

**ANALIZA DETRENDOVANE FLUKTUACIJE SRČANOG RITMA RADI PROCENE SKLONOSTI KA RAZVOJU HIPERTENZIJE****DETRENDED FLUCTUATION ANALYSIS OF THE HEART RHYTHM FOR ASSESSMENT OF THE DISPOSITION FOR DEVELOPING HYPERTENSION**Nina Evetović, *Fakultet tehničkih nauka, Novi Sad***Oblast – BIOMEDICINSKO INŽINJERSTVO**

**Kratak sadržaj** – U ovom radu analizirana su fiziološka stanja pacova u određenim trenucima tokom gestacije analizom varijabiliteta srčanog ritma. Za analizu korišćena je metoda detrendovane fluktuacije nad dobijenim signalima srčanog ritma. Zatim je izvršena analiza dobijenih rezultata i procena sklonosti ka potencijalnom razvoju hipertenzije nad dve grupe pacova.

**Ključne reči:** *Nelinearna obrada signala, Analiza detrendovanih fluktuacija, Varijabilitet srčanog ritma, Hipertenzija*

**Abstract** – *In this work, the physiological conditions of rats at certain moments during gestation were analyzed by analyzing the variability of the heart rhythm. Firstly, detrended fluctuation analysis was used for HRV analysis. Then, the obtained results were analyzed and the disposition towards the potential development of hypertension was assessed in two groups of rats.*

**Keywords:** *Nonlinear signal analysis, Detrended fluctuation analysis, Heart rate variability, Hypertension*

**1. UVOD**

Biomedicinski signali opisuju fiziološke fenomene koji se pojavljuju u živim bićima i daju informaciju o istim. Te informacije mogu da koriste lekari, veterinari i istraživači da donesu zaključke o procesima unutar organizma. Signali kardiovaskularnog sistema, kao što je signal srčanog ritma (HR - eng. *heart rate*) daju uvid u funkciju kardiovaskularnog sistema. Srčani ritam se smatra jednim od pet vitalnih znakova života [1], za koje je utvrđeno da su najznačajniji za procenu ljudskog stanja.

Analiza varijabilnosti srčanog ritma (HRV) je ključna, jer pruža uvid u prilagodljivost kardiovaskularnog sistema, ukazujući na ravnotežu između aktivnosti simpatičkog i parasimpatičkog nervnog sistema.

Ove informacije su veoma značajne za procenu celokupnog zdravlja, nivoa stresa i potencijalnih rizika, omogućavajući personalizovane intervencije i praćenje patofizioloških stanja.

U ovom radu analizirana su fiziološka stanja pacova u određenim trenucima tokom gestacije. Nad snimljenim signalima izvršena je metoda detrendovane fluktuacije kako bi se procenila sklonost ka razvoju hipertenzije.

**NAPOMENA:**

**Ovaj rad proistekao je iz diplomskog rada čiji mentor je bila prof. dr Dragana Bajić.**

**2. MATERIJALI I METODE****2.1. Eksperiment**

Snimanje je rađeno u Laboratoriji za kardiovaskularnu farmakologiju Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, pod rukovodstvom prof. dr Nine Japundžić-Žigon. Signali su snimani nad dve grupe ženki laboratorijskih životinja tokom perioda gestacije:

1. SRH: spontano hipertenzivnih i
2. WF: normotenzivnih Wistar-Kyoto ženki (lat. *femininum*)

gde druga grupa predstavlja kontrolnu grupu.

Snimanje je izvršeno u pet trenutaka: prvom, petom, desetom, dvadesetom danu gestacije i nakon okota - DI (*diestrus*). Izvršeno je snimanje nad svesnim i slobodnim pacovima tokom gestacije, šest ženskih pacova obe vrste, ukupno 12, čija je inicijalna težina bila od 300 do 350g.

Iz snimljenog talasnog oblika krvnog pritiska (BP - eng. *blood pressure*) izvučeni su vremenski nizovi sistolnog (SBP - eng. *systolic blood pressure*), diastolnog pritiska (DBP - eng. *diastolic blood pressure*) i pulsog intervala (PI - eng. *pulse interval*), čijom se inverzijom uz usklađivanje jedinica dobija signal promenljivosti srčanog ritma, HRV. Vremenski nizovi su analizirani metodom detrendovane fluktuacije DFA (eng. *detrended fluctuation analysis*) što nam omogućava da uvidimo neke nove informacije o stanjima pacova koji su posmatrani u okviru eksperimenta.

Pacovi su smešteni odvojeno u kontrolisanim laboratorijskim uslovima sa temperaturom oko  $22 \pm 2^\circ\text{C}$ ; relativnom vlažnosti vazduha između 60 i 70%; kontrolisanim osvetljenjem: ciklus svetlo-mrak 12:12h, sa hranom i vodom ad libitum. Deset dana pre početka eksperimenta pacovi su podvrgnuti operaciji u kojoj su radiotelemetrijske sonde (TA11PA-C40, DSI, Transoma Medical) implantirane u abdominalnu aortu pod kombinovanom anestezijom ketamina i ksilazina, zajedno sa gentamicinom što je zatim praćeno injekcijama metamizola za ublažavanje bolova. Minimalni broj pacova koji pod datim uslovima omogućavaju signale za pouzdanu statističku analizu sa verovatnoćom greške tipa I ravnom 0.05 određen je putem softverskog paketa 'Power Sample Size Calculation'.

Bilo je od vitalnog značaja da se snimanje obavi na način koji je najprihvatljiviji za životinju s obzirom na to da su signali snimani na živim laboratorijskim životinjama.

Snimanje je urađeno prema Direktivi 2010/63/EU i nacionalnom zakonu o dobrobiti životinja 2009/6/RS, kao i Pravilniku 2010/RS o zaštiti životinja koje se primenjuje u

naučne svrhe a koja insistiraju i na minimizaciji broja laboratorijskih pacova potrebnih za eksperiment.

Protokol snimanja je odobrio Etički odbor Univerziteta u Beogradu (licenca n°323-07-10519/2013-05/2). Signal arterijskog krvnog pritiska (BP) je digitalizovan na 1000 Hz korišćenjem 12-bitnog A/D pretvarača i prosleđen na računar opremljen Dataquest A.R.T. 4.0. softver za analizu kardiovaskularnih signala.

Po završetku eksperimenta u bazi je bilo 60 signala koji su dalje obrađivani.

Pre same primene vremensko -frekvencijske analize bilo je potrebno izvršiti predobradu signala. Predobrada obuhvata uklanjanje artefakata i pravljenje ekvidistantnih signala. Treba napomenuti da za DFA analizu nije neophodno prvo izvršiti detrendizaciju signala, jer se to čini u okviru same metode.

Artefakti su otklanjani primenom adaptivnog filtra, a zatim su ručno otklonjeni preostali artefakti. Primenjen adaptivni filter je predstavljen u Wessel et al [2], koji je bio prilagođen za upotrebu nad kardiovaskularnim signalima pacova.

## 2.2. Metoda detrendovane fluktuacije

Mnogi algoritmi se mogu koristiti za analizu kardiovaskularnih signala. Međutim, u oblasti varijabilnosti srčane frekvencije, analiza detrendovane fluktuacije (DFA) je daleko najkorišćenija za određivanje statističke samsličnosti (eng. *self-affinity*) [3].

DFA je metoda koja je predstavljena 1995. godine [4], kada je primenjena na nestacionarnim vremenskim nizovima srčanog ritma. Omogućava prevazilaženje problema stacionarnosti, relativno je neosetljiva na šum i služi za utvrđivanje korelacije u signalu nakon eliminacije trenda. DFA procenjuje koeficijent  $\alpha$  kao ukupni nagib funkcije varijabilnosti  $F(s)$  prikazane u odnosu na segment  $s$  na logaritamskoj skali.

Utvrđeno je, međutim, da se zapisi otkucaja srca ne mogu pravilno u potpunosti opisati jednim eksponentom skaliranja. Zato se dinamika otkucaja srca obično modeluje pomoću dva eksponenta: kratkoročnog koeficijenta  $\alpha_1$ , procenjenog samo u kratkom opsegu malih segmenata  $s$  i dugoročnog koeficijenta  $\alpha_2$ , procenjenog u širem opsegu većih segmenata  $s$  [3].

Varijacije od spoljašnjih nadražaja (kao što je disanje) izazivaju lokalni efekat, dok varijacije koje nastaju kao posledica promena same dinamike sistema uzrokuju dugoročne korelacije [5].

Posmatramo vremensku seriju  $x_1, \dots, x_n$ ; prvo se procenjuje i oduzima srednja vrednost  $\bar{x}$ , nakon čega dobijamo kumulativnu sumu  $y_k$ .

$$y_k = \sum_{j=1}^k (x_j - \bar{x}) \quad k=1, \dots, N \quad (1)$$

Zatim kumulativnu sumu  $y_k$  delimo na jednake nepreklapajuće segmente dužine  $s$  i za svaki segment procenjujemo trend  $y_{trend}$ . Prosečna fluktuacija se računa oko procenjene vrednosti trenda kao suma kvadratne razlike procenjene vrednosti trenda i originalnih vrednosti.

$$F(s) = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (y(i) - y_{trend}(i))^2} \quad (2)$$

Srednji kvadratni koren detrendovane serije  $F(s)$  je izračunat za blokove veličine  $s$  između 4 i 128 bita i u teoriji, se može proceniti za bilo koji ceo broj  $n$  između 4 i 128. Međutim, u praksi  $F(s)$  se procenjuje za  $s_k$  ( $k = 1, \dots, 21$ ) ravnomerno raspoređenih na logaritamskoj skali između  $s_1=4$  i  $s_{21}=128$ , kao što je pokazano u radu Castiglioni et al [3].

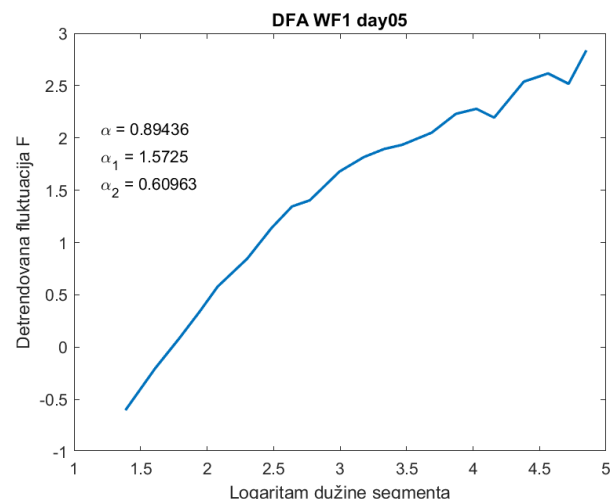
Prikazujemo vezu između segmenta  $s$  i fluktuacije signala oko trenda  $F(s)$  u logaritamskim razmerama, što se može videti na slici 1 i važi:

$$F(s) \sim s^\alpha \quad (3)$$

Kao što je već rečeno, vrednost  $\alpha$  predstavlja nagib prikazane prave ali, takođe, predstavlja i autokorelacione karakteristike signala, na način prikazan u tabeli 1.

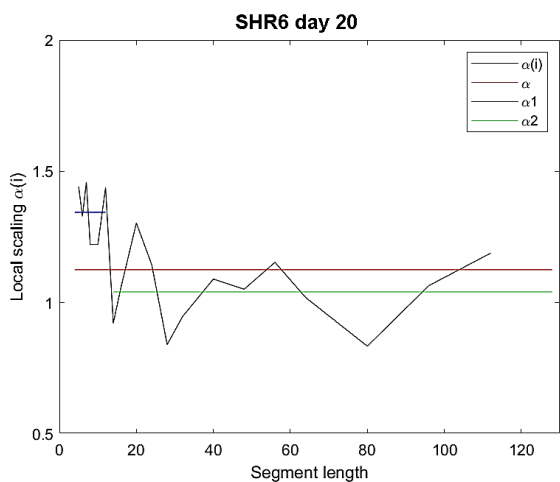
Tabela 1. Autokorelacione karakteristike signala u odnosu na parametar  $\alpha$  [6]

$\alpha < 0,5$	anikorelisan signal
$\alpha = 0,5$	nekorelisan signal
$\alpha > 0,5$	korelisan signal
$\alpha = 1$	prisutan "roze" šum
$\alpha > 1,5$	prisutan Braunov šum



Slika. 1 Prikaz fluktuacije signala pacova WF1 u 5 danu gestacije za  $s=5$ .

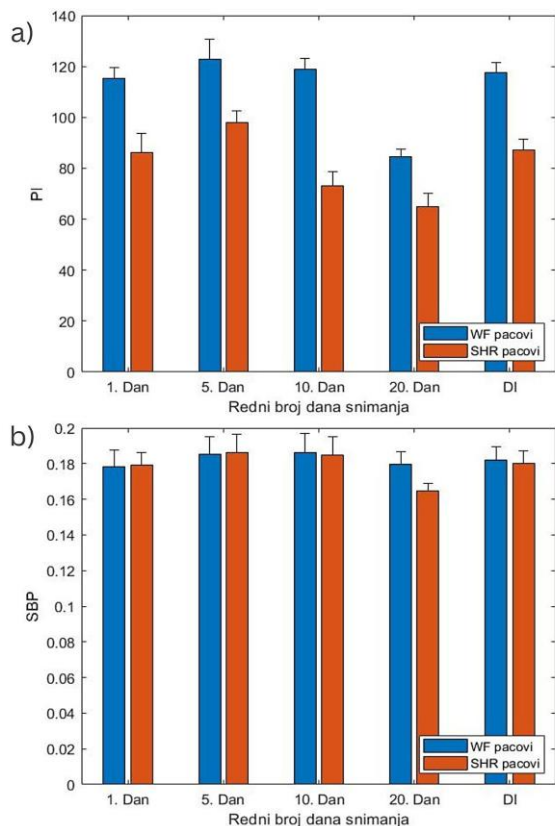
Pokazalo se da su važne informacije povezane sa ova dva eksponenta -  $\alpha_1$  i  $\alpha_2$ , kojima su okarakterisani dnevni bioritam, fizička aktivnost i starenje ili srčane patologije. Međutim, opisivanje fraktalne strukture kardiovaskularnih signala pomoću  $\alpha_1$  i  $\alpha_2$  može biti neadekvatno pojednostavljeno kompleksnog fenomena, jer se dinamika otkucaja srca i krvnog pritiska zapravo može sastojati od mnogo većeg broja skalirajućih koeficijenata. Ova dinamika bila bi bolje opisana čitavim spektrom lokalnih koeficijenata  $\alpha(s)$  nego samo sa dva koeficijenta. Funkcija lokalnih eksponenata  $\alpha(s)$  može se vrlo lako izračunati kao „lokalni nagib”, tj. derivat funkcije  $F(n)$  [3].



Slika. 2 Prikaz spektra lokalnog skaliranja (eng. local scaling)  $\alpha(s)$  signala pacova SHR6 u 20 danu gestacije.

### 3. REZULTATI

Nakon snimanja signala i njihove predobrade, signali su grupisani u grupe po danima snimanja. Najpre je urađena standardna statistička analiza koja prikazuje promene PI i SBP signala tokom gestacije, što je prikazano na slici. 3.



Slika 3. Prikaz srednje vrednosti i standardne greške PI (a) i SBP (b) signala

Pre svega iz DFA analize možemo da primetimo sa slike 4 da su vrednosti  $\alpha > 0.5$ , te na osnovu tabele 1 možemo da zaključimo da su signali korelisani.

Rezultati su se poredili na sledeći način:

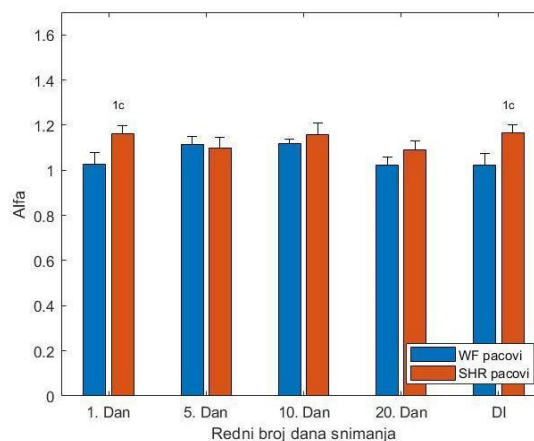
- WF pacovi sa SHR pacovima u određenom danu (na slikama obeleženo sa Nc, gde N obeležava broj metoda koje su dale statističku značajnost)

- WF pacovi tokom trudnoće u odnosu na prvi dan
- SHR pacovi tokom trudnoće u odnosu na prvi dan

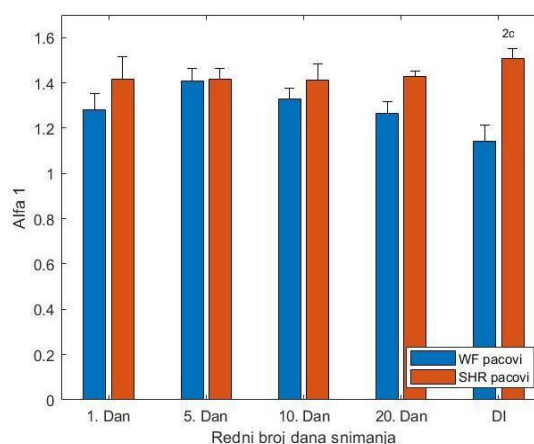
Statistički značajne razlike kod prvog poređenja ukazuju na inherentu razliku između stanja WF i SHR subjekata. Dok za poslednja dva poređenja ni jedna od metoda nije pokazala statističku značajnost.

Za procenu statističke značajnosti je korišćen Kruskal-Walison test sa tri različite korekcije: Bonferroni korekcija, Fisherov LSD test (eng. *least significant difference*) i Takijev HSD test (eng. *honestly significant difference*). Bonferroni korekcija se najčešće koristi za analizu statističke značajnosti rezultata obrade kardiovaskularnih signala i rigoroznija je u odnosu na ostale, dok druge dve postavljaju manje rigorozne uslove.

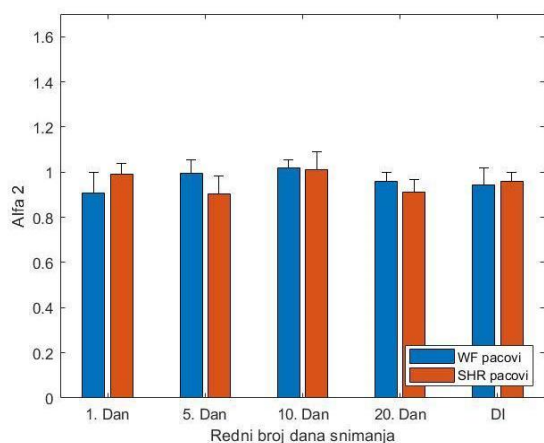
Bonferroni korekcija nije pokazala statističku značajnost ni u jednom slučaju, dok druge dve korekcije određenim slučajevima ukazuju na statistički značajnu razliku, te bi moglo da se govori o promenama tokom i nakon trudnoće koje mogu da se okarakterišu kao promene usled prirodnih dešavanja u telu, kao što je početak laktacije i hormonske promene, kao što je pokazao u radu [7].



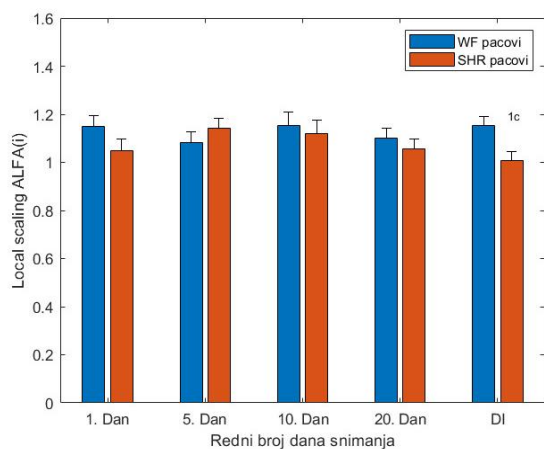
Slika 4. Prikaz srednje vrednosti i standardne greške parametra  $\alpha$



Slika 5. Prikaz srednje vrednosti i standardne greške parametra  $\alpha_1$



Slika 6. Prikaz srednje vrednosti i standardne greške parametra  $\alpha_2$



Slika 7. Prikaz srednje vrednosti i standardne greške parametra  $\alpha_1$

#### 4. ZAKLJUČAK

Metoda detrendovane fluktuacije se pokazala kao jednostavna za rad prilikom analize srčanog ritma. Najveća prednost je to što može da se primeni na širokom opsegu signala, zbog toga što ne postavlja dodatne uslove, kao što je stacionarnost signala koji se analiziraju, koji kardiovaskularni signali ne ispunjavaju uvek.

Dobijeni rezultati su usklađeni sa početnim pretpostavkama predloženim u radu „Nelinearna analiza srčanog ritma spontano hipertenzivnih laboratorijskih subjekata tokom gestacije” [7]. Nastavak DFA metode koji obuhvata određivanje *local scaling* karakteristika signala porvrdio je prethodno dobijene rezultate. Odnosno, ne pokazuju statistički značajna odstupanja tokom trajanja gestacije, što ukazuje da je trudnoća normalno stanje koje ne utiče na fiziologiju subjekata: ni hipertenzivni ni kontrolni subjekti nemaju abnormalnih reakcija tokom trudnoće.

#### 5. LITERATURA

- [1] C. A. da Costa, C. F. Pasluosta, B. Eskofier, D. B. da Silva, and R. da Rosa Righi, “Internet of Health Things: Toward intelligent vital signs monitoring in hospital wards,” *Artificial Intelligence in Medicine*, vol. 89, pp. 61–69, Jul. 2018, doi: <https://doi.org/10.1016/j.artmed.2018.05.005>.
- [2] N. Wessel et al., “Nonlinear analysis of complex phenomena in cardiological data,” *Herzschrittmachertherapie Und Elektrophysiologie*, vol. 11, no. 3, pp. 159–173, Oct. 2000, doi: <https://doi.org/10.1007/s003990070035>.
- [3] P. Castiglioni, Gianfranco Parati, A. Civijian, L. Quintin, and Marco Di Rienzo, “Local Scale Exponents of Blood Pressure and Heart Rate Variability by Detrended Fluctuation Analysis: Effects of Posture, Exercise, and Aging,” *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 56, no. 3, pp. 675–684, Mar. 2009, doi: <https://doi.org/10.1109/tbme.2008.2005949>.
- [4] C.-K. Peng, S. Havlin, H. Eugene Stanley, and A. L. Goldberger, “Quantification of scaling exponents and crossover phenomena in nonstationary heartbeat time series,” *Chaos*, vol. 5, no. 1, pp. 82–87, Mar. 1995, doi: <https://doi.org/10.1063/1.166141>.
- [5] M. Mateo-March, M. Moya-Ramón, A. Javaloyes, C. Sánchez-Muñoz, and V. J. Clemente-Suárez, “Validity of detrended fluctuation analysis of heart rate variability to determine intensity thresholds in elite cyclists,” *European Journal of Sport Science*, pp. 1–8, Mar. 2022, doi: <https://doi.org/10.1080/17461391.2022.2047228>.
- [6] J. W. Kantelhardt, E. Koscielny-Bunde, H. Henrique, S. Havlin, and A. Bunde, “Detecting long-range correlations with detrended fluctuation analysis,” *Physica D: Nonlinear Phenomena*, vol. 295, no. 3–4, pp. 441–454, Jun. 2001, doi: [https://doi.org/10.1016/s0378-4371\(01\)00144-3](https://doi.org/10.1016/s0378-4371(01)00144-3).
- [7] N. Evetović, I. Milakovic, “Nelinearna analiza srčanog ritma spontano hipertenzivnih laboratorijskih subjekata tokom gestacije” 22th International Symposium INFOTEH-JAHORINA, 15-17 March 2023, Mar. 2023. Accessed: Aug. 30, 2023. [Online]. Available: <https://infotech.etsf.ues.rs.ba/zbornik/2023/radovi/O-5-1.pdf>

#### Kratka biografija:



**Nina Evetović** rođena je u Subotici 1999. godine. Diplomirani je inženjer biomedicinskog inženjerstva od 2022. godine sa prosekom 9,24. Trenutno je na master akademskim studijama na Fakultetu tehničkih nauka, smer biomedicinsko inženjerstvo.

kontakt:  
[evetoviceva99@gmail.com](mailto:evetoviceva99@gmail.com)