\_TIaTK\_LUSIMUKKS.mat

## 6.2.5 Testování metody na souboru reálných dat

Funkčnost sekvenční metody, realizované v rámci dané diplomové práce je ověřena na reálných datových souborech. Soubory reálných dat zahrnují dvě skupiny pacientů – děti ve věku 12-14 let a dospělí v průměrném věku 63 let s diabetem melitusem II. typu (podrobný popis analyzovaných dat je obsažen v kapitole 6.1). Daná kapitola diplomové práce obsahuje pouze souhrn dosažených výsledků aplikace sekvenční metody na reálná data. Obsáhlé diskuzi a porovnání dosažených výsledků s předpoklady je věnovaná samostatná kapitola.

V kapitole 6.2.3 je prokázáno, že finální hodnota indexu BRS je do velké míry ovlivněna volbou filtračních parametrů, především minimální délky sekvence. Z tohoto důvodu v rámci testování byl proveden výpočet indexu BRS a indexu efektivity BRS pro různá nastavení minimální délky sekvence - 3 a 4 vzorky. Aplikace vyšších hodnot daného parametru nebyla vhodná kvůli příliš nízkému počtu detekovaných baroreflexních sekvencí, který neumožňoval výpočet BRS. V Tab. 6.3 a Tab. 6.4 jsou představeny dosažené výsledky výpočtu indexu BRS a indexu efektivity BRS při volbě minimální délky sekvence 3 vzorky. Výsledky v Tab. 6.3 a Tab. 6.4 jsou považované za optimální. Kvalitativní a kvantitativní vyhodnocení dosažených výsledků na základě výpočtu základních statistických údajů, je uvedeno v Tab. 6.2.

První analyzovanou skupinou byly děti. Při volbě parametru minimální délky sekvence 3 vzorky průměrná hodnota indexu BRS u dětí při snímání záznamů vsedě byla 12.1 ms/mmHg pro stoupající sekvence a 12.9 ms/mmHg pro klesající sekvence. Při zvednutí, t.j. během aktivního stání, se index BRS snížil na hodnotu 8.7 ms/mmHg pro stoupající sekvence a 8.0 ms/mmHg pro klesající sekvence. Aplikací ortostatiké zátěže se index BRS snížil cca o 28.0% u stoupajících sekvencí a o 37.9% u klesajících. Ortostatiká zátěž měla větší vliv na klesající sekvence, než na stoupající, t.j. pokles systolického krevního tlaku měl větší vliv na baroreflexní systém než jeho nárůst. Průměrný index efektivity BRS skupiny dětí byl 67.1% vsedě a 56.8% vestoje.

Při zvýšení parametru minimální délky sekvence ze 3 vzorků na 4 u dětí výpočet proběhl u 15 záznamů ze 16, proto výsledky byly považované za spolehlivé. Dosažené hodnoty indexu BRS (oproti minimální délce 3 vzorky) se ve většině případů snížily o 15.3%. Průměrná hodnota indexu BRS vsedě se snížila na hodnotu 9.4 ms/mmHg pro stoupající sekvence a 11.1 ms/mmHg pro klesající sekvence, při aktivním stání se hodnota indexu BRS zvýšila na 8.8 ms/mmHg pro stoupající sekvence a snížila na 7.2 ms/mmHg pro klesající.

Druhou analyzovanou skupinou byli dospělí pacienti s diabetem mellitusem II. typu. Při volbě parametru minimální délky sekvence 3 vzorky průměrná hodnota indexu BRS při snímání ve vodorovné poloze byla 9.6 ms/mmHg pro stoupající sekvence a 9.2 ms/mmHg pro klesající sekvence. Při naklopení patientského lůžka pod úhlem 45° se index BRS snížil na hodnotu 6.2 ms/mmHg pro stoupající sekvence a 6.1 ms/mmHg pro klesající sekvence. Aplikací ortostatiké zátěže se index BRS snížil cca o 35.4% u



stoupajících sekvencí a o 33.7% u klesajících. Průměrný index efektivity BRS skupiny dospělých byl 38.4% ve vodorovné poloze a 26.0% při naklopení patientského lůžka pod úhlem 45°.

Při zvýšení parametru minimální délky sekvence ze 3 vzorků na 4 u dospělých výpočet proběhl pouze u 2 záznamů ze 13 (bylo odfiltrováno 100% detekovaných sekvencí), proto dosažené výsledky nebyly považované za spolehlivé a nezúčastnily se analýzy. Dané testování prokázalo, že nastavení parametru minimální délky sekvence na hodnotu 4 vzorků je nepoužitelné v případě aplikace na skupinu dospělých osob s kardiovaskulárním onemocněním.

Tab. 6.2: Souhrn statistických parametrů aplikace sekvenční metody na reálná data

Skupina pacientů	Typ zátěže	Typ sekvenci	Minimální hodnota BRS, [ms/mmHg]	Maximální hodnota BRS, [ms/mmHg]	Průměrná hodnota BRS, [ms/mmHg]	Mediánová hodnota BRS, [ms/mmHg]
Minimální délka sekvence = 3 vzorky						
Dospělé	Vodorovně	Stoupající	5,9	25,6	9,6	6,1
		Klesající	2,8	20,4	9,2	8,7
	Pod úhlem 45°	Stoupající	1,4	21,1	6,2	4,2
		Klesající	2,3	15,7	6,1	5,4
Děti	Vsedě	Stoupající	5,9	24,3	12,1	10,5
		Klesající	4,8	23,7	12,9	13,8
	Vestoje	Stoupající	3,8	16,7	8,7	7,8
		Klesající	3,4	17,2	8,0	7,0
Minimální délka sekvence = 4 vzorky						
Dospělé	Vodorovně	Stoupající	-	-	-	-
		Klesající	-	-	-	-
	Pod úhlem 45°	Stoupající	-	-	-	-
		Klesající	-	-	-	-
Děti	Vsedě	Stoupající	4,6	14,3	9,4	9,7
		Klesající	4,5	18,6	11,1	10,3
	Vestoje	Stoupající	4,1	18,2	8,8	8,2
		Klesající	3,5	14,8	7,2	7,1

Tab. 6.3: Analýza skupiny dospělých jedinců s diabetem mellitusem II. typu pomocí sekvenční metody (minimální délka sekvence 3 vzorky)

N	Název vstupního souboru dat	Index BRS, [ms/mmHg]	Index efektivity BRS, [%]	Index BRS, [ms/mmHg]
		Stoupající		Klesající
KL – záznamy, pořízené ve vodorovné poloze				
1	sekvence_TlaTK_dmH0401kl.mat	25,6	22,2	12,0
2	sekvence_TlaTK_dmH0902kl.mat	5,4	47,8	7,2
3	sekvence_TlaTK_dmH1001kl.mat	5,6	56,5	7,3
4	sekvence_TlaTK_dmH1201kl.mat	4,9	13,7	5,0
5	sekvence_TlaTK_dmH1901kl.mat	6,0	36,1	6,1
6	sekvence_TlaTK_dmH2001kl.mat	20,9	48,1	14,1
7	sekvence_TlaTK_dmH2301kl.mat	3,8	27,2	8,7
8	sekvence_TlaTK_dmH3301kl.mat	24,3	63,6	20,4
9	sekvence_TlaTK_dmH3401kl.mat	2,9	32,6	2,8
10	sekvence_TlaTK_dmH3901kl.mat	7,4	60,0	9,7
11	sekvence_TlaTK_dmH4101kl.mat	6,6	25,0	10,4
12	sekvence_TlaTK_dmH4401kl.mat	6,1	21,4	6,7
13	sekvence_TlaTK_dmH4701kl.mat	8,7	45,8	10,0
KV – záznamy, pořízené při naklopení patientského lůžka pod úhlem 45°				
1	sekvence_TlaTK_dmH0401kv.mat	2,2	9,0	3,8
2	sekvence_TlaTK_dmH0901kv.mat	4,2	49,1	3,7
3	sekvence_TlaTK_dmH1001kv.mat	5,2	37,0	7,0
4	sekvence_TlaTK_dmH1201kv.mat	1,4	5,5	2,3
5	sekvence_TlaTK_dmH1901kv.mat	2,9	29,6	7,2
6	sekvence_TlaTK_dmH2001kv.mat	4,0	10,0	8,1
7	sekvence_TlaTK_dmH2301kv.mat	7,1	17,6	5,4
8	sekvence_TlaTK_dmH3301kv.mat	21,1	40,9	15,7
9	sekvence_TlaTK_dmH3401kv.mat	2,4	12,5	3,6
10	sekvence_TlaTK_dmH3901kv.mat	8,7	37,5	9,4
11	sekvence_TlaTK_dmH4101kv.mat	4,1	26,5	3,5
12	sekvence_TlaTK_dmH4401kv.mat	7,5	6,6	4,6
13	sekvence_TlaTK_dmH4701kv.mat	8,8	56,2	7,2

Tab. 6.4: Analýza skupiny dětí pomocí sekvenční metody (minimální délka sekvence 3 vzorky)

N	Název vstupního souboru dat	Index BRS, [ms/mmHg]	Index efektivity BRS,[%]	Index BRS, [ms/mmHg]
		Stoupající		Klesající
KS – záznamy, pořízené vsedě				
1	sekvence_TIaTK_lubart2ks.mat	9,3	73,4	13,4
2	sekvence_TIaTK_LUCHOU1KS.mat	17,1	68,0	14,4
3	sekvence_TIaTK_ludrze2ks.mat	8,6	63,1	12,1
4	sekvence_TIaTK_LUDULI1KS.mat	9,8	75,0	15,5
5	sekvence_TIaTK_LUFILI1KS.mat	24,3	84,8	15,6
6	sekvence_TIaTK_luheyd1ks.mat	6,7	64,8	7,6
7	sekvence_TIaTK_LUKANY1KS.mat	9,9	56,4	11,4
8	sekvence_TIaTK_LUKOUM1KS.mat	12,6	73,6	12,2
9	sekvence_TIaTK_LULICK1KS.mat	6,5	45,4	4,8
10	sekvence_TIaTK_LUMUCI1KS.mat	15,3	72,0	14,8
11	sekvence_TIaTK_LUNEME1KS.mat	16,0	64,2	15,1
12	sekvence_TIaTK_lunova1ks.mat	10,2	58,3	14,2
13	sekvence_TIaTK_LUPELI2KS.mat	5,9	66,6	9,3
14	sekvence_TIaTK_LUPRCH1KS.mat	23,6	85,7	23,7
15	sekvence_TIaTK_LUSTAV1KS.mat	11,9	68,7	16,1
16	sekvence_TIaTK_lustri1ks.mat	7,0	54,8	7,3
KV – záznamy, pořízené vestoje				
1	sekvence_TIaTK_lubart2kv.mat	5,0	44,9	6,7
2	sekvence_TIaTK_LUCHOU1KV.mat	16,2	69,0	10,8
3	sekvence_TIaTK_ludrze2kv.mat	8,3	54,5	8,1
4	sekvence_TIaTK_LUDULI1KV.mat	5,2	28,8	4,6
5	sekvence_TIaTK_LUFILI1KV.mat	16,7	78,7	16,4
6	sekvence_TIaTK_luheyd1kv.mat	3,8	42,1	4,1
7	sekvence_TIaTK_LUKANY1KV.mat	9,0	65,5	8,5
8	sekvence_TIaTK_LUKOUM1KV.mat	10,2	58,5	6,6
9	sekvence_TIaTK_LULICK1KV.mat	4,1	34,3	3,4
10	sekvence_TIaTK_LUMUCI1KV.mat	5,5	54,7	4,8
11	sekvence_TIaTK_LUNEME1KV.mat	11,9	76,5	9,4
12	sekvence_TIaTK_lunova2kv.mat	7,3	64,1	7,1
13	sekvence_TIaTK_LUPELI2KV.mat	7,4	55,1	6,9
14	sekvence_TIaTK_LUPRCH1KV.mat	14,6	72,4	17,2
15	sekvence_TIaTK_LUSTAV1KV.mat	8,3	78,5	7,2
16	sekvence_TIaTK_lustri1kv.mat	5,9	31,3	6,2

## 6.3 Realizace metody založené na aplikaci BA modelu

Metoda založená na aplikaci lineárního bivariantního autoregresního modelu je jednou z novějších metod detekce BRS. Podstatou metody je výpočet zesílení koherentní funkce, který je přímo úměrný míře kauzality mezi signály STK a SI. Metoda založená na aplikaci BA modelu je druhou realizovanou metodou, představenou v rámci praktické části diplomové práce. Hlavní program a dílčí funkce jsou k dispozici v příloze pod názvy *Hlavni\_kod.mat*, *Metoda\_BA\_model.mat*, *Odhad\_parametru.mat*, *Prevod\_frekvencni\_oblast.mat*. Následující kapitoly jsou věnované podrobnému popisu jednotlivých kroků navrženého programového řešení metody v prostředí MATLAB a jeho testování na souboru reálných dat.

### 6.3.1 Načtení vstupních proměnných STK a SI

Vstupními proměnnými pro danou metodu jsou signály STK a SI. Postup načtení a kontroly vstupních signálů, který je společný pro obě metody, je již popsán v předchozí kapitole 6.2.1.

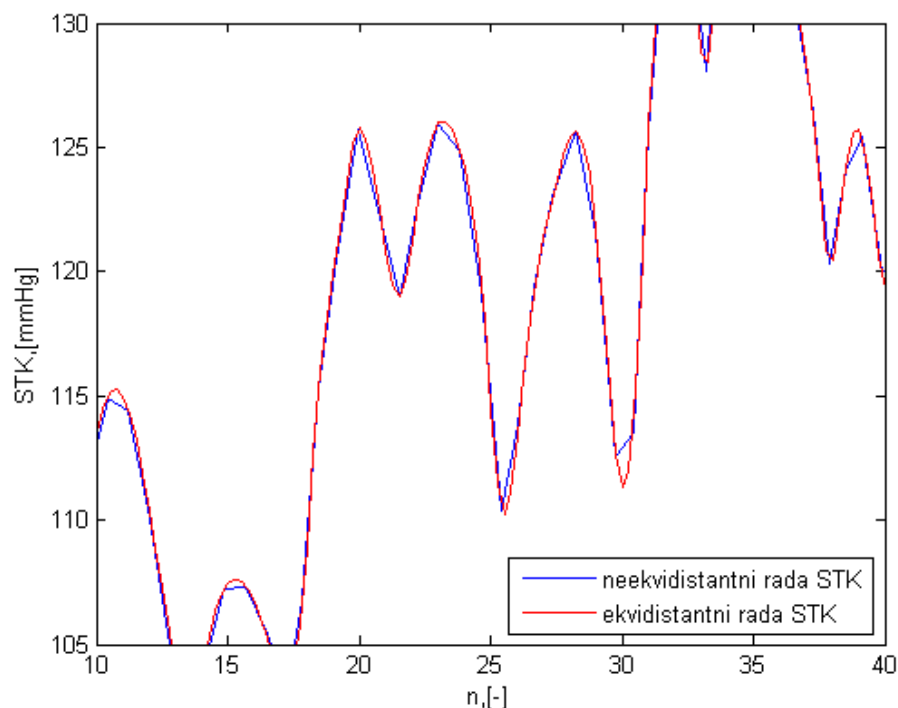
### 6.3.2 Předzpracování signálů STK a SI

Prvním krokem metody je předzpracování vstupních signálů STK a SI. Nutnost předzpracování signálů STK a SI je daná jejich nežádoucími vlastnostmi - neekvidistantností a nestacionaritou. Obě vyplývají z biologické podstaty signálů, kde doby trvání jednotlivých srdečních intervalů stejně jako okamžiky výskytu systolického krevního tlaku jsou do jisté míry nepředvídatelné a stochastické. Původně kontinuální záznamy se tak během měření nerovnoměrně diskretizují tep po tepu s vzorkovací frekvencí, která odpovídá průměrné hodnotě srdeční frekvence. Neekvidistantnost se v signálech projevuje nekonstantní časovou vzdáleností mezi jednotlivými vzorky signálů. Nestacionarita, která je daná časově se měnící hodnotou variability, se projevuje vznikem lineární trendové složky. Odstranění trendové složky je důležité z hlediska následujících kroků zpracování signálů ve frekvenční oblasti, protože postihuje zejména pásmo nízkých frekvencí, pro které je charakteristický výskyt baroreflexní aktivity. Nekvalitní filtrace trendové složky vede ke vzniku šumu a zkreslení výsledné hodnoty indexu BRS. Předzpracování, které je součástí navrženého programu, spočívá v odstranění nežádoucích vlastností pomocí převzorkování na vyšší vzorkovací frekvenci, interpolací polynomem určitého stupně a korekcí [23].

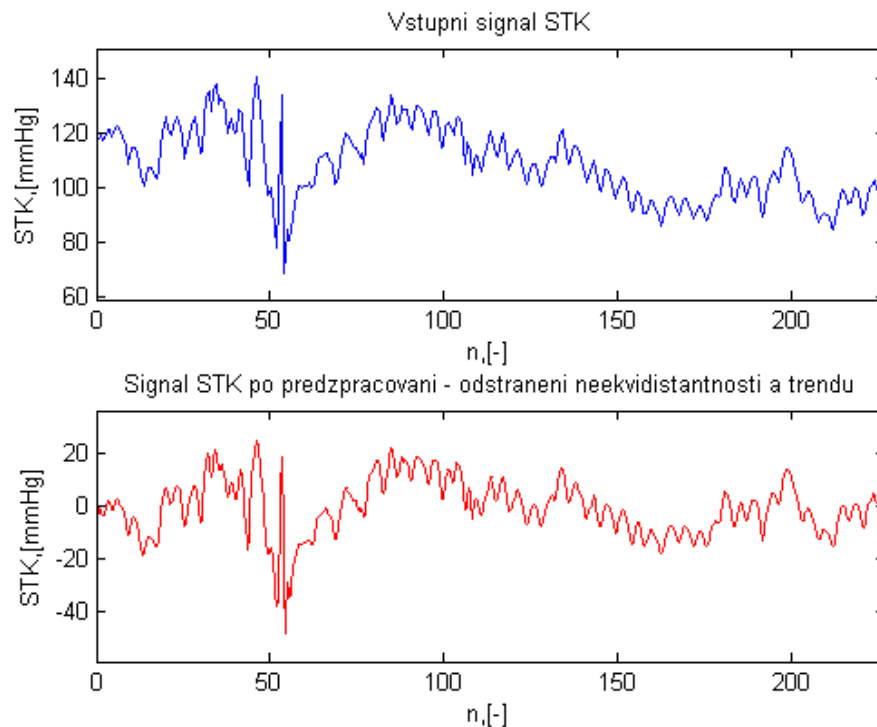
V prostředí MATLAB je předzpracování realizováno v rámci funkce *Metoda\_BA\_model.mat*. Na začátku se provádí převzorkování vstupních signálů STK a SI se vzorkovací periodou 0.25 s. Vzorkovací perioda je zvolená s ohledem na výsledný počet vzorků, který musí být několikanásobně vyšší. Dále se nadvzorkované signály STK a SI interpolují kubickým splínem pomocí funkce *interp1*. Na Obr. 6.7 je zobrazen příklad, znázorňující rozdíl mezi vstupní neekvidistantní časovou řadou STK (modrá

křivka) a výstupním ekvidistantním signálem STK (červená křivka) souboru dat *sekvence\_TlATK\_LUSIMUKKS.mat*, omezeného na 30 vzorků. Filtrace lineární trendové složky je realizovaná pomocí funkcí *detrend* s defaultním nastavením parametrů. Funkce *detrend* pracuje na principu nalezení střední hodnoty signálu metodou nejmenších čtverců a odečtení této hodnoty od každého vzorku vstupního signálu. Trendová složka taky může být odstraněná pomocí metody empirického rozkladu (EMD – Emperical mode decomposition), metody vlnkové transformace, metody předešlé hladkosti přiblížení (SPA – Smoothness prior approach) nebo pomocí filtrace Hammingovým oknem [18], [31], [54].

Příklad kompletního předzpracování signálu STK vstupního souboru dat *sekvence\_TlATK\_LUSIMUKKS.mat* je zobrazen na Obr. 6.8. Na Obr. 6.8 je vidět, že amplituda odfiltrované trendové složky variability uvedeného signálu STK se pohybuje kolem hodnoty 120 mmHg.



Obr. 6.7: Znázornění rozdílu mezi neekvidistantní a ekvidistantní časovou řadou STK souboru dat *sekvence\_TlATK\_LUSIMUKKS.mat*



Obr. 6.8: Předzpracování signálu STK souboru dat sekvence\_TlaTK\_LUSIMUKKS.mat

### 6.3.3 Predikce parametrů BA modelu

Po předzpracování vstupních signálů STK a SI druhým krokem metody je predikce parametrů bivariantního autoregresního modelu, která spočívá v odhadu řádu modelu  $p$  a výpočtu matice koeficientů  $A(z)$ . Teoretické řešerše, které slouží jako předpoklad pro praktický výpočet parametrů  $p$  a  $A(z)$  jsou představeny v kapitole 5.1.3. Stejně jako správná volba filtračních parametrů u sekvenční metody, definice korektních parametrů BA modelu zaručuje spolehlivost a kvalitu dosažených výsledků. V prostředí MATLAB predikce parametrů je realizovaná v rámci funkce *Metoda\_BA\_model.mat*.

Prvním predikovaným parametrem BA modelu je řád  $p$ , který určuje počet vzorků vstupních signálů, které se zúčastní analýzy. Například, jestli řád modelu  $p = 5$ , matice koeficientů  $A(z)$  bude vypočítaná pro polynomy 5-tého stupně, celkový počet koeficientů se přitom bude rovnat 6. Existuje několik různých metod odhadu řádu BA modelu. V praxi jsou nejpoužívanější metody, které jsou založené na výpočtu Akaikeho informačního kritéria (AIC), Bayesova informačního kritéria (BIC) a vzájemné validace (CV) [1], [5], [35]. Vzhledem k tomu, že metody BIC a CV jsou efektivnější při aplikaci na složitější modely s větším počtem vstupních parametrů, v praktické části diplomové práce k odhadu řádu modelu  $p$  je zvolená metoda výpočtu indexu AIC. AIC slouží jako měřítko kvality predikovaného modelu a popisuje míru flexibility jeho struktury. Principem výpočtu indexu AIC je testování BA modelu na rozmanitém souboru vstupních dat. Jako testovací soubor dat je použit vektor hodnot předpokládaného řádu modelu v rozmezí od 6 do 14. Během jedné interakce do modelu

vstupuje jedna hodnota předpokládaného řádu BA modelu a vypočítává se příslušný index AIC. Tímto způsobem pro N vstupních vzorků se vypočítává N různých hodnot AIC, které se dále vzájemně porovnávají. Podle Akaikeho informační teorie nejmenší hodnota indexu AIC odpovídá nejkvalitnějšímu a nejpřesnějšímu modelu. V případě volby malého souboru testovacích dat může být provedena jeho korekce nebo normalizace. Výpočet indexu AIC se provádí na základě následujícího vztahu [5]:

$$AIC = N \cdot \log \left( \det \left( \frac{1}{N} \cdot \sum_N \varepsilon(t, \theta_N) \cdot (\varepsilon(t, \theta_N))^T \right) \right) + 2 \cdot n_p \quad (37)$$

$$+ N \cdot (n_y \cdot (\log(2\pi) + 1)),$$

kde  $N$  je počet vzorků testovacího souboru dat,  $n_p$  je počet odhadovaných parametrů (v daném případě  $n_p = 1$ ),  $n_y$  je počet výstupních parametrů modelu (v daném případě  $n_y = 4$ ),  $\theta_N$  je množina predikovaných parametrů,  $\varepsilon(t, \theta_N)$  je chyba predikce.

Predikovaný řád modelu se vypočítává individuálně pro každý vstupní soubor dat. Pro ukázkový vstupní soubor dat *sekvence\_TlATK\_LUSIMUKKS.mat* optimální řád modelu dle výpočtu AIC je  $p = 10$ . Vliv zvoleného řádu modelu na výpočet koherentní funkce a indexu BRS je prozkoumán v následujících kapitolách diplomové práce.

Na základě predikovaného řádu modelu je vypočítána matice koeficientů  $A(z)$ . Obecně výpočet matice koeficientů lze provést několika různými způsoby - Burgovou metodou, metodou aplikace Yule-Walkerovy rovnice nebo metodou nejmenších čtverců. Metoda nejmenších čtverců je obecně považována za standardní. Během realizace praktické části byly vyzkoušeny dvě z uvedených metod výpočtu  $A(z)$ . Jako první byla realizována metoda nejmenších čtverců a jako druhá metoda aplikace Yule-Walkerovy rovnice pomocí funkcí *Odhad\_parametru.mat*. Její princip spočíval v nalezení matice vzájemné korelace dvou vstupních signálů  $R_{STK/SI}$  a následném výpočtu matice koeficientů na základě násobení matice vzájemné korelace s inverzní maticí vzájemné korelace se zpožděním 1 vzorku [5]:

$$A_{STK/SI}(z) = -(R_{STK/SI}(z^{-1}))^{-1} \cdot R_{STK/SI}(z), \quad (38)$$

kde  $A_{STK/SI}(z)$  je prvek matice koeficientů  $A(z)$ ,  $R_{STK/SI}(z)$  je matice vzájemné korelace signálů STK a SI,  $R_{STK/SI}(z^{-1})$  je matice vzájemné korelace signálů STK a SI vypočítaná se zpožděním 1 vzorku.

Rozdíl mezi výpočtem matice koeficientů metodou aplikace Yule-Walkerovy rovnice a metodou nejmenších čtverců pro vstupní soubor dat *sekvence\_TlATK\_LUSIMUKKS.mat* je představen v Tab. 6.5. S ohledem na to, že výsledky dosažené metodou nejmenších čtverců jsou považovány za standard, dá se říci,

že prvky  $A_{11}(z)$ ,  $A_{21}(z)$  a  $A_{22}(z)$  matice  $A(z)$  dle Yule-Walkerovy rovnice jsou vypočítané neúspěšně a nedají se považovat za spolehlivé. Velký rozdíl je nejspíše způsoben chybou ve výpočtu vzájemné korelace vstupních signálů pomocí funkci *xcorr*. Vzhledem k tomu, že vhodná modifikace výpočtu  $A(z)$  dle Yule-Walkerovy rovnice nebyla nalezená, tato metoda byla vyměněna za metodu nejmenších čtverců, která je realizována funkcí *arx* přímo v rámci programu *Metoda\_BA\_model.mat*.

Tab. 6.5: Predikce parametrů BA modelu vstupního souboru dat *sekvence\_TlTK\_LUSIMUKKS.mat* pomocí aplikace různých metod

Predikovaný parametr	Výpočet $A(z)$ pomocí aplikace Yule-Walkerovy rovnice	Výpočet $A(z)$ pomocí metody nejmenších čtverců
Řád modelu $p$	10	10
Prvky matice koeficientů $A(z)$		
$A_{11}(z) = A_{STK/STK}(z)$	{1,00 -0,95 0,01 -0,01 -0,01 -0,04 -0,01 -0,01 0,04 -0,01 -0,00}	{1,00 -3,42 5,27 -4,29 1,03 1,80 -2,55 1,62 -0,47 -0,06 0,07}
$A_{12}(z) = A_{SI/STK}(z)$	{0,00 -0,99 -0,01 -0,01 -0,01 0,00 -0,00 -0,00 -0,00 -0,00 -0,00}	{0,00 -0,01 0,02 -0,02 0,01 0,01 -0,02 0,02 -0,01 0,01 -0,01}
$A_{21}(z) = A_{STK/SI}(z)$	{0,00 -1,27 0,98 -0,07 -1,17 1,73 -0,33 -0,93 0,74 -0,52 -0,14}	{0,00 -1,32 3,04 -2,01 -2,91 7,90 -7,81 3,50 0,14 -0,87 0,32}
$A_{22}(z) = A_{SI/SI}(z)$	{1,00 -1,01 0,24 0,02 -0,19 -0,01 -0,16 0,02 0,16 -0,05 -0,01}	{1,00 -3,58 6,09 -6,35 4,18 -1,29 -0,68 1,35 -1,13 0,59 -0,16}

### 6.3.4 Aplikace Grangerových podmínek kauzality

Dalším krokem metody je aplikace Grangerové kauzality, která v prostředí MATLAB je realizována v rámci funkce *Metoda\_BA\_model.mat*. Grangerova kauzalita uvádí, že mezi vstupními signály STK a SI existuje obousměrný zpětnovazební vztah a umožňuje zároveň vyhodnocovat nejen sílu působení vazeb z jednoho signálu do druhého, ale i její směr. Detekce vazby pouze v určitém směru je důležitá z hlediska možností zkoumání každé větve baroreflexní aktivity zvlášť, co přináší velkou výhodu oproti ostatním metodám, detekce BRS umožňuje výpočet.

Aplikace Grangerovy kauzality na BA model, predikovaný v předchozím kroku metody, spočívá v otevření BA modelu vynulování příslušných prvků matice koeficientů  $A(z)$ . Z hlediska měření srdeční větve baroreflexu je třeba zachovat vazbu ve směru z STK do SI a současně omezit vliv mechanického přenosu informace z SI do STK vynulováním prvku  $A_{12}(z)$  matice  $A(z)$ . V případě měření cévní větve baroreflexu je třeba provést opačný postup a vynulovat prvek  $A_{21}(z)$  matice  $A(z)$ , tím zachováv přenos informace ve směru z SI do STK. Například při aplikaci Grangerových podmínek kauzality na BA model vstupního souboru dat *sekvence\_TlTK\_LUSIMUKKS.mat*, původní matice koeficientů z Tab. 6.5 má tvar:



$$\begin{aligned}
A(z) &= \begin{pmatrix} A_{11}(z) & A_{12}(z) \\ A_{21}(z) & A_{22}(z) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} A_{STK/STK}(z) & A_{SI/STK}(z) \\ A_{STK/SI}(z) & A_{SI/SI}(z) \end{pmatrix} & (39) \\
&= \begin{pmatrix} A_{STK/STK}(z) & 0 \\ A_{STK/SI}(z) & A_{SI/SI}(z) \end{pmatrix} \\
&= \begin{pmatrix} \{1,00 - 3,42 \ 5,27 \dots 0,07\} & \{0 \ 0 \ 0 \dots 0\} \\ \{0,00 - 1,32 \ 3,04 \dots 0,32\} & \{1,00 - 3,58 \ 6,09 \dots - 0,16\} \end{pmatrix},
\end{aligned}$$

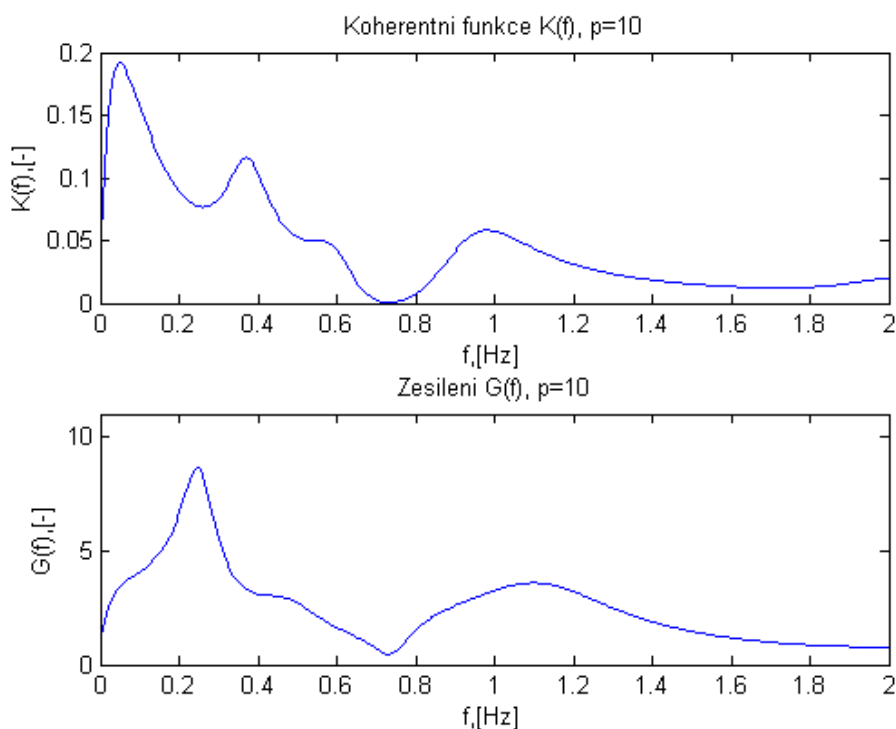
kde prvek  $A_{STK/STK}(z)$  odpovídá kauzalitě ve směru z STK do STK (se zpožděním 1 vzorku), prvek  $A_{SI/STK}(z)$  odpovídá kauzalitě ve směru z SI do STK, prvek  $A_{STK/SI}(z)$  odpovídá kauzalitě ve směru STK do SI, prvek  $A_{SI/SI}(z)$  odpovídá kauzalitě ve směru z SI do SI (se zpožděním 1 vzorku).

### 6.3.5 Výpočet koherentní funkce a zesílení

Po predikci parametrů BA modelu a aplikací Grangerových podmínek kauzality se provádí spektrální analýza. Převod vstupních signálů z obrazové oblasti do frekvenční je zprostředkován funkcí *Prevod\_frekvencni\_oblast.mat*. Vstupními parametry dané funkce *Prevod\_frekvencni\_oblast.mat* jsou matice koeficientů  $A(z)$ , predikovaný řád BA modelu, vzorkovací frekvence a frekvenční rozsah. Výstupní proměnnou je matice koeficientů  $A(f)$ . Na základě prvků matice  $A(f)$ , kterou se vypočítávají dílčí výkonná spektra a vzájemné spektrum signálů STK a SI.

Dále metoda pokračuje výpočtem kvadratické koherentní funkce  $K_{STK,SI}^2(f)$ . Protože kvadratická funkce neobsahuje žádné informace o směru přenosu informace, je vhodnější použít zesílení  $G_{STK,SI}(f)$ . Zesílení  $G_{STK \rightarrow SI}(f)$  ve směru z STK do SI odpovídá srdeční větvi baroreflexu. Zesílení popisuje, kolikrát se znásobí amplituda určité frekvenční složky obsazené v signálu STK při přenosu do oscilací SI na stejné frekvenci. Znamená to, že zesílení  $G_{STK \rightarrow SI}(f)$  je prakticky odhadem baroreflexní aktivity zvláště pro každou frekvenci přítomnou v signálu [51].

Na Obr. 6.9 je znázorněn příklad výpočtu koherentní funkce a zesílení vstupního souboru *dat\_sekvence\_TlaTK\_LUSIMUKKS.mat*. Pro daný soubor dat platí, že predikovaný řád modelu dle kritéria AIC  $p = 10$ , frekvenční rozsah koherence leží v rozmezí 0 až 2 Hz, průběh koherence má oscilující charakter s 3 výraznými vrcholy, maximální hodnota koherence 0.19 leží v pásmu velmi nízkých frekvencí na frekvenci 0.08 Hz a celkový rozsah hodnoty koherence se pohybuje v rozmezí 0-0.2. Dosažené hodnoty zesílení leží v rozmezí 0-8 ve stejném frekvenčním pásmu 0-2 Hz, maximální hodnota zesílení 8.3 leží na frekvenci 0.3 Hz. Průběh zesílení na rozdíl od průběhu koherence má méně oscilující charakter. Důvodem je to, že zesílení obsahuje pouze určitý směr přenosu informace z STK do SI  $G_{STK \rightarrow SI}(f)$  bez nežádoucích harmonických složek, které odpovídají přenosu informace z SI do STK.

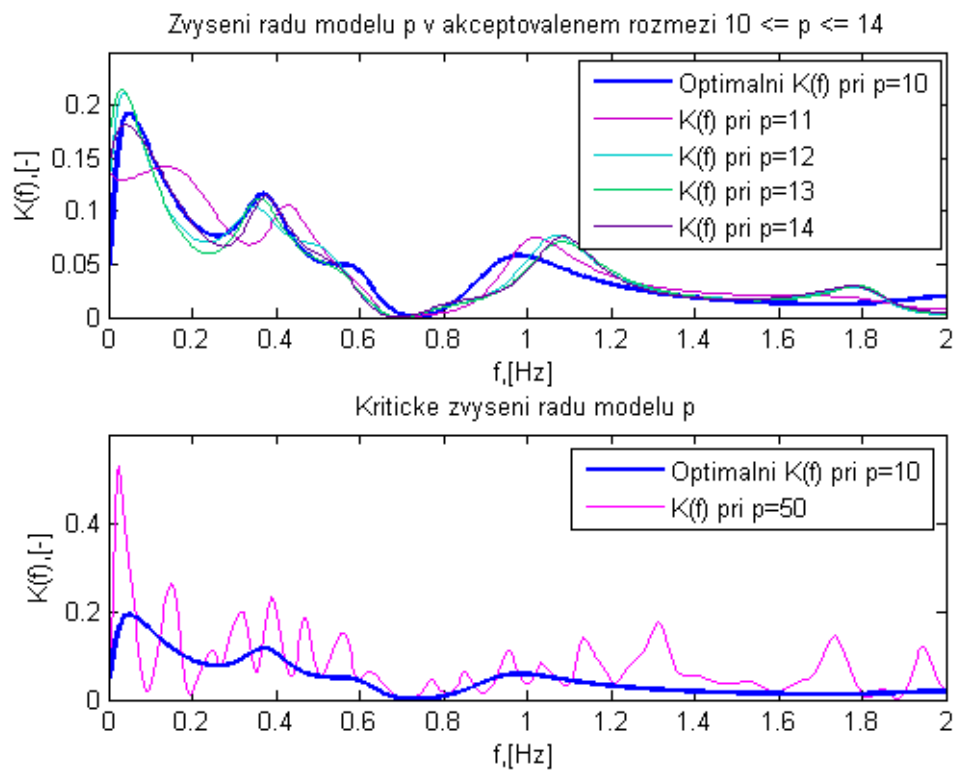


Obr. 6.9: Koherentní funkce a zesílení vstupního souboru dat sekvence\_TIaTK\_LUSIMUKKS.mat,  $p=10$

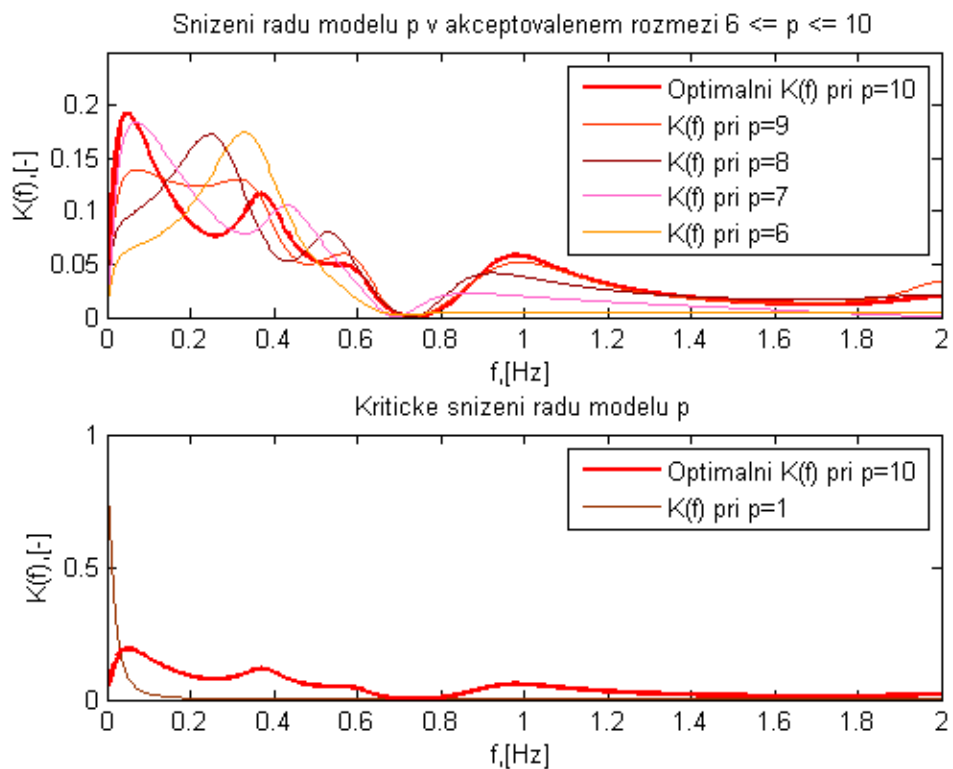
Průběh koherentní funkce je do jisté míry ovlivněn volbou řádu BA modelu. Na Obr. 6.10 je představená změna koherentní funkce v případě zvýšení hodnoty řádu BA modelu. Dle Obr. 6.10 lze stanovit, že při zvýšení parametru  $p$  v rámci akceptovaného rozmezí 10-14 nedochází k výrazné změně průběhu koherentní funkce, ale při výrazném navýšení řádu modelu  $p$  na hodnotu 50 amplituda koherentní funkce v pásmu velmi nízkých frekvencí výrazně narůstá a funkce více kolísá.

Na Obr. 6.11 je znázorněná opačná situace, kde dochází ke snížení řádu BA modelu. Snížení řádu modelu ve větší míře ovlivňuje průběh koherentní funkce, ačkoliv amplituda  $K_{STK,SI}^2(f)$  se výrazně nemění, klesá především počet oscilací koherentní funkce. Při výrazném poklesu hodnoty  $p$  z 10 na 1, koherentní funkce mění svůj tvar a místo kolísající se křivky vzniká jednotkový impuls, který na frekvenci 0 Hz má nekonečnou amplitudu a na zbývajících frekvencích je téměř nulový.

Na základě Obr. 6.10 a Obr. 6.11 lze určit, že snížení řádu modelu má větší vliv na průběh koherentní funkce, než zvýšení řádu modelu. Jinými slovy navýšení řádu modelu není tak kritické, jako snížení řádu modelu. Přesný odhad hodnoty řádu modelu hraje důležitou roli ve výsledném výpočtu indexu BRS a musí být optimální.



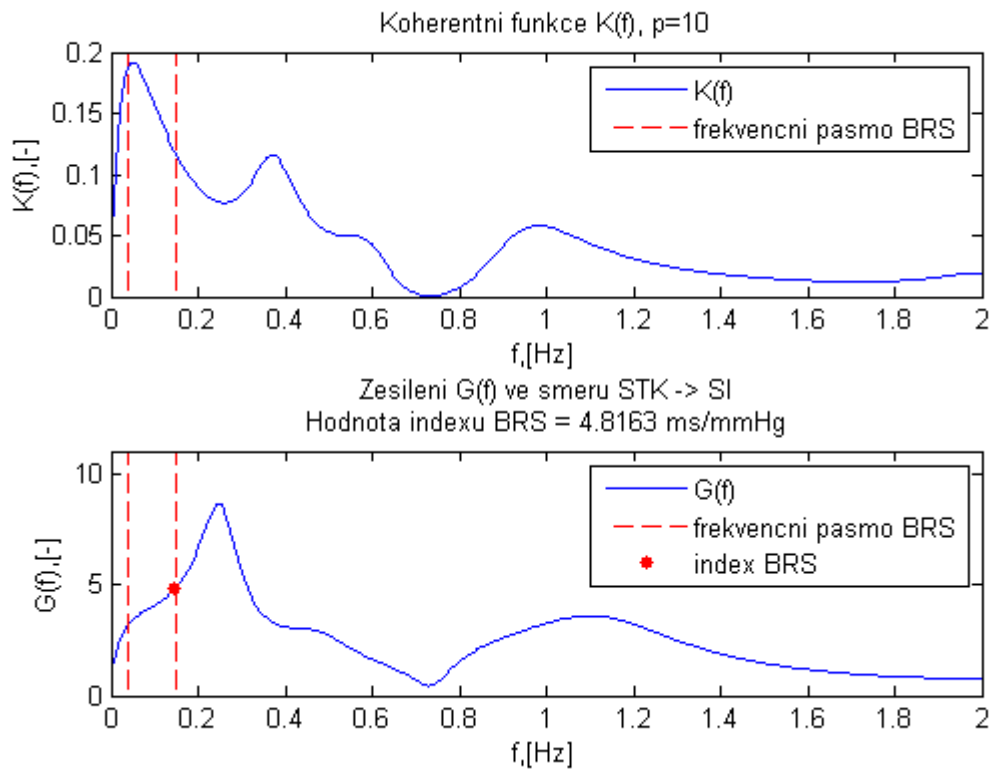
Obr. 6.10: Změna koherentní funkce vstupního souboru dat sekvence\_TlATK\_LUSIMUKKS.mat při zvýšení řádu modelu



Obr. 6.11: Změna koherentní funkce vstupního souboru dat sekvence\_TlATK\_LUSIMUKKS.mat při snížení řádu modelu

### 6.3.6 Výpočet indexu BRS

Posledním krokem metody je samostatný výpočet indexu BRS. Hodnota indexu BRS odpovídá maximální hodnotě zesílení  $G_{STK \rightarrow SI}(f)$  v pásmu velmi nízkých frekvencí 0.04-0.15 Hz [37], [51], [58]. Frekvenční pásmo je zvoleno s ohledem na spektrální vlastnosti vstupních signálů (viz. kapitola 3.2). Na Obr. 6.12 je zobrazen příklad výpočtu indexu BRS vstupního souboru dat *sekvence\_TIaTK\_LUSIMUKKS.mat*. Finální hodnota indexu BRS pro daný datový soubor je 4.8 ms/mmHg.



Obr. 6.12: Nalezení indexu BRS vstupního souboru dat *sekvence\_TIaTK\_LUSIMUKKS.mat*

### 6.3.7 Testování metody na souboru reálných dat

Funkčnost metody aplikace BA modelu, realizované v rámci praktické části diplomové práce je ověřena na reálných datových souborech. Reálné datové soubory jsou stejné jako v případě sekvenční metody – děti ve věku 12-14 let a dospělí v průměrném věku 63 let s diabetem melitusem II. typu (podrobný popis analyzovaných dat je obsazen v kapitole 6.1). Daná kapitola diplomové práce obsahuje pouze souhrn dosažených výsledků aplikace metody na reálná data. Diskuzi je věnována samostatná kapitola.

Vzhledem k tomu, že v kapitole 6.3.5 je prokázáno, že hodnota indexu BRS závisí na volbě řádu  $p$  BA modelu, testování je provedeno pro různá nastavení parametru  $p$  v rozmezí 6 až 14. V Tab. 6.6 je představen souhrn statistických údajů, na základě kterých jsou dosažené výsledky kvantitativně a kvalitativně porovnané mezi sebou. Tab.

6.7 a Tab. 6.8 obsahují dosažené hodnoty indexů BRS při aplikaci metody na reálný soubor dat s volbou řádu modelu dle kritéria AIC. Výsledky v Tab. 6.7 a Tab. 6.8 jsou považované za optimální.

Tab. 6.6: Souhrn statistických parametrů aplikace BA modelu na reálná data

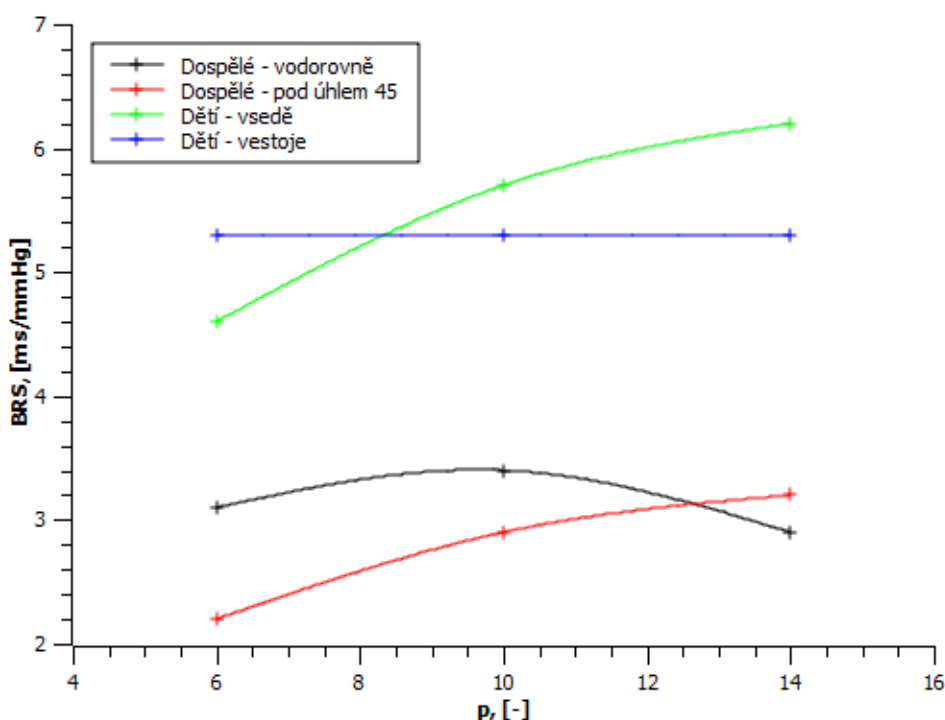
Skupina pacientů	Typ zátěže	Minimální hodnota BRS, [ms/mmHg]	Maximální hodnota BRS, [ms/mmHg]	Průměrná hodnota BRS, [ms/mmHg]	Mediánová hodnota BRS, [ms/mmHg]
Řad modelu stanovený dle kritéria AIC					
Dospělé	Vodorovně	0,5	7,6	2,6	1,9
	Průměrná hodnota $p = 9$				
	Pod úhlem 45°	0,2	7,7	2,7	1,9
	Průměrná hodnota $p = 10$				
Děti	Vsedě	1,5	12,9	6,4	6,4
	Průměrná hodnota $p = 12$				
	Vestoje	2,3	9,2	5,6	5,8
	Průměrná hodnota $p = 11$				
Pevně stanovený řád modelu $p = 6$					
Dospělé	Vodorovně	0,7	13,1	3,1	2,2
	Pod úhlem 45°	0,4	6,1	2,2	1,9
Děti	Vsedě	1,6	9,7	4,6	4,0
	Vestoje	2,1	7,6	5,3	5,6
Pevně stanovený řád modelu $p = 10$					
Dospělé	Vodorovně	1,1	11,7	3,4	2,3
	Pod úhlem 45°	0,3	10,3	2,9	2,1
Děti	Vsedě	1,5	12,3	5,7	5,7
	Vestoje	2,3	9,2	5,3	5,2
Pevně stanovený řád modelu $p = 14$					
Dospělé	Vodorovně	1,3	8,2	2,9	2,4
	Pod úhlem 45°	0,2	9,8	3,2	2,3
Děti	Vsedě	2,1	12,9	6,2	5,9
	Vestoje	2,5	8,2	5,3	5,7

První analyzovanou skupinou byli dospělí s diadetem mellitusem II. typu. Při pevném nastavení řádu modelu na hodnotu  $p = 6$  průměrná hodnota indexu BRS ve vodorovné poloze byla 3.1 ms/mmHg. Při naklopení patientského lůžka na 45° hodnota indexu BRS se změnila na 2.2 ms/mmHg. Aplikace ortostatické zátěže vyvolala snížení indexu BRS o 29.0%. Při navýšení hodnoty řádu modelu na  $p = 10$  index BRS

nepatrně stoupl na hodnotu 3.4 ms/mmHg pro vodorovnou polohu snímání a na hodnotu 2.9 ms/mmHg pro naklopení lůžka na 45°. Hodnota BRS během aplikace zátěže byla nižší, než ve vodorovné poloze, tentokrát o 14.7%. Při opětovném navýšení hodnoty řádu modelu na  $p = 14$  index BRS klesl na hodnotu 2.9 ms/mmHg, pro vodorovnou polohu snímání a stoupl na hodnotu 3.2 ms/mmHg pro naklopení lůžka na 45°. Rozdíl v hodnotách indexů BRS mezi klidovou polohou a zátěží byl 10.3%. Celkově změna parametru  $p$  z 6 na 10 způsobila nárůst hodnoty BRS o 9.6% pro vodorovnou polohu a nárůst hodnoty BRS o 31.8% pro ortostatickou zátěž, změna  $p$  z 10 na 14 způsobila pokles hodnoty BRS o 14.7% pro vodorovnou polohu a nárůst hodnoty BRS o 10.3% pro aplikaci zátěže.

Druhou analyzovanou skupinou byli dospělí pacienti s diabetem mellitusem II. typu. Při volbě parametru  $p = 6$  průměrná hodnota indexu BRS vsedě byla 4.6 ms/mmHg, vestoje 5.3 ms/mmHg. Aplikace ortostatické zátěže vyvolala zvýšení indexu BRS o 15.2%. Při změně hodnoty  $p = 10$  index BRS stoupl na hodnotu 5.7 ms/mmHg pro polohu vsedě. Hodnota vsedě byla o 7.5% vyšší, než vestoje. Při navýšení řádu modelu na  $p = 14$  index BRS stoupl na hodnotu 6.2 ms/mmHg a rozdíl indexu BRS v sedě a vestoje se změnil o 14.5%. Hodnota indexu BRS vestoje při změně řádu modelu (6, 10 a 14) se nezměnila.

Na Obr. 6.13 je představená grafická reprezentace vlivu změny řádu BA modelu na finální hodnotu indexu BRS pro obě skupiny analyzovaných pacientů. Dle Obr. 6.13 je taky zřejmé, že hodnoty indexu BRS u skupiny dětí jsou výrazně vyšší, než u skupiny dospělých osob s diabetem mellitusem II. typu.



Obr. 6.13: Vliv změny řádu BA modelu na finální hodnotu indexu BRS

Dle Tab. 6.6 lze taky stanovit, že průměrná hodnota řádu modelu vypočítaná dle kritéria AIC byla cca o 1 řád vyšší u skupiny dětí (9-10) v porovnání se skupinou dospělých (11-12). Pro skupinu dospělých také platí, že byl zvolen vyšší řád modelu dle AIC při ortostatické zátěži, než ve vodorovné poloze. U dětí na rozdíl od dospělých během ortostatické zátěže byl zvolen nižší řád modelu dle kritéria AIC v porovnání s klidnou polohou.

Tab. 6.7: Analýza skupiny dospělých jedinců s diabetem mellitusem II. typu pomocí metody aplikace BA modelu

N	Název vstupního souboru dat	Řád modelu dle AIC,[-]	Index BRS, [ms/mmHg]
KL – záznamy, pořízené ve vodorovné poloze			
1	sekvence_TIaTK_dmH0401kl.mat	7,0	1,9
2	sekvence_TIaTK_dmH0902kl.mat	6,0	2,2
3	sekvence_TIaTK_dmH1001kl.mat	12,0	0,5
4	sekvence_TIaTK_dmH1201kl.mat	11,0	1,2
5	sekvence_TIaTK_dmH1901kl.mat	8,0	2,7
6	sekvence_TIaTK_dmH2001kl.mat	11,0	7,6
7	sekvence_TIaTK_dmH2301kl.mat	9,0	1,7
8	sekvence_TIaTK_dmH3301kl.mat	10,0	6,3
9	sekvence_TIaTK_dmH3401kl.mat	6,0	2,9
10	sekvence_TIaTK_dmH3901kl.mat	7,0	1,7
11	sekvence_TIaTK_dmH4101kl.mat	14,0	2,8
12	sekvence_TIaTK_dmH4401kl.mat	13,0	1,1
13	sekvence_TIaTK_dmH4701kl.mat	13,0	1,1
KV – záznamy, pořízené při naklopení patientského lůžka pod úhlem 45°			
1	sekvence_TIaTK_dmH0401kv.mat	14,0	0,2
2	sekvence_TIaTK_dmH0901kv.mat	10,0	1,6
3	sekvence_TIaTK_dmH1001kv.mat	6,0	1,9
4	sekvence_TIaTK_dmH1201kv.mat	8,0	0,5
5	sekvence_TIaTK_dmH1901kv.mat	14,0	1,6
6	sekvence_TIaTK_dmH2001kv.mat	8,0	2,4
7	sekvence_TIaTK_dmH2301kv.mat	9,0	2,0
8	sekvence_TIaTK_dmH3301kv.mat	8,0	5,6
9	sekvence_TIaTK_dmH3401kv.mat	8,0	0,6
10	sekvence_TIaTK_dmH3901kv.mat	14,0	4,6
11	sekvence_TIaTK_dmH4101kv.mat	9,0	7,7
12	sekvence_TIaTK_dmH4401kv.mat	13,0	1,1
13	sekvence_TIaTK_dmH4701kv.mat	12,0	5,5

Tab. 6.8: Analýza skupiny dětí pomocí metody aplikace BA modelu

N	Název vstupního souboru dat	Řád modelu dle AIC,[-]	Index BRS, [ms/mmHg]
KS – záznamy, pořizené vsedě			
1	sekvence_TlaTK_lubart2ks.mat	12,0	3,9
2	sekvence_TlaTK_LUCHOU1KS.mat	9,0	5,1
3	sekvence_TlaTK_ludrze2ks.mat	13,0	7,4
4	sekvence_TlaTK_LUDULI1KS.mat	14,0	5,7
5	sekvence_TlaTK_LUFILI1KS.mat	11,0	4,3
6	sekvence_TlaTK_luheyd1ks.mat	14,0	4,2
7	sekvence_TlaTK_LUKANY1KS.mat	14,0	12,9
8	sekvence_TlaTK_LUKOUM1KS.mat	14,0	7,6
9	sekvence_TlaTK_LULICK1KS.mat	10,0	1,5
10	sekvence_TlaTK_LUMUCI1KS.mat	14,0	7,6
11	sekvence_TlaTK_LUNEME1KS.mat	10,0	7,8
12	sekvence_TlaTK_lunova1ks.mat	13,0	2,5
13	sekvence_TlaTK_LUPELI2KS.mat	9,0	7,0
14	sekvence_TlaTK_LUPRCH1KS.mat	12,0	6,5
15	sekvence_TlaTK_LUSTAV1KS.mat	10,0	12,3
16	sekvence_TlaTK_lustri1ks.mat	13,0	6,3
KV – záznamy, pořizené ve stoje			
1	sekvence_TlaTK_lubart2kv.mat	13,0	3,9
2	sekvence_TlaTK_LUCHOU1KV.mat	9,0	7,9
3	sekvence_TlaTK_ludrze2kv.mat	9,0	5,0
4	sekvence_TlaTK_LUDULI1KV.mat	13,0	2,8
5	sekvence_TlaTK_LUFILI1KV.mat	14,0	6,6
6	sekvence_TlaTK_luheyd1kv.mat	10,0	2,9
7	sekvence_TlaTK_LUKANY1KV.mat	14,0	6,5
8	sekvence_TlaTK_LUKOUM1KV.mat	12,0	6,1
9	sekvence_TlaTK_LULICK1KV.mat	10,0	2,3
10	sekvence_TlaTK_LUMUCI1KV.mat	12,0	4,6
11	sekvence_TlaTK_LUNEME1KV.mat	11,0	8,0
12	sekvence_TlaTK_lunova2kv.mat	6,0	4,2
13	sekvence_TlaTK_LUPELI2KV.mat	14,0	6,2
14	sekvence_TlaTK_LUPRCH1KV.mat	10,0	9,2
15	sekvence_TlaTK_LUSTAV1KV.mat	11,0	5,6
16	sekvence_TlaTK_lustri1kv.mat	14,0	7,2



## 7 DISKUZE

V rámci praktické části diplomové práce jsou představeny dvě metody detekce baroreflexní aktivity – sekvenční metoda a metoda aplikace BA modelu. Z výsledků testování na reálných datech vyplývá, že obě metody jsou plně funkční a mohou najít praktické využití. Výpočet statistických parametrů, pomocí kterých jsou dosažené výsledky vyhodnocené, je představen v Tab. 6.2 a Tab. 6.6 předchozích kapitol. Na základě analýzy dosažených výsledků napříč jednotlivými testovacími skupinami lze dospět k několika důležitým závěrům, které jsou podrobně popsány v následujícím textu. Je nutno podotknout, že přímé porovnání testovacích skupin není zcela korektní, protože záznamy skupiny dospělých osob nelze považovat za referenční v důsledku velkého věkového rozdílu a přítomnosti diabetu melita II. typu, který negativním způsobem ovlivňuje kardiovaskulární systém.

Prvním prokázaným faktem je to, že děti mají obecně vyšší hodnotu BRS na rozdíl od dospělých. Jinými slovy hodnota BRS se zvyšujícím se věkem klesá. Například při aplikaci sekvenční metody na klidové záznamy pacientů bylo dosaženo průměrné hodnoty BRS 9.4 ms/mmHg u dospělých a 12.5 ms/mmHg u dětí. Při analýze stejných záznamů metodou aplikace BA modelu bylo dosaženo průměrné hodnoty BRS 2.6 ms/mmHg u dospělých a 6.4 ms/mmHg u dětí. V případě druhé metody jsou hodnoty indexu BRS 2.5 krát násobně vyšší. Všechny uvedené hodnoty spadají do fyziologického rozmezí 6-20 ms/mmHg, uvedeného v literárních zdrojích [58], [59]. Dle těchto literárních zdrojů [58], [59] průměrná hodnota BRS pro děti je 10 ms/mmHg. Vyšší hodnota indexu BRS u dětí je daná rychlejší reakcí kardiovaskulárního systému na změnu krevního tlaku. Navzdory tomu u některých dětí byla naměřena příliš malá hodnota indexu BRS, která nespádala do fyziologického rozmezí, např. u pacientů č.6 a č.9 dle Tab. 6.4 nebo pacientů č.1, č.9 a č.12 dle Tab. 6.8. V daném případě nižší hodnoty byly nejpravděpodobněji způsobené velkou citlivostí dětí na průběh měření, které je hodně stresovalo a znervózňovalo. Obecně nižší hodnoty mohou být způsobené poruchou vývoje reflexního autonomního řízení srdeční frekvence, přítomnosti počáteční fáze vyvíjejícího se kardiovaskulárního onemocnění nebo hypertenzi. Hypertenze u dětí nebývá častá, ovšem v poslední době se vyskytuje častěji kvůli zhoršujícím se podmínkám okolního prostředí a životosprávy, proto jí nelze opomíjet [58]. V daném případě pokles hodnoty BRS u dospělých osob je především způsoben přítomností diabetu mellitusa II. typu. Obecně pokles hodnoty BRS u dospělých může být vysvětlen změnami vlastností cévní stěny zejména zvyšování její tuhosti v místě uložení baroreceptorů nebo změnami v regulaci nervového systému [58]. Hodnota indexu BRS nižší, než 5 ms/mmHg odpovídá prodloužení doby potřebné pro návrat krevního tlaku do fyziologického rozmezí. Při nízkých hodnotách BRS krevní tlak delší dobu působí na lidský organismus a provokuje vznik negativních vedlejších účinků. Hodnota indexu BRS pod 5 ms/mmHg může být spojena s častými stresovými stavy

pacientů, srdeční tachykardii, hypertenzi, diabetem mellitusem atd (viz. kapitola 3.3) [3], [58]. Kritické snížení hodnoty BRS pod 3 ms/mmHg odpovídá vysokému riziku srdeční smrti nebo infarktu myokardu [24], [32].

Druhou ověřenou skutečností je, že působení ortostatické zátěže vede ke změně baroreflexní aktivity. Dle výsledků testování Tab. 6.2 vyplývá, že u sekvenční metody aplikace ortostatické zátěže způsobuje snížení indexu BRS, přitom pokles je výraznější u skupiny dospělých osob v porovnání se skupinou dětí. Dle Tab. 6.6, která obsahuje výsledky aplikace BA modelu, naopak, ortostatická zátěž vede ke zvětšení indexu BRS nebo jeho ustálení. U sekvenční metody během aplikace zátěže došlo ke snížení indexu BRS u dospělých o 35.4% a u dětí o 28.1%. U metody aplikace BA modelu nebyl prokázán velký rozdíl v hodnotách BRS před zátěží a po ní – změnou polohy u dospělých index BRS se nepatrně zvýšil o 3.8% a u dětí klesl o 12.5%. V případě aplikace sekvenční metody je změna indexu BRS zřetelnější. Změna těchto hodnot je daná fyziologickou podstatou funkčnosti kardiovaskulárního a nervového systému. Totiž při změně polohy těla z horizontální roviny do vertikální dochází k rychlému přenosu velkého množství krve do dolní poloviny těla, což vyvolává pokles tlaku v horní polovině těla a aktivuje funkci baroreceptorů. Čím je poloha strmější a doba působení ortostatické zátěže delší, dochází k efektivnějšímu baroreflexnímu řízení a zvýšení hodnoty BRS [51]. Výsledky dosažené autory různých metod nejsou jednoznačné – některé prokazují zvýšení indexu BRS při ortostatické zátěži, některé naopak jeho snížení. Proto je třeba vzít v úvahu, že dosažené hodnoty mohou být do jisté míry ovlivněny volbou metody detekce BRS. Obecně se dá říct, že u metod využívajících spektrální oblast zpracování signálů, kde lze definovat kauzální vztah STK a SI pouze v jednom baroreflexním směru, bývá detekován nárůst hodnoty indexu BRS při aplikaci zátěže. Důvodem nárůstu je současné zvětšení variability signálů SI a STK v pásmu nízkých frekvencí, pro které je charakteristická baroreflexní aktivita. U ostatních metod, které pracují v časové nebo informační oblasti a kde nelze úplně oddělit baroreflexní přenos informace z STK do SI od mechanického přenosu informace ve směru z SI do STK, bývá zaznamenán pokles indexu BRS během zátěže. Příkladem mohou sloužit výsledky, dosažené autory metod [11], [38], [50], kteří použili jiné než spektrální metody a během ortostatické zátěže detekovali pokles hodnoty BRS. Důvodem snížení hodnoty u těchto metod je nepřesná interpretace indexu BRS, kde snížení síly vazby mezi STK a SI kvůli snížení mechanické větve přenosu informace je chybně považováno za snížení celé hodnoty BRS. Oba uvedené předpoklady jsou prokázány i v rámci dané diplomové práce. U sekvenční metody, která patří do časové oblasti zpracování, je detekován pokles hodnot BRS a u spektrální metody aplikace BA modelu, kde jednosměrná kauzalita je zajištěna definicí Grangerových podmínek, je prokázán nárůst hodnot BRS nebo pouze nepatrné snížení. Vzhledem k výše uvedeným informacím lze stanovit, že pro přesnější odhad indexu BRS během ortostatické zátěže je vhodnější použít metodu aplikace BA modelu, než sekvenční metodu.

Třetí prokázaný fakt vychází z podstaty sekvenční metody a spočívá v tom, že index BRS má vyšší hodnotu u stoupajících sekvencí, než u klesajících. Je třeba připomenout, že stoupající baroreflexní sekvence vznikají při nárůstu STK a pro ně je charakteristické prodloužení doby trvání srdečních intervalů. Klesající sekvence naopak vznikají při poklesu STK a způsobují zkrácení srdečních intervalů. V rámci skupiny dospělých osob při aplikaci sekvenční metody byla naměřená průměrná hodnota indexu BRS ve vodorovné poloze pro stoupající sekvence 9.6 ms/mmHg a pro klesající 9.2 ms/mmHg. Pro skupinu dětí vestoje byla naměřená průměrná hodnota indexu BRS 8.7 ms/mmHg pro stoupající sekvence a pro klesající sekvence 8.0 ms/mmHg (viz. Tab. 6.2). Průměrný pokles hodnoty indexu BRS klesajících sekvencí oproti stoupajícím pro klidnou polohu u dospělých je 4.1%, u dětí je 1.1%, při aplikaci ortostatické zátěže u dospělých je 1.6%, u dětí je 8.0%. Ortostatická zátěž měla větší vliv na klesající sekvence u dětí a na stoupající sekvence u dospělých. Odlišné hodnoty indexu BRS stoupajících a klesajících sekvencí jsou dané přirozenou asymetrií v baroreflexní odezvě na vzestup a pokles krevního tlaku [51]. Vyšší hodnota indexu BRS stoupajících sekvencí vypočítaná dle sekvenční metody byla taky prokázána autory [33], [38] a [41]. Porovnání výsledků dosažených autory definovaných metod s výsledky dosaženými v rámci diplomové práce je reprezentováno v Tab. 7.1. Dle Tab. 7.1 lze stanovit, že trend zvětšení hodnoty indexu BRS u stoupajících sekvencí se projevuje hlavně u dospělých osob a osob s kardiovaskulárním onemocněním. Autoři publikace [28] prokázali, že u dětí a zdravých jedinců nezávisle na věku hodnota indexu stoupajících sekvencí bývá naopak menší. Dle Tab. 7.1 lze také stanovit, že se zvětšujícím se věkem stoupá hodnota difference mezi indexem BRS stoupajícím s klesající sekvencí. Na základě daných zjištění lze říct, že hodnota difference BRS a její směr mohou sloužit jako měřítko pro odhalení kardiovaskulárních nemocí v medicínské praxi.

Posledním odhaleným faktem je to, že děti mají vyšší efektivitu BRS na rozdíl od dospělých. Dle výsledků testování Tab. 6.3 a Tab. 6.4 průměrný index efektivit BRS u dětí je 67.1% vsedě a 56.8% vestoje, u dospělých pouze 38.4% ve vodorovné poloze a 26.0% při naklopení patientského lůžka. Vyšší hodnota efektivit BRS u dětí je daná větším počtem stoupajících baroreflexních sekvencí, které se podílí na prodloužení srdečních intervalů. Znamená to, že u mladších jedinců je výraznější baroreflexní směr přenosu kauzality z STK do SI, než u dospělých, u kterých převládá opačný mechanický směr přenosu kauzality z SI do STK.

Obě metody realizované v praktické části diplomové práce prokazují vysokou úspěšnost detekce indexu BRS. Ovšem různé způsoby a principy zpracování vstupních signálů jednotlivých metod nedovolují jejich přímé porovnání mezi sebou. Každá metoda je nejefektivnější pro konkrétní skupinu pacientů a může být použita za jiných podmínek. Kromě volby vhodné metody důležitým faktorem je také optimální nastavení její vnitřních parametrů. V rámci testování metod (kapitoly 6.2.5 a 6.3.7) bylo prokázáno, že existují statistické významné parametry, které zásadním způsobem

ovlivňují spolehlivost dosažených výsledků. U sekvenční metody takovým parametrem je volba minimální délky sekvence (a taky nastavení prahu pro STK, prahu pro SI a maximálního zpoždění SI oproti STK). U metody aplikace BA modelu statisticky nejvýznamnějším parametrem je volba řádu modelu, který může být stanoven buď pevně v rozmezí 6-14 nebo proměnlivě dle výpočtu kritéria AIC. Optimální nastavení statisticky významných parametrů, které se přesvědčilo v rámci testování metod je představeno v Tab. 6.2 a Tab. 6.6. Pro účely detekce změny indexu BRS během ortostatické zátěže je vhodnější metoda aplikace BA modelu. Použití sekvenční metody je zase výhodnější pro pozorování asymetrii baroreflexní regulace (schopnost odlišit stoupající úseky BRS od klesajících). Velkou nevýhodou sekvenční metody oproti metody aplikace BA modelu je dostatečné velké zkreslení výsledků způsobené vlivem nebaroreflexní aktivity, např. mechanickým pohybem nebo dýcháním. Problém přítomnosti spontánního dýchání lze minimalizovat pomocí umělého regulování dýchání pacientů během provedení měření. Obvykle je požadovaná dechová frekvence 0.25-0.33 Hz [51]. Teoreticky dosažené výsledky mohou být zkreslené i přítomností extrasystol, které by ovšem v daných záznamech neměly být přítomné.

Tab. 7.1: Porovnání výsledků sekvenční metody s jinými autory

Název publikace	Popis testovacího souboru dat	Průměrný index BRS, [ms/mmHg]		Diference, [%]
		Stoupající	Klesající	
DP	Skupina 7 dospělých osob v průměrném věku 63 let s diabetem melitem II. typu (bez ortostatické zátěže)	9,6	9,2	+4,1
DP	Skupina 8 dětí v průměrném věku 12-14 let	12,1	12,9	-6,6
Publikace [39]	Skupina 10 zdravých dospělých jedinců ve věku 42±4 let	7,6	6,4	+15,7
Publikace [41]	Skupina 52 dospělých pacientů v průměrném věku 53 let, které prošli infarktem myokardu	10,8	10,2	+5,5
Publikace [28]	Skupina zdravých jedinců ve věku 18-29 let	13,7	13,9	-5,1
	Skupina zdravých jedinců ve věku 30-39 let	9,8	10,8	-7,4
	Skupina zdravých jedinců ve věku 40-49 let	7,1	8,2	-15,5
	Skupina zdravých jedinců ve věku 50-60 let	6,2	7,0	-12,9

## 8 ZÁVĚR

V rámci řešení diplomové práce jsou představeny literární řešerše tykající se analýzy kauzálního vztahu mezi kardiovaskulárními signály. Teoretická část diplomové práce se zaměřuje zejména na vysvětlení funkcí baroreflexních receptorů z anatomického, fyziologického a patologického pohledu. V rámci prvních dvou kapitol jsou definovány takové pojmy jako je krevní tlak včetně mechanismů jeho regulace, baroreceptorový reflex, srdeční větev baroreflexu. Dále jsou definovány parametry a vstupní signály vhodné pro vyhodnocení citlivosti baroreflexu včetně jejich vlastností v prostorové, časové a frekvenční oblasti. Jsou taky uvedeny patologické poruchy a rizika, která mohou být vyvolaná změnou funkčnosti baroreflexu. Podrobnému popisu matematických metod, které se zabývají analýzou kauzálního vztahu jednotlivých signálů je věnovaná samostatná kapitola diplomové práce.

Pro realizaci praktické části diplomové práce z velkého spektra existujících metod jsou zvoleny dvě metody, které mají nejširší uplatnění v klinické praxi – sekvenční metoda a metoda aplikace bivariantního autoregresního modelu. Metody jsou úspěšně realizované v programovacím prostředí MATLAB. Pro obě z nich je charakteristická nízká výpočetní náročnost, přehlednost a uživatelská jednoduchost. Praktická část diplomové práce se zabývá nejen popisem navržených programových řešení, ale i testování metod na reálných souborech dat a porovnáním dosažených výsledků z jinými autory.

Dosažené výsledky potvrzují existenci obousměrné vazby mezi časovou řadou hodnot systolického krevního tlaku a srdečních intervalů. V případě sekvenční metody je prokázána obousměrná kauzalita. Při aplikaci metody bivariantního autoregresního modelu pouze kauzalita v baroreflexním směru přenosu informace z STK do SI. Baroreflexní aktivita je taky prozkoumaná z pohledu aplikace ortostatické zátěže. Hodnoty indexu BRS vyšetřených osob až na jednotlivé výjimky se pohybují ve fyziologickém rozmezí 6-20 ms/mmHg. Všechny dosažené výsledky odpovídají teoretickým předpokladům, které jsou podrobně představeny v rámci samostatné diskuze. V rámci diskuze jsou také navržena doporučení pro volbu optimálních parametrů nastavení realizovaných metod a oblasti jejich efektivnějšího použití.

# Literatura

- [1] AKAIKE, H. A new look at the statistical model identification. *IEEE Trans Autom Control*, Vol. 19, No. 6, 1974.
- [2] ALLEN, J. Photoplethysmography and its application in clinical physiological measurement. *Physiol Meas*, 2007. DOI: 10.1088/0967-3334/28/3/r01.
- [3] BARANDIER, C.; MONTANI, J.P.; YANG, Z. Mature adipocytes and perivascular adipose tissue stimulate vascular smooth muscle cell proliferation: effects of aging and obesity. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, Vol. 289(7):H1807-H1813, 2005.
- [4] BASELLI, G.; PORTA, A.; RIMOLDI, O.; PAGANI, M.; CERUTTI S. Spectral decomposition in multichannel recordings based on multivariate parametric identification. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, Vol. 44, No. 11, 1997.
- [5] BOX, G.E.P.; JENKINS, G.M.; REINSEL, G.C. Time Series Analysis: Forecasting and Control. *Englewood Cliffs, NJ:Prentice Hall*, 1994.
- [6] BRISTOW, J.; GRIBBIN, B.; HONOUR, A.; PICKERING, T.; SLEIGHT, P. Diminished Baroreflex Sensitivity in High Blood Pressure and Ageing Man. *Circulation Research by American Heart Association*, 1971. 424-431 s. ISSN 0009-7330.
- [7] CHOUHAN, V.; MEHTA, S.; LINGAYAT, N. Delineation of QRS-complex, P and T wave in 12-lead ECG. *IJCSNS International Journal of Computer Science and Network Security*, Vol. 8, No. 4, 2008.
- [8] DI RIENZO, M.; MANCIA, G.; PARATI, G.; PEDOTTI, A.; ZANCHETTI, A. *Blood Pressure and Heart rate variability*. Vyd. 1. V Amsterdamu: IOS Press, 1993. 293 s. ISBN 978-90-5199-077-5.
- [9] DÍTĚ, P. *Vnitřní lékařství*. Vyd. 2. V Praze: Galén, 2007. 586 s. ISBN 978-80-7262-496-6.
- [10] ECKBERG, D.; KIFLE, Y.; ROBERTS, V. Phase relationship between normal human respiration and baroreflex responsiveness. *The Journal of Physiology*, Vol. 304, No.1, 1980. 489-502 s. DOI: 10.1113/jphysiol.1980.sp013338.
- [11] FAES, L.; MASE, M.; NOLLO, G.; CHON, K.H.; FLORIAN, J.P. Measuring postural – related changes of spontaneous baroreflex sensitivity after repeated long-duration diving: Frequency domain approaches. *Auton Neurosci- Basic Clin*, Vol. 178(1-2): 96-102, 2013. DOI: 10.1016/j.autneu.2013.03.006.
- [12] FAES, L.; PORTA, A.; NOLLO, G. Testing Frequency-Domain Causality in Multivariate Time Series. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 2010. DOI: 10.1109/TBME.2010.2042715.
- [13] FAES, L.; PORTA, A.; NOLLO, G. Mutual non-linear prediction as a tool to evaluate coupling strength and directionality in bivariate time series: comparison among different strategies based on k nearest neighbours. *Physical Review E*, 2008. DOI: 10.1103/PhysRevE.78.026201.

- [14] FAES, L.; NOLLO, G.; PORTA, A. Non-uniform multivariate embedding to assess the information transfer in cardiovascular and cardiorespiratory variability series. *Computers in Biology and Medicine*, 2011. DOI: 10.1016/j.compbiomed.2011.02.007.
- [15] 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*, 114:1657-1667, 2013. DOI: 10.1152/jappphysiol.01172.2012.
- [16] FAES, L.; NOLLO, G.; PORTA, A. Information domain approach to the investigation of cardio-vascular, cardio-pulmonary, and vasculo-pulmonary causal couplings. *Frontiers of physiology*, 2011. DOI:10.3389/fphys.2011.00080.
- [17] FAES, L.; PORTA, A.; CUCINO, R.; CERUTTI, S.; ANTOLINI, R.; NOLLO, G. Causal transfer function analysis to describe closed loop interactions between cardiovascular and cardiorespiratory variability signals. *Biological Cybernetics*, 90:390-399, 2004. DOI: 10.1007/S00422-004-0488-0.
- [18] FLANDRIN, P.; GONC, P.; RILLING, G. Detrending and denoising with Empirical Mode Decomposition. *12. European Signal Processing Conference, Vienna, Austria*, Vol. 4:1581-1584, 2004. ISBN: 3-200-00148-8.
- [19] GANONG, W. *Přehled lékařské fyziologie*. Vyd. 20. V Praze: Galén, 2002. 890 s. IBSN 80-7262-311-7.
- [20] GRANGER, C.W.J. Economic processes involving feedback. *Information and Control*, Vol. 6, No. 1, 1963. DOI: 10.1016/S0019-9958(63)90092-5.
- [21] GRIBBIN, B.; PICKERING, T.; SLEIGHT P.; PETO, R. Effect of Age and High Blood Pressure on Baroreflex Sensitivity in Man. *Circulation Research by American Heart Association*. Vol. 29, issue 29, 1971. DOI: 10.1161/01.RES.29.4.424.
- [22] HALL, J.E. *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology*. Vyd. 12. V Philadelphia: Saunders, 2011. 1091 s. IBSN 978-1-4160-4574-8.
- [23] HANČLOVÁ, J.; TVRDÝ, L. Úvod do analýzy časových řad. Ostrava: VŠB-TU, 2003. 34 s.
- [24] HONZIKOVA, N.; FISER, B.; SEMRAD, B. Critical value of baroreflex sensitivity determined by spectral analysis in risk stratification after myocardial infarction. *PACE*, Vol.23:1965-1967, 2000.
- [25] HONZÍKOVÁ, N.; FIŠER, B.; HONZÍK, J. Noninvasive determination of baroreflex sensitivity in man by means of spectral-analysis. *Physiological Research*, 41:31-37, 1992. PMID: 1610775.
- [26] HRAZDIRA, I.; MORNSTEIN, V. *Lékařská biofyzika a přístrojová technika*. Brno: Neptun, 2001. 380 s. IBSN 80-902896-1-4.
- [27] HUGSON, R.; QUINTIN, L.; ANNAT, G.; YAMAMOTO, Y.; GHARIB, C. Spontaneous baroreflex by sequence and power spectral methods in humans, *Clinical physiology Oxford*, 13:663-676, 1993. PMID: 8119060.

