



UNIVERZITET U NOVOM SADU
FAKULTET TEHNIČKIH NAUKA
ENERGETIKA, ELEKTRONIKA I
TELEKOMUNIKACIJE

**AUTOMATSKO ODREĐIVANJE I
ANALITIČKA PROVERA PARAMETARA
UZAJAMNE ENTROPIJE
KARDIOVASKULARNIH VREMENSKIH
NIZOVA**

DOKTORSKA DISERTACIJA

Mentor: prof. dr Dragana Bajić

Kandidat: Tamara Škorić

Novi Sad, 2017. godine

UNIVERZITET U NOVOM SADU

Jun, 2017



UNIVERSITY OF NOVI SAD
FACULTY OF TECHNICAL SCIENCES
POWER ENGINEERING, ELECTRONICS AND
TELECOMMUNICATIONS

**AUTOMATIC DETERMINATION AND ANALYTICAL
VERIFICATION OF CROSS ENTROPY PARAMETERS OF
CARDIOVASCULAR TIME SERIES**

PHD THESIS

Mentor: prof. dr Dragana Bajic

Candidate: Tamara Škorić

Novi Sad, 2017.



УНИВЕРЗИТЕТ У НОВОМ САДУ • ФАКУЛТЕТ ТЕХНИЧКИХ НАУКА
21000 НОВИ САД, Трг Доситеја Обрадовића 6

КЉУЧНА ДОКУМЕНТАЦИЈСКА ИНФОРМАЦИЈА

Редни број, РБР:	
Идентификациони број, ИБР:	
Тип документације, ТД:	Монографска документација
Тип записа, ТЗ:	Текстуални штампани материјал
Врста рада, ВР:	Докторска дисертација
Аутор, АУ:	Тамара Шкорић
Ментор, МН:	Др Драгана Бајић, редовни професор
Наслов рада, НР:	Аутоматско одређивање и аналитичка провера параметара узајамне ентропије кардиоваскуларних временских низова
Језик публикације, ЈП:	Српски
Језик извода, ЈИ:	Српски
Земља публиковања, ЗП:	Република Србија
Уже географско подручје, УГП:	Војводина
Година, ГО:	2017
Издавач, ИЗ:	Факултет техничких наука
Место и адреса, МА:	Нови Сад, Трг Доситеја Обрадовића 6
Физички опис рада, ФО: (поглавља/страна/ цитата/табела/слика/графика/прилога)	11/120/179/5/43/0/0
Научна област, НО:	Електротехничко и рачунарско инжењерство
Научна дисциплина, НД:	Биомедицински инжењеринг
Предметна одредница/Кључне речи, ПО:	Унакрсна ентропија, непоузданост, критеријум сличности, кардиоваскуларни временски низови.
УДК	
Чува се, ЧУ:	Библиотека Факултета техничких наука у Новом Саду
Важна напомена, ВН:	
Извод, ИЗ:	Унакрсна апроксимативна ентропија квантификује међусобну уређеност два истовремено снимљена временска низа. Иако је изведена из веома заступљене ентропије за процену уређености једног временског низа, још увек није достигла њену репутацију. Циљ ове дисертације је да идентификује проблеме који отежавају ширу примену унакрсне ентропије и да предложи скуп решења. Валидација резултата је рађена на кардиоваскуларним сигнаlima, систолног крвног притиска и палсног интервала снимљеним на лабораторијским пацовима и на сигнаlima здравих волонтера.
Датум прихватања теме, ДП:	
Датум одбране, ДО:	
Чланови комисије, КО:	Председник: Александар Бошковић, доцент
	Члан: Жељен Трповски, ванредни професор
	Члан: Живко Бојовић, доцент
	Члан: Нина Јапуцић-Жигон, редовни професор
	Члан: Бранислав Миловановић, ванредни професор
	Члан, ментор: Драгана Бајић, редовни професор
	Потпис ментора



KEY WORDS DOCUMENTATION

Accession number, ANO :	
Identification number, INO :	
Document type, DT :	Monographic publication
Type of record, TR :	Word printed recorded
Contents code, CC :	Ph. D. thesis
Author, AU :	Tamara Škorić
Mentor, MN :	Ph. D. Dragana Bajić, Full professor
Title, TI :	Automatic determination and analytical verification of cross entropy parameters of cardiovascular time series
Language of text, LT :	Serbian
Language of abstract, LA :	Serbian
Country of publication, CP :	Republic of Serbia
Locality of publication, LP :	Vojvodina
Publication year, PY :	2017
Publisher, PB :	Faculty of Technical Sciences
Publication place, PP :	Novi Sad, Trg Dositeja Obradovića 6
Physical description, PD : (chapters/pages/ref./tables/pictures/graphs/appendixes)	11/120/179/5/43/0/0
Scientific field, SF :	Electrical and Computer Engineering
Scientific discipline, SD :	Biomedical engineering
Subject/Key words, S/KW :	Cross-approximate entropy, consistency, threshold r , cardiovascular time series
UC	
Holding data, HD :	Library of the Faculty of Technical Sciences
Note, N :	
Abstract, AB :	Cross-approximate entropy (<i>XApEn</i>) quantifies a mutual orderliness of two simultaneously recorded time series. Although derived from the firmly established solitary entropies, it has never reached their reputation and deployment. The aim of this thesis is to identify the problems that preclude wider <i>XApEn</i> implementation and to develop a set of solutions. Results were validated using the cardiovascular time series, systolic blood pressure and pulse interval, recorded from laboratory animals and also signals recorded from healthy human volunteers.
Accepted by the Scientific Board on, ASB :	
Defended on, DE :	
Defended Board, DB :	
President:	Aleksandar Bošković, assistant professor
Member:	Željko Trpovski, associate professor
Member:	Živko Bojović, assistant professor
Member:	Nina Japundić-Žigon, full professor
Member:	Branislav Milovanović, associate professor
Member, Mentor:	Dragana Bajić, full professor

Mentor's sign

Zahvalnica

Veliku zahvalnost dugujem mom mentoru prof. dr Dragani Bajić koja me nesebično uvela u svet biomedicine, prenela svoja znanja i naučila da su istraživanja slobodnog „duha“ bez ikakvih ograničenja. Hrabrila je i usmeravala moj rad bez sputavanja mog karaktera. Bez njene pomoći ova teza ne bi bila napisana.

Zahvalnost dugujem i projektu „TR32040“ Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije za finansiranje ovog istraživanja.

Posebnu zahvalnost dugujem svojim roditeljima Ristu i Miloju koji su mi pružali nesebičnu podršku u odrastanju. Zahvalnost dugujem i bratu Stefanu, sestri Tatjani kao i prijateljima koji su odrastali zajedno sa mnom.

A najveću zahvalnost dugujem Andreju i Hani koji su izvor moje inspiracije, moja pokretačka snaga i podrška.

REZIME

Cilj: Disertacija je posvećena identifikaciji i rešavanju problema koji otežavaju širu primenu unakrsne entropije ($XApEn$). $XApEn$ predstavlja meru međusobne uređenosti dva vremenska niza a izvedene je na osnovu mere za procenu uređenosti pojedinačnih nizova - aproksimativne entropije ($ApEn$). U trenutku pisanja teze, broj citata izvornih radova o $ApEn$ je veći od četiri hiljade. $XApEn$, zbog problema koji otežavaju implementaciju, nije dosegla domete svog prethodnika.

Metod i rezultati: Osnovna hipoteza je da uzrok nekonzistentnosti $XApEn$ leži u nepouzdanosti proceni uslovnih verovatnoća koje predstavljaju okosnicu metode. Hipoteza je potvrđena analitičkim izvođenjem izraza za $XApEn$ signala poznatih funkcija raspodele, i poređenjem analitičkih rezultata sa vrednostima procenjenim nad simuliranim signalima istih raspodela. Predložena je jednostavna korekcija u proceduralnom koraku procene $XApEn$ koja otklanja jedan podskup problema. Osnovni rezultat teze je metoda za združeno određivanje parametara za procenu $XApEn$ koji su se do sada birali nezavisno, što je dovodilo do nestabilnih rezultata. U okviru metode izvedena su tri skupa formula. Prvi skup određuje vrednost praga r koja odgovara maksimalnoj vrednosti $XApEn$. Drugi i treći skup obezbeđuju ispunjenost takozvanog „slabog“ i „jakog“ kriterijum pouzdanosti. Rezultati pokazuju da se jednostavnom korekcijom $XApEn$ ublažava nepouzdanost u proceni uslovnih verovatnoća dok se konzistentnost i pouzdanost u proceni postiže primenom predloženih formula. Rezultati su validirani na signalima sistolnog krvnog pritiska (SBP) i pulsnog intervala (PI), izvedenih iz talasnog oblika krvnog pritiska laboratorijskih životinja (dugi signali), kao i na zdravim dobrovoljcima kod kojih se umesto PI koriste R-R intervali izvedeni iz EKG signala (kratki signali).

Zaključak: Dokazano je da često navođen stav da $XApEn$ monotono raste sa porastom dužine posmatranih nizova nije tačan: pomenuti porast je posledica nepouzdanosti procene uslovnih verovatnoća, a sama entropija je konstantna. Parametri za procenu $XApEn$ su izrazito nelinearno povezani tako da njihov izbor treba raditi združeno. Relacije koje su u ovoj tezi izvedene i dokazane obezbeđuju visok nivo pouzdanosti procene $XApEn$. Sprovedena analiza može da se primeni i na druge mere entropije zasnovane na proceni verovatnoća, kao što su na primer $SampEn$ i $FuzzyEn$.

ABSTRACT

Objective: The aim of this dissertation is to identify and solve the problems that preclude wider implementation of the cross approximate entropy ($XApEn$). $XApEn$ quantifies the mutual orderliness of time series pairs. It is derived from a method that estimates an orderliness of single time series - Approximate entropy ($ApEn$). At the time of writing the thesis, the number of quotations of original papers about $ApEn$ exceeds four thousand. However, due to the problems that make it difficult to implement, $XApEn$ has not reached the achievements of its predecessor.

Method and Results: The basic hypothesis is that the inconsistency of $XApEn$ estimates are caused by an unreliable estimate of conditional probabilities, which represent the backbone of the $XApEn$ method. The hypothesis was confirmed by deriving the analytical expressions for $XApEn$ and comparing the analytical results with the estimated values of simulated signals, given that the signal probability distribution function is known. After the first results, a simple correction in procedural step of $XApEn$ estimation that removes a subset of the problem is proposed. However, the main result of thesis is a method for the joint determination of parameters for $XApEn$ estimation that are traditionally chosen independently, causing unstable results. In the framework of the method, three sets of the formulae are derived. The first set of formulae defines threshold value r that correspond the maximum of $XApEn$ within the threshold profile. The second and the third set of formulae ensure the fulfillment of the so-called "weak" and "strong" criteria of reliability. The results show that a simple correction $XApEn$ attenuates the problem of unreliable estimation, while the consistency and reliability of the estimate can be achieved only using the proposed formulae for parameter choice. Results are verified using systolic blood pressure (SBP) and pulse interval (PI) signals, derived from the blood pressure waveforms of laboratory animals (long signals), as well as using the signals from healthy volunteers, where RR intervals derived from the ECG signal was used instead of PI signal (short signals).

Conclusion: It is proved that a general and frequently quoted belief that $XApEn$ monotonically increases with the length of the observed series is incorrect: the increase is due to unreliable estimates of conditional probabilities, and when the estimates become stable, entropy becomes a constant. There exist a strong non-linear relationship among the parameters for $XApEn$ estimation, so their choice should be done jointly, on the basis of their relationship derived in this thesis. Relationships that are derived and proven provide high reliability of $XApEn$ estimation. Conducted analysis can be applied to other measures of entropy based on probability estimates, such as $SampEn$, $FuzzyEn$.

SADRŽAJ

1. Uvod.....	7
1.1. Opšta razmatranjanja i naučni doprinos disertacije	7
1.2. Sadržaj doktorske disertacije	9
2. Srce.....	12
2.1. Otkriće kardiovaskularnog sistema	12
2.2. Anatomija i rada srca	15
2.3. Srce kao dinamički sistem	19
3. O ApEn/XApEn.....	22
3.1. Motiv za razvoj ApEn/XApEn	22
3.2. Veza ApEn/XApEn i nelinearnih metoda	24
4. Prikaz stanja u oblasti	34
5. Eksperimentalni podaci i predobrada	44
5.1. Eksperimentalni podaci.....	44
5.2. Predobrada	46
6. Unakrsna entropija (XApEn) i njene slabosti.....	51
6.1. Opis metode	51
6.2. Nesaglasne raspodele	53
6.3. Izbor parametara	54
6.3.1. Vremensko kašnjenje τ	55
6.3.2. Dužina segmenta m	57
6.3.3. Dužina vremenskog niza N	59
6.3.4. Kriterijum sličnosti r	60
6.4. Parametri slobode kao uzrok nekonzistentnosti XApEn	60
7. Analiza XApEn u veštački generisanom okruženju.....	66
7.1. Validacija prva hipoteze	66
7.2. Validacije druge hipoteze.....	87
8. Korekcije XApEn	88

8.1. Procena relativne greške X_{ApEn} nakon korekcije.....	89
9. Jeruchimovi kriterijumi.....	99
9.1. Pouzdanost procene X_{ApEn}	104
10. Parametar r kao faktor stabilnosti	107
10.1. Formula za automatsku procenu r za maksimalnu vrednost X_{ApEn}	107
10.2. Referentna vrednost praga za pouzdanu procenu X_{ApEn}	110
11. Zaključak.....	115

1.Uvod

1.1. Opšta razmatranjanja i naučni doprinos disertacije

Po procenama Svetske zdravstvene agencije, tokom 2012-te godine je od posledica kardiovaskularnih bolesti umrlo 17.5 miliona ljudi, što predstavlja 31% od ukupnog broja smrtnih slučajeva [1.1]. Tri četvrtine umrlih su iz zemalja niskog ili srednjeg razvoja [1.1]. U Srbiji je od kardiovaskularnih bolesti 2010-e godine umrlo 56.488 ljudi svih uzrasta, praktično svaki drugi (po podacima Instituta za javno zdravlje „Dr Milan Jovanović Batut“ [1.2]). Sa ekonomskog aspekta, kardiovaskularna oboljenja predstavljaju veliki teret za zdravstveni sistem i razvijenih zemalja (hospitalizacija, rehabilitacija, lekovi, poseta lekaru) uključujući i indirektno troškove kao što je gubitak produktivnosti usled oboljenja [1.3]. Procena je da su troškovi zdravstvenog sistema za bolesti srca Sjedinjeni Američkih država bili oko 316.6 milijarde dolara u 2011-toj godini [1.4]. Nažalost, očekuje se rast broja obolelih kao posledice savremenog života, gojaznosti, nezdrave ishrane, nedostatka fizičke aktivnosti. Svest o posledicama kardiovaskularnih oboljenja raste, pa je sve prisutniji zainteresovanost za stalni monitoring parametara kao što su srčani ritam i krvni pritisak i u svakodnevnom životu (tokom vežbanja, spavanja, sporta i sl.), pomoću pametnih telefona i drugih uređaja. Razvoj informacione tehnologije kao i multidisciplinarna primena znanja iz različitih oblasti mogu doprineti predikciji kardiovaskularnih bolesti i smanjenju stope smrtnosti. Doprinos obrade biomedicinskih signala je u proceni kliničkih ili farmakološko relevantnih informacije iz snimljenih signala.

Entropija predstavlja jednu od nelinearnih tehnika za kvantifikaciju kompleksnosti. Promena kompleksnosti signala krvnog pritiska ili srčanog ritma može ukazati na neželjene pojave u organizmu i to pre izmene bilo kog drugog parametra [1.5]. Po autorovim saznanjima, prva predložena metoda za procenu kompleksnosti pojedinačnih biomedicinskih signala je Aproksimativna entropija (*Approximate Entropy-ApEn*). Izvorni radovi o *ApEn* [1.6-1.8] su citirani preko 4000 puta u trenutku pisanja teze, što je čak i grafički komentarisano u [1.9]. Neke od primena *ApEn* uključuju procenu predvidljivosti neuralnih signala u toku spavanja [1.10], Alchajmerovu bolest [1.11], epileptične napade [1.12] i različite patološke analize nad dugim i kratkim kardiovaskularnim signalima (npr. [1.13-1.15]). Iako je *ApEn* već dugo zastupljena u pretkliničkim studijama, njeno usavršavanje nije prestalo (npr. [1.16-1.21]). Na osnovu *ApEn* izvedena je i unakrsna entropija (*Cross Approximate Entropy-XApEn*) kao mera sinhrog/asihronog rada dva vremenska niza, neretko iz različitih ali međusobno zavisnih izvora. Značaj *XApEn* je što ne zahteva poznavanje modela biološkog sistema (često nepoznatog sa svim svojim delovima i međusobnim vezama), već se na osnovu izlaza iz modela sagledavaju promene nastale između dve promenjive u samom modelu [1.15]. Nažalost, *XApEn* još uvek nije doživela slavu svog prethodnika. U retkim primena *XApEn* ne koriste se novije tehnike predložene za poboljšanje *ApEn*, već se radna tačka za *XApEn* direktno određuje na osnovu tradicionalnih *ApEn* preporuka, iako ove dve metode nemaju identične osobine pa nekritička primena parametara predloženih za *ApEn* mogu da izazovu probleme u *XApEn*.

Motivaciju za izradu doktorske disertacije smo pronašli u rezultatima objavljenim u radu [1.22] dr Aleksandra Boškovića. Naime, za vrednosti parametara koje su u literaturi uobičajene, na posmatranim signalima je uočena pojava flip-flop efekata (dva procesa menjaju odnos mere kompleksnosti pri odabiru različitih vrednosti parametara) pri proceni $ApEn$. U ovoj disertaciji smo koristili iste eksperimentalne podatke kao u [1.22] i potvrdili smo da nekonzistentnost postoji i u rezultatima $XApEn$, koji se ovoga puta ne mogu opravdati poređenjem segmenata samim sa sobom (detaljnije u poglavlju 6), što dodatno potvrđuje hipoteze iz rada [1.22].

Cilj ove doktorske disertacije je da utvrdi uzrok nekonzistentnosti kao i da predloži rešenja za prevazilaženje nedostatka $XApEn$. Hipoteza da uzrok nekonzistentnosti leži u proceni verovatnoće da segmenti dužine m ostaju međusobno "slični" i kada im se dužina poveća za jedan odmerak, potvrđena je u veštački generisanom eksperimentalnom okruženju. Naime, na osnovu poznatih raspodela verovatnoća veštački generisanih podataka izvedene su analitičke formule koje odgovaraju tačnim vrednostima pojedinačnih parametara entropije koji se procenjuju. Uočena je značajna zastupljenost greške u proceni uslovnih verovatnoća, koja opada sa povećanjem dužine vremenskog niza, smanjenjem dužine segmenata m kao i usvajanjem blažih kriterijuma sličnosti. U literaturi se neretko susreća pretpostavka da $ApEn$ (a samim tim i $XApEn$) monotono raste sa porastom dužine niza, dok po nekim mišljenjima za dovoljnu dužinu vremenskog niza, dostiže tzv. „plato“, odnosno asimptotsku vrednost. Pokazali smo da monotoni rast ili eventualno prisustvo asimptotske vrednosti u $ApEn/XApEn$ sa povećanjem dužine vremenskog niza predstavlja posledicu povećanja pouzdanosti u proceni uslovnih verovatnoća. Dodatno, pouzdanost u proceni uslovnih verovatnoća je ispitana ispunjenosti „jakih“ i „blagih“ Jeruchimovih kriterijuma, razvijenih za pouzdanu procenu uslovnih verovatnoća za binarne nezavisne nizove. Rezultati potvrđuju hipotezu da su uslovne verovatnoće procenjene na nedovoljnom broju sličnih segmenata. Nakon potvrde prisustva nepozdanosti u proceni uslovnih verovatnoća, istraživanja smo usmerili na jednostavnu modifikaciju jednog od proceduralnih koraka u proceni $XApEn$. Predložena jednostavna korekcija je ublažila grešku u proceni $XApEn$ ali je nije u potpunosti potisnula. Stoga, razvili smo tri skupa formula za automatsku procenu kriterijuma sličnosti koji obezbeđuje ispunjenost „jakih“ ili „slabih“ uslova za pouzdanu procenu uslovnih verovatnoća. Dobijeni rezultati su validirani na kardiovaskularnim signalima laboratorijskih pacova snimljenih u laboratoriji Medicinskog fakulteta u Beogradu, pod rukovodstvom prof. dr Nine Japundžić-Žigon. Mogućnosti primene predloženih formula validirali smo i na kardiovaskularnim signalima snimljenim nad zdravim volonterima u realnim ambulatornim uslovima pod nadzorom prof. dr Branislava Milovanovića.

1.2. Sadržaj doktorske disertacije

Nakon kratkog osvrtu na anatomiju i rad srca (poglavlje dva), neophodnog za razumevanje dobijenih rezultata, prikazani su motivi za razvoj $ApEn/XApEn$ kao i njihova veza sa drugim nelinearnim metodama (poglavlje tri).

Iscrpan prikaz trenutnog stanja u oblasti potvrđuje veliku motivaciju za primenom $ApEn/XApEn$ (poglavlje četiri).

U poglavlju pet opisani su podaci koji su se koristili u eksperimentalne svrhe, kao i predobrada koju su pretrpili za pravilnu primenu $XApEn$ metode.

Poglavlje šest posvećeno je implementaciji $XApEn$ sa osvrtom na slabosti ove metode. Skrenuta je pažnja na mogućnost nesaglasnih raspodela dva vremenska niza prilikom procene njihove (a)sinhornizovanosti, što za posledicu može imati značajan gubitak informacija o sistemu. Takođe, ukratko su prikazani predlozi za izbor parametara za pouzdanu procenu $ApEn$ (dužine segmenta m , dužine vremenskog niza N kao i kriterijuma sličnosti r). Ilustrativno je prikazan primer nekonzistentnosti u proceni $XApEn$ kao posledice izbora različitih vrednosti parametara.

Hipoteze istraživanja prikazane su u poglavlju sedam. Analitički su razvijene formule za veštački generisane podatke poznatih raspodela verovatnoća koje odgovaraju tačnim vrednostima pojedinih parametara koji se procenjuju u $XApEn$. Hipoteze su validirane na eksperimentalnim podacima sa uniformnom i normalnom raspodelom.

U poglavlju osam predložena je jednostavna korekcija u proceduralnom koraku $XApEn$. Prikazani su rezultati relativne greške u proceni $XApEn$ nakon implementacije predložene korekcije. Greška je umanjena ali nije potisnuta u potpunosti.

Poglavlje devet posvećeno je Jeruchimovi kriterijumi, opšte prihvaćenom inženjerskom pravilu razvijenom za svrhe procene pouzdane bitske greške pri prenosu podataka digitalnim komunikacionim sistemima. Proverena je pouzdanost procene uslovnih verovatnoća da segmenti ostaju slični iako im se dužina poveća za jedan odmerak za veštački generisane podatke.

Skup formula razvijenih za procenu vrednosti parametra r združeno sa ostalim parametrima, a koji odgovara maksimalnoj vrednosti $XApEn$ prikazan je u poglavlju deset. Tačnost predloženih formula validiran je za kardiovaskularne signale snimljene na laboratorijskim životinjama (dugi signali) i zdravim volonterima (kratki signali). U istom poglavlju, prikazan je i skup formula za procenu kriterijuma sličnosti r , združeno sa ostalim parametrima, kojim se obezbeđuje ispunjenost strogih i blagih kriterijuma za pouzdanu procenu uslovnih verovatnoća. Poređenjem vrednosti r dobijenim na osnovu predloženih formula sa opsezima raspodela kardiovaskularnih signala sa namerom da pokažu da veće vrednosti od uobičajenih preporuka za r neće dovesti do gubitka informacija o sistemu.

Zaključci su navedeni u poglavlju jedanaest.

REFERENCE

- [1.1] <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/>
- [1.2] <http://www.batut.org.rs>
- [1.3] J.-E. Tarride, M. Lim et al., A review of the cost of cardiovascular disease, *Can J Cardiol.* 2009 Jun; 25(6): e195–e202.
- [1.4] <https://millionhearts.hhs.gov/learn-prevent/cost-consequences.html>
- [1.5] T. Skoric, O. Mohamoud et al., “Binarized cross-approximate entropy in crowdsensing environment,” *Computers in Biology and Medicine*, vol. 80C, pp. 137-147, Jan., 2017.
- [1.6] S. M. Pincus, “Approximate entropy as a measure of system complexity,” *Proc. Natl Acad. Sci. U.S.A.*, vol. 88, no. 8, pp. 2297-2301, Mar., 1991.
- [1.7] S. M. Pincus, “Approximate entropy (ApEn) as a complexity measure,” *Chaos*, vol. 5, no. 1, pp. 110–117, Mar., 1991.
- [1.8] S. M. Pincus and B. H. Singer, “Randomness and degrees of irregularity,” *Proc. Natl Acad. Sci. U.S.A.*, vol. 93, no. 5, pp. 2083–2088, Mar., 1996.
- [1.9] J. M. Yentes et al., “The appropriate use of approximate entropy and sample entropy with short data sets,” *Ann. Biomed. Eng.*, vol. 41, no. 2, pp. 349–365, Feb., 2013.
- [1.10] N. Burioka, M. Miyata et al., “Approximate entropy in the electroencephalogram during wake and sleep,” *Clin. EEG Neurosci.*, vol. 36, no. 1, pp. 21-4, Jan., 2005.
- [1.11] D. Abásolo, R. Hornero et al., “Analysis of regularity in the EEG background activity of Alzheimer’s disease patients with Approximate Entropy,” *Clin Neurophysiol.*, vol. 116, no. 8, pp. 1826-34, Aug., 2005
- [1.12] U. R. Acharya, F. Molinari et al., “Automated diagnosis of epileptic EEG using entropies,” *Biomedical Signal Processing and Control*, vol. 7, no. 4, pp. 401–408, Jul., 2012.
- [1.13] X. Li, S. Yu, H. Chen, et al. “Cardiovascular autonomic function analysis using approximate entropy from 24-h heart rate variability and its frequency components in patients with type 2 diabetes,” *Journal of Diabetes Investigation*, vol. 6, no. 2, pp. 227–235, Mar., 2015.
- [1.14] G. Krstacic, D. Gamberger et. al, “The Chaos Theory and Non-linear Dynamics in Heart Rate Variability in Patients with Heart Failure,” *Computers in Cardiology*, vol. 35, pp. 957–959, Sep., 2008
- [1.15] S. M. Pincus, “Assessing Serial Irregularity and Its Implications for Health,” *Annals of the New York Academy of Sciences*, vol. 954, pp. 245-267, Dec., 2001.
- [1.16] J. S. Richman and J. R. Moorman, “Physiological time series analysis using approximate entropy and sample entropy,” *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, vol. 278, no. 6, pp. H2039–H2049, Jun., 2000.
- [1.17] A. Porta et al., “Measuring regularity by means of a corrected conditional entropy in sympathetic outflow,” *Biol. Cybern.*, vol. 78, no. 1, pp. 71–78, Jan., 1998.
- [1.18] A. Porta et al., “K-nearest-neighbor conditional entropy approach for the assessment of the short-term complexity of cardiovascular control,” *Physiol. Meas.*, vol. 34, no. 1, pp. 17–33, Jan., 2013.
- [1.19] W. Chen, et al., “Characterization of surface EMG signal based on fuzzy entropy,” *IEEE Trans. Neural Syst. and Rehabil. Eng.*, vol. 15, no. 2, pp. 266–272, Jun., 2007.
- [1.20] M. Costa et al., “Multiscale entropy analysis of biological signals,” *Phys. Rev. E*, vol. 15, no. 2, pp. 266–272, Jun., 2007.

- [1.21] L. Peng et al., “ Assessing the complexity of short-term heartbeat interval series by distribution entropy,” *Med Biol Eng Comput*, vol. 53, no. 1, pp. 77–87, Jan., 2015.
- [1.22] A. Boskovic et al., “Unbiased entropy estimates in stress: a parameter study,” *Comput. Biol. Med.*, vol. 42, no. 6, pp. 667–679, Jun., 2012.

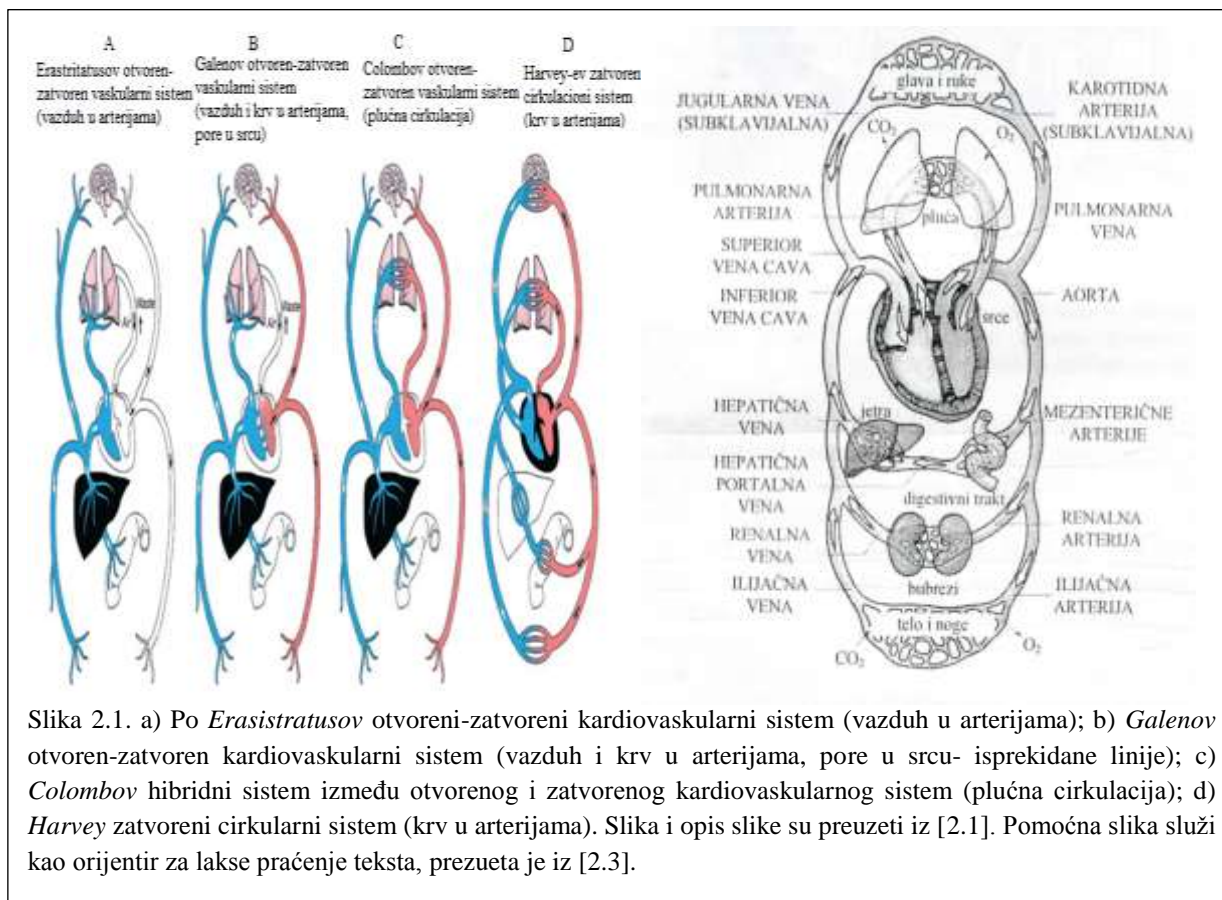
2. Srce

2.1. Otkriće kardiovaskularnog sistema

Od davnina, čovek poklanja veliku pažnju srcu kao posebnom organu u ljudskom ili životinjskom telu. Maje su žrtvovali srce koje kuca Bogovima kao najveći dar, Egipćani su smatrali da srce sa sobom nosi smrtnik te nisu dozvoljavali da se mumifikuje, za Grke srce je predstavljalo izvor života ili centar duše dok su stari Kinezi verovali da je srce centar ljudske spoznaje (neretko, reč srce su prevodili i kao um). Veruje se da prvi pisani tragovi o radu srca kao fiziološkog mehanizma i izvor svih vena pripadaju *Aristotelu* (384 p.n.e) [2.1]. Prva spoznaja o srčanom ritmu pripisuje se antičkom grčkom lekaru i naučniku *Herophilos* (280 p.n.e.) [2.2]. Međutim, njegovi originalni radovi nisu sačuvani. Na sreću, grčko-rimski naučnik *Galen* spasio ga je od zaborava citirajući *Herophilos* stavove u svojim radovima [2.2].

Ukratko, prikazan je hronološki razvoj saznanja o načinu rada kardiovaskularnog sistema. Na Sl. 2.1a prikazan je kardiovaskularni sistem kakvim ga je zamišljao *Erastritatus*. Arterije i vene su razdvojene. Vene sadrže krv, dok arterije sadrže samo vazduh. Hrana dospeva do jetre (Sl. 2.1a.-crna boja) preko *vene porta*, transformiše se u krv, a potom transportuje ka šupljoj veni (*vena cava*). Iz šuplje vene, venska krv se dostavlja u sve delove tela. Krv dospeva i do desne komore (Sl. 2.1a.-plava boja komore u srcu) odakle ulazi u plućnu arteriju da bi hranila pluća. Vazduh se uzima iz pluća pomoću plućne vene, transportuje ka levoj komori i prenese preko tkiva ka arterijama [2.1]. *Galenovo* (129 god.) otkriće da arterijama ipak teče i krv je jedan od njegovih najznačajnijih doprinosa razvoju medicine (Sl. 2.2b). Po njegovom verovanju, krv u levoj komori je dovedena direktno iz desne komore preko nevidljivih pora u međukomornoj pregradi [2.1], što se kasnije ispostavilo kao velika zabluda. Src se nije doživljavalo kao pumpa (u tom periodu pumpa kao uređaj nije bila u širokoj primeni) već kao posrednik u razmeni krvi između arterija i vena, dok je jetra predstavljala izvor svih vena [2.1]. Takođe, verovalo se i da krv kreće od jetre kao središta ka perifernim delovima tela [2.1]. Krvotok je projektovan kao *otvoren-zatvoren* sistem, gde svaki deo tela privlači i zadržava krvi dovoljno samo za svoje trenutne potrebe [2.1]. U to vreme, krv se nije videla kao nešto što cirkuliše već radi po principu plime i oseke [2.1]. *Galen* prepoznaje da komore pulsiraju čak i kada su njihovi nervi pokidani ili kada je srce izvađeno iz grudi, na osnovu čega zaključuje da moć pulsiranja ima svoje porekla u samom srcu [2.1]. Po *Galenovom* verovanju, spoljašnji vazduh u plućima formira pneumu [2.1]. Pneuma se zatim prenosi plućnim venama u levu komoru da bi rashladila sredinu (smatralo se da je srce toplije od ostalih delova tela – ovo verovanje se zadržalo sve do pojave termometra) i na kraju se susreće sa venskom krvi primljenom preko međukomorske pregrade [2.1].

U periodu srednjeg veka i renesanse (500-1400 god.) razvoj medicini na Zapadu je stagnirao zbog snažnog uticaja crkve. U Arapskom svetu stvorili su se mnogo povoljniji uslovi



za sticanje novih saznanja. Sirijski lekar *Ibn an Nafis* (1210.-1288.) prvi opisuje plućnu cirkulaciju navodeći da krv cirkuliše u pluća preko nevidljive veze između plućnih arterija i vena [2.1]. 1547. godine njegovo delo je prevedeno na latinski jezik [2.1]. U istom periodu, preciznije 1500 god, *Colombo* i *Servetus* otkrivaju plućnu cirkulaciju. *Leonardo da Vinci* (1452-1519 god.) pravi prve tačne crteže srca uključujući i zaliske [2.1]. Takođe, on po prvi put opisuje srce kao mišić, što je u suprotnosti sa Galenovim verovanjem [2.1]. Prvi kritičar Galenovog rada bio je profesor *Andreas Vesalius* (1514-64 god.) dovodeći u pitanje postojanje pora na međukomornoj pregradi. *Michael Serveto*, u približno istom vremenskom periodu, objavljuje da se krv kreće od desne komore ka plućima, gde se meša sa vazduhom i na kraju kreće ka levoj komori [2.1]. *Realdo Colombo*, student profesora *Vesaliusa*, primećuje sledeće: 1) da je plućna vena popunjena krvlju što ne bi bio slučaj ako su krvni sudovi konstruisani isključivo za transport vazduha 2) dovodi u pitanje postojanje pora u međukomornoj pregradi 3) prepoznaje srčane zaliske kao komponente kao i da se vitalna krv (prenosi se arterijama od srca) ne može vraćati u pluća [2.1]. U svojim radovima ne referencira *Ibn an Nafis*, pa se veruje da nije bio upoznat sa njegovim radom [2.1]. *Colombo* se ne oslobađa sada već tradicinolnog verovanja da se krv prenosi centrifugalno ka periferiji. Po njegovim tvrdnjama, plućna cirkulacija naprosto zamenjuje pore u smislu prenosa krvi iz desne u levu komoru (Sl. 2.1c.). *William Harvey* (1578-1657 god.) suprostaavlja se dotadašnjim tradicionalnim verovanjima i na osnovu sekcija koje je izvodio na leševima (za razliku od antičkih škola koje iz religioznih razloga nisu dozvoljavale ovakve

eksperimente) navodi neoborive dokaze upućene protiv *Galenovih* tvrdnji. Neke od značajnijih *Harveyovih* tvrdnji za koje se može reći da su u mnogome doprineli preciznijem shvatanju načina na koji funkcioniše cirkulacija krvi je:

- 1) pulsiranje arterija je posledica rada srca a ne popunjavanja i iščezavanja vazduha u arterijama;
- 2) arterije i vene sadrže istu krv, priznavajući da je ipak arterijska krv više „duhovna“;
- 3) eksperimentalno pokazuje da se kontrakcija komore dešava u isto vreme kada su arterije rastagnute, tj. kada srce prestane da kuca arterija gubi moć pulsiranja;
- 4) krv se naglo izbacuje iz arterije u isto vreme kada se srce kontrahuje;
- 5) iako su *Veseles* i *Colombo* rekli da ne mogu dokazati postojanje pora, *Harvey* je otišao korak dalje, i naveo da one zaista ne postoje;
- 6) krv u kontinuitetu prodire od desne ka levoj komori, preko *vena cave* u aortu;
- 7) količina krvi je prevelika da bi bila objašnjena otvoreni sistemom krvnih sudova, tj. dovela bi do pucanja arterija;
- 8) krv ulazi u ekstremitete preko arterije i vraća se preko vene;
- 9) venski zalizak proizvodi centripetalni protok krvi iz manje u veću venu;
- 10) krv se prenosi od vena ka arterijama preko poroznosti tkiva (nije favorizovana postojanje direktnih veza između vena i arterija) [2.1]. *Harvey* otkriva da krv ne cirkuliše samo u plućima, već po celom telu (pre nego što je izumljen prvi svetlosni mikroskop). Jetra više nije izvor vena. Sistem je vođen mehanikom srca (Sl. 2.1d-crna boja) [2.1]. Prenos krvi iz arterije do vena u plućima i periferiji može se desiti preko direktne veze ili spoja ili preko poroznosti u telu (kasniji mehanizam koji je favorizovao *Harvey*) [2.1].

Osvrnućemo se i na evoluciju saznanja o varijabilnosti srčanog ritma i njene upotrebe u dijagnostičke svrhe, podstaknute razvojem uređaja za merenje krvnog pritiska. *Galen* prvi uvodi upotrebu pulsa u medicini u svrhu dijagnoze i prognoze stanja pacijenta, objavljujući bar 18 knjiga na temu pulsa uključujući i 8 rasprava [2.2]. Prvi je pisao o uticaju vežbanja na srčani ritam [2.2]. Dok su se na Zapadu uvažavali *Galenovi* stavovi bazirani na *Herophilos* merenjima srčanog ritma, u Kini *Bian Que* (oko 500 p.n.e.) je prvi koristio i opisivao dijagnoze na osnovu pulsa [2.4]. Razvojem uređaja za preciznije merenje vremena doprinelo je unapređujući procene srčanog ritma. *John Floyer* (1649–1734), zaslužan je za izum prenosivog „lekarškog pulsno sata“, nosio se na ruci i imao mogućnost zaustavljanja merenja [2.1]. 1733 god, *Velečasni Stephen Hales* prvi piše o intervalima između otkucaja i o nivou arterijskog pritiska u toku respiratornog ciklusa [2.1]. 1847 god, *Carl Ludwig* koristi svoj izum („*kymograph*“) koji mu omogućava mehaničko merenje aktivnosti i zapisivanje periodičnih oscilacija amplituda i vremena arterijskog pritiska koji varira u toku disanja [2.1]. Takođe, *Ludwig* se bavi fluktuacijom intervala otkucaja srca povezanom sa spontanom disanjem što je nazvano respiratorna sinusna aritmija [2.4]. Krajem XIX i početkom XX veka, *Willem Einthoven* koristi galvanometar da izmeri tačne promene u električnoj energiji, što daje i prve signale snimka električne aktivnosti srca [2.1]. Sa razvojem i standardizacijom elektrokardiograma, postalo je moguće evouluiranja promene u otkucajima u kardio ritmu. U ranim 1960, *Norman Holter* razvija ambulatorni ECG koji je u stanju da meri srčanu aktivnost na duži vremenski period (npr. 24h) što je dodatno izazvalo interesovanje u razumevanju veze varijacije otkucaj-otkucaj u srčnom interval i bolesti [2.1].

Merenje krvnog pritiska moralo je da sačeka *Harvey*-ovo otkriće cirkulacije krvi. Gotovo da je čitav vek prošao, dok je *S. Hales* izveo poznati eksperiment koji demonstrira rast nivoa krvi u staklenoj cevi stavljenoj u arteriji konja [2.5]. *Poiseulle* (1828 god.) predlaže merenje krvnog

pritiska sa živinim „*sphygmomanometrom*“, sprečavajući zgrušavanja krvi u cevi sa kalijum karbonatom [2.5]. Priznanje o izumu uređaja za indirektno merenje pritiska mogu se pripisati *Karlu Vierordt* za izum prvog od mnogih „*sphygmograph*“ (1855 god.) i *Jule Herissonu* (1833 god.) za uređaj koji se sastoji od živinog rezervoara prekrivenim gumenom membranom [2.5].

Desetinama vekova čovečanstvo je ulagalo napor da shvati anatomiju srca, način njegovog funkcionisanja kao i cirkulaciju krvi. Medicinska otkrića pratila su razvoj tehnike. Danas je dosta interesovanja orijentisano ka razvoju metoda koje bi doprinele boljem razumevanju i tumačenju dostupnih signala koji svedoče o radu srca.

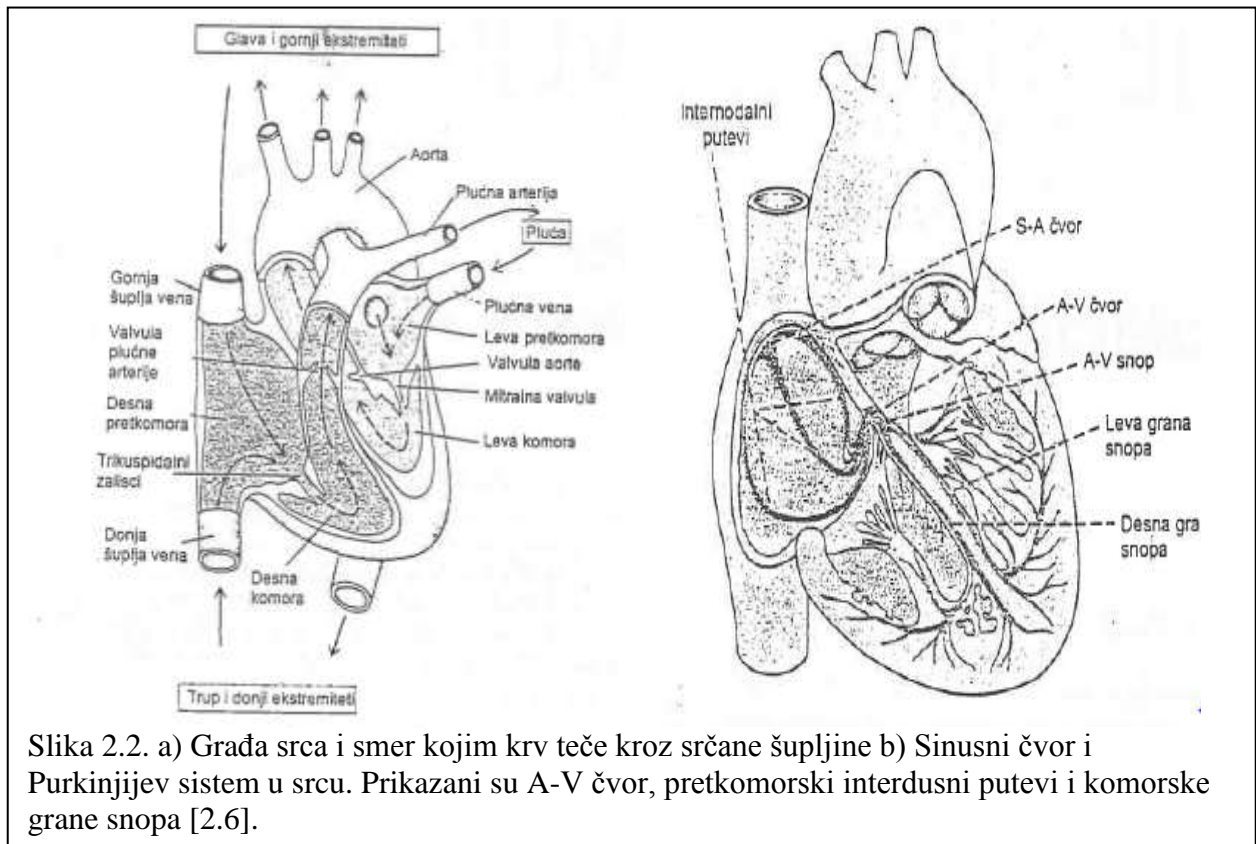
2.2. Anatomija i rada srca

Lakšem razumevanju dobijenih rezultata doprineće i kratak osvrt na anatomiju srca kao i način i regulacija njegovog rada. Kako anatomija i rad srca ne spadaju u osnovna inženjerska znanja, opis je preuzet iz knjige [2.6].

Srce možemo zamisliti kao mišić sastavljen od tri vrste srčanog mišića: pretkomorski, komorski mišić i specijalizovana mišićna vlakna, koja služe za stvaranje i provođenje impulsa. Srce se sastoji od dve odvojene pumpe: desno srce koje pumpa krv kroz pluća, i levo srce koje pumpa krv kroz periferne organe (Sl. 2.2a). Zapravo, svako od ova dva zasebna srca je pulsirajuća pumpa koja sačinjava dve šupljine: pretkomora (*atria*) i komora (*ventricles*). Na Sl. 2. 2a pored komora i pretkomora ucertane su *valvule* (zalisci) koji doprinose usmeravanju krvotoka. Pretkomora, u principu funkcioniše kao rezervoar krvi i ulazni put ka komori, ali uz to ona u manjoj meri i pumpa doprinoseći na taj način da se krv kreće u komoru. Najveći deo sile koja tera krv kroz pluća i kroz periferni cirkularni sistem nastaje u komori.

U srcu postoji poseban sistem koji je zadužen za stvaranje ritmičkih impulsa koji izazivaju ritmičko kontrahovanje srčanog mišića i brzo provođenje tih impulsa kroz čitavo srce. Na Sl. 2.2b prikazan je a) S-A (*sino-atrijumski*) čvor, mesto gde se stvaraju normalni ritmični impulsi b) internodusne puteve koji provode impulse od S-A čvora do A-V čvora c) A-V čvor (*atrioventriukulrni* čvor) u kome se impuls zadržava na putu iz pretkomore u komoru d) A-V snop koji provodi impulse iz pretkomore u komore i e) levu i desnu granu snopa koji se sastoji od Purkinjijevih vlakana, koje provode srčane impulse u sve delove srčanih komora.

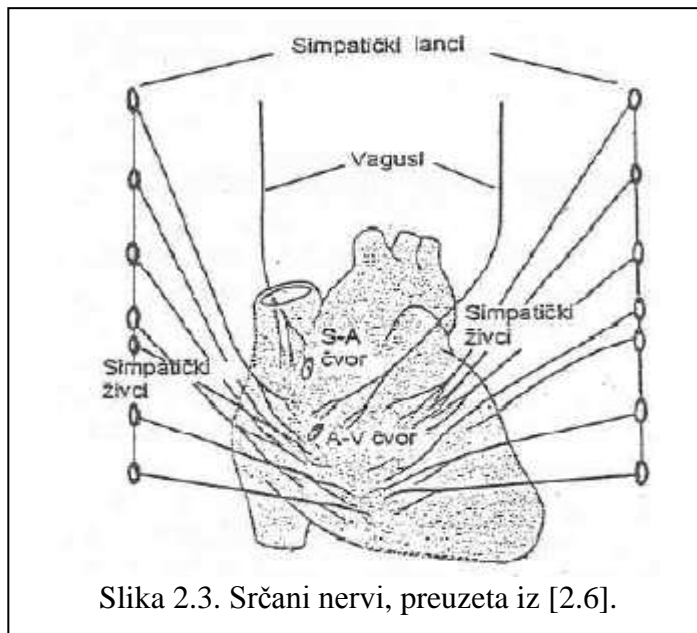
Ukratko, srčani ciklus započinje kada u Sino-atrijum (S-A) čvoru nastane akcioni potencijal. Akcioni potencijal se dalje širi na obe pretkomore, a posle, kroz A-V snop i na komore. Međutim, zbog posebnog svojstva provodnog sistema iz pretkomora u komore, srčani impuls prolazi kroz komore za više od 0.10s kasnije u odnosu na pretkomore. To omogućava da se pretkomore kontrahuju pre komora i tako ubace krv u komore, pre nego što one počnu snažno da se kontrahuju. Prema tome, pretkomore deluju kao primarne pumpe za komore, a komore obezbeđuju glavni izvor sile za kretanje krvi kroz sistem krvnih sudova. Krv iz velikih vena neprekidno utiče u pretkomore, tako da oko 75% te krv stigne u komore pre nego što su se pretkomore kontrahovale. Kontrakcija pretkomora obično ubace preostalih 25% punjenja komora. Prema tome, funkcija pretkomora kao primarnih pumpi za punjenje komora povećava efikasnost za 25%. Za vreme sistole (period kontrakcije) komora A-V (*atrioventricular valve*) valvule su zatvorene, pa se zato u pretkomorama nakuplja velika količina krvi. Zato, čim se završi sistola i pritisak u komorama opet padne na nisku, dijastolne vrednost, visok pritisak u pretkomorama naglo otvara A-V valvule, pa krv snažno utiče u komore.



Regulacija rada srca

Kada čovek miruje, srce u svakom minutu ispumpa od 4 do 6 litara krvi. U toku teškog fizičkog napora, može se dogoditi da srce mora da pumpa količinu krvi koja je čak od 4 do 7 puta veća od ove količine. Ukratko, opisaćemo regulacione mehanizme koji utiču na povećanje ili smanjenje protoka krvi usled prilagođavanja rada srca novonastalim situacijama.

Rad srca reguliše se na dva načina: prvo, prilagođavanjem pumpanja u vezi sa promenama u prilivu krvi i drugo, kontrolom putem autonomnog nervnog sistema. Venski priliv krvi je glavni faktor koji određuje količinu krvi koju će srce ispumpati u toku svakog minuta. Osnovni zakon srca glasi da u fiziološkim granicama, srce će ispumpati svu krv koja u njega dođe, ne dozvoljavajući da se prevelika količina krvi nakuplja u venama. Kada se srčani mišić jače istegne, a to nastaje kod povećanja dotoka krvi u srce, istegnuti mišić kontrahovaće se znatno jačom silom pa će automatski ispumpati znatno veću količinu krvi u arterije. Na povećanje efikasnosti srčane pumpe pored efekta istezanje srčanog mišića utiče i mogućnost istezanja zida desne pretkomore. Efikasnost pumpanja srca je veoma kontrolisana simpatičkim i parasimpatičkim (*vagus*) nervima koji obilno snabdevaju srce (Sl. 2.3).



Slika 2.3. Srčani nervi, preuzeta iz [2.6].

O nezanemarljivom uticaju simaptičke/parasimaptetičke stimulacije svedoči mogućnost povećanja količine krvi koju srce pumpa čak i do 100% ili pak smanjenje vrednost na nivo blizak nuli. Simpaticička/parasimpaticička stimulacija utiče na povećanje/smanjenje frekvencije rada srca kao i na povećanje/smanjenje snage kojom se srčani mišić kontrahuje. Na rad srca kao pumpe imaju uticaj i joni kalijuma (utiču na membranske i akcione potencijale) i kalcijuma (započinju proces mišićne kontrakcije).

Arterijski pritisak

Krvni pritisak predstavlja silu kojom krv deluje na jedinicu površine krvnog suda (npr. pritisak 50 mmHg znači da je to sila dovoljna da se podigne živin stub na 50mm visine). Za svrhu istraživanja, koristili smo arterijski krvni pritisak snimljena na laboratorijskim pacovima i zdravim volonterima. Na osnovu snimljenog arterijskog krvnog pritiska izvršena je ekstrakcija sistolnog krvnog pritisk - SBP (maksimalne vrednosti arterijskog pritiska) i pulsog interval - PI (vremensko rastojanje između naglih promena vrednosti pritiska) nastale kao posledica aktivnosti srca.

Sa svakim udarom srca nova količina krvi iznova puni arterije. Unutar ljudskog organizma postoje različiti mehanizmi koji utiču na kontrolu arterijskog pritiska. Ukratko, opisaćemo regulacione mehanizme kako bismo stekli utisak koliko je složen kardiovaskularni

sistem, iako možda deluje da je u pitanju vrlo jednostavan sistem pumpe (srca) i cevi (aorte, arterije, arteriole, vene, kapilari). Opis je takođe preuzet iz [2.6].

Na arterijski krvni pritisak na lokalnom nivou utiče miogeni mehanizam i metabolička regulacija. Ukratko, kada arterijski pritisak postane suviše visok, povećan protok doprema u tkivo višak hranjivih supstrata, a odstranjuje iz tkiva vazodilatacijske materije (materije koje utiče na širenje krvnog suda), oba ova efekta dovode do kontrakcije krvnih sudova i protok se vraća na gotovo normalne vrednosti uprkos povećanom arterijskom pritisku. Migoeni mehanizam se zasniva na činjenici da iznenadno istežanje krvnog suda dovodi do kontrakcije glatkih mišića u zidu krvnog suda. Zato se veruje da kada povišen arterijski pritisak rastege zidove krvnog suda, to rastežanje dovodi do kontrakcije krvnog suda i redukovanje protoko do normalnih vrednosti. Pored miogenog mehanizam i metaboličkog mehanizma postoji i humoralna regulacija-kontrola cirkulacije preko supstanci koje se sekretuju ili apsorbuju u telesne tečnosti kao što su hormoni, joni i sl. Pa tako povećanje koncentracije jona kalcijuma dovodi do vazokonstrikcije (sužavanje krvnih sudva), povećanje koncentracije jona kalijuma/magnezijuma dovodi do vazodiletacije, povećanje jona natrijuma dovodi do umerene dilatacije arteriola i sl.

Pored lokalne regulacije protoka krvi u svim tkivima postoji i nervna kontrola cirkulacije. Nervna kontrola arterijskog krvnog pritiska spada u grupu najbržih mehanizama koji su u stanju da veoma brzo povećaju arterijski pritisak. Na povećanje arterijskog pritiska usled mišićnog rada ili stresnih situacija istovremeno mogu dovesti: 1) konstrikcija (suženje) gotovo svih arteriola u organizmu → povećava ukupni periferni otpor → otežava oticanje krvi iz arterija → povećava arterijski pritisak 2) snažna konstrikcija vena prouzrokuje preraspodelu krvi, iz cirkulacije prema srcu, što dovodi do povećanja zapremine krvi koja se nalazi u srčanim špljinama → povećava snagu kontrakcije → povećava zapreminu krvi koju srce ispumpa → povećava arterijski krvni pritisak 3) direktna stimulacija srca od strane autonomnog nervnog sistema → povećanje frekvencije rada ili/i povećanje kontraktilnosti.

Takođe, postoje i mnogi brojni nervni mehanizmi (bez uticaja svesti) koji održavaju arterijski pritisak na nivou (ili blizu) normalnih vrednosti. Baroreceptorski refleks predstavljaju najpoznatiji mehanizam kontrole arterijskog krvnog pritiska koji radi po principu povratne sprege. Osnovu ovog refleksa predstavljaju receptori na istežanje (baroreceptori) koji su smešteni u zidovima velikih sistemskih arterija. Povećanje arterijskog pritiska isteže baroreceptore usled čega oni odašilju impulse u centralni nervni sistem, odakle potom preko autonomnog nervnog sistema polaze povratni impulsi u cirkulaciju. Baroreceptori predstavljaju razgranate nervne završetke smeštene u zid arterija i stimulišu se istežanjem. Baroreceptor reguliše promene pritiska kontrolišući srčani ritam, kontraktilnost i perifernu otpornost. Ukoliko se baroreceptor nadraži visokim pritiskom u arterijama kontrolom perifernog otpora ili rada srčane pumpe, pritisak će se smanjivati kako bi bio vraćen u normalu (naravno, obrnuto važi u slučaju nadraživanja niskim pritiskom). Sposobnost baroreceptora da arterijski pritisak održava relativno konstantnim je izrazito važna kada osoba iz ležećeg položaja prelazi u sedeći ili stojeći stav. Neposredno po ustajanju, arterijski pritisak u glavi i gornjim delovima tela pokazuje jasnu tendenciju pada, pa bi ovo značajno smanjenje dovelo do sigurnog gubitka svesti. Ovaj pad pritiska snažno stimuliše baroreceptore dovodeći do refleksne reakcije koja za posledicu ima snažnu simpatičku aktivnost u čitavom organizmu. Usko povezan sa baroreceptorskim sistemom za kontrolu arterijskog pritiska funkcioniše i hemoreceptorski sistem, praktično na istovetan način, izuzev što aktivacija ovog sistema umesto receptora na istežanje vrše hemoreceptori. Hemoreceptori su hemosenzitivne ćelije osetljive na nedostatak kiseonika, odnosno povećanje

ugljen-dioksida i jona vodonika. Impulsi koji prolaze iz hemoreceptora stižu do vazomotornog centra, ekscitiraju ga i dovode do povećanja arterijskog pritiska. Ovaj refleks omogućava da se pritisak vrati u fiziološke granice svaki put kada dostigne niske vrednosti. Slično lokalizaciji baroreceptora u velikim sistemskim arterijama, i u pretkomorama, kao i u pulmonalnim arterijama, postoje receptori na istezanje koji se nazivaju receptori niskog pritiska. Receptori niskog pritiska imaju važnu ulogu u minimizaciji promena arterijskog pritiska koje se javljaju usled promene zapremine krvi (npr. ako bi infuzijom bila dodata krv krvni pritisak ne bi naglo skočio). I kao poslednja linija odbrane nastupa ishemička reakcija centralnog nervnog sistema. Ovaj sistem kontrole se budi u slučaju krajnje opasnosti, reaguje izuzetno brzo i izuzetno snažno sprečavajući dalje smanjenje arterijskog pritiska svaki put kada se protok krvi kroz mozak opasno približi letalnom nivou.

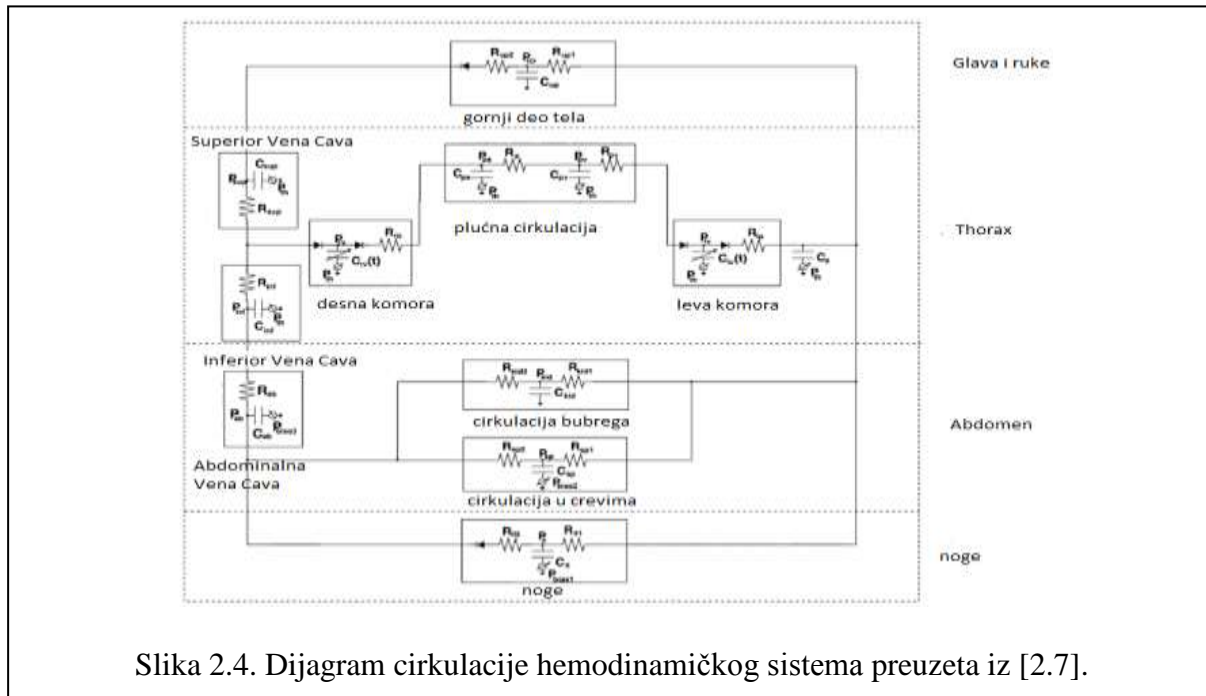
2.3. *Srce kao dinamički sistem*

Ljudski organizam možemo predstaviti kao jedan veliki nelinearni dinamički sistem sastavljen od niza podsistema kao što su kardiovaskularni sistem, digestivni sistem, endokrini sistem, imunološki sistem, limfni sistem, nervni sistem, mišićni sistem i skeletni sistem.

U literature, kardiovaskularni sistem se modeluje kao zatvorene petlja zbog cirkularnog kretanja krvi (ugrubo, *desno srce-pluća-levo srce-arterije-vene-desno srce*) [2.7, 2.8].

Energiju za kretanje krvi daje srce prilikom kontrakcije srčanog mišića, te se ono predstavlja kao pumpa koju karakteriše varijabilna elastičnost. Mreža krvnih sudova zamenjuje se mrežom cevi, a zalisici diodama koje obezbeđuju jednosmerno kretanje krvi. Međutim, krvni sudovi nisu grube cevi, te se uvodi kao njihova karakteristika komplikansa-kapacitivnost (ukupna količina krvi koja može biti smeštena u datom delu cirkulacije za svaki mmHg povećanja pritiska), otpornost krvnih sudova i eventualno i viskoznost same krvi kao tečnosti koja se kreće. Na Sl. 2.4 (preuzeta iz [2.7]) prikazuje jedan od mogućih modela kardiovaskularnog sistema.

Razvijanje modela omogućava nam širi spektar ispitivanja u odnosu na standardne eksperimentalne uslove. Sa tehničkog aspekta teško je zamisliti model koji bi obuhvatio sva moguća stanja kardiovaskularnog sistema, pa se neretko pojednostavljaju i usmeravaju na ispitivanje konkretnih fenomena kao što su npr. fluktuacija hemodinamičkih promenljivih poput krvnog pritiska pri podizanju i spuštanje pacijenta na krevetu [2.7] ili delovanje geofizičkih faktora na snagu srčanih otkucaja [2.9]. Kardiovaskularni sistem procenjen na nivou modela, neretko pokazuje širok spektar dinamičkih ponašanja koje se menjaju od periodičnih ka kvazi periodičnim do haotičnih sistema. Pod haotičnim sistemima podrazumevaju se sistemi koji imaju izuzetno veliku osetljivost na početne uslove, što ih suštinski čini dugoročno nepredvidljivim.



Slika 2.4. Dijagram cirkulacije hemodinamičkog sistema preuzeta iz [2.7].

Dinamika rada srca kao središta kardiovaskularnog sistema kod zdravog pacijenta u normalnim uslovima bila je teme mnogobrojnih debata [2.10]. Sinusno ritmički sistem sastoji se od SA čvora (periodičnog oscilatora) kontrolisanog višestrukim nelinearnim mehanizmima (simpatetička/parasimpatička kontrola, hormoni i sl.), mnogi od njih imaju dugu povratnu spregu u poređenju sa osnovnom dužinom sinusnog ciklusa- što je skoro pa savršena podloga za generisanje haosa [2.11]. *Guzzetti* i ostali u radu [2.12] potvrđuju nelinearnu izuzetno kompleksnu prirodu varijabilnost srčanog ritma i ukazuje na intuitivne indikatore haosa koji nisu ubedljivo potvrđeni. *Costa* i ostali tvrde da ovaj dinamički sistem ipak nije haotičan [2.13]. *Glass* u prilog *Costa*-sovim tvrdnjama skreće pažnju da ne treba podleći potrebi za senzacijom i olako proglašavati rad srca haotičnim, te da postoje i stohastički modeli koji oslikavaju rad srca [2.10].

Kompleksna analiza vremenskih nizova postala je izuzetno popularna zbog svoje mogućnosti da dobije informaciju o dinamičkom sistema bez *a priori* znanja o ponašanju sistema ili o vezama između varijabli unutar sistema [2.14]. Dovoljno je samo analizirati izlaz iz sistema određeni vremenski period. Jedna od metoda kojom se prate promene unutar sistema na osnovu uređenosti/predvidljivosti ili kompleksnosti izlaznog vremenskog niza je i entropija, o kojoj će biti detaljnije reči u nastavku.

REFERENCE

- [2.1] W. C. Aird, "Discovery of the cardiovascular system: from Galen to William Harvey," *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, vol. 9, no. 1, pp. 118–129, Jul. 2011.
- [2.2] G.E. Billman, "Heart rate variability - a historical perspective," *Front Physiol.*, vol. 2, no. 86, Nov., 2011.
- [2.3] D. Popović, M. B. Popović, M. Janković, „Biomedicinska merenja i instrumentacija”, Akademska misao Elektrotehnički fakultet Beograd 2010, str.104.
- [2.4] G. Ernst, "History of Heart Rate Variability," in *Heart Rate Variability (Chapter 1)*, Ed. Springer, 2013, pp. 3-8.
- [2.5] E. Obien, D. Fitzgerald, "The history of indirect blood pressure measurement," *Handbook of Hypertension, Blood Pressure Measurement*, Ed. Elsevier Science Publisher, 1991, pp. 1-54.
- [2.6] Arthur C. Guyton, John E. Hall, „Medicinska fiziologija”, prevod devetog izdanja, Savremena administracija, Beograd, 1999. str.105-125.
- [2.7] T. Heldt, E. B. Shim et al., "Computational modeling of cardiovascular response to orthostatic stress," *Journal of Applied Physiology*, vol. 92, no.3, pp.1239-1254, Mar., 2002.
- [2.8] G. Fruchter, S. Ben-Haim, "Dynamic Properties of Cardiovascular Systems," *Mathematical Biosciences*, vol. 110, pp.103-117, 1992.
- [2.9] V. V. Pipin, M. V. Ragulskaya, and S. M. Chibisov, "Models of Reactions of Human Heart as Nonlinear Dynamic System to Cosmic and Geophysical Factors“, *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, vol. 149, no. 4, pp. 490-494, Oct., 2010.
- [2.10] L. Glass, "Chaos and Heart Rate Variability“, *J. Cardiovasc Electrophysio*, vol. 10, pp. 1358-1360, Oct., 1999.
- [2.11] Timothy A. Denton et al., "Fascinating rhythm: A primer on chaos theory and its application to cardiology," *Am. Heart J.*, vol. 120, no. 6, pp. 1419-1440, Dec., 1990.
- [2.12] S. Guzzetti et al., "Non-linear dynamics and chaotic indices in heart rate variability of normal subjects and heart-transplanted patients," *Cardiovasc. Res.*, vol. 31, no. 3, pp. 441-446, Mar. 1996,
- [2.13] M. Costa et al., "No Evidence of Chaos in the Heart Rate Variability of Normal and Cardiac Transplant Human Subject," vol. 10, no. 10, pp.1350-1357, Oct., 1999.
- [2.14] J. D. Arias-Londoño and J. I. Godino-Llorente, "Entropies from Markov Models as Complexity Measures of Embedded Attractors," *Entropy*, vol. 17, no. 6, pp. 3595-3620, Jun., 2015.

3.0 *ApEn/XApEn*

3.1. *Motiv za razvoj ApEn/XApEn*

Osnovni motiv za razvoj *ApEn/XApEn* je potreba za kvantifikacijom „kompleksnosti“/regularnosti/predvidljivosti vremenskih nizova ili mera sinhronizma/asinhronizma dva vremenska niza, izražena u jednom broju. Dodatni uslov je pouzdana procena nad signalima prihvatljive dužine. Ovaj broj bi na brz i efikasan način uočavao promene u dinamici kardiovaskularnih ili drugih signala u komparativnim situacijama kao što su pre/posle delovanje leka, pre/posle izlaganja stresu, pre/posle oboljenje pacijenta i sl. Dodatno, promena kompleksnosti biomedicinskih vremenskih nizova može nagovestiti porast neželjenih događaja u signalu pre promene bilo kog drugog parametra [3.1].

M. Costas skreće pažnju da ovaj broj u suštini neće kvantifikovati kompleksnost, kako se to neretko navodi u literaturi [3.2-3.4], već regularnost [3.5]. Kompleksnost se vezuje za raskošnost strukturnog „bogatstva“ signala, te bi signal kao što je nekorelisani beli slučajni šum ima veliku kompleksnost, iako je po strukturi jednostavan ali nepredvidljiv [3.5].

ApEn/XApEn je komplement (unakrsnoj) spektralnoj i auto (unakrsnoj) korelacionoj analizi sa efikasnijim diskriminatornim sposobnostima u slučajevima u kojima navedene mere pokazuju minimalne razlike [3.6]. Naime, ako bismo procenjivali regularnost nekog signala na osnovu frekvencijskog spektra posmatrali bismo preraspodelu snage po frekvencijskim opsezima. Ukoliko je ukupna snaga skoncentrisana na uzak frekvencijski opseg, u pitanju je signal sa većom uređenostim, dok je ukupna snaga manje uređenih signala preraspodeljena na šire frekvencijske opsege [3.7]. Ovakav način razlikovanja signala po uređenosti prihvatljivo je rešenje ukoliko se promene dešavaju na tačno određenim frekvencijskim opsezima. Zapravo, nije uobičajeno da se procena uređenosti radi na signalima ekstremne prirode kao što su linearno periodični deterministički signali ili slučajni nezavisni signali. Neretko, u pitanju su signali koji se nalaze između ova dva ekstrema (deterministički nelinearni haos ili korelisani stohastički procesi) sa komplikovanim spektralnim ponašanjem [3.7]. Postoji potreba da sve promene nastale na signalima u vremenskom i frekvencijskom domenu zapišu jednim brojem što bi pojednostavilo poređenje između signala, te bi bilo efikasnije od individualnog tumačenja spektra. Auto (unakrsna) korelacija i (unakrsni) spektar snage daju efikasne rezultate kada su u pitanju linearni sistemi dok za druge klase procesa ovi parametri su često manje efikasni u rasvetljavanju određenih karakteristika [3.6]. Linearne metode poput autokorelacije ignorišu nelinearnu dinamiku signala ukoliko postoji, pa se iz tih razloga primenjuju metode iz teorije haosa.

Dodatni motiv za razvoj *ApEn/XApEn* bile su slabosti koje su pokazale „haos“ statistike, kao što su korelaciona dimenzija (*Grassberger* i *Procaccia*, 1983a), entropija (*Grassberger* i *Procaccia*, 1983b) i Lyapunov spektar (*Wolf* i ostali, 1985), u slučaju primene na proizvoljnim skupovima podataka [3.8]. Pomenute metode su adekvatan izbor za niskodimenzionalne determinističke dinamičke sisteme ali neefikasne kada su u pitanju drugačiji sistemi (dve najveće

mane: zahtevaju veliku količinu podataka da bi postigli konvergenciju i jako su osetljive na prisustvo šuma) [3.8].

Radi lakšeg praćenja daljeg teksta, podsetićemo se osnovnih pojmova koji karakterišu dinamiku sistema. Procenu zdrastvenog stanja pacijenta možemo uraditi na osnovu snimljenih vremenskih nizova. Dostupni vremenski nizovi predstavljaju izlaz iz kompleksnog dinamičkog sistema (npr. srca, mozga), te se na osnovu njih vrši rekonstrukcija faznog prostora. Fazni prostor dinamičkog sistema je prostor u kome su sva moguća stanja sistema predstavljena tako da jedinstvena tačka opisuje jedno stanje u sistemu (svaki stepen slobode ili parametar sistema predstavlja posebnu osu u multidimenzionalnom prostoru). Fazni prostor i pravila koja određuju evoluciju kroz vreme definišu dinamički sistem. Ta pravila se najčešće zapisuju uz pomoć diferencijalnih jednačina (ukoliko su sve diferencijalne jednačine koje opisuju sistem linearne onda sistem nazivamo linearnim dinamičkim sistemom u suprotnom sistem je nelinearan). Kada se sistem modeluje sa parcijalnim diferencijalnim jednačinama ili stohastičkim diferencijabilnim jednačinama dimenzija faznog prostora je beskonačna [3.2]. Niska dimenzionalnost ukazuje da se sistem može modelovati sa malim brojem jednačina. Sekvenca uzastopnih stanja u vremenu definiše krivu u faznom prostoru koja se naziva trajektorija. U nekim sistemima nakon dovoljno dugog vremena trajektorija teži ograničenom podprostoru faznog prostora [3.9]. Ovaj ograničeni prostor nazivamo atraktor [3.9]. Prisustvo i ponašanje atraktora razvija intuiciju o osnovnoj dinamici sistema. Na osnovu rezultujućih geometrijskih objekata atraktori mogu biti grupisani na: stabilna stanja (atraktor teži ka fiksnoj tački bez obzira na početne uslove sistema), ograničen ciklus (atraktor je 1D zatvorena kružnica, što predstavlja periodično kretanje), ograničeni torus (atraktor je toroidna površina celobrojne dimenzije što predstavlja kvaziperiodično kretanje) i kaos (atraktor je kompleksan objekat–tačke koje su inicijalno bliske u faznom prostoru mogu postati eksponencijalno odvojene nakon nekog vremena, ova dinamika odgovara determinističkom haosu) [3.9].

Nelinearna dinamička analiza vremenskih nizova podrazumeva dva glavna koraka: 1) rekonstrukcija dinamike faznog prostora iz opservacija 2) karakterizacija rezultujućeg atraktora pomoću nelinearnih dinamičkih mera. Postoje dva načina za rekonstrukciju faznog prostora: tehnika ograničavanja vremenskim kašnjenjem i prostorno ograničavanja [3.9]. Nakon rekonstrukcije atraktora primenjuju se metode za karakterizaciju njegovog ponašanja: korelacionom dimenzijom određuju se dimenzije atraktora (tačan broj stepeni slobode sistema), Lyapunov eksponentom procenjuje se divergencija sličnih stanja sistema u vremenu (dve trajektorije koje su u početku bile jako bliske divergiraju sa vremenom i oslikavaju nepredvidljivost i nestabilnost stanja sistema) ili entropijom se kvantifikuje „stabilnosti“ atraktora. Međutim, postoje osnovane sumnje o pozdanosti procene pomenutih metoda na realnim podacima [3.10].

Pincus u radu [3.3] ističe da su kaos statistike razvijene za karakterizaciju haotičnog ponašanja (čudnih atraktora) i da njihova slepa primena na eksperimentalne podatke bez prethodnog detaljnog statističkog ispitivanja može biti opasna. *Pincus* razvija metodu *ApEn/XApEn*, koja je u stanju da kvantifikuje predvidljivost sistema bez obzira na prirodu izlaznih signala iz dinamičkih sistema (tj. primenjiva je u oba slučaja: determinističkom haotičnim ili stohastičkim procesima) [3.3], koristeći mere zasnovane na teoriji informacija. Naime, vremenski niz predstavlja izlaz iz dinamičkog sistema u određenom vremenskom period a samim tim i izvor informacija o osnovnoj dinamici sistema [3.10]. Fundamentalni koncept merenja količine informacije dolaze iz teorije informacija. Nosioci informacija su stohastički procesi, pa su mera za procenu količine informacije baziran na alatima iz teorije verovatnoće. Za

procenu $ApEn/XApEn$ vrednosti koristi se neparametarska procena funkcije verovatnoće (*probability mass function*) ograničenog atraktora korišćenjem metode Parzen–prozoriranja sa pravougaonim kernelom [3.10]. Važno je napomenuti da procenjene vrednosti $ApEn/XApEn$ ne razmatraju unutrašnju vremensku evoluciju trajektorije: one kvantifikuju entropiju u smislu prostorne nepredvidljivosti tačaka koje formiraju trajektorije u atraktoru ali ne uzimaju u obzir smerove divergencije u toku vremena [3.10]. Naime, $ApEn/XApEn$ predstavlja procenu verovatnoće da segment dužine m ima slične segmente po unapred definisanom kriterijumu sličnosti (prag r). Kriterijum sličnosti ne pravi razliku između segmenta po pitanju vremenskog redosleda pojavljivanja (što utiče na formiranje trajektorije), tj. ravnopravno se posmatraju segmenti bez obzira na vremensku distancu. Zamislimo da svaki segment odgovara jednoj tački u faznom prostora. Posmatraćemo dve uzastopne tačke na atraktoru, ako su dovoljno blizu po kriterijumu sličnosti $ApEn/XApEn$ će ih smatrati sličnim bezobzira da li jedan od njih divergira od trajektorije kao posledica neke nepravilnosti u radu sistema [3.10]. U radu [3.10] predložena je procena entropije bazirana na skrivenim Markovim modelu koja ne računa samo prostornu dimenziju trajektorije kao što je slučaj za $ApEn/XApEn$ i njene varijacije.

3.2. Veza $ApEn/XApEn$ i nelinearnih metoda

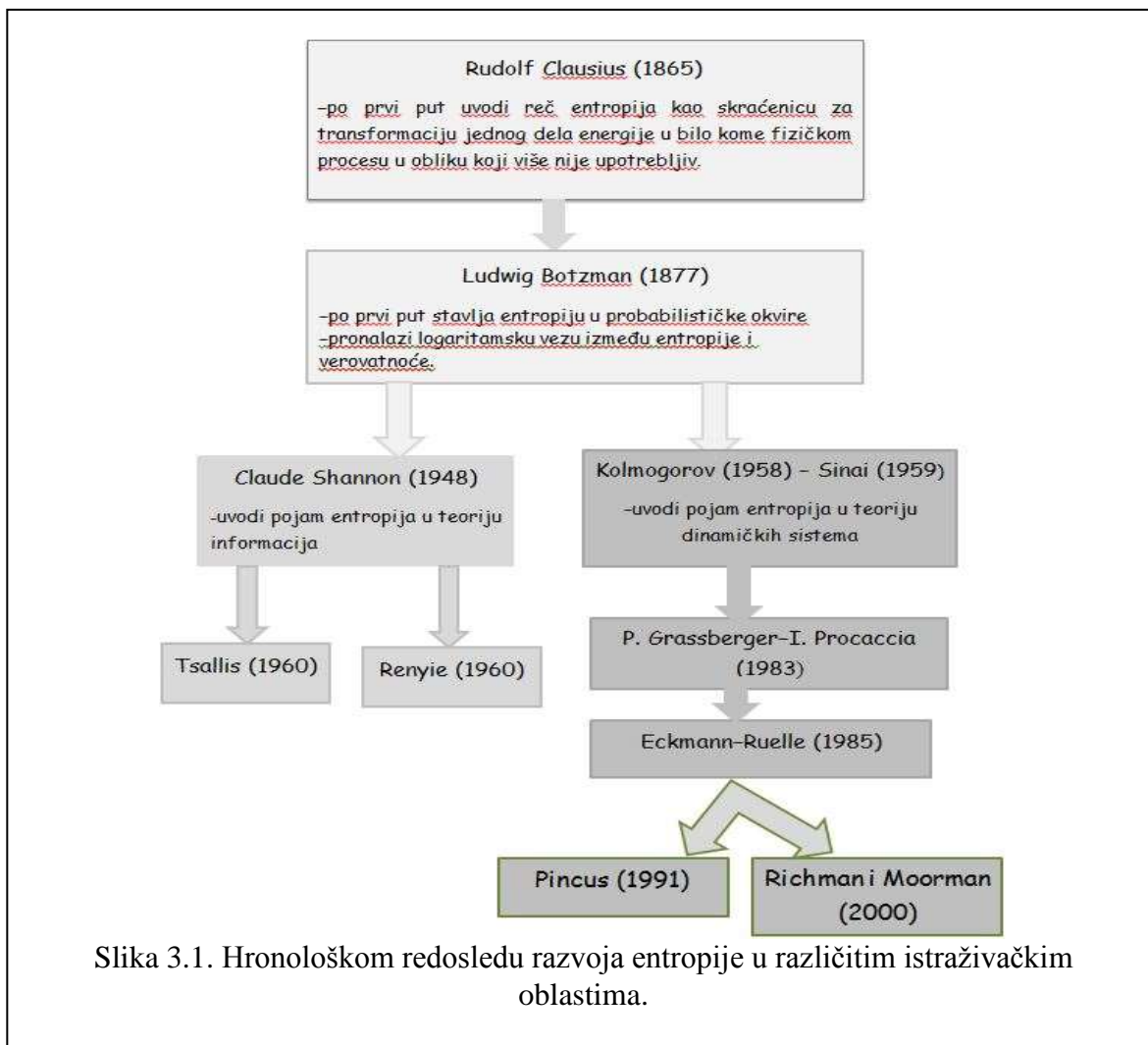
ApEn/XApEn i entropija

Entropija je vrlo zastupljena alat u analizi biomedicinskih signala [3.5, 3.11-3.20]. Našla je primenu u klasifikaciji različitih dinamika sistema, predikciji budućih stanja sistema, kvantifikaciji sinhronizovanosti različitih signala koji potiču iz istih ili različitih izvora, utvrđivanju uzročno posledičnih veze između signala i sl.

Nakratko, osvrnućemo se na razvojni put entropije od ideje u teoriji informacija do primene u biomedicini.

Pojam entropija (starogrčka reč $\tau\rho\pi\acute{\eta}$ – transformacija) javlja se po prvi put u termodinamici oko 1865. godine. Entropiju kao meru količine informacije koju nosi emitovana poruka uvodi *Shannon* u teoriju informacija, objavljujući rad “*A Mathematical Theory of Communication*” (1948–e god.). Procena *Shannon*–ove entropije zasnovana je na proceni verovatnoća pojavljivanja pojedinih simbola u stohastičkom sistemu, veća vrednost entropije veća neizvesnost (manja verovatnoća) pojavljivanja određenog simbola. Desetak godina kasnije, entropija nalazi primenu i u teoriji dinamike sistema. Nije teško povezati haos, nepredvidljivost i nestabilnost stanja dinamičkog sistema sa procenom količine informacije koju nosi svako novo stanje sistema. Uprkos determinističkom karakteru jednačina koje opisuju dinamičke sisteme kao što je haos, pojavljuje se i stohastički aspekt zbog osnovnog probleme ekstremne osetljivosti na početne uslove [3.21]. Ustvari, ako nemamo tačna saznanja o inicijalnom stanju haotičnog dinamičkog sistema, predikcija stanja u budućnosti može biti urađena samo u probabilističkom smislu [3.21]. Ove stohastičke osobine haotičnih sistema mogu biti globalno opisane sa konceptom *Kolmogorov-Sinai* (KS) entropije (*Kolmogorov* 1958; *Sinai* 1959) [3.21]. U periodu nastanka i popularizacije primene entropije, veza između KS entropije i komunikacione teorije nije bila tema kojom se bavila naučna zajednica, bezobzira na visoku popularnost *Shannon*–ove entropije [3.22]. Međutim, nezavisno, ulagani su veliki naponi za dodatan razvoj obe metode

kako bi se proširila oblasti njihove primene. Među popularnijim generalizacija *Shannonove* entropije je *Renyie* entropija koja uvodi zavisnost od parametra α [3.23]. *Tsallis* entropija se takođe našla u primeni kao jedna od nelogaritamskih entropija koja u graničnim uslovima teži *Shannon–ovoj* entropiji [3.24, 3.25]. *P. Grassberger* i *I. Procaccia* (1983. god) i *Eckmann* i *Ruelle* (1985. god.) daju svoj doprinos unapređenju *KS* entropije, predlažući njene aproksimacije. Na Sl. 3.1 grafički je prikazan hronološki redosled razvoja pomenutih metoda.



Podsetićemo se detaljnije izraza za procenu *Shannon-e* entropije, *KS* entropije kao i njihovih aproksimacija da bi nam bili jasniji *Pincusovi* motivi i inspiracija za razvoj *ApEn/XApEn*.

Shannon predlaže merenje količine informacije na osnovu raspodele verovatnoće slučajne promenljive X , koja pripada ograničenom skupu $X_i \in \Theta$, definisanu kao u [3.5]

$$H(X) = - \sum_{x_i \in \Theta} p(x_i) \log p(x_i). \quad (3.1)$$

U slučaju da vremenski niz predstavlja izlaz stohastičkog procesa koji predstavlja n slučajnih promenljivih $\{X_i\} = \{X_1, \dots, X_n\}$ sa skupom vrednosti $\Theta_1, \dots, \Theta_n$ respektivno, i $X_i \in \Theta$ združena entropija je definisana kao

$$H_n = H(X_1, \dots, X_n) = - \sum_{x_1 \in \Theta_1} \dots \sum_{x_n \in \Theta_n} p(x_1, \dots, x_n) \log p(x_1, \dots, x_n) \quad (3.2)$$

Primenom lančanog pravila za združenu entropiju (Teorema 2.5.1. u [3.27]) dobićemo izraz

$$H(X_1, \dots, X_n) = \sum_{i=1}^n H(X_i | X_{i-1}, \dots, X_1) \quad (3.3)$$

Stopa po kojoj združena entropija raste sa n , h data je izrazom (definicija u [3.27], str. 74) [3.5]:

$$h = \lim_{n \rightarrow \infty} \frac{H_n}{n} = \lim_{n \rightarrow \infty} \frac{1}{n} H(X_1, \dots, X_n). \quad (3.4)$$

Međutim, sa praktične tačke gledišta, postoje pretpostavke u (3.4) koje ne mogu biti ispunjene pri realizaciji realnih problema. Prvo, vremenski nizovi su uvek konačnih dužina, a drugo vremenski niz koji se analizira je diskretizovana verzija izlaza kontinualnih dinamičkih sistema, tako da mera entropije bi morala biti aproksimirana na neki način [3.10].

Shannon-ova entropija meri količinu informacija koju nosi vremenski niz. Osvrnućemo se i na fazni prostor i pokušati proceniti količinu informacija koju nosi svako novo stanje sistema na trajektoriji primenom *KS* entropije. Pretpostavimo da je fazni prostor D -dimenzionalni dinamički sistem podeljen na hiperkocke sadržaja ϵ^D i da stanje sistema je mereno u intervalima vremena τ . Sa $p(k_1, \dots, k_n)$ označićemo združenu verovatnoću da je stanje sistema u hiperkocki k_1 u trenutku $t = \tau$, u k_2 u trenutku $t = 2\tau$ i u hiperkocki k_n u trenutku $t = n\tau$. *KS* entropija je definisana kao [3.10]

$$H_{KS} = - \lim_{\tau \rightarrow 0} \lim_{\epsilon \rightarrow 0} \lim_{n \rightarrow \infty} \frac{1}{n\tau} \sum_{k_1, \dots, k_n} p(k_1, \dots, k_n) \log p(k_1, \dots, k_n) = \lim_{\tau \rightarrow 0} \lim_{\epsilon \rightarrow 0} \lim_{n \rightarrow \infty} \frac{1}{n\tau} H_n. \quad (3.5)$$

U [3.27] pokazano je da za stacionarne procese važi:

$$\lim_{n \rightarrow \infty} \frac{H_n}{n} = \lim_{n \rightarrow \infty} H(X_n | X_{n-1}, \dots, X_1). \quad (3.6)$$

K_S entropija klasifikuje dinamičke sisteme po stopi generisanja novih informacija, pa tako za vrednost $H_{KS}=0$ smatra se da je sistem uređen, kada H_{KS} teži beskonačnosti sistem je slučajan a ako je H_{KS} konstanta ali nije jednaka 0 u pitanju je sistem determinističkog haosa [3.28]. K_S entropija ne pravi razliku između slučajnih sistema, vrednost H_{KS} teži beskonačnosti bez obzira na njihovu „uređenost“.

K_S entropiju je teško proceniti direktno na eksperimentalnim podacima, znanje o statistici izvora nije kompletno, i Hn entropija je potcenjena i brzo opada ka 0 kada je n približno jednako dužini vremenskog niza [3.29]. Ograničenja K_S entropije predstavljaju motiv za razvoj aproksimativnih metoda. *Grassberger* i *Procaccia* u [3.28] podsećaju na mogućnost rekonstrukcije cele trajektorije pomoću konačnog broja odmeraka vremenskog niza (nema potrebe za praćenjem razvoja celog D -dimenzionalni faznog prostora). Ova osobina bi doprinela proceni K_S entropije, tj. njenih aproksimacija direktno nad eksperimentalnim signalima generisanim u sistemu haosa. Predložena K_2 entropija je niža granica K_S entropije sa sledećim osobinama: $K_2 \geq 0$, $K_2 \leq H_{KS}$ [3.28].

Vremenski niz sa $\{X_i\} = \{x_1, \dots, x_N\}$ podelićemo na segmente dužine m , $u_m(i) = \{x_i, x_{i+1}, \dots, x_{i+m-1}\}$, $1 \leq i \leq N - m + 1$. $n_i^m(r)$ predstavlja broj vektora $u_m(j)$ koji su bliski vektorima $u_m(i)$, tj. broj vektora koji zadovoljavaju $d[u_m(i), u_m(j)] \leq r$, gde je d Euklidsko rastojanje. Verovatnoća da je bilo koji vektor $u_m(j)$ blizak $u_m(i)$ jednaka je $C_i^m(r) = n_i^m(r)/(N - m + 1)$ [3.28]. Prosečna vrednost verovatnoće da se bilo koja dva vektora nalaze na rastojanju manjem ili jednakom od r :

$$C^m(r) = 1/(N - m + 1) \sum_{i=1}^{(N-m+1)} C_i^m(r) \quad (3.7.)$$

K_2 , aproksimacija Kolmogorove entropije, je definisan kao

$$K_2 = \lim_{m \rightarrow \infty} \lim_{r \rightarrow 0} \frac{1}{\tau} \ln [C^m(r)/C^{m+1}(r)] \quad (3.8.)$$

Vrednost τ se često uzima da je jednaka 1.

Ako je $K_2=0$ dinamički sistem se smatra konstantnim ili periodičnim, ukoliko se K_2 dodeli beskonačna vrednost sistem se smatra slučajnim, a za K_2 veće od 0 i manje od ∞ dinamiči sistem se klasifikuje kao haotičan [3.28].

Sledeći istu nomenkulturu, *Eckmann* i *Ruelle* (*ER*) [3.30] definišu funkciju

$$\Phi^m(r) = 1/(N-m+1) \sum_{i=1}^{N-m+1} \ln C_i^m(r), \quad (3.9.)$$

razmatrajući rastojanje između dva vektora kao maksimalnu apsolutnu razliku između njihovih komponenti $d[u_m(i), u_m(j)] = \max\{|x(i+k) - x(j+k)|, 0 \leq k \leq m-1\}$.

Stoga, *Eckmann* i *Ruelle* predlažu računanje *KS* entropije kao

$$H_{ER} = \lim_{N \rightarrow \infty} \lim_{m \rightarrow \infty} \lim_{r \rightarrow 0} [\Phi^m(r) - \Phi^{m+1}(r)] \quad (3.10.)$$

Međutim, pomenute metode (*Shannon*-ova entropija, *KS* entropije kao i njene aproksimacije) nisu prevashodno razvijene za primenu nad biomedicinskim signalima neretko nestacionarnim, zašumljenim, i oskudnih dužina snimanja. *Pincus*, sa namerom da prevaziđe statistička ograničenja pomenutih metoda razvija *ApEn/XApEn* primenjivu na signale konačnih dužina, različitih priroda (determinističkim haotičnim ili stohastičkim procesima). Tehnička motivacija za razvoj *ApEn* polazi iz izraza (3.10.), tačnije od $\Phi^m(r) - \Phi^{m+1}(r) =$ proseku logaritma uslovnih verovatnoća da je $|u(j+m) - u(i+m)| \leq r$ ako je $|u(j+k) - u(i+k)| \leq r$ za $k=0, 1, \dots, m-1$ [3.8]. Za procenu *KS* entropije trebalo bi posmatrati granične slučajeve $m \rightarrow \infty$ i $r \rightarrow 0$. Za N tačaka, *KS* entropija ne bi mogla biti dobro procenjena, tj. prelazne verovatnoće ne mogu biti dobro procenjene za veliko m ili malo r , pa se granična procedura ne može izvoditi bez ogromne količine podataka [3.8]. Intuitivna motivacija za razvoj *ApEn/XApEn* krije se u logičnom zaključivanju da ako su mere združene verovatnoće rekonstruisanih dinamika dva sistema različite onda se vrlo verovatno razlikuju i njihove marginalne raspodele za fiksnu particiju [3.8]. Pošto smo zainteresovani za razlikovanje dva sistema, pre nego za utvrđivanja prisustva haosa, nama treba red veličine nekoliko tačaka za tačnu procenu marginalnih verovatnoća, pre nego za preciznu rekonstrukciju mere atraktora [3.8]. Praksa o izbegavanju $\ln(0)$ upoređivanjem segmenata sa samim sobom je takođe nasleđena od *ER* procene entropije [3.19].

Pincus ističe tri tehničke prednosti *ApEn* u poređenju sa *KS* entropijom u slučaju statističku upotrebe: 1) *ApEn* skoro da ne pogađa šum veličine ispod praga r (nivoa filtra) robusna je na velike i male artefekte; 2) daje značajne informacije na razumno malom broju podataka i 3) konačna je za oba stohastička i deterministička procesa [3.18]. Poslednja navedena osobina daje mogućnost *ApEn* da pravi razliku između različitih stohastičkih procesa, što *KS* entropija nije u mogućnosti (vrednost H_{KS} teži beskonačnosti u slučaju stohastičkih sistema) [3.18]. Takođe, ističe da *KS* konvergira ka stvarnoj vrednosti na signalima ekstremno velike dužine i preko 1,000,000 odmeraka, čak i da su nam dostupni signali navedenih dužina sama obrada zahteva velike računarske resurse [3.7]. Međutim, vremenom su uočene slabosti *ApEn* kao što su odsustvo konzistentnosti u proceni (odabir različitih stepena slobode daje različite vrednosti u proceni), zavisnost od dužine niza (niža vrednost entropije od očekivane vrednosti za signale manjih dužina), *bias* (pristrasnost) u proceni [3.19].

Autori najatraktivnijih varijacija *ApEn/XApEn*, razvijenih sa namerom da prevaziđu njene nedostatke, procenu entropije bazirali su na aproksimacijama *KS* entropije. *Richman* i *Moorman*,

autori *Sample Entropy (SampEn)* metode, opredelili su se za pouzdanu procenu entropije primenom *K2* aproksimaciji (*Grassberger* i *Procaccia*). *SampEn* za razliku od *K2* za procenu entropije koristi logaritam suma procenjenih uslovnih verovatnoća u skladu sa izrazom 3.7., ne upoređuje vektore same sa sobom (što je preuzeta praksa za procenu korelacionog integrala) i razmatra $N-m$ vektora za obe dužine m i $m+1$ [3.19]. Inspiracija za razvoj *Fuzzy* entropije (*FuzzyEn*) potiče od Diksovog predloga [3.31] da se koristi Gausovu kernel za procenu korelacione dimenzije i korelacione entropije signala zagađenim šumom. Detaljnije o aktuelnim metodama za procenu entropije u biomedicine u poglavlju 4.

Interesantno je pomenuti da se *ApEn* numerički podudara sa termodinamičkom entropijom za jedno dimenzionalni Ising model ako svaku konfiguraciju spinova interpretiramo kao niz bitova [3.32]. Ova koincidencija obezbeđuje fizičku interpretaciju *ApEn* (za binarne podatke), iako je *ApEn* konstruisan bez ikakve eksplicitne reference na statističku mehaniku ili termodinamiku [3.32]. Autori su grafički potvrdili podudaranje procenjenih vrednosti dveju entropija, *ApEn* i termodinamičke entropije, bez detaljnog matematičkog ispitivanja veze.

ApEn/XApEn i korelaciona dimenzija

Primenom korelacione dimenzije procenjuje se dimenzija atraktora kao mera kompleksnosti i informacionog sadržaja sistema. Prevedeno je namenjena za razlikovanja determinističkog haosa i slučajnog šuma [3.33], klasifikaciju dinamičkih sistema (Tabela 1 u [3.34]) a takođe našla je primenu i u utvrđivanju nelinearnosti u vremenskim nizovima [3.35].

Grassberger i *Procaccia* 1983. god. predlažu računanje korelacione dimenzije na osnovu procene verovatnoće da se dve proizvoljne tačke na atraktoru nalaze na rastojanju manjim od unapred definisane vrednosti praga r . Zbog eksponencijalne divergencije trajektorija, većina posmatranih slučajnih parova tačaka biće dinamički nekorelisani [3.33]. Međutim, tačke koje leže na atraktoru biće prostorno korelisane [3.33].

Metoda meri prostornu korelisanost na sledeći način:

$\{X_i\} = \{x_1, \dots, x_N\}$ podelićemo na vektore dužine m , $u_m(i) = \{x_i, x_{i+1}, \dots, x_{i+m-1}\}$, $1 \leq i \leq N-m+1$. [3.3]. Neka $n_i^m(r)$ predstavlja broj vektora $u_m(j)$ koji su blisku vektorima $u_m(i)$, tj. broj vektora koji zadovoljavaju $d[u_m(i), u_m(j)] \leq r$, gde je d predstavlja rastojanje između vektora [3.3]. Rastojanje pri proceni korelacione dimenzije određeno je kao maksimalna vrednost između svih tačaka dva vektora [3.3], po uzoru na Takensenov predlog

$$d[x(i), x(j)] = \max_{k=1,2,3,\dots,m} (|u(i+k-1) - u(j+k-1)|). \quad (3.11)$$

$C_i^m(r) = n_i^m(r)/(N-m+1)$ predstavlja verovatnoću da je bilo koji vektor $u_m(j)$ blizak $u_m(i)$ po navedenim kriterijumima.

Prosečna vrednost verovatnoće definisana je na sledeći način:

$$C^m(r) = 1 / (N - m + 1) \sum_{i=1}^{(N-m+1)} C_i^m(r). \quad (3.12)$$

U radu [3.36] veza $C(r)$ i r opisana je izrazom $C(r) = r^\beta$, za male vrednosti r .

Za dovoljno veliko m , β_m je korelaciona dimenzija:

$$\beta_m = \lim_{r \rightarrow 0} \lim_{N \rightarrow \infty} \log C^m(r) / \log(r) \quad (3.13)$$

[3.3].

Procena korelacione dimenzije na eksperimentalnim podacima svodi se na određivanje vrednosti r za koju skala $\log C^m(r) / \log r$ ostaje konstantna za dovoljno veliko m [3.3]. Za signal koji dolazi iz haos atraktora kriva kada dosegne vrednost β_m postaće nezavisna od m [3.33].

Pincus ukazuje na slabosti korelacione dimenzije navodeći primere konačne vrednosti korelacione dimenzije koja ne ukazuje na determinizam [3.3] ili interesantne strukture atraktora koje mogu da se dese kod korelisanih stohastički procesa a ne samo za determinističke procese [3.8]. Takođe, i *Costas* skreće pažnju da ako sistem ima konačnu vrednost za korelacionu dimenziju ne mora značiti da je haotičan, potrebno je izvršiti dodatna ispitivanja [3.37]. Poređenje *ApEn* i korelacione dimenzije se neretko izbegava iz više razloga: 1) izbor optimalne vrednosti parametara m i r za jednu metodu gotovo sigurno nije optimalan i za drugu metodu (rekonstrukcija atraktora je kritični deo računanja korelacione dimenzije za razliku od *ApEn* [3.38]) i 2) procena korelacione dužine zahteva mnogo veću količinu podataka u odnosu na *ApEn* [3.32].

REFERENCE

- [3.1] T. Skoric, O. Mohamoud et al., “Binarized cross-approximate entropy in crowdsensing environment,” *Computers in Biology and Medicine*, vol. 80C, pp. 137-147, Jan., 2017.
- [3.2] J. Gao, J. Hu and W.-W. Tung, “Entropy measures for biological signal analyses,” *Nonlinear Dyn.*, vol. 68, no. 3, pp. 431-444, Dec., 2011.
- [3.3] S. M. Pincus, “Approximate entropy as a measure of system complexity,” *Proc. Natl Acad. Sci. U.S.A.*, vol. 88, no. 8, pp. 2297-2301, Mar., 1991.
- [3.4] C. Liu et al, “Comparison of different threshold values r for approximate entropy: application to investigate the heart rate variability between heart failure and healthy controls groups,” *Physiol Meas.*, vol. 32, no.2, pp. 167-80, Feb., 2011.
- [3.5] M. Costa, A. L. Goldberger, and C.-K. Peng, “Multiscale entropy analysis of biological signals,” *Physical E*, vol. 71, pp. 021906 1-17, Feb., 2005.
- [3.6] S. M. Pincus, “Assessing Serial Irregularity and Its Implications for Health”, *Ann N Y Acad Sci.*, vol. 954, pp. 245-67, Dec., 2001.
- [3.7] S. Pincus, “Irregularity and asynchrony in biologic network signals”, in *Essential Numerical Computer Methods*, 1st, Ed. M. Johnson, Oct., 2010, pp.157.
- [3.8] S. Pincus, W.–M. Huang, “Approximate entropy: Statistical properties and applications”, *Commun. in Statisti.- Theory and Meth.*, vol. 21, no. 11, pp. 3061-3077 , Sep., 1992.
- [3.9] G. Rodriguez-Bermudez and P. J. Garcia-Laencina, “Analysis of EEG Signals using Nonlinear Dynamics and Chaos: A review”, *Appl. Math. Inf. Sci.*, vol. 9, no. 5, pp. 2309-2321, Sep. 2015.
- [3.10] J. D. Arias-Londoño and J. I. Godino-Llorente, “Entropies from Markov Models as Complexity Measures of Embedded Attractors,” *Entropy*, vol. 17, no. 6, pp. 3595-3620, Jun. 2015.
- [3.11] M. Kreuzer et al., “Cross-approximate entropy of cortical local field potentials quantifies effects of anesthesia - a pilot study in rats,” *BMC Neurosci.* vol. 11, no. 122, pp.1-11, Sep.,2010.
- [3.12] D. E. Henley et al., “Hypothalamic-pituitary-adrenal axis activation in obstructive sleep apnea: the effect of continuous positive airway pressure therapy,” *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 94, no.11, pp.4234-4242, Nov. 2009.
- [3.13] C. Papadelis et al., “Monitoring sleepiness with on-board electrophysiological recordings for preventing sleep-deprived traffic accident,” *Clin. Neurophysiol.*, vol. 118, no. 9, pp.1906-1922, Sep. 2007.
- [3.14] C. S. Mantzoros et al., “Synchronicity of frequently sampled thyrotropin (TSH) and leptin concentrations in healthy adults and leptin-deficient subjects: evidence for possible partial TSH regulation by leptin in humans”, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 86, no.7, pp.3284-3291, Jul. 2001.
- [3.15] J. J. Meier et al., “Postprandial suppression of glucagon secretion depends on intact pulsatile insulin secretion”, *Diabetes*, vol. 55, no. 4, pp. 1051-1056, Apr., 2006.
- [3.16] P. Koutkia et al., “Characterization of leptin pulse dynamics and relationship to fat mass, growth hormone, cortisol, and insulin”, *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, vol. 285, no.2, pp. E372-E379, Aug. 2003.
- [3.17] Z. Liang et al., “EEG entropy measures in anesthesia”, *Front Comput Neurosci*, vol. 9, no. 16, Feb. 2015.

- [3.18] S. M. Pincus, A. L. Goldberger, “Physiological time-series analysis: What does regularity quantify?”, *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, vol. 266, no. 4, pp. H1643-H1655, Apr., 1994.
- [3.19] J. S. Richman, J. R. Moorman, “Physiological time-series analysis using approximate entropy and sample entropy”, *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, vol. 278, no. 6, pp. H2039–H2049, Jun., 2000.
- [3.20] H. B. Xie, J.Y. Guo and Y.P. Zheng, “Fuzzy Approximate Entropy Analysis of Chaotic and Natural Complex System: Detecting Muscle Fatigue Using Electromyography Signals”, *Annals of Biomedical Engineering*, vol. 38, no. 4, pp.1483-1496, Jan. 2010.
- [3.21] D. Gustavo and S. Bernd, “Information Dynamics: Foundations and Applications”, Ed. Springer, 2012, pp.101.
- [3.22] R. Frigg, “In what sense is the Kolmogorov-Sinai Entropy a measure for chaotic behaviour?”, *Brit. J. Phil. Sci.*, vol. 55, pp. 411-434, 2004.
- [3.23] Renyi A. (Budapest Akademia Kiado), “On measures of Entropy and Information”, Selected papers of Alfred Renyi, vol. 1, pp.547-561, 1976.
- [3.24] C. Tsallis, “Generalized entropy-based criterion for consistent testing”, *Physical Review E*, vol. 58, no. 2, pp. 1442–1445, Aug., 1998.
- [3.25] C. Tsallis, S. M. Renio, A. R. Plastino, “The role of constraints within generalized nonextensive statistics”, *Physica A*, vol. 261, no. 3-4, pp.534-554, Dec., 1998.
- [3.26] P. D. Grunwald and P. M. B. Vitanyi, “Kolmogorov Complexity and Information Theory with an interpretation in terms of question and answer”, *Kluwer Academic Publisher*, Sep.2003, pp. 1-36.
- [3.27] T. M. Cover and J. A. Thomas, “Elements of information theory”, 2nd ed., A John Wiley and Sons, 2006, pp. 27.
- [3.28] P. Grassberger and I. Procaccia, “Estimation of the Kolmogorov entropy from a chaotic signal”, vol. 28, no. 4, *Phys. Rev. A*, pp. 2591-2593, Oct. 1983.
- [3.29] L. Zhongwei, “Temporal Scaling and Complexity of dynamic groundwater systems”, pp. 115, Thesis (Ph. D.) , Univerzitet u Iowa, Jan., 2006.
- [3.30] J.-P. Eckmann and D. Ruelle, “Ergodic theory of chaos and strange attractors”, *Rev. Mod. Phys.*, vol. 57, no. 3, pp.617–656, Jul. 1985.
- [3.31] C. Diks, “Estimating invariants of noisy attractors,” *Phys. Rev. E*, vol. 53, no. 5, pp. R4263-R4266, May, 1996.
- [3.32] R. A. Lavolette et al., “Combining the ApEn statistic with surrogate data analysis for the detection of nonlinear dynamics in time series”, *Chaotic Dynamic*, vol.1, pp. 1-27, Jan., 2014
- [3.33] P. Grassberger and I. Procaccia, “Measuring the strangeness of strange attractors”, *Physica D*, vol. 9, no.1, pp. 189-208, Oct. 1983.
- [3.34] F. Freistetter, “Fractal Dimensions as Chaos Indicators”, *Celestial Mechanics and Dynamical Astronomy*, vol. 78, no. 1, pp. 211–225, Sep., 2000.
- [3.35] K.P. Harikrishnan, R. Misra, G. Ambika, “Combined use of correlation dimension and entropy as discriminating measures for time series analysis,” *Commun Nonlinear Sci*, vol. 14, no. 9–10, pp. 3608–3614, Oct., 2009.
- [3.36] P. Grassberger and I. Procaccia, “Characterization of strange attractors”, *Phys. Rev. Lett.*, vol. 50, no. 5, pp. 346-349, Jan., 1983.
- [3.37] M. Costa et al., “No Evidence of Chaos in the Heart Rate Variability of Normal and Cardiac Transplant Human Subject”, *J Cardiovasc Electrophysiol.*, vol. 10, no. 10, pp.1350-1357, Oct., 1999.

[3.38] F. Kaffashi et al., “The effect of time delay on Approximate & Sample Entropy calculations”, *Physica D*, vol. 237, no. 23, pp. 3069-3074, Dec., 2008.

4. Prikaz stanja u oblasti

Pincusovi pionirskih radova o *ApEn/XApEn* [4.1-4.3] dostigli su veliku popularnost, citirani preko 4000 puta u trenutku pisanja ove teze. Ovako fascinantant porast citiranosti nije ostao nezapažen, čak je i grafički komentarisano u radu [4.4]. *ApEn* je među najeksploatisanijim nelinearnim metodama za kvantifikaciju nepredvidljivosti vremenskih nizova, te se kao takva našla u primeni u različitim istraživačkim oblastima, od seizmologije i finansijskih podataka do biomedicinskih signala snimljenih na životinjama i ljudima. *Pincus* predlaže i prvu modifikaciju *ApEn*, unakrsnu entropiju (*XApEn*) kao meru sinhronizovanosti/uređenosti dva vremenska niza koja potiču iz istih ili srodnih izvora. Međutim, *XApEn* nikad nije doživela slavu svog prethodnika. U literaturi *XApEn* se retko zasebno obrađuje, obično se doživljava kao modifikacija *ApEn*, naslednica svih preporuka karakterističnih za izvornu metodu, iako ove dve metode nemaju identične osobine. U retkim primenama *XApEn*-a ne koriste se nove tehnike za poboljšanje performansi *ApEn*.

Širok spektar primene *ApEn/XApEn* doprineo je vrlo brzom uočavanju slabosti ovih metoda kao što su odusustvo konzistentnosti procenjene entropije za različite izbor vrednosti parametara, zavisnost od dužine signala kao i prisustvo pristrasnosti. Stoga, u savremenoj literaturi su prisutna tri pravca istraživanja za koje se veruje da bi doprineli usavršavanju *ApEn/XApEn* metode: 1) predlog novih vrednosti za izbor parametara (najviše interesovanje izaziva kriterijum sličnosti r) 2) predlog novih metoda kao korekcije *ApEn* i algoritama za ubrzavanje procene *ApEn* i 3) poboljšanje vremenskih nizova koja bi doprinela mogućnosti primene *ApEn* na širi spektar signala.

Izbor parametara i njihov uticaj na pouzdanost u proceni *ApEn*, tema su mnogobrojnih radova [4.4-4.8]. Ispostavilo se da je izbor kriterijuma za sličnost r najosetljivija tačka algoritma, te se iz tih razloga u literaturi susreću različiti predlozi za prevazilaženje ovog problema [4.5-4.8]. Izdvojićemo samo neke od značajnijih predloga koji su primenjivi na širi spektar signala. Jedan od popularnijih predloga za odabir parametra r jeste procena parametra na osnovu formula za automatsku procenu vrednosti r_{MAX} koja odgovara maksimalnoj vrednosti entropije [4.5, 4.6] ili formula koje predlažu značajno veće vrednosti pragova u poređenju sa r_{MAX} [4.7, 4.8]. Detaljnije o odabiru vrednosti r za pouzdanu procenu *ApEn* će biti reči u poglavlju 6.3.4. U dosadašnjoj literaturi, nismo pronašli radove koji se bave adekvatnim odabirom parametra r za procenu *XApEn*, ni kada se r posmatra kao samostalan parametar, ni kada se posmatra združeno sa ostalim parametrima.

1998. godine, *Albert Porta* sa koautorima predlaže [4.9, 4.10] procenu korigovane uslovne entropije (*Corrected Conditional Entropy*– *CCE*) namenjenu za signale kratke dužine. *CCE* metoda zasnovana je na proceni uslovne entropije po ugledu na *Papoulisovu* procenu datu u [4.11]. *CCE* korekcija je prvenstveno namenjena za unapređenje pouzdanosti u proceni entropije za velike vrednosti dužine segmenta (tj. ne moramo se ograničiti na *Pincusove* preporuke i posmatarati samo male vrednosti m kao što je slučaj kod *ApEn*) [4.9]. Osnovna ideja je da se lažna izvesnost koriguje dodavanjem na procenjenu vrednost entropije proizvoda faktora procenta usamljenih tačaka u m dimenziomnom prostoru i entropije maksimalne izvesnosti

(dužina segmenta $m=1$) [4.9]. Predložena metoda je takođe prilagođena proceni predvidljivosti dva različita vremenska niza *XCCE* (*Cross Corrected Conditional Entropy*). Algoritam procene *XCCE* ukratko je opisan u Tabeli 1. U Tabeli 1 prikazane su trenutno dostupne metode za unakrsnu procenu sinhronizovanosti ili kompleksnosti dva (ili više) vremenska niza. Tabela je prikazana zbog lakšeg razumevanja daljeg teksta.

Richman i *Moorman*, dve godine kasnije (2000 god.), predlažu *SampEnXSampEn* (*Sample Entropy/Cross Sample Entropy*) entropiju sa namerom da prevaziđu pristrasnosti u proceni *ApEn* (takozvani "bias-a", prikazivanje više sličnosti nego što zaista postoji) nastale usled poređenja segmenata sa samim sobom, nedostatak konzistentnosti (pojava flip-flop efekta usled različitih odabira parametara slobode) i zavisnost od dužine niza (za kratke signale vrednost entropije je niža od očekivane) [4.12]. *SampEnXSampEn* uvodi tri izmene u odnosu na *ApEnXApEn*: 1) suma i logaritam uslovnih verovatnoća zamenjuju mesta prilikom procene *SampEn* 2) ne poredi se segment sami sa sobom – zamene redosleda logaritma i sume omogućava da ako se pronađe samo jedan sličan vektor procena entropije će biti definisana i 3) obe sume imaju isti broj članova kako bi se obezbedila definisanost i m i $m+1$ vektora (vidi Tabelu 1). Međutim, autori metode takođe ističu da postoji pristrasnost i u proceni *SampEn* koja može nastati kao posledica korelacije preklapajućih vektora što bi značajno moglo uticati na kratke signale ($N < 100$). Pored navedenog nedostatka, ipak se ne zalažu za procenu entropije na nepreklapajućim vektorima zbog potencijalnog smanjenja br. sličnih vektora [4.12]. Smatraju da navedeni problem utiče samo na ekstremno male signale, te već usvojenu praksu ne bi trebalo menjati [4.12]. *XSampEn* u poređenju sa *XApEn* pokazuje veću konzistentnost, nezavisnost od redosleda odabira posmatranih signala kao i manju verovatnoću da će procenjena entropija biti nedefinisana [4.12]. Procena *XApEn* nije pristrasna sa aspekta samosličnih vektora (poredimo dva različita niza) pa u slučaju $p=0$ (ne postoji ni jedan sličan vektor) koriste se predložene korekzione strategije (verovatnoći se dodeljuje pozitivna nenulta vrednost) [4.12]. *SampEnXSampEn* zahteva dvostruko manje vremena za procenu entropije u poređenju sa *ApEnXApEn*.

2005-te godine, predložena je još jedna u nizu modifikacija *ApEn* koja omogućava efikasniju kvantifikaciju regularnosti sporo fluktuirajućih signala poput *ECG* [4.13]. Oduzimanje lokalne srednje vrednosti na nivou segmenta kao i novi predlog za kriterijum sličnosti prilagodio je *ApEn* metodu signalima koji nemaju brzu fluktuaciju u uskom opsegu [4.13].

2007 godine, u radu [4.14] predložena je *FuzzyEn* (*Fuzzy Approximate Entropy*) a kao njena glavna prednost ističe se mogućnost procene entropije za male vrednosti parametara N i r (prevazilazi slabost *SampEn*) kao i konzistentnost u proceni (prevazilazi slabost *ApEn*). *Xie* i *Chen* uvode izmenu u funkciju kojom se opisuje sličnost između segmenata. Hevisajdovu funkciju karakterističnu za *SampEn* i *ApEn* zamenjuju funkcijom iz *fuzzy* skupa koje karakterišu kontinuitet – sličnost se ne menja naglo i konveksnost – fukcija ima maksimalnu vrednost za poređenje segmenta samim sa sobom [4.14]. Osnovna ideja je da se na ovaj način izbegnu diskontinuiteti nastali zbog grube granice Hevisajdove funkcije i postigne manja zavisnost od odabira parametra r , preciznije da male promene u vrednosti parametra r ne doprinesu naglim promenama procenjenih vrednosti entropije [4.14]. Dodatno, pre procene *FuzzyEn* eliminišu se lokalne srednje vrednosti na nivou pojedinačnih segmenata. Takođe, pored parametra m koji ima isto značenje kao i u slučaju *ApEn* i *SampEn* neophodno je definisati i parametre r i n kao širinu i gradijent granica eksponencijalne funkcije [4.14]. Preporučena vrednost za odabir parametra r je od 0.1 do 0.3, a za n mali celi brojevi (neretko 1 ili 2). Unakrsna *FuzzyEn*, *XFuzzyEn* modifikuje *XSampEn* metodu ali i zadržava neke od pozitivnih osobina kao što je nezavisnost od redosleda

izbora posmatranih signala (Tabela 1.). *XFuzzyEn* (2010. god) pokazala se kao superiornija u odnosu na *XSampEn* sa nekoliko aspekata: bolja relativna konzistentnost, manja zavisnost od izbora parametara [4.15]. U radu [4.16] uporedno su upoređene mogućnosti pouzdane kvantifikacije sinhronizovanosti/asinhronizovanosti dva vremenska niza metodama *XApEn*, *XSampEn* i *XFuzzyEn* na sintetičkim signalima izabranim tako da odgovaraju različitim fiziološkim situacijama, koje mogu da se dese u realnom neuronskom skupu podataka. Ističe se da *XApEn* nije uvek definisana čak iako šum nije prisutan, *XSampEn* i *XFuzzyEn* imaju slične osobine [4.16]. *XSampEn* se smatra boljim izborom za determinističke signale a *XFuzzyEn* se preporučuje i za determinističke i stohastičke signale [4.16]. *Peng Lui* i ostali u radu [4.17] testirali su pouzdanost u proceni *XSampEn* i *XFuzzyEn* u zavisnosti od parametra r na nestacionarnim signalima (prisutan niskofrekvencijski trend). Rezultati otkrivaju da obe navedene metode neće dobro raditi za preporučeni opseg vrednosti r (nasleđen od izvorne metode *ApEn*), te je preporuka autora da se obavezno izvrši detrendizacija signala pre primene ove metode [4.17]. *XFuzzyEn* se pokazala kao vremenski zahtevna metoda, pa nije naišla da značajnu primenu u praksi (pretkliničkim istraživanjima).

Iste godine kada je predložena *FuzzyEn* (2007 god.), *A. Porta* predlaže korekciju *ApEn* u slučaju pojave pristrasnosti u proceni entropije kao posledice poređenja segmenata samim sa sobom. Naime, ukoliko bi postojao samo jedan sličan segment dužine m i $m+1$, nastao kao posledica poređenje segmenta sa samim sobom, posledica bi bila da *ApEn* teži 0, tj. pokazuje lažnu uređenost [4.18]. Autori predlažu da se trend okrene u suprotan smer, tj. da se u slučaju pojave samo jednog sličnog vektora za dužine m i $m+1$, odnosu broja sličnih segmenata dodeli najmanja nenulta vrednost umesto 1, kao što je bila dosadašnja praksa [4.18]. U literaturi je ova metoda nazvana *CAPEn* (*Corrected Approximation Entropy*).

MSE (*Multiscale entropy*) entropija nastaje kao potreba za uvid u dinamičke osobine kompleksnih sistema [4.19]. Naime, randomizirani surogat podaci imaju veću entropiju od originalnih, mada proces generisanja surogat podataka uništava korelaciju i degradira informacioni sadržaj [4.19]. Ukratko, osnovna ideja je podela signala na nepreklapajuće prozore (širina prozora odgovara vrednosti skale), u okviru pojedinačnih prozora vrednosti odmeraka se uproseče i na takvom nizu vrši se procena *SampEn* [4.19]. Procena entropije vrši se za različite vrednosti skala, te se na taj način prati potencijalni nestanak dalekosežne (dugoročne) korelacije i njen uticaj na informacioni sadržaja signala. Vrednost *MSE* entropije će biti mala za determinističke (periodične) i nekorelisane signale a velike za korelisane (linearne i nelinearne) stohastičke procenjene čak i za duge skale [4.20]. *M. Ahmed* i *D. Mandić*, 2011. godine, kao modifikaciju *MSE* metode predlažu *MMSE* (*Multivariate multiscale entropy*) alat za kompleksnu analizu multikanalni podataka (br. signala može biti i veći od 2) u [4.20]. Detaljnije metoda je objašnjena u Tabeli 1, a njeno poređenje sa ostalim unakrsnim metodama prikazan je u radu [4.21]. *Peng Li* i ostali u radu [4.21] dovode u pitanje robusnost na šum i stepen monotonosti *XFuzzyEn* u poređenju sa *XSampEn* kao što je istaknuto u [4.16]. Naime skreću pažnju da je testiranje vršeno samo za jednu fiksnu vrednost parametra $r=0.15$, te je pitanje da li bi se dobili isti rezultati za drugačiji odabir parametra r [4.21]. Autori preporučuju da se *XSampEn* i *XFuzzyEn* koriste isključivo za stohastičke sisteme sa pažljivim odabirom parametra r (npr. vrednost koja bi doprinela lakšem razlikovanju procesa- određivala bi se respektivno što je računarski zahtevno) [4.21]. U prisustvu niskofrekvencijskog trenda *XFuzzyEn* je manje osetljiva što je verovatno posledica eliminacije lokalne srednje vrednosti dok *XSampEn* pokazuje bolje osobine u slučaju prisustva velikih fluktuacija u signalima (što je potvrđeno većim brojem eksperimenata u odnosu na [4.16]) [4.21]. *MMSE* smatraju dovoljno dobrim rešenjem i za

stohastičke i haotične sisteme čija procena nije u velikoj meri osetljiva na izbor r (preporuka da vrednosti budu između 0.2 i 0.4) posebno za velike i srednje skale [4.21].

Autori su prevideli da metode $XApEn$, $XSampEn$ i $XFuzzyEn$ po svojoj definiciji zahtevaju stacionarnost. Naime, svako od ovih metoda pre primene podrazumeva normalizaciju i centralizaciju oba vremenska niza, što podrazumeva oduzimanje srednje vrednosti i deljenje sa standardnom devijacijom. Takođe, preporuka za kriterijum sličnosti r podrazumeva određivanje standardne devijacije. Po *Papoulisu*, procenjivanje vrednosti momenata kao što su očekivanje i standardna devijacija zahteva bar stacionarnost u širem smislu [4.11], te je to mogući razlog zašto pomenute metode pokazuju slabosti u primeni nad nestacionarnim signalima. Nešto bolje rezultate pokazuju $XFuzzyEn$ i $MMSE$, verovatno zbog oduzimanja lokalne srednje vrednosti i usrednjavanja signala za različitim vrednosti skale što povećava verovatnoću da signal ispunjava uslove za stacionarnost u širem smislu.

Porta (2013. god.) predlaže *KNNCE* (*K-nearest-neighbor conditional entropy*) metodu koja ne zahteva dodatne korekcije u smislu pouzdanosti uslovne entropije i namenjena je prvenstveno za kratke signale ($N \sim 250$ odmeraka). Naime, predlog je da se koristi tehnika K najbližih suseda za procenu uslovne raspodela i na taj način izbegne procene verovatnoće na nedovoljnom broju sličnih segmenata, kratkerističnim za kratke signale [4.22]. Ostalo je nejasno kako odrediti vrednost parametra K . Primena ove metode na dugim signalima bi bila računarski zahtevna.

Po autorovim saznanjima, poslednji algoritam za procenu entropije predložen je 2015. godine. *DistEn* (*Distribution entropy*) metoda bazirana je na proceni empirijske gustine verovatnoće rastojanja između segmenata i kao takav podrazumeva definisanje samo jednog parametra slobode, broja binova (M) [4.23]. Izbor ovog parametra nije tako osetljiv kao izbor parametra r kod $ApEn$, $SampEn$ i $FuzzyEn$ [4.23]. Predložena metoda, testirana na kontrolisanim podacima i na kardiovaskularnim signalima [4.23]. Pokazala se stabilnijom po pitanju izbora dužine signala i konzistentnijom po pitanju izbora parametara slobode u poređenju sa drugim tradicionalnim metodama [4.23]. 2016.-te godine, isti autori predlažu *JDistEn* (*Joint Distribution entropy*) kao pandan unakrsnoj entropiji ($XApEn$, $XSampEn$ i $XFuzzy$). *JDistEn* nastaje kao modifikacija *DistEn*, prvenstveno namenjena za procenu sinhronizovanosti dva kratka signala a moguća je primena i na veći broj signala [4.24].

2017.-te godine, predložili smo upotrebu računarski efikasne binarizovane aproksimativna entropija *XBinEn* (*Binarized Cross-approximate entropy*) za procenu entropije kardiovaskularnih signala snimljenih u okruženju sa ograničenim procesorskim i baterijskim resursima. Prvi korak predloženog algoritma zasnovan je na binarnom diferencijalnom kodovanju (delta modulaciji) nenadgledanih snimljenih biomedicinskih signala [4.25]. Ovaj korak doprinosi stacionarizaciji signala, smanjenju uticaja artefakata i značajno smanjuje potrebne procesorske resurse [4.26, 4.27]. Binarizacijom vektora značajno je smanjen broj različitih vektora u odnosu na $ApEn/XApEn$, gde vektori imaju realne vrednosti [4.26]. Hemingovo rastojanje je korišćeno za procenu rastojanja između parova binarnih vektora [4.25]. Dovoljno je samo jednom zapisati rastojanja u matricnom obliku [4.26]. Procena uslovnih verovatnoća sličnosti dva binarna vektora se računa na osnovu histograma vektora i Hemingove matrice rastojanja [4.25]. Rezultati pokazuju da je *XBinEn* ustanju da primeti promene na sličan način kao i $XApEn$, bez obzira na binarizaciju signala [4.25]. Predložena metoda omogućava brzu, energetski efikasnu i nenadgledanu primenu, te se kao potencijalna oblast primene predlažu sve popularnije *crowdsensing* aplikacije.

U literaturi se susreću i radovi čija istraživanja su usmerena na izmene u realizaciji Pincusovog algoritma sa namerom da se ostvari brža i efikasnija procena $ApEn$. 2008–e godine, po prvi put (po našim saznanjima) se objavljuju radovi na temu ubrzavanja procene $ApEn$. Saveti kao što su proveravanje sličnosti segmenata dužine m i $m+1$ u jednoj petlji (tj. nakon utvrđivanja sličnosti za m tačaka ispituje se odmah i dodatna tačka) kao i izbegavanja dvostruke provere rastojanja između segmenata (promenom redosleda segmenata rastojanje između njih ostaje isto) dati su u [4.28]. Pored unapređenje osnovnog algoritma ponuđeno je i *bucket-assisted* algoritam koji se oslanja na segmentno sortiranje (*bucket sort*). Ponuđenim algoritmom unete su mnogo veće izmene u realizaciju metode da bi se postigla značajnija ubrzanja. Jedna od popularnijih metoda kojom se postiže i do 100 puta brža procena entropije za duge signale (80.000 odmeraka) bazirana je na realizaciji *kd* stablo (*kd tree*) algoritma [4.29], koji se nalazi u širokoj upotrebi u računarskim naukama kod rešavanja pretraga za najbližom tačkom, prebrojavanje opsega i sl. 2012. god, predložen je algoritam za istovremenu procenu $ApEn$, $SampEn$ i korelacione dimenzije [4.30]. Naime, u radu [4.30] analizirana je sličnost između metoda kako bi se smanjio broj redundantnih računanja. Korelaciona suma je utvrđena kao zajednička tačka pomenutih metoda. Korelacione suma se procenjuje na osnovu broja sličnih vektora što je vremenski najzahtevnija operacija posebno ukoliko se posatraju jako dugi signali. Ideja realizacije algoritma za istovremenu procenu $ApEn$, $SampEn$ i korelacione dimenzije je bazirna na samo jednom računanju rastojanja između vrednosti vektora, čiji dobro organizovani matricni zapis omogućava istovremenu procenu parametara za niz različitih dužina segmenata m [4.30]. Autori takođe predlažu specifično popunjavanje vrednosti matrice za različite vrednosti kriterijuma r , što bi dobrinelo smanjenju broja redundantnih poređenja rastojanja i parametra r [4.30]. Cilj predloženih metoda za ubrzanu procenu entropije jeste omogućiti primenu entropije za izuzetno duge signale kao i potencijalna *online* procena vrednosti entropije.

U literaturi se predlaže i dodatne obrade vremenskih nizova empirijskom dekompozicijom signala *EMD* (*Empirical Mode Decomposition*) [4.31] i njenim modifikacijama [4.32] kao i diskretnom wavelet transformacijom (*DWT*) [4.33], kako bi se postigla bolja efikasnost $ApEn$ za nestacionarne signale. U slučaju *EEG* signala pokazalo se da procena $ApEn$ na prvom nivo koeficijenata detalja dobijenim primenom *DWT*, značajno poveća br. pravilno klasifikovanih *EEG* signala zdravih pacijenata i pacijenata obolelih od epilepsije (snimljenih tokom epileptičnog napada) [4.33]. Takođe, preporučuje se i primena varijacija multivarijantne empirijske dekompoziciji na *EEG* signala kao pomoć pri procene entropije signala u toku delovanja duboke anestezije u preoperacijskoj fazi [4.32].

Cilj ovog iscrpnog pregleda jeste da ukaže na velike napore orjentisane ka korekciji metode ili njenih parametara kako bi se postigla pouzdanija i brža primena $ApEn$ za širi spektar signala. Po autorovim saznanjima, ne postoje radovi koji se bave utvrđivanjem tačnog uzroka nekonzistentnosti $ApEn/XApEn$ koja očigledno nije samo posledica poređenja segmenata samim sa sobom.

TABELA 4.1. PRIKAZ METODA ZA PROCENU ENTROPIJE

XApEn (Pincus, 1991) [4.3]

Posmatramo dva vremenska niza iste dužine N , $\{u(i): 1 \leq i \leq N\}$ i $\{v(i): 1 \leq i \leq N\}$. Pre procene entropije neophodno je definisati dužinu segmenta m , kriterijum sličnost r .

1. Oba niza podelimo na preklapajuće vektore dužin m

$$\begin{aligned} X_i^m &= \{u(i), \dots, u(i+m-1)\} & 1 \leq i \leq N-m+1 \\ Y_j^m &= \{v(j), \dots, v(j+m-1)\} & 1 \leq j \leq N-m+1 \end{aligned}$$

2. Rastojanje između vektora se računa kao maksimalna vrednost apsolutnog rastojanja

$$d_{ij}^m = d[X_j^m, Y_i^m] = \max_{k \in (0, m-1)} |u(i+k) - v(j+k)|$$

verovatnoća pojavljivanja sličnih vektora kao relativna frekvencija br. sličnih vektora i ukupnog

$$\text{broja vektora } B_i^m(v|u) = \left\{ \sum_{i=1}^{N-m+1} I\{d(X_j^m, Y_i^m) \leq r\} \right\}$$

$$C_i^m(v|u) = B_i^m / (N-m+1)$$

3. Ista procedura se ponavlja za dužinu segmenta

$$\Phi^{m+1}(v|u) = \frac{1}{(N-m)} \sum_{i=1}^{N-m} \ln \left[C_i^{m+1}(r) \right]$$

$$\Phi^m(v|u) = \frac{1}{(N-m+1)} \sum_{i=1}^{N-m+1} \ln \left[C_i^m(r) \right]$$

$$4. XApEn(v|u) = \Phi^m - \Phi^{m+1}$$

$$XApEn(v|u) \neq XApEn(u|v)$$

Korigovana unakrsna uslovna entropija – CCE (A. Porta i ostali, 1998. god) [4.10]

Posmatramo vremenska niza $\{u(i): 1 \leq i \leq N\}$ i $\{v(i): 1 \leq i \leq N\}$ iste dužine N .

Unakrsna uslovna entropija jednaka je

$$CE_{v|u}(L) = - \sum_{L-1} p(u_{L-1}) \sum_{i|L-1} p(v(i)|u_{L-1}) \times \log p(v(i)|u_{L-1}),$$

gde je L dužina segmenta a $v(i)|u_{L-1}$ predstavlja miks segment sa trenutnim odmerkom iz y i $L-2$ odmerka ($v(i), u(i) \dots u(i-L+1)$). Uslovnu unakrsnu entropiju možemo zapisati kao $CE_{v|u}(L) = E(v(i), u_{L-1}) - E(u_{L-1})$

CCE (Corrected Cross-Conditional entropy)

$CCE_{v|u}(L) = \hat{CE}_{v|u}(L) + perc_{v|u}(L) \hat{E}(v)$, $perc_{v|u}$ su odnosi miks segment koji su pronađeni samo jednom u ukupnom broju miks segmenata, sa $\hat{}$ su označene procenjene vrednosti.

XFuzzyEn (Zheng i ostali, 2010) [4.15]

Posmatramo dva vremenska niza iste dužine N , $\{u(i): 1 \leq i \leq N\}$ i $\{v(i): 1 \leq i \leq N\}$. Pre procene entropije neophodno je definisati dužinu segmenta m , kriterijum sličnost r i n .

1. Oba niza podelimo na preklapajuće vektore dužin m i oduzmemo srednju vrednost

$$X_i^m = \{u(i), \dots, u(i+m-1)\} - \bar{u}(i) \quad 1 \leq i \leq N-m+1$$

$$Y_j^m = \{v(j), \dots, v(j+m-1)\} - \bar{v}(j) \quad 1 \leq j \leq N-m+1$$

$$\bar{u}(i) = \frac{1}{m} \sum_{l=0}^{m-1} u(i+l) \quad \bar{v}(i) = \frac{1}{m} \sum_{l=0}^{m-1} v(i+l)$$

2. Rastojanje između vektora se računa kao maksimalna vrednost apsolutnog rastojanja

$d_{ij}^m = d[X_j^m, Y_j^m] = \max_{k \in (0, m-1)} \left| u(i+k) - \bar{u}(i) - (v(j+k) - \bar{v}(j)) \right|$. Stepena sličnosti $D_{i,j}^m$ između X_j^m i Y_j^m računa se pomoću fuzzy funkciji

$$D_{i,j}^m(n,r) = \mu(d_{ij}^m, n, r) \quad \mu(d_{ij}^m, n, r) = \exp\left(-\left(d_{ij}^m\right)^n / r\right)$$

3. Ista procedura se ponavlja za dužinu segmenta $m+1$

$$\Phi^m(n,r) = \frac{1}{N-m} \sum_{i=1}^{N-m} \left(\frac{1}{N-m} \sum_{j=1}^{N-m} D_{ij}^m \right) \quad \Phi^{m+1}(n,r) = \frac{1}{N-m} \sum_{i=1}^{N-m} \left(\frac{1}{N-m} \sum_{j=1}^{N-m} D_{ij}^{m+1} \right)$$

$$4. XFuzzyEn(v|u) = -\ln(\Phi^{m+1}/\Phi^m) \quad XFuzzyEn(v|u) = XFuzzyEn(u|v)$$

XSampEn (Richman i Moorman, 2000) [4.12]

Posmatramo dva vremenska niza iste dužine N , $\{u(i): 1 \leq i \leq N\}$ i $\{v(i): 1 \leq i \leq N\}$. Pre procene entropije neophodno je definisati dužinu segmenta m , kriterijum sličnost r .

1. Oba niza podelimo na preklapajuće vektore dužin m :

$$X_i^m = \{u(i), \dots, u(i+m-1)\} \quad 1 \leq i \leq N-m+1$$

$$Y_j^m = \{v(j), \dots, v(j+m-1)\} \quad 1 \leq j \leq N-m+1$$

2. Rastojanje između vektora se računa kao maksimalna vrednost apsolutnog rastojanja

$$d_{ij}^m = d[X_i^m, Y_j^m] = \max_{k \in (0, m-1)} |u(i+k) - v(j+k)|$$
 i verovatnoća pojavljivanja sličnih vektora kao relativna frekvencija

br. sličnih vektora i ukupnog broja vektora

$$B^m(v|u) = \left\{ \sum_{i=1}^{N-m} I \left\{ d(X_i^m, Y_i^m) \leq r \right\} \right\} / (N-m) \quad \text{i} \quad A^m(v|u) = \left\{ \sum_{i=1}^{N-m} I \left\{ d(X_i^{m+1}, Y_i^{m+1}) \leq r \right\} \right\} / (N-m)$$

$$3. XSampEn(v|u) = -\ln \left\{ A^m(v|u) / B^m(v|u) \right\}$$

MMSE (M. U. Ahmed i Danilo P. Mandic, 2011) [4.20]

Posmatramo p vremenskih nizova iste dužine N . Pre procene entropije neophodno je definisati dužinu segmenta m i vremensko kašnjenje τ za svaki niz pojedinačno, kriterijum sličnost r i faktor skaliranja ε .

1. Skup sekvenci označićemo sa

$$y_{k,j} : k=1,2,\dots,p \quad j=1,2,\dots,N \quad 1 \leq \varepsilon \leq E.$$

Uprosečavanje nepreklapajućih prozora dužine ε primenjuje na sve sekvence:

$$x_{k,i}^\varepsilon = \frac{1}{\varepsilon} \sum_{j=(i-1)\varepsilon+1}^{i\varepsilon} y_{k,j}, \quad 1 \leq j \leq \left\lfloor \frac{N}{\varepsilon} \right\rfloor, k=1,\dots,p. \text{ Formira se } (N-n) \text{ vektora}$$

$$X_m(i) = \left\{ x_{1,i}^\varepsilon, x_{1,i+\tau_1}^\varepsilon, \dots, x_{1,i+(m_1-1)\tau_1}^\varepsilon, x_{2,i}^\varepsilon, x_{2,i+\tau_1}^\varepsilon, \dots, x_{2,i+(m_1-1)\tau_1}^\varepsilon, \dots, x_{p,i}^\varepsilon, x_{p,i+\tau_p}^\varepsilon, \dots, x_{p,i+(m_p-1)\tau_p}^\varepsilon \right\}$$

za svako ε , gde je $M = [m_1, \dots, m_p]$, $\tau = [\tau_1, \dots, \tau_p]$, $n = \max\{M\} \times \max\{\tau\}$ i $i = 1, 2, \dots, N - n$.

2. Definiši rastojanje između bilo koja dva kompozitna vektora $X_m(i)$ i $X_m(j)$ kao maksimalnu normu

$$d_{ij}^m = d[X_m(i), X_m(j)] = \max_{l \in \{1, \dots, m\}} |x(i+l-1) - (x(j+l-1))|$$

3. P_i predstavlja br. sličnih vektora po kriterijumu $d[X_m(i), X_m(j)] \leq r$, $j \neq i$, te je relativna frekvencija

$$\text{jednaka } B_i^m(r) = \frac{P_i}{N-n-1}, \quad B^m(r) = \frac{1}{N-n} \sum_{i=1}^{N-n} B_i^m(r)$$

4. Ista procedura se ponavlja za dužinu segmenta $m+1$.

Q_i predstavlja br. sličnih vektora $X_{m+1}(i)$, tako da $d[X_{m+1}(i), X_{m+1}(j)] \leq r$, $j \neq i$, te je relativna frekvencija

$$\text{jednaka } B_i^{m+1}(r) = \frac{Q_i}{p(N-n)-1}, \quad B^{m+1}(r) = \frac{1}{p(N-n)} \sum_{i=1}^{p(N-n)} B_i^{m+1}(r)$$

$$5. \quad M_{SE}(M, \tau, r, N) = -\ln \left[\frac{B^{m+1}(r)}{B^m(r)} \right]$$

M_{SE} procenjujemo za svaku skalu ε pojedinačno.

REFERENCE

- [4.1] S. M. Pincus, "Approximate entropy as a measure of system complexity," *Proc. Natl Acad. Sci. U.S.A.*, vol. 88, no. 8, pp. 2297-2301, Mar., 1991.
- [4.2] S. M. Pincus, A. L. Goldberger, "Physiological time-series analysis: What does regularity quantify?," *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, vol. 266, no. 4, pp. H1643-H1655, Apr., 1994.
- [4.3] S. M. Pincus and B. H. Singer, "Randomness and degrees of irregularity," *Proc. Natl Acad. Sci. U.S.A.*, vol. 93, no. 5, pp. 2083-2088, Mar., 1996.
- [4.4] J. M. Yentes et al., "The appropriate use of approximate entropy and sample entropy with short data sets," *Ann. Biomed. Eng.*, vol. 41, no. 2, pp. 349-365, Feb., 2013.
- [4.5] S. Lu et al., "Automatic selection of the threshold value r for approximate entropy," *IEEE Trans. Biomed. Eng.* vol. 55, no.8, pp.1966-1972, Aug., 2008.
- [4.6] K. H. Chon, C. G. Scully, and S. Lu, "Approximate entropy for all signals", *IEEE Eng. Med. Biol. Mag.* vol. 28, no. 6, pp. 18-23, Nov., 2009.
- [4.7] P. Castiglioni, M. Di Rienzo, "How the threshold "R" influences approximate entropy analysis of heart-rate variability", *Computers in Cardiology*, vol. 35, pp. 561-564, 2008.
- [4.8] A. Bošković et al., "Unbiased entropy estimates in stress: A parameter study", *Computers in Biology and Medicine*, vol.42, no. 6, pp. 667-679, Mar., 2012.
- [4.9] A. Porta, et al., "Measuring regularity by means of a corrected conditional entropy in sympathetic outflow", *Biol. Cybern.*, vol. 78, no. 1, pp.71-78, Jan., 1998
- [4.10] A. Porta, et al., "Conditional entropy approach for the evaluation of the coupling strength", *Biol. Cybern.*, vol. 78, no. 2, pp.119-129, Aug., 1999.
- [4.11] A. Papoulis, "Probability, Random Variables and Stochastic Processes," McGraw-Hill International Edition, 1984.
- [4.12] J. S. Richman, and J. R. Moorman, "Physiological time series analysis using approximate entropy and sample entropy", *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, vol. 278, no. 6, pp.H2039-H2049, Jun., 2000.
- [4.13] X. Ning, et al., "Approximate entropy analysis of short-term HFECG based on wave mode", *Physica A*, vol. 346, no.3, pp. 475-483, Feb., 2005.
- [4.14] W. Chen, et al., "Characterization of surface EMG signal based on fuzzy entropy," *IEEE Trans. Neural Syst. and Rehabil. Eng.*, vol. 15, no. 2, pp. 266-272, Jun., 2007.
- [4.15] H.-B. Xie, et al., "Cross-fuzzy entropy: A new method to test pattern synchrony of bivariate time series", *Information Sciences*, vol. 180, no. 9, pp. 1715-1724, May, 2010.
- [4.16] M. Uddin Ahmed and D. P. Mandic, "Multivariate multiscale entropy: A tool for complexity analysis of multichannel data", *Physical Review E*, vol. 84, pp. 061918-1-10, Dec., 2011.
- [4.17] L. Peng et al., "Cross-Sample Entropy and Cross-Fuzzy Entropy for Testing Pattern Synchrony: How Results Vary with Different Threshold Value r ", in *IFMBE Proc. World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering*, 2013, pp. 485-488.
- [4.18] A. Porta et al., "Progressive decrease of heart period variability entropy-based complexity during graded head-up tilt", *J Appl Physiol*, vol. 103, pp.1143-1149, Jun., 2007.
- [4.19] M. Costa, et al., "Multiscale Entropy Analysis of Complex Physiologic Time Series", *Physical Review Letters*, vol. 89. no. 6, pp., 068102-1-068102-4, Aug., 2002.

- [4.20] M. U. Ahmed and D. P. Mandic, „Multivariate multiscale entropy: A tool for complexity analysis of multichannel data“, *Physical Review E*, vol. 48, pp. 061918-1-11, Dec., 2011.
- [4.21] L. Peng, et al., “Testing pattern synchronization in coupled systems through different entropy-based measures”, *Med Biol Eng Comput*, vol. 51, no. 5, pp. 581–591, Jan., 2013.
- [4.22] A. Porta et al., „K-nearest-neighbor conditional entropy approach for the assessment of the short-term complexity of cardiovascular control“, *Physiological Measurement*, vol. 34; no. 1, pp. 17–33, Jan., 2013.
- [4.23] L. Peng, et al., “Assessing the complexity of short-term heartbeat interval series by distribution entropy”, *Med Biol Eng Comput*, vol. 53, no. 1, pp.77–87, Jan., 2015.
- [4.24] L. Peng, et al., „Detection of Coupling in Short Physiological Series by a Joint Distribution Entropy Method”, *IEEE Trans Biomed Eng*, vol. 63, no.11, pp. 2231-2242, Nov. 2016.
- [4.25] T. Skoric, O. Mohamoud et al., “Binarized cross-approximate entropy in crowdsensing environment,” *Computers in Biology and Medicine*, vol. 80C, pp. 137-147, Jan., 2017.
- [4.26] T. Skorić, O. Mohamoud et al., “Binarizovana aproksimativna entropija diferencijalno kodkovanih biomedicinskih signala”, in INFOTEH, 2017 (in press)
- [4.27] T. Tasic, S. Jovanovic, O. Mohamoud, T. Skoric, N. Japundzic-Zigon, D. Bajic, "Dependency Structures in Differentially Coded Cardiovascular Time Series," *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, vol. 2017, 17 pages (online), 2017.
- [4.28] G. Manis, “Fast computation of approximate entropy, computer methods and programs in biomedicine”, *Comput Methods Programs Biomed*, vol. 91, no. 1, pp.48-54, Aug., 2008.
- [4.29] Y-H. Pana, et al., “Fast computation of sample entropy and approximate entropy in biomedicine, computer methods and programs in biomedicine”, *Comput Methods Programs Biomed.*, vol. 104, no. 3, pp. 382–396, Jan., 2011.
- [4.30] S. Zurek, et al., “On the relation between correlation dimension, approximate entropy and sample entropy parameters, and a fast algorithm for their calculation“, *Physica A*, vol. 15, pp. 6601–6610, Dec., 2012.
- [4.31] L.V. Jianxin et al., “Feature Extraction & Application of Engineering Non-stationary Signals Based on EMD-approximate entropy”, in *ICCD*, 2010, pp. 25-27.
- [4.32] Q. Wei et al., “Analysis of EEG via Multivariate Empirical Mode Decomposition for Depth of Anesthesia Based on Sample Entropy“, *Entropy*, vol. 15, pp. 3458-3470, 2013.
- [4.33] Hasan Ocak, “Automatic detection of epileptic seizures in EEG using discrete wavelet transform and approximate entropy”, *Expert Systems with Applications*, vol. 36, no. 2, pp. 2027–2036, 2009.

5. Eksperimentalni podaci i predobrada

U cilju stvaranja adekvatnog eksperimentalnog okruženja kao i provere primenljivosti predloženih rešenja na realno okruženje, posmatrali smo dve grupe podataka: veštački generisane podatke (sa poznatim funkcijama gustine verovatnoće) i kardiovaskularne signali (sistolni pritisak SBP i pulsni interval PI). Ovi potonji su snimljeni na laboratorijskim životinjama (dugi signali) i na zdravim volonterima (kratki signali).

5.1. Eksperimentalni podaci

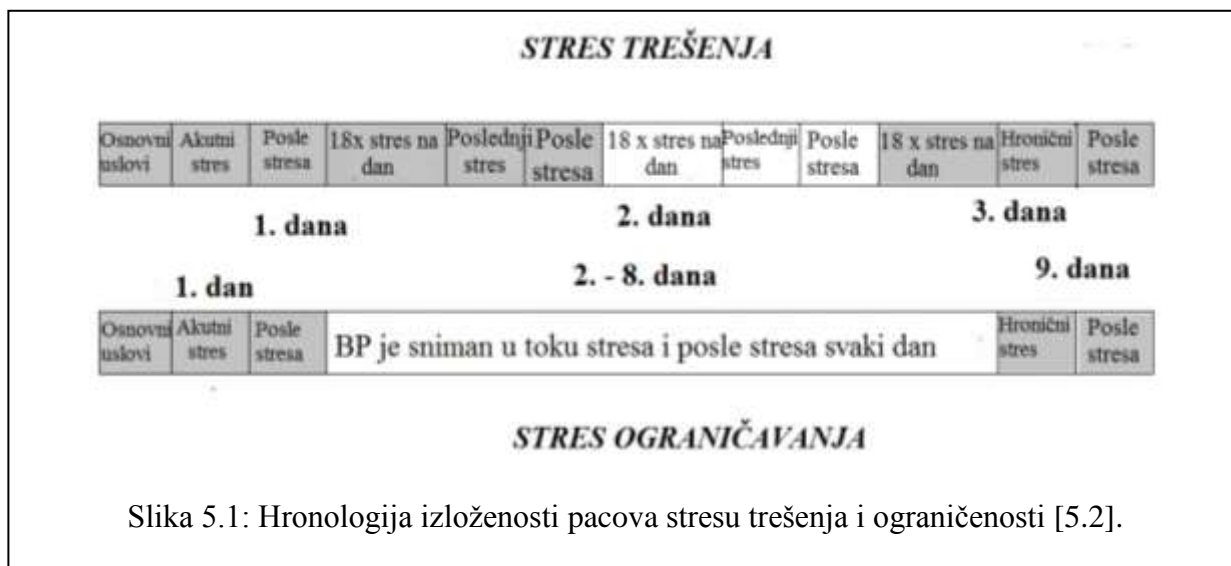
Laboratorijske životinje

Signali su snimljeni na normotenzivnim mužjacima Vistar pacova (NRM), starim 12 nedelja, i na granično hipertenzivnim (Borderline Hypertensive – BHR) pacovima dobijenim ukrštanjem Vistar ženki i spontano hipertenzivnih mužjaka. Na ovaj način obezbeđeni su signali sa različitom verovatnoćom dobijanja kardiovaskularnih bolesti. Posmatrane životinje su slične težine od 340–360 g i istog pola (kako bi se izbegle različiti uticaji hormonskog faktora i obezbedilo ravnopravno poređenje) [5.1]. Sve životinje su imale iste uslove za život, smeštene su u kaveze od pleksiglasa (30x30x30 cm) sa stalno dostupnom hranom (0.2% sadržajem natrijuma, Veterinarski zavod, Subotica) i vodom [5.1]. Uslovi sredine u kojoj su se nalazile životinje su strogo kontrolisani: temperatura $21 \pm 2^\circ\text{C}$, vlažnost vazduha $65 \pm 9\%$, 12h dana i 12h mraka [5.1]. Životinje su odgajane na Institutu za farmakologiju, Univerzitet u Beogradu.

Pacovi su podvrgnuti operaciji, ugrađena im je u aortu radiotelemetrijska sonda (TA11PA–C40). Bakteriološka infekcija izbegnuta je lokalnim nanošenjem neomicina i bacitracina a pacovi su tretirani i sa gentamicinom (25 mg/kg) tri dana pre operacije i na dan same operacije [5.1]. Za smanjivanje bola, pacovi su primili injekciju metamizola (200 mg/kg i.m.) na dan operacije i u naredna dva dana [5.1]. Pacovi su ostavljeni u kavez od pleksiglasa da se oporave u periodu od 8–10 dana do izvođenja eksperimenta [5.1].

Svi eksperimenti su započeti u isto vreme (10h) u mirnom i kontrolisanom okruženju. Laboratorijske životinje su izlagani dvema vrstama stresa: SHAKER STRESS (stres ‘treskanja’) i RESTRAINT STRESS (stres ograničavanja). Svaki dan, 6 pacova je izlagano 18 puta na dan trešenju platforme (200 krugova po min) po 10 minuta, počinjući u 08h i završavajući u 20.00h [5.1]. Periodi između dva izlaganja stresa birani su nasumično 15, 30 ili 45 min [5.1]. Prvi dan, BP (*Blood Pressure*) je snimljen 20min pre izlaganja stresu i 10 min u toku izlaganja prvom stresu (akutni stres) [5.1]. Tri dana kasnije (što je i procenjeni period adaptacije na stres trešenja), BP je snimljen 10min u toku poslednjeg izlaganja stresu (hronični stres trešenja) i 20min posle poslednjeg izlaganja stresu [5.1]. Stres ograničavanja je izvođen 9 dana, takođe na 6 pacova [5.1]. Svaki dan, pacovi su stavljeni u pleksiglas cev u ležeći položaj po 1h [5.1]. Kao u

prethodnom eksperimentu, BP je snimljen 20min pre izlaganja stresa (*baseline*) i 60min u toku izlaganja stresu (akutni stres ograničavanja) [5.1]. Nakon 9 dana (što je i procenjeni period adaptacije na ograničavajući stres), BP je sniman 60 minuta u toku poslednjeg izlaganja stresa (hronični stres ograničavanja) i 20 minuta nakon poslednjeg izlaganja stresu [5.1]. Dužine snimanja su omogućile da vremenski nizovi budu značajno duži nego što dosadašnje preporuke za pouzdanu procenu *ApEn/XApEn* zahtevaju, $N > 4000$ odmeraka. Na osnovu digitalizovanog arterijskog krvnog pritiska (frekvencije odabiranja 1000Hz) izvedeni su signali sistolnog krvnog pritiska SBP kao i pulsnog intervala PI. Na kraju eksperimenta, pacovi su ubijeni odgovarajućom dozom thiopentone sodium (150 mg, i.p.) [5.1]. Eksperiment je izvođen u skladu sa direktivom Saveta Evropske zajednice od 24.11.1986. god. (86/609/ECC) i Upustvom za eksperimente nad životinjama Medicinskog fakulteta u Beogradu.



Da sumirano, na raspolaganju smo imali ukupno dve grupe životinja (normotenzivne i granično–hipertenzivne) i dve vrste stresa, što čini 4 grupe eksperimentalnih podataka (NRM–SHAKER, BHR–SHAKER, NRM–RESTRAINT, BHR–RESTRAINT). Za svaku grupu posebno su izdvojeni signali SBP i PI u osnovnim uslovima, kao i u uslovima izlaganja akutnom i hroničnom stresu. Svaki od ovih signala zahtevao je posebnu predobradu pre primene *ApEn/XApEn* metode, o čemu će biti detaljnije reči.

Zdravi volonteri

Signali SBP i PI snimljeni su na zdravim volonterima u klinično–bolničkom centru „Bežanijska kosa“ u Beogradu. Snimanje je vršeno *TaskForce* monitorom u idealnim bolničkim uslovima (volonteri su ležali na krevetu bez pomeranja). Dužina snimanja je trajala od 5–7 minuta. Signali su odabirani frekvencijom od 1000 Hz. Eksperiment je rađen u skladu sa etičkim standardima Medicinskog fakulteta u Beogradu, uz potpisanu saglasnost svakog od volontera.

Prosečna dužina signala SBP i PI u ambulatornim uslovima je oko 500 odmeraka. Takođe, i ova grupa signala je pretrpela predobradu pre primene *ApEn/XApEn* metode.

Veštački generisani signali

Pouzdanost procene *ApEn/XApEn* testirali smo na signalima uniformne raspodele sa ograničenom amplitudom odmeraka (izraz 5.1) i normalne mono-modne raspodele (izraz 5.2) gde amplitude mogu da dobiju bilo koju vrednost, ali dominiraju male vrednosti.

$$f_y^{(U)}(y) = \begin{cases} \frac{1}{2 \cdot \sqrt{3}}, & -\sqrt{3} \leq y \leq \sqrt{3} \\ 0, & \text{inace} \end{cases}, \quad \text{normalizovana uniformna f. gustine verovatnoce} \quad (5.1)$$

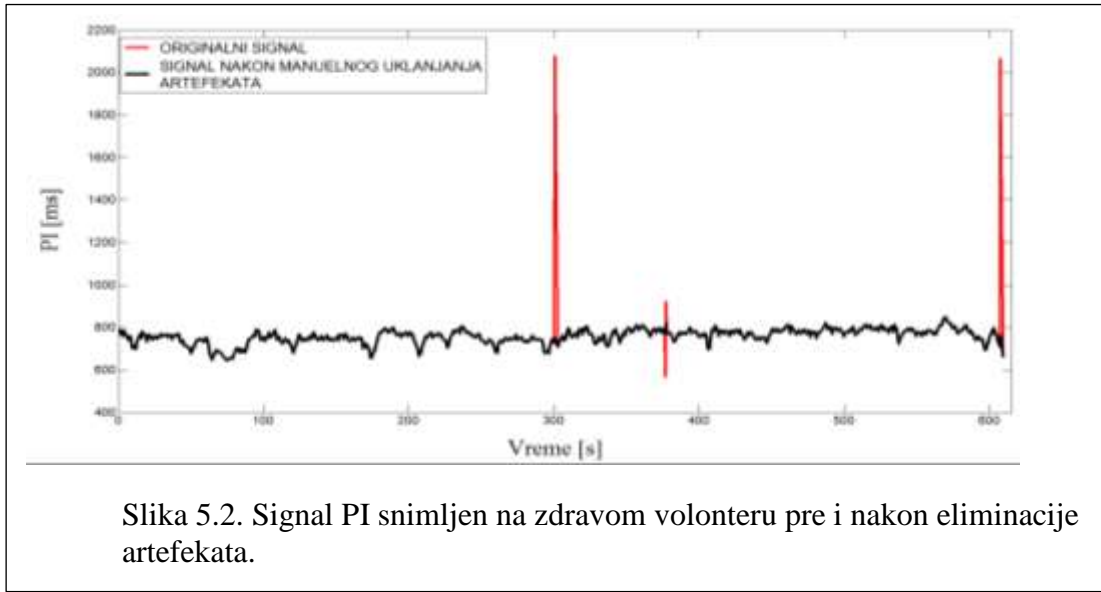
$$f_y^{(N)}(y) = \frac{1}{\sqrt{2 \cdot \pi}} \cdot e^{-y^2/2} \quad \text{normalizovana normalna f.gustine verovatnoce} \quad (5.2)$$

Uzorci sa normalnom raspodelom generisani su pomoću polarne metode dok su uzorci sa uniformnom raspodelom generisani mašinski nezavisnim generatorom slučajnih brojeva.

5.2. Predobrada

Kardiovaskularni signali su vizuelno pregledani. Eleminisane su vrednosti koje očigledno ne pripadaju izvornom signalu (nerealno visoke vrednosti amplituda signala, prekidi nastali u toku snimanju signala i sl.). Na Sl. 5.2 prikazan je primer PI signala snimljenog na zdravom volonteru pre i nakon manuelnog uklanjanja artefakata (crvena boja-originalni signal a crna-signal nakon eliminacije artefakata). Nestabilni signali su isključeni iz dalje analize.

Potom je signal HR (*Heart Rate*–inverzna vrednost pulsog intervala PI) podvrgnut adaptivnom filtriranju. Praćene su promene vrednosti amplituda HR signala nastale prilikom filtriranja, te su na istim pozicijama amplitude pritiska zamenjene srednjom vrednosti njihovih susednih odmeraka. Adaptivni filter HR signala sastoji se od dva koraka: 1) adaptivnog procentnog filtra i 2) adaptivnog kontrolnog filtra [5.3]. Na osnovu filtriranih odmeraka lokalnog segmenta signala (7 susednih vrednosti) procenjuje se adaptivna srednja vrednost, adaptivna standardna devijacija koji se kasnije koriste kao parametri za klasifikaciju na normalne (koje neće pretrpeti izmene) i abnormalnih (koje će pretrpeti izmene) vrednosti odmerka.



Slika 5.2. Signal PI snimljen na zdravom volonteru pre i nakon eliminacije artefakata.

Originalni niz označićemo sa x_1, x_2, \dots, x_N a binomarno filtrirani niz, koji reflektuje globalno ponašanje aktivnosti sinusnog čvora bez uticaja artefakata, sa t_1, t_2, \dots, t_N gde je

$$t_n = \frac{(x_{n-3} + 6x_{n-2} + 15x_{n-1} + 20x_n + 15x_{n+1} + 6x_{n+2} + x_{n+3})}{7} \quad (5.3)$$

[5.3].

Adaptivna srednja vrednost i standardna devijacija definisane su izrazima:

$$\mu_a(n) = \mu_a(n-1) - c \cdot (\mu_a(n-1) - t_n) \quad (5.4)$$

$$\sigma_a(n) = \sqrt{\mu_a(n)^2 - \lambda_a(n)} \quad (5.5)$$

$$\lambda_a(n) = \lambda_a(n-1) - c \cdot (\lambda_a(n-1) - t_n^2), \quad n = 1, 2, \dots, N, \quad (5.6)$$

gde je c kontrolni koeficijent koji ima vrednost od 0 do 1 [5.3].

Kriterijumi na osnovu kojih se vrši klasifikacija na normalne i abnormalne odmerke su:

$$|x_n - x_{n-1}| > \frac{P}{100} x_{n-1} + c_f \cdot \overline{\sigma_a} \quad (5.7)$$

$$i \left| x_n - x_{n-1} \right| > \frac{p}{100} x_{lv} + c_f \cdot \overline{\sigma_a} \quad (5.8)$$

gde je p proporcionalni limit (npr. $p=10\%$), x_{lv} je poslednji pravilan odmerak i $\overline{\sigma_a}$ je prosečna vrednost σ_a [5.3].

Vrednost odmerka klasifikovanog kao abnormalnog (ispunjeni kriterijumi (5.7) i (5.8)) zamenjuje se vrednostima iz opsega ograničenog adaptivnim srednjim vrednostima i adaptivnom standardnom devijacijom

$$\left[\mu_a(n) - (1/2)\sigma_a(n), \mu_a(n) + (1/2)\sigma_a(n) \right], \quad (5.9)$$

kako bi se izbeglo lažno smanjenje varijabilnosti [5.3].

Filtrirani signal prolazi kroz još jednu dodatnu adaptivnu kontrolnu procedure. Takođe, zasnovanu na lokalnoj proceni standardne devijacije i inicijalizovane vrednosti osnovne standardne devijacije (obično 20ms).

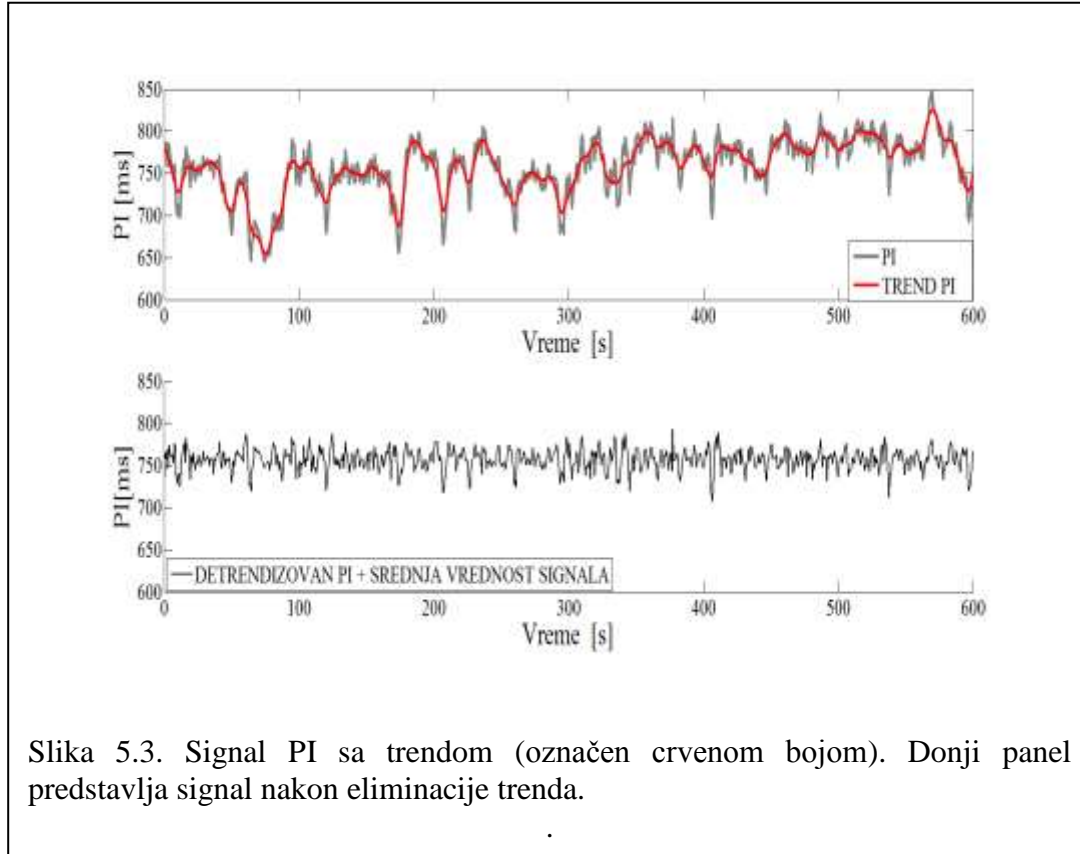
Vrednost $x_n^{\%}$ se smatra da nije normalna ako je

$$\left| x_n^{\%} - \mu_a(n) \right| > c_{f_1} \cdot \sigma_a(n) + \sigma_b \quad (5.10)$$

gde je c_{f_1} je filtar koeficijent, σ_b osnovna vrednost varijabilnosti [5.3].

Da bi se izbegle iznenadne promene u nizu, vrednost odmerka koja se smatra abnormalnom zamenjuje se respektivnom vrednošću iz binomno filtriranog niza [5.3]. Adaptivni filtar je validiran na hiljade ljudskih i životinjskih signala [5.3]. Prednost ovog filtra je mogućnost automatskog adaptivnom prilagođavanja koeficijenata filtra usled iznenadnih promena u vremenskom nizu. Ovo automatsko uklanjanje artefakata doprinosi značajnoj uštedi vremena u predobradi podataka.

Nakon eliminacije artefakata iz signala, signali su podvrgnuti daljoj obradi sa ciljem pravilne primene *XApEn/ApEn*. *Pincus* ukazuje na potrebu za uklanjanjem trenda iz signala sa statističkog aspekta [5.4]. Svi signali su detrendizovani u skladu sa predlogom *Tarvainen* [5.5]. *Tarvainen* kreće od pretpostavke da je HRV (*Heart Rate Variability*) signal sastavljen od približno stacionarnog dela i dela trenda (ne nosi značajne informacije kada je u pitanju analiza fluktuacije signala). Ideja je da se proceni trend u okviru signala i eliminiše oduzimanjem, te bismo na raspolaganju imali približno stacionarni deo signala (Sl. 5.3). Trend se modeluje kao linearna kombinacija regresionog parametra (parametra koji opisuje veze između promenljivih) i matrice posmatranja [5.5]. Detaljne vrednosti parametara kao i opis metode navedeni su u [5.5]. U frekvencijskom domenu detrendizacija se ponaša kao FIR (*Finite Impulse Response*) visoko propusni filter. Pre procene spektralne gustine snage (*PSD*) od signala se oduzima srednja vrednost u cilju eliminacije jednosmerne komponente i ponovno se vrši odabiranje, da bi se postigla uniformna frekvencija odabiranja koja nije karakteristična za PI signale.



Slika 5.3. Signal PI sa trendom (označen crvenom bojom). Donji panel predstavlja signal nakon eliminacije trenda.

Stacionarnost kao preduslov za primenu $ApEn/X-ApEn$ nije eksplicitno navedena od strane autora metode. Međutim, kriterijum sličnosti podrazumeva određivanje standardne devijacija koja zahteva bar stacionarnost u širem smislu [5.6]. Primenom detrendizacije povećava se verovatnoća da signal ispunjava uslove stacionarnosti. Stacionarnost signala testirana je metodama [5.7, 5.8]. Dalje istraživanja rađena su samo na signalima koji su bar stacionarni u širem smislu (prvi i drugi momenat se ne menjaju u vremenu, tj. srednja vrednost je konstantna a autokorelaciona funkcija zavisi samo od kašnjenja).

Signali iz sve tri grupe su normalizovani (srednja vrednost jednaka nuli) i centralizovani (standardna devijacija jednaka jedinici), kako bi bilo moguće poređenje signala iz različitih izvora što $XApEn$ metoda zahteva.

REFERENCE

- [5.1] O. Sarenac et al., “Autonomic mechanisms underpinning the stress response in borderline hypertensive rats“, *Exp Physiol*, pp. 1–16, 2011
- [5.2] A. Boskovic et al., “Unbiased entropy estimates in stress: a parameter study,” *Comput. Biol. Med.*, vol. 42, no. 6, pp. 667–679, Jun., 2012.
- [5.3] N. Wessel, et al, “Nonlinear methods of cardiovascular physics and their clinical applicability”, *Int. J. Bifurc. Chaos*, vol. 17, no. 10, pp. 3325–3371, 2007.
- [5.4] S. M. Pincus, A. L. Goldberger, “Physiological time-series analysis: What does regularity quantify?”, *Am. J. Physiol. Heart Circ. Pshyiol.*, vol. 266,no. 4, pp. H1643-H1655, Apr., 1994.
- [5.5] M.P. Tarvainen, et. al, “An advanced detrending approach with application to HRV analysis”, *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 42, no. 2, pp. 172–174, 2002.
- [5.6] A. Papoulis, “Probability, Random Variables and Stochastic Processes,” McGraw-Holl International Edition, 1984.
- [5.7] R. Karvajal, “Dimensional analysis of HRV in hypertrophic cardiomyopathy patients”, *IEEE Eng. Med. Biol.*, vol. 21, no. 4, pp. 71-78, 2002.
- [5.8] J.S. Bendat, A.G. Piersol, “Random Data Analysis and Measurement Procedures, (Wiley Series in Probability and Statistics),” New York, 1986.

6. Unakrsna entropija (*XApEn*) i njene slabosti

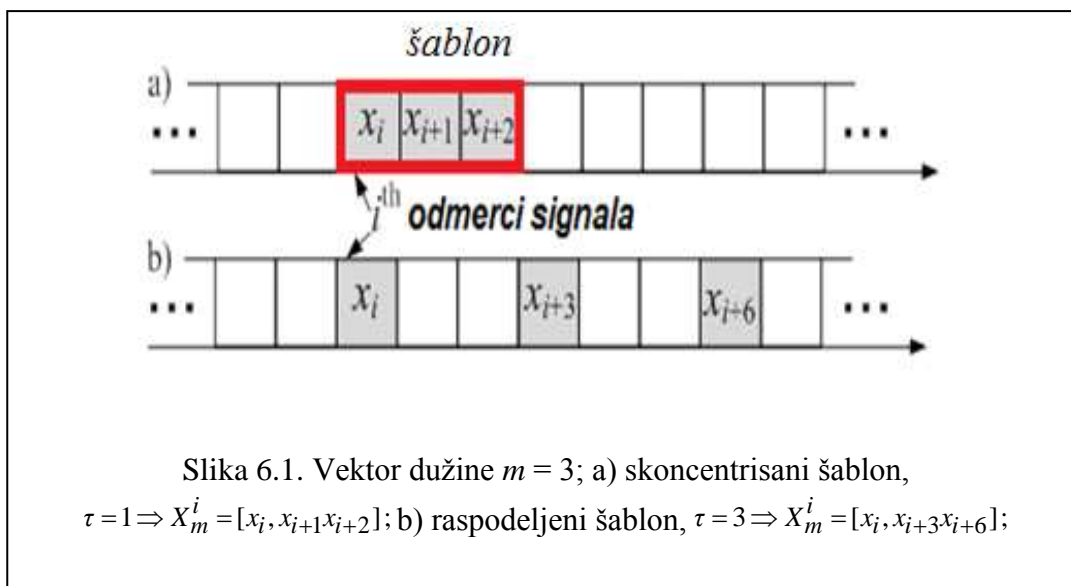
Unakrsna entropija (*XApEn*) predstavlja meru regularnosti ili sinhronizacije dva vremenska niza [6.1]. *XApEn* kao kvantifikaciona strategija se koristi za spregnute i/ili kontrolne sisteme i modele za koje unakrsna korelacija i unakrsna spektralne metode ne uspevaju da istaknu značajne promene [6.2].

6.1. Opis metode

Algoritam za procenu *XApEn* podeličeno na nekoliko koraka. Prvi korak je podela na preklapajuće vektora (m dužina vektora, $N-m+1$ broj vektora) master vremenskog niza $x_i \in X$, $i=1, \dots, N$, i $y_j \in Y$, $j=1, \dots, N$, kao i njegovog sledbenik:

$$\begin{aligned} \mathbf{X}_m^{(i)} &= [x_i, x_{i+\tau}, \dots, x_{i+(m-1)\cdot\tau}], \quad i = 1, \dots, N-(m-1)\cdot\tau \\ \mathbf{Y}_m^{(j)} &= [y_j, y_{j+\tau}, \dots, y_{j+(m-1)\cdot\tau}], \quad j = 1, \dots, N-(m-1)\cdot\tau \end{aligned} \quad (6.1)$$

gde je τ vremensko kašnjenje [6.1].



Rastojanje između dva vektora je definisano kao maksimalna apsolutna razlika odmeraka:

$$d(\mathbf{X}_m^{(i)}, \mathbf{Y}_m^{(j)}) = \max_{k=0, \dots, m-1} |x_{i+k\tau} - y_{j+k\tau}|, \quad i, j = 1, \dots, N-(m-1)\cdot\tau. \quad (6.2)$$

Vektori se smatraju „sličnim“ ako je njihovo rastojanje manje ili jednako unapred definisanom pragu r . *Pincus*, autor *ApEn* metode i njene varijacije *XApEn*, predlaže za pouzdanu procenu *ApEn* kriterijum sličnosti iz opsega vrednosti od $(0.1-0.2)\cdot\sigma$ [6.3]. Predloženi kriterijum po incerciji se primenjuje i na *XApEn*, o čemu će detaljnije biti reči u nastavku.

Oba vremenska niza moraju biti normalizovana i centralizovana pre analize [6.1], u suprotnom vrednosti vektora iz različitih izvora mogu biti neuporedivi, što bi onemogućilo primenu *XApEn*. Kao posledica, standardna devijacija σ oba niza je jedinična, što rešava problem izbora praga ako posmatramo nizove sa dve različite standardne devijacije.

Drugi korak predstavlja procenu uslovnih verovatnoća (tj. relativnih frekvencija) događaja da vektor \mathbf{Y} je u okviru rasojanja r od određenog šablona $\mathbf{X}_m^{(i)}, i = 1, \dots, N-(m-1)\cdot\tau$:

$$\hat{p}_i^m(r) = \Pr\{d(\mathbf{X}_m, \mathbf{Y}_m) \leq r \mid \mathbf{X}_m = \mathbf{X}_m^{(i)}, \mathbf{Y}_m \in \mathbf{Y}, r > 0\} = \frac{1}{N-(m-1)\cdot\tau} \sum_{j=0}^{N-(m-1)\cdot\tau} \mathbf{I}\{d(\mathbf{X}_m^{(i)}, \mathbf{Y}_m^{(j)}) \leq r\} \quad (6.3)$$

gde “ \wedge ” označava procene i $\mathbf{I}\{\cdot\}$ označava indikator funkcije. Indikator funkcije je jednak 1 ako je uslov ispunjen (rastojanje je manje ili jednako od r), u suprotnom jednaka je 0. Ako je broj „jedinica“ označen kao N_{PTM} , uslovne verovatnoće (6.3) mogu biti izražene i kao:

$$\hat{p}_i^m(r) = \frac{N_{\text{PTM}}}{N-(m-1)\cdot\tau}, \quad N_{\text{PTM}} = \sum_{j=0}^{N-(m-1)\cdot\tau} \mathbf{I}\{d(\mathbf{X}_m^{(i)}, \mathbf{Y}_m^{(j)}) \leq r\} \quad (6.4)$$

Treći korak predstavlja procenu sabirka $\hat{\phi}$ kao logaritam procenjenih verovatnoća:

$$\hat{\phi}^{(m)}(r, N, \tau) = \frac{1}{N-(m-1)\cdot\tau} \sum_{i=0}^{N-(m-1)\cdot\tau} \ln(\hat{p}_i^m(r)). \quad (6.5)$$

Procedura je ponovljena za vektore dužine $m+1$, što dovodi do procene entropije:

$$\hat{XApEn}(m, r, N, \tau) = \hat{\Phi}^{(m)}(r, N, \tau) - \hat{\Phi}^{(m+1)}(r, N, \tau). \quad (6.6)$$

Primetimo da se poređenje šablona sa samim sobom (samosličnost), što je navodni izvor pristrasnosti kod $ApEn$, ne može se desiti kod $XApEn$. $XApEn$ upoređuje vektore različitih vremenskih nizova i verovatnoća da u različitim nizovima dva vektora budu identična zanemarivo je mala. Nažalost, odsustvo samosličnosti može da dovede da se ne nađe ni jedan vektor sličan posmatranom šablonu (sličnost nula), što će, kako ćemo videti, dovesti do drugih problema.

Neophodno je skrenuti pažnju na neke od osobina $XApEn$:

- $XApEn$ može biti nedefinisana. Nedostatak sličnih šablona (sličnost nula) dovodi do pojave logaritma od 0, što je jasno istaknuto u [6.4]. *Richman* i *Moorman* nude dve korekzione strategije u [6.4]:

1) Nulta pristrasnost (*bias 0*)

Ako je $\hat{p}_i^m(r)$ i/ili $\hat{p}_i^{m+1}(r)$ jednako 0, dodeli se vrednost 1.

Ako je $\hat{p}_i^m(r) \neq 0$ ali $\hat{p}_i^{m+1}(r) = 0$, dodeljuje se vrednost $\hat{p}_i^{m+1}(r) = (N-m)^{-1}$ tako da pridružena verovatnoća bude najmanji mogući nenulti broj.

2) Maksimalna pristrasnost (*bias max*)

Ako je $\hat{p}_i^m(r) = 0$ dodeli se vrednost 1 a ako je $\hat{p}_i^{m+1}(r) = 0$, dodeljuje se vrednost

$$\hat{p}_i^{m+1}(r) = (N-m+1)^{-1}$$

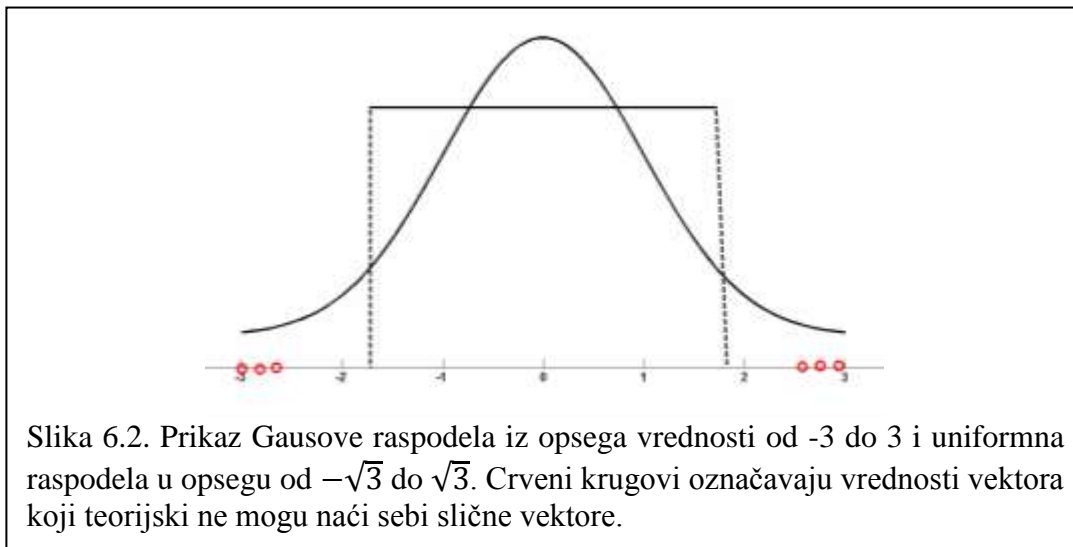
Razlika između ove dve korekzione strategije je što za nultu pristrasnost vrednost $XApEn$ teži nuli, dok kod maksimalne teži najvećoj posmatranoj vrednosti $XApEn$ [6.4]. Pomenute strategije unose pristrasnost u samu procenu vrednosti $XApEn$ [6.4].

- $XApEn(x, y) \neq XApEn(y, x)$ – vrednost procenjene entropije zavisi od toga koji niz smo proglasili za master.

6.2. Nesaglasne raspodele

Pored nedostataka $XApEn$ elaboriranih u [6.4], uočili smo i jedan dodatni. Poređenjem vektora koji pripadaju nesaglasnim raspodelama postoji teorijska mogućnost da postoje vektori koji zaista ne mogu biti slični po zadatom kriterijumu. Upoređićemo Gausovu raspodelu i uniformnu raspodelu sa Sl. 6.2. Postoje vrednosti vektora, primeri označeni crvenim krugovima na slici, koji teorijski ne mogu nikada naći vektor sebi sličan po predloženim kriterijuma

sličnosti r . Naime, nije u pitanju nedostatak sličnih vektora usled nepouzdanosti već zaista postoje vektori kojima teorijska definicija ne dozvoljava da ikada nađu sličan vektor, bez obzira na posmatranu dužinu niza.



Procena $XApEn$ na nesaglasnim raspedelama (prethodno normalizovane i centralizovane) može dovesti do gubitka informacija o signalu.

6.3. Izbor parametara

Procena $XApEn$ zahteva odabir četiri parametra: τ (vremensko kašnjenje), m (dužina vektora), r (kriterijum sličnosti ili nivo prihvatljivog šuma) i N (dužina vremenskog niza). *Pincus*, za pouzdanu procenu $ApEn(m,r,N)$, prvobitno predlože vrednosti $m=2$, $N=1000$ i odabir vrednost parametra r iz opsega 0.1σ do 0.2σ , dok parameter τ nije zasebno razmatran [6.3]. Podrazumevana vrednost τ je jednaka 1, čime se pretpostavlja da je fazni prostor nezavisan od kašnjenja, što je karakteristika beskonačnih skupova podataka [6.5].

$XApEn$ nasleđuje preporuke za izbor parametara od izvorne metode $ApEn$, te nije zasebno analizirana u literaturi što je primećeno i u radu [6.6]. U retkim primenama (u poređenju sa $ApEn$) uobičajno se koriste preporuke iz originalnih $ApEn$ radova: parameter $m=1$, $r=0.2$ su implementirani u radovima [6.7-6.12]; parameter $m=1$ i 3, $r = 0.15$, $N=1000$ su implementirani u [6.13] i [6.14] respektivno, dok parametri $m=1$, $r=0.35$ se koriste u [6.15] (jedini rad gde izbor parametra r nije u skladu sa *Pincus* preporukom).

6.3.1. Vremensko kašnjenje τ

U literaturi, postoje brojni predlozi kako na adekvatan način odrediti parameter τ koji bi verno oslikao dinamiku nelinearnog sistema. Osnovna smernica pri izboru parametra τ bazirana je na obezbeđivanju nekorelisanost između komponenti faznog prostora. Takođe, treba imati na umu da, ako bismo izabrali jako male vrednost za parameter τ , vektori bi bili veoma slični i nosili bi redundantne informacije, dok za velike vrednosti parametra τ rekonstruisani atraktor bi imao složeniju strukturu od stvarne, što je posledica nepovezanosti vrednosti unutar vektora [6.16]. Cilj pravilnog izbora τ je izbalansirati između ova dva ekstrema, na takav način da izabrane vrednosti vektora budu maksimalno nezavisne ali da se dinamička veza između koordinata očuva [6.16].

Za ispravan izbor τ obično se predlaže prvi presek sa nulom autokorelacione funkcije, ili trenutak u kome autokorelaciona funkcija padne ispod unapred definisanog praga, ili pak prvi minimum funkcije uzajamne informacije (*Mutual Information*–MI) [6.17]. Autokorelaciona funkcija izražava linearnu zavisnost između odmeraka unutar samog signala. Kada su u pitanju nelinearni sistemi favorizuje se izbor vremenskog kašnjenja na osnovu probabilističke metode uzajamnih informacija [6.16]. MI metoda je bazirana na ideji procene količine informacija koju nosi vektor x u diskretnom trenutku n o samom sebi u slučaju kašnjenja τ

$$I(\tau) = \sum_{x(n), x(n+\tau)} P(x(n), x(n+\tau)) \log_2 \frac{P(x(n), x(n+\tau))}{P(x(n))P(x(n+\tau))}, \quad (6.7)$$

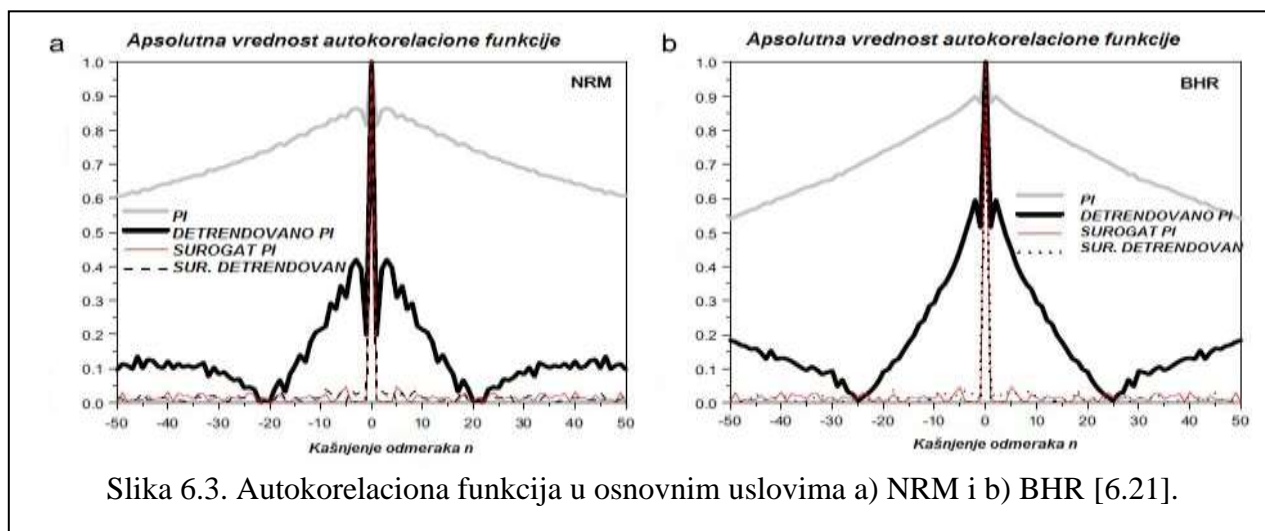
gde su $P(x(n)), P(x(n+\tau))$ marginalne a $P(x(n), x(n+\tau))$ zdužena gustina verovatnoće $x(n)$ i $x(n+\tau)$ [6.16]. Vrednosti $I(\tau)$ je neophodno izračunati za različite vrednosti τ jer koordinate $x(n)$, $x(n+\tau)$ mogu nositi različitu količinu međusobnih informacija u odnosu na koordinate $x(n)$, $x(n+2\tau)$ [6.16]. U praksi, kašnjenje koje maksimizuje nezavisnost između dva stanja vektora dovoljno je za rekonstrukciju atraktora [6.16]. Procena na osnovu koncepta zajedničke informacije bi bila obimna i računarsko zahtevna, a rekonstruisano stanje dinamike sistema bi bilo zasnovano na komponentama koje poseduju minimum zajedničkih informacija [6.17]. U [6.18] se pak predlaže da se parametra τ procenjuje na osnovu parametra d_w koji opisuje vezu m i τ . Međutim, primena ovog predloga nije u velikoj meri zastupljena u literaturi.

Naime, haos statistika koriste „*iste*“ parametre kao i *ApEn* i *SampEn*. Međutim, u srži algoritma *ApEn* i *SampEn* nije rekonstrukcija atraktora, te izuzev parametra τ , parametri m i r imaju drugačiju interpretaciju [6.19]. Po našim saznanjima, po prvi put 2005-te godine, *Chen* i ostali se na indirektan način bave uticajem parametra τ na pouzdanost u proceni *ApEn* i *SampEn*. Analiziran je odnos procenjenih vrednosti *ApEn* i *SampEn* na istim signalima različitih frekvencija odabiranja (2 kHz, 1 kHz i 500 Hz) [6.20]. Za niže vrednosti praga r (iako su u skladu sa *Pincusovom* preporukom $(0.1-0.2)\sigma$) dobijeni su kontradiktorni rezultati, niža vrednost *ApEn* dobijena je za niže frekvencije odabiranja [6.20]. Izbor različitih frekvencija odabiranja se svodi na izbor različitih vrednosti parametra τ , niža frekvencija odabiranja – veća vrednost vremenskog kašnjenja τ , veća vrednost vremenskog kašnjenja τ – veća vrednost entropije (što je posledica i umanjenja uticaj linearne korelacije između odmeraka).

Kaffashi i ostali 2008-e godine, detaljno analiziraju mogućnost da odabirom jediničnog vremenskog kašnjenja (što je u skladu sa *Pincusovom* preporukom) na odgovarajući način kvantifikuje kompleksnost vremenskih nizova [6.19]. U radu [6.19] je pokazano da za $\tau=1$ procena $ApEn$, kao i $SampEn$ bi bila pouzdana samo za signale sa kratkoročnom korelacijom. Naime, vrednosti $ApEn$ i $SampEn$ odaju informaciju o predvidljivosti ponašanja signala (što je niža vrednost entropije lakše je predvideti ishod). Predvidljivost je neretko rezultat dva izvora: linearno stohastičke i/ili nelinearno determinističke korelacije [6.19]. Ukoliko bismo uporedili vrednosti entropije dva signala, jedan sa kratkoročnom linearnom korelacijom (autokorelaciona funkcija brzo opada) a drugi sa dugoročnom linearnom korelacijom (autokorelaciona funkcija sporo opada) odnos procenjenih vrednosti entropija bi se menjao u zavisnosti od odabrane vrednosti vremenskog kašnjenja [6.19]. Ako bismo pak za signale sa dugoročnom linearnom korelacijom odabrali i suviše malo τ , efekat autokorelacije može rezultirati mnogo većoj uslovnoj verovatnoći da vektori ostaju slični kada dužinu povećamo za jedan odmerak [6.19]. U radu [6.19] predloženo je da izbor vremenskog kašnjenja τ bude prvi minimum ili nulti presek autokorelacione funkcije ako je cilj kvantifikovati kompleksne aspekte signala koji su nerazdvojni rezultat nelinearnosti u sistemu.

U radu [6.21] rađena je detaljna analiza vrednosti parametra τ na eksperimentalnim podacima, koje smo koristili i za naša istraživanja. Prvi minimum autokorelacione funkcije je bio na poziciji $\tau=1$ ili $\tau=2$. Manje od 10% svih signala imalo je minimum na poziciji većoj od 2, što ukazuje na minimalni linearni korelacioni uticaj [6.21].

Autori su uglavnom za procenu $ApEn/XApEn$ u predkliničkim ispitivanjima birali vremensko kašnjenje jednako $\tau=1$ (u skladu sa *Pincusovom* preporukom) [6.22–6.24] ili neretko kao minimum autokorelacione funkcije [6.22, 6.25] u retkim slučajevima kao minimum funkcije uzajamnih informacija [6.26].



6.3.2. Dužina segmenta m

Ako vremenski niz potiče iz dinamičkog sistema koji je opisan atraktorom, trajektorija konstruisana iz vremenskog niza primenom teoreme ograničavanja (deljem vremenskog niza na vektore dimenzije m) imaće iste topološke osobine kao i originalna [6.27]. 1981, Takens predlaže da parametar koji predstavlja ograničenu dimenziju m biramo u skladu sa nejednakosti $m \geq 2d$ (d –dimenzija atraktora) + 1, što bi predstavljalo dovoljan ali ne i neophodan uslov za pravilnu rekonstrukciju atraktora [6.28]. Takensova teorema nam govori kada da prestanemo sa dodavanjem komponenti u vremenski zakašnjen vektor [6.29] ali ne znači da ne postoji manja dimenzija na osnovu koje je moguće izvršiti pravilnu rekonstrukciju. Neke od osnovnih metoda za izbor minimalne dimenzionalnosti su: metode zasnovane na proceni vrednosti koje su nepromenjive na atraktoru (povećava se dimenziolnosti i prati se kada određena vrednost prestaje da se menja– vremenski zahtevna i subjektivna metoda) ili metoda singularnih dekompozicija (na osnovu varijansi projektovanih trajektorija) ili metoda lažnih suseda [6.30].

Parametar m ima drugačiju interpretaciju kod procene $ApEn/XApEn$. Primenom $ApEn/XApEn$ ne rekonstruišemo atraktor, pa parametar m ne predstavlja ograničenu dimenzionalnost rekonstruisanog atraktora iz vremenskog niza već dužinu segmenata koje upoređujemo [6.19]. Stoga, neretko izbor parametra m je u skladu sa *Pincusovom* preporukom [6.2, 6.3], ($m=2$) jer je cilj unaprediti procenu predvidljivosti a ne pravilno rekonstruisati atraktor [6.19].

Druga preporuka jeste da se izbor parametra m za procenu $ApEn/XApEn$ ipak određuje na osnovu metode najbližih lažnih suseda, koje se takođe koristi za rekonstrukciju faznog prostora. Na kratko, osvrnućemo se na algoritam metode lažnih suseda (*False Nearest Neighbors - FNN*).

Osnovna ideja u konceptu *FNN* algoritma jeste potraga za najbližim susedima u ograničenom prostoru. Ako je preporučena ograničena dimenzija za neki skup podataka m , analiziraju se manje dimenzije od m , m_o (tj. $m_o < m$). Prelazak sa m na m_o , eliminišu određene ose iz koordinatnog sistema a samim tim i tačke čije koordinate su eliminisane postaju lažni susedi u m_o prostoru [6.29]. Eliminisanje tačke su posledice projekcija a ne suštinske dinamike

sistema [6.31]. Ako se m_o kvalifikuje kao ograničavajuća dimenzija onda bilo koje dve tačke bliske u m_o dimenzionalnom rekonstruisanom prostoru ostaju i dalje bliske u m_o+1 dimenzionalnom rekonstruisanom prostoru [6.29]. Takve tačke se nazivaju stvarni susedi u suprotnom su lažni susedi (u idealnom slučaju lažni susedi i ne postoje) [6.29].

FNN algoritam možemo podeliti na nekoliko koraka:

- 1) Podelićemo vremenski niz na m dimenzionalne vektore:

$$x(n) = (x(n), x(n+T), x(n+2T), \dots, x(n+(m-1)T)). \quad (6.8)$$

- 2) Za svaku od tačaka ograničenog niza pronađemo najbližeg suseda u Euklidskom smislu (procena se vrši na svih N tačaka na atraktoru)

$$R^2(m, n) = \left(\sum_{i=1}^m (x(n+(i-1)T) - x(nn+(i-1)T))^2 \right) \quad (6.9)$$

sa nn (*nearest neighbors*) označen je najbliži sused, n ima vrednosti od 1 do N .

- 3) Kriterijum na osnovu koga se odlučuje da li su susedi lažni jeste porast rastojanja između $x(n)$ i $x(nn)$ prilikom prelaska u $m+1$ dimenziju,

$$R^2(m+1, n) = R^2(m, n) + (x(n+mT) - x(nn+mT))^2 \quad (6.10)$$

$$\frac{|x(n+mT) - x(nn+mT)|}{R(m, n)} > R_{tot}. \quad (6.11)$$

gde je $R_{tot} \geq 10$ [6.28]. Sused nn se smatra lažnim susedom ukoliko je nejednakost u izrazu (6.11) ispunjena. Međutim, autori u [6.28] naglašavaju da navedeni kriterijum ipak nije dovoljan, neophodno je dodatno ispitati rastojanje između $x(n)$ i $x(nn)$ (problem: $x(nn)$ i $x(n)$ jesu najbliži sused $x(n)$ ali nisu dovoljno blizu).

- 4) dodatni kriterijum za najbližeg lažnog suseda:

$$\frac{R(m+1, n)}{R^A} > A_{tot} \quad (6.12)$$

$$R_A^2 = \frac{1}{N} \sum_{n=1}^N [x(n) - \bar{x}]^2 \quad (6.13)$$

$$\bar{x} = \frac{1}{N} \sum_{n=1}^N x(n) \quad (6.14)$$

gde je R^A standardna devijacija niza x . Predloženo je da se koriste združeno oba kriterijuma kako bi se deklarirao najbliži sused [6.28].

U literaturi kao glavni nedostaci ove metode najčešće se pominju računarska zahtevnost (potrebno je pronaći najbližeg suseda za svaki element ograničenog vektora) i osetljivost na izbor parametara (uobičajene vrednosti za izbor R_{tot} su od 10 do 20, a $A_{tot} = 2$). Postupak se ponavlja za više vrednosti m . Optimalna vrednost m se smatra ona za koju je procenat lažnih suseda pao na nulu (ili ispod nekog prihvatljivog nivoa).

D. Lake u [6.32] predlaže da se parametar m bira na osnovu razumevanja fizičkih procesa ili fitovanjem *AR* (autoregresivnog) modela u slučaju procene entropije na signalima varijabilnog srčanog ritma. Preporuke se prevashodno odnose na *SampEn* metodu, koja je izvedena sa ciljem da prevaziđe slabosti *ApEn* metoda. U radu [6.33] za procenu minimalne dužine segmenta korišćen je *Cao* algoritam kao metoda koja unapređuje slabosti *FNN* (opisan u [6.30]). Efekti odabira različiti vrednosti dužina segmenta na procenu *ApEn* prikazani su u radu [6.20, 6.33].

6.3.3. Dužina vremenskog niza N

Pincus smatra da adekvatna dužinu vremenskog niza N treba da bude između 10^m i 30^m odmeraