

PRIMENA POENKARE PLOT METODE U ANALIZI SRČANOG RITMA SPONTANO HIPERTENZIVNIH PACOVA TOKOM GESTACIJE**APPLICATION OF POENCARE PLOT METHOD FOR ANALYZING HEART RATE SIGNAL OF LABORATORY RATS DURING GESTATION**Ivana Milaković, *Fakultet tehničkih nauka, Novi Sad***Oblast – BIOMEDICINSKO INŽENJERSTVO**

Kratka sadržaj – Analiza varijabilnosti srčanog ritma je metod praćenja prirodnog procesa, koji može ukazati na potencijalne promene u disanju i krvnom pritisku, koje nastaju kao posledica stresa i/ili emocija. Cilj ovog rada je primena Poenkare plot metode na IBI signale (Inter bitne intervale – intervale između dva uzastopna perioda talasnog oblika krvnog pritiska) kako bi se iz dobijenih Poenkare plot dijagrama izvukli standardni parametri. Signali na kojima smo radili su snimljeni na dve grupe pacova: Wistar femininum (obične ženke pacova) i spontanohipertenzivne ženke (koje imaju veće sklonosti ka razvoju hipertenzije).

Ključne reči: Poenkare plot, Krvni pritisak, Varijabilnost srčanog ritma, Hipertenzija

Abstract – Heart rate variability analysis is a method of monitoring a natural process, which can indicate potential changes in breathing and blood pressure, which occur as a result of stress and/or emotions. The aim of this paper is to apply the Poencare plot method to IBI signals (inter-bit intervals – intervals between two consecutive periods of the blood pressure waveform) in order to extract the standard parameters from resulting Poencare plot diagrams. The signals we worked on were recorded on two groups of rats: Wistar femininum (normal female rats) and spontaneously hypertensive females (which have a greater tendency to develop hypertension)

Keywords: Poencare plot, Blood pressure, Heart rate variability, Hypertension

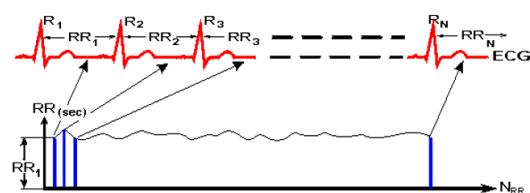
1. UVOD**a. Kardiovaskularni sistem i srce**

Kardiovaskularni sistem je zatvoreni sistem, kroz koji se kreće krv, sastoji se iz srca i krvnih sudova (arterija, vena i kapilara). Jedan od neophodnih preduslova za pravilno funkcionisanje kardiovaskularnog sistema jeste pravilan rad srca, koji se odnosi na obezbeđivanje kinetičke energije toka krvi i prebacivanje krvi iz područja niskog u područje visokog pritiska. Samo srce kao organ poseduje određenu vrstu automatizma, koji proizilazi iz činjenice da se srce sastoji iz radne muskulature i muskulature specijalizovane za stvaranje i sprovođenje impulsa – koje se odlikuju sposobnošću samorazdraživanja, što dalje

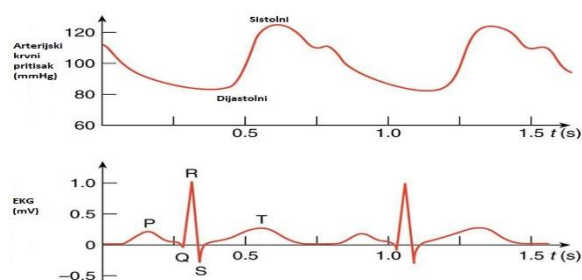
vodi do stvaranja kontrakcija srčanog mišića. Period između dve uzastopne kontrakcije srčanog mišića naziva se srčani ciklus i sastoji se iz dve faze: sistole-period kontrakcije i dijastole-period opuštanja.

b. Elektrokardiogram

Elektrokardiogram - EKG je zapis električne aktivnosti rada srca, tj. prikaz faza srčanog ciklusa. Na EKG zapisu registruju se standardni talasi (P, QRS-kompleks, T) kao posledica bioelektrične aktivnosti srca (slika 2) [1, 2]. Za dalja istraživanja od izrazitog značaja će biti QRS-kompleks koji oslikava depolarizaciju komora i sam R zubac ili pik, na osnovu kojih se posle izvode RR intervale – periodi između dva uzastopna R pika (slika 1) [3]. IBI interval odgovara RR intervalu, a dobija se iz talasnog oblika krvnog pritiska.



Slika 1. Prikaz izdvajanja pulsni intervala (PI) iz EKG signala.



Slika 2. Prikaz signala arterijskog krvnog pritiska i EKG signala.

2. SNIMANJE I SIGNALI

Snimanje je vršeno na dve grupe pacova: Wistar i Spontano hipertenzivnim pacovima. Pacovi su prilikom snimanja bili svesni i slobodno se kretali svaki u svom kavezu. Samo snimanje je vršeno u pet faza: prvog, petog, desetog i dvadesetog dana gestacije, kao i nakon porođaja – DI. Snimanje je vršeno na ukupno šest ženki pacova od po dve vrste, čija je inicijalna težina iznosila između 300g i 350g.

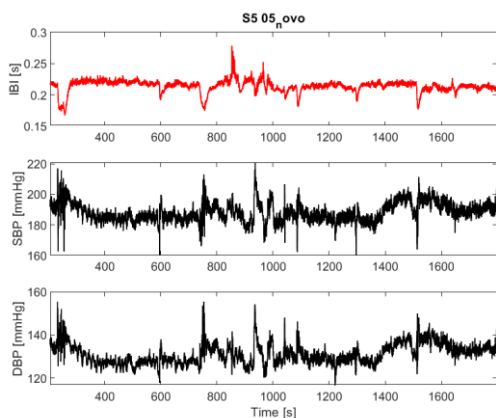
NAPOMENA:

Ovaj rad proistekao je iz master rada čiji mentor je bila dr Dragana Bajić, red. prof.

Pacovi su smeštani odvojeno u kontrolisanim laboratorijskim uslovima na temperaturi vazduha od oko $22 \pm 2^\circ\text{C}$ sa relativnom vlažnošću vazduha između 60% i 70% i kontrolisanim osvetljenjem gde je ciklus svetlost - mrak trajao 12h:12h, sa hranom i vodom *ad libitum*. Deset dana pre početka eksperimenta pacovi su podvrgnuti operacijama, prilikom kojih su im implantirane radiotelemetrijske sonde tipa: TA11PA-C40, DSI, Transoma Medical. Sonde su im implantirane u abdominalnu aortu uz kombinovanu anesteziju *ketamina* i *ksilazina* uz *gentamicin*, praćenu sa injekcijama *metamizola* za ublažavanje bolova.

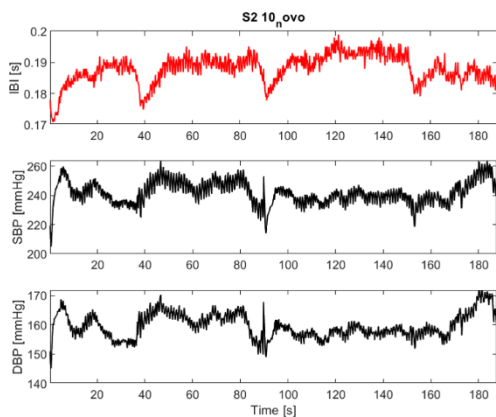
Kada je snimanje otpočelo bilo je potrebno signal arterijskog krvnog pritiska – Blood Pressure (BP) digitalizovati na 1kHz, za to je korišćen 12-bitni A/D pretvarač, zatim su signali prebačeni na računar koji je posedovao Dataquest A.R.T. 4.0 softver, koji se koristi prilikom analize kardiovaskularnih signala.

Iz ovako dobijenih talasnih oblika BP, izdvojeni su vremenski nizovi SBP – Systolic Blood Pressure i PI / pulsni interval kao lokalni maksimumi i kao intervali između uzastopnih maksimalnih pozitivnih promena BP, ovi signali prikazani su na slici 3. Način detekcije artefakta je bio polu-automatski, dok su zaostale greške uklanjane ručno.



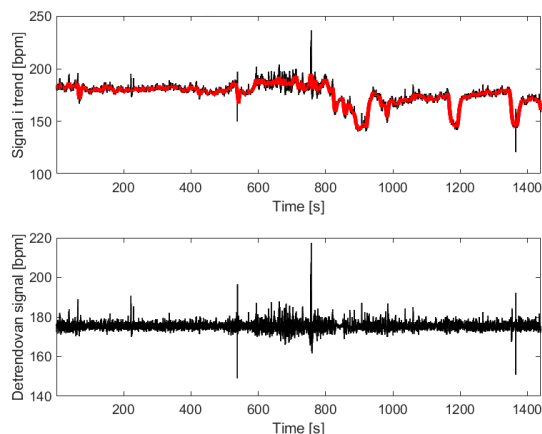
Slika 3. Prikaz prvobitnog izgleda signala

Nakon početnog otklanjanja artefakta, na dobijenim slikama isticali su se zaostali artefakti, koji su vizuelno bili lakše uočljivi, tako da je postupak otklanjanja artefakata ponovljen i takođe su signali svedeni na približno istu dužinu (Slika 4).



Slika 4. Prikaz signala posle početne obrade

U ovakvom izgledu signala (Slika 5) javlja se treća i poslednja smetnja – *trend* signala, koji čini signal nestacionarnim u realnom vremenu.



Slika 5. Prikaz signala pre i posle detrendovanja

3. POENKARE PLOT METODA

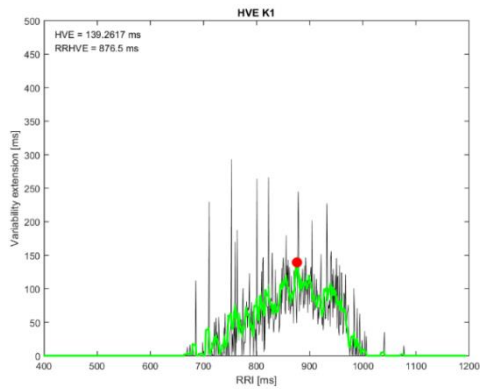
Poenkare plot jeste nelinearna metoda analize signala, čija je najveća prednost to što nije potrebno da signali budu filtrirani niti stacionarni, kao i uspeh u prikazivanju nelinearnih karakteristika vremenskih serija [4, 5]. Ova metoda zasnovana je na formiranju mapa povratka u kojima se svaki rezultat merenja plotuje kao funkcija prethodnog rezultata. Standardni parametri koji se koriste prilikom deskripcije za kvantifikaciju geometrije standardnih Poenkare plot dijagrama [7], a to su SD_1 i SD_2 , koji predstavljaju manju (širinu) i veću (dužinu) poluosu elipse dobijene na dijagramu. SD_1 i SD_2 računski definišemo preko izraza (1) i (2):

$$SD_1 = \frac{\sqrt{2}}{2} SD(x_n - x_{n+1}) \quad (1)$$

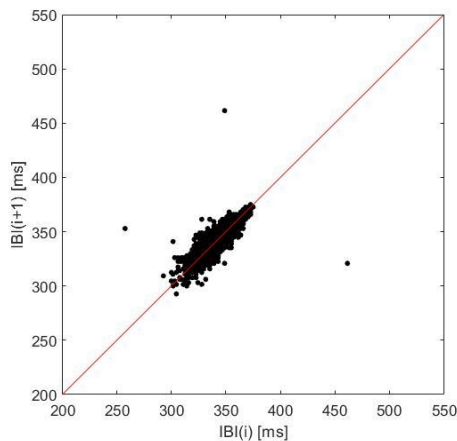
$$SD_2 = \sqrt{2SD(x_n)^2 - \frac{1}{2}SD(x_n - x_{n+1})^2}, \quad (2)$$

gde SD predstavlja standardnu devijaciju vremenskih serija, dok odnos SD_1/SD_2 predstavlja slučajnost u vremenskim serijama varijabilnosti srčane frekvencije. Kada su u pitanju signali pulsnih intervala, SD_1 predstavlja trenutnu varijabilnost od jednog do drugog otkucaja, dok SD_2 predstavlja kontinuiranu varijabilnost od bita do bita. Ova metoda primenjena je na prethodno obrađene signale kako bi se sa plot dijagrama pratilo dobijenih pet vrednosti: SD_1 , SD_2 , SD_1D_2 (SD_1/SD_2), HVE (Heart-rate variability extension) i HVERR (normalizovan HVE). Dobijeni su Poenkare plot i HVE dijagrami pravilnog oblika (Slike 6 i 7) za sve signale [6], međutim na nekim skoro da i ne postoje autlajeri, dok je na nekim signalima izraženo postojanje autlajera.

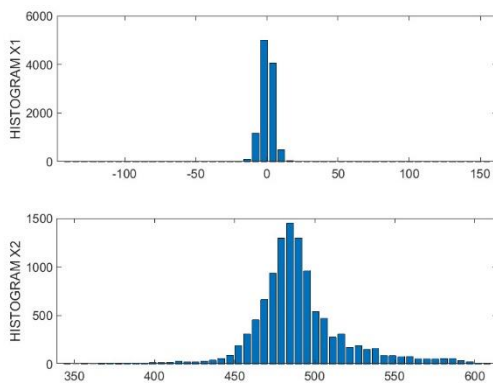
Na osnovu oblika *Poenaré* plot dijagrama moguće je analizirati signal i njegove karakteristike [8]. Međutim, za analizu se može koristiti i histogram dobijenih osa x_1 i x_2 , [9] kao što je prikazano na Slici 8. Logično je dalje zaključiti da x_1 histogram opisuje kratkotrajne karakteristike, dok x_2 histogram opisuje dugotrajne karakteristike signala.



Slika 6. Prikaz vrednosti RR-intervalu (PI)



Slika 7. Prikaz Poenkare plot dijagrama 20 dana za pacova SHR6

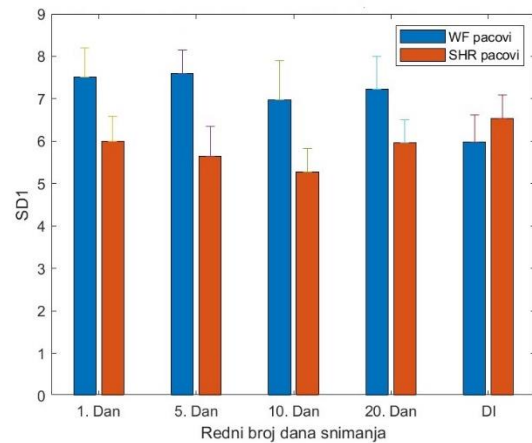


Slika 8. Prikaz histograma za vrednosti x_1 i x_2 , 20-tog dana za pacova SHR6

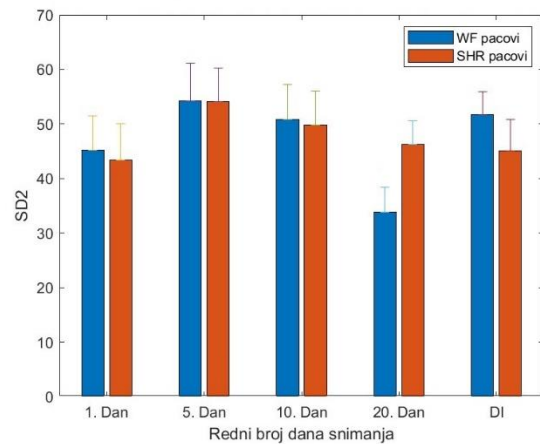
4. REZULTATI SNIMANJA

Za sve prikupljene krajnje vrednosti potrebnih parametara (SD_1 , SD_2 , SD_{1D_2} , HVE, HVERR) izračunate su srednja vrednost, standardna devijacija i standardna greška. Dobijene vrednosti prikazane su na slikama 8, 9 i 10, a utvrđeno je da su od daljeg značaja za istraživanja najbitnije srednje vrednosti i standardne greške, te su samo te dve vrednosti grafički prikazana na sledećim slikama.

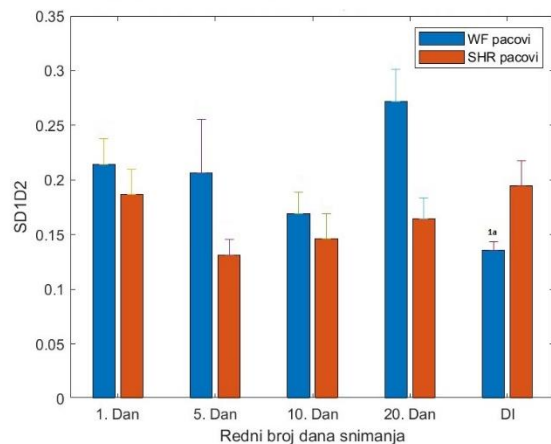
Nadalje su na dobijene vrednosti primenjivane tri različite metode za procenu statističke značajnosti: *Bonferroni test*, *Fisherov LSD test*, *Takijev HSD test*.



Slika 8. Prikaz srednje vrednosti i standardne greške SD_1 .



Slika 9. Prikaz srednje vrednosti i standardne greške SD_2 .



Slika 10. Prikaz srednje vrednosti i standardne greške SD_{1D_2} .

Na dobijene rezultate je primenjen Kruskal-Walisov test procene statističke značajnosti sa *Bonferroni* korekcijom (za višestruke signale), kako bi se utvrdilo da li su dobijeni rezultati od statističkog značaja. *Bonferroni* korekcija se najčešće koristi prilikom analize kardiovaskularnih signala, jer je rigoroznija od ostalih.

Formirane su tri kategorije, gde se utvrđivalo da li postoji značajnost između WF1 i WF5, WF10, WF20, WF DI – na slikama označeno sa **Xa** što upućuje na broj metoda koje su ukazale da postoji statistička značajnost. Kao i da li postoji statistička značajnost između S1 i S5, S10, S20,

S DI – na slikama označeno sa **Xb** i na kraju da li postoji značajnost između WF1 i S1, WF5 i S5, WF10 i S10, WF20 i S20, WF DI i S DI – na slikama označeno kao **Xc**. Ova procena vršena je odvojeno za dobijene rezultate srednjih vrednosti SD₁, SD₂, SD_{1D₂}, HVE, HVERR. Za sve dobijene grupe i parove za koje se istraživala statistička značajnost dobijeni su rezultati da ne postoje statističke značajnosti, koje bi bile od koristi i potencijalne primene, u slučaju kada je korišćena *Bonferroni* metoda. S obzirom na to da Bonferroni metoda koja je rigoroznija od ostale dve pomenute nije ukazala na postojanje ikakvih statističkih značajnosti. LSD i HSD metode su u nekolicini slučajeva ukazale na postojanje statističke značajnosti, a u veoma malom broju slučajeva su obe ukazale na to da su neki podaci značajni, a s obzirom na to da su ove metode blaže po pitanju kriterijuma za procenu statističke značajnosti, procene koje je dala Bonferroni metoda će se smatrati relevantnim za izvođenje zaključaka.

5. ZAKLJUČAK

Pošto nisu dobijeni rezultati od statističke značajnosti, jedini zaključak koji se može izvesti jeste upravo taj da je trudnoća normalno stanje, koje se ne može i ne treba okarakterisati kao abnormalno stanje. Wistar pacovi služe da okarakterišu osobe sa normalnim pritiskom, dok SHR pacovi karakterišu osobe sa blago povišenim krvnim pritiskom, te je na kraju dokazano da i jedni i drugi sasvim normalno reaguju prilikom trudnoće.

Iz ovog rada proizašao je i rad “Nelinearna analiza srčanog ritma spontano hipertenzivnih laboratorijski subjekata tokom gestacije”, objavljen na 22-om Internacionalnom simpozijumu Infotech-Jahorina, 15-17 Mart 2023, u sardnji sa kolegicom Ninom Evetović [10]. U proširenoj verziji rada opisane su i druge nelinearne metode primenjene prilikom analize subjekata, gde su doneseni zaključci dodatno potkrepljeni.

6. LITERATURA

[1] A. Schlögl, “An overview on data formats for biomedical signals” – September 2009, Munich, Germany
 [2] David B. Geselowitz, “On the theory of electrocardiogram” – June 1989, fellow, IEEE, Invited Paper

[3] Charles E. Kossmann, “The normal electrocardiogram” – 01.12.1953
 [4] Marek Malik, “Heart rate variability” – 01.01.1998. Current Opinion in Cardiology, 13:36-44
 [5] Harald M. Stauss, “Heart rate variability” – 01.11.2003., Am J Regul Integr Camp Physiol 285: R927-R931, 2003
 [6] Agnieszka Kitlas Golińska, “Poincare plot in analysis of selected biomedical signals” – Balystok, Poland, Annals of Internal Medicine, 1993;118:436-447
 [7] Mourot, L., Bouhaddi, M., Perrey, S., Jean-Denis Rouillon i Jacques Regnard “Quantitative Poincaré plot analysis of heart rate variability: effect of endurance training” Eur J Appl Physiol 91, 79–87 (2004). <https://doi.org/10.1007/s00421-003-0917-0>
 [8] Hsu CH i drugi, “Poincaré plot indexes of heart rate variability detect dynamic autonomic modulation during general anesthesia induction.” Acta Anaesthesiol Taiwan. Mart 2012., 50(1):12-8. doi: 10.1016/j.aat.2012.03.002.
 [9] Mourot, L. i drugi, “Decrease in heart rate variability with overtraining: assessment by the Poincare plot analysis.” Clinical physiology and functional imaging, 2004, 24(1), 10-18.
 [10] Nina Evetović i Ivana Milaković, “Nelinearna analiza srčanog ritma spontano hipertenzivnih laboratorijski subjekata tokom gestacije”, 22th International Symposium Infotech-Jahorina, 15-17 March 2023

Kratka biografija:



Ivana Milaković rođena je u Sremskoj Mitrovici 1999. god. Diplomski rad na Fakultetu tehničkih nauka iz oblasti Biomedicinsko inženjerstvo odbranila je 2022.god. kontakt: milakovicana48@gmail.com