- [28] KARDOS, A.; WATTERICH, G.; DE MENEZES, R. Determinants of spontaneous baroreflex sensitivity in a healthy working population. *Hypertension*, Vol. 37:911-916, 2001.
- [29] KAUTZNER, J.; HARTIKAINEN, J.E.K; CAMM, A.J; MALIK, M. Arterial baroreflex sensitivity assessed from phase IV of the Valsalva maneuver. *American Journal of Cardiology*, 78(5):575-590, 1996. DOI: 10.1016/S002-9149(96)00370-0.
- [30] KOLÁŘ, R. *Lékařská diagnostická technika*. Brno: Vysoké učení technické v Brně, Fakulta elektrotechniky a komunikačních technologií, Ústav biomedicínského inženýrství, 2014. 105 s. OP VK CZ.1.07/2.2.00/28.0193.
- [31] KRTICKA, A.; HONZIKOVA, N.; FISER, B.; NOVAKOVA, Z. Four signal processing techniques for continuous baroreflex determination. *22nd Annual International Conference of the IEEE-Engineering-in-Medicine-and-Biology-Society*, Vol. 3:3168-3171. WOS:000166896300885.
- [32] LA ROVERE, M.T; BIGGER, J.; MARCUS, F.; MORTARA, A.; SCHWARTS, P. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. *ATRAMI investigators*, Vol. 351(9):1275-1283, 1998.
- [33] LA ROVERE, M.; PINNA, G.D.; RACZAK, G. Baroreflex sensitivity: Measurement and clinical implications. *Ann Noninvasive Electrocardiol*, Vol. 13(2):191-207, 2008. DOI: 10.1111/j.1542-474X.2008.00219.x.
- [34] LAGUNA, P.; JANE, R.; CAMINAL, P. Automatic detection of wave boundaries in multilead ECG signals: Validation with the CSE database. *Computers and biomedical research*, Vol. 27, No. 1, 1994. PMID: 8004942.
- [35] LJUNG, L. System identification: Theory for the user. *Upper Saddle River, NJ: Prentice Hall PTR*, 1999.
- [36] NOLLO, G.; FAES, L.; PORTA, A.; PELLEGRINI, B.; RAVELLI, F.; DEL GRECO, M.; DISERTONI, M.; ANTOLINI, R. Evidence of unbalanced regulatory mechanism of heart rate and systolic pressure after acute myocardial infarction. *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*, 283(3):H1200-7, 2002. DOI: 10.1152/ajpheart.00882.2001. PMID: 12181151.
- [37] NOVÁKOVÁ, Z. Variabilita oběhových parametrů: prezentace k učebným materiálům. Brno: Masarykova univerzita, Lékařská fakulta, Ústav fyziologie, 2005. 52 s. [cit. 2017-10-05]. Dostupné z: [https://is.muni.cz/el/1411/jaro2017/VLFZ041/um/Variability\\_KV\\_signalu\\_CZ.pdf](https://is.muni.cz/el/1411/jaro2017/VLFZ041/um/Variability_KV_signalu_CZ.pdf)
- [38] O'LEARY, D.D.; KIMMERLY, D.S.; CECHETTO, A.D.; SHOEMAKER, J.K. Differential effect of head-up tilt on cardiovagal and sympathetic baroreflex sensitivity in humans. *Exp Physiol*, Vol.6:769-774, 2003. DOI: 10.1113/eph8802632.



- [39] PARATI, G.; DI RIENZO, M.; BERTINIERI, G. Evaluation of the baroreceptor-heart rate reflex by 24-hour intraarterial blood pressure monitoring in humans. *Hypertension*, Vol. 12:214-222, 1988.
- [40] PENAZ, J. Photoelectric measurement of blood pressure, Volume and flow in the finger. *Digest of the International Conference on Medicine and Biological Engineering*, 1973:104-104, 1973.
- [41] PITZALIS, M.V.; MASTROPASQUA, F.; PASSANTINO, A. Compraison between noninvasive indices of baroreceptor sensitivity and phenylephrine method in post-myocardial infarction patients. *Circulation*, Vol. 97:1362-1367, 1998.
- [42] PORTA, A.; BASSANI, T.; BARI, V.; TOBALDINI, E.; TAKAHASHI, A.C.; CATAI, A.M.; MONTANO, N. Model based assessment of baroreflex and cardiopulmonary couplings during graded head-up tilt. *Computers in biology and medicine*, 42(3):298-305, 2012. PMID: 21621756. DOI: 10.1016/j.compbiomed.2011.04.019.
- [43] PORTA, A.; CATAI, A.M.; TAKAHASHI, A.C.; MAGAGNIN, V.; BASSANI, T.; TOBALDINI, E.; VANDE, B.P.; MONTANO, N. Causal relationships between heart period and systolic arterial pressure during graded head-up tilt. *American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology*, 300(2):R378-86, 2011. PMID: 20962207. DOI: 10.1152/ajpregu.00553.2010.
- [44] PORTA, A.; FURLAN, R.; RIMOLDI, O.; PAGANI, M.; MALLIANI, A.; VAN DE BORNE, P. Quantifying the strength of the linear causal coupling in closed loop interacting cardiovascular variability signals. *Biological Cybernetics*, 86:241-251, 2002. DOI: 10.1007/S00422-001-0292-Z.
- [45] RIEDL, M.; SUHRBIER, A.; STEPAN, H.; KURTHS, J.; WESSEL, N. Short-term couplings of the cardiovascular system in pregnant women suffering from pre-eclampsia. *Philosophical transactions. Series A, Mathematical, physical and engineering sciences*, 368(1918):2237-50, 2010. PMID: 20368244. DOI: 10.1098/rsta.2010.0029.
- [46] ROBBE, H.W.J.; MULDER, L.J.M.; RUDDEL, H.; LANGEWITZ, W.A.; VELDMAN, J.B.P.; MULDER, G. Assessment of baroreceptor reflex sensitivity by means of spectral-analysis. *Hypertension*, 10(5):538-43, 1987. PMID: 3666866.
- [47] ROSENBLUM, M.G.; CIMPONERIU, L.; BEZERIANOS, A.; PATZAK, A.; MROWKA, R. Identification of coupling direction: application to cardiorespiratory interaction. *Physical review. E, Statistical, nonlinear and soft matter physics*, 65(4 Pt 1):041909, 2002. PMID: 12005875. DOI: 10.1103/PhysRevE.65.041909.
- [48] ROWAIYE, O.O.; JANKOWSKA, E.A.; PONIKOWSKA, B. Baroreceptor sensitivity and diabetes mellitus. *Cardiology journal*, 20(5):453-63, 2013. PMID: 24469868. DOI: 10.5603/CJ.2013.0130.

- [49] STANČÁK, A.; STEJSKAL, V. *Centrální ovlivnění barorecepčního reflexu: Praktické cvičení z fyziologie*. Praha: Univerzita Karlova, Lékařská fakulta, Ústav normální, klinické a patologické fyziologie, 1998.
- [50] STEINBACK, C.D.; O'LEARY, D.D.; BAKKER, J.; CECHETTO, A.D.; LADAK, H.M.; SHOEMAKER, J.K. Carotid distensibility, baroreflex sensitivity and orthostatic stress. *J Appl Physiol*, Vol. 99(1):64-70, 2005. DOI: 10.1152/jappphysiol.01248.2004.
- [51] SVAČINOVÁ, J. *Matematická analýza regulace krevního tlaku*. Brno: Masarykova univerzita, Lékařská fakulta, Fyziologický ústav, 2015. 102 s. Disertační práce. Vedoucí práce: Prof. MUDr. Nataša Honzíková, Csc.
- [52] SVAČINOVÁ, J.; SIEGLOVÁ, J.; FIŠER, B.; DUŠEK, J.; JANČÍK, J.; SVOBODA, L.; OLŠOVSKÝ, J.; ŽÁČKOVÁ, V. Baroreflex sensitivity in patients with diabetes mellitus and essential hypertension: effect of combined therapy. *Scripta medica Brno*, 77(5-6):277-282, 2004. RIV: 00216224:14110/02:00006615.
- [53] ŠPINAR, J.; VÍTOVEC, J. Tepová frekvence a kardiovaskulární onemocnění. *Interní medicína pro praxi*, 11(7):315-318, 2009. ISSN 1212-7299.
- [54] TARVAINEN, M.P.; RANTA-AHO, P.O.; KARJALAINEN, P.A. An advance detrending method with application to HRV analysis. *Biomedical Engineering: IEEE Transactions*, Vol. 4:172-175, 2002.
- [55] WESSEL, N.; SUHRBIER, A.; RIEDL, M.; MARWAN, N.; MALBERG, H.; BRETTHAUER, G.; PENZEL, T.; KURTHS, J. Detection of time-delayed interactions in biosignals using symbolic coupling traces. *Europhysics Letters*, Vol. 87, Issue 1, 2009. DOI: 10.1209/0295-5075/87/10004.
- [56] WILHELM, Z. *Stručný přehled fyziologie člověka pro bakalářské studijní programy*. Brno: Masarykova univerzita v Brně, 2002. 116 s. IBSN 80-210-2837-8.
- [57] YAMADA, T. *Tachycardia by Takumi Yamada*. USA: InTech, 2012. 212 s. ISBN 978-953-51-0413-1. DOI: 10.5772/1504.
- [58] ZÁVODNÁ, E. *Fyziologické a patologické změny citlivosti baroreflexu u člověka*. Brno: Masarykova univerzita, Lékařská fakulta, Fyziologický ústav, 2007. 107 s. Disertační práce. Vedoucí práce: Prof. MUDr. Nataša Honzíková, Csc.
- [59] ZÁVODNÁ, E.; HONZÍKOVÁ, N.; HRSTKOVÁ, E. Can we detect the development of baroreflex sensitivity in humans between 11 and 20 years age? *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, Vol.84(12):1275-1283, 2006.

# Seznam symbolů, veličin a zkratek

MAP	-	Střední arteriální krevní tlak
HR	-	Srdeční frekvence
TPR	-	Celková periferní rezistence
SV	-	Systolický objem
ANS	-	Autonomní nervový systém
RAAS	-	Renin-angiotenzin-aldosteronový systém
ADH	-	Antidiuretický hormon
SI	-	Časově variabilní řada hodnot délek srdečních intervalů
STK	-	Časově variabilní řada hodnot systolického krevního tlaku
DTK	-	Časově variabilní řada hodnot diastolického krevního tlaku
SF	-	Časově variabilní řada hodnot srdeční frekvence
BRS	-	Baroreceptorový reflex
VLF	-	Pásmo velmi nízkých frekvence
LF	-	Pásmo nízkých frekvence
HF	-	Pásmo vysokých frekvence
BA	-	Bivariantní autoregresní model
MA	-	Multivariantní autoregresní model
RE	-	Časově variabilní řada respiračních hodnot
CE	-	Podmíněná entropie
VP	-	Vaskulo-pulmonální regulace
KP	-	Kardio-pulmonální regulace
KV	-	Kardio-vaskulární regulace
EMO	-	Metoda empirického rozkladu
SPA	-	Metoda předešlé hladkostí přiblížení
AIC	-	Akaikeho informační kritérium
BIC	-	Bayesovo informační kritérium
CV	-	Vzájemná validace

# Obsah příloženého CD

Příložené CD obsahuje položky:

1. Elektronická verze diplomové práce ve formátu .PDF
2. Programová řešení realizovaných metod ve formátu .MAT uložena pod názvy *Hlavni\_kod.mat*, *Sekvencni\_metoda.mat*, *Sekvenovani.mat*, *Metoda\_BA\_model.mat*, *Odhad\_parametru.mat*, *Prevod\_frekvencni\_oblast.mat*
3. Soubor analyzovaných dat skupiny dětí
4. Soubor analyzovaných dat skupiny dospělých s diabetem mellitem II. typu
5. Průvodce realizovaným programem ve formátu .TXT uloženy pod názvem *Navod.txt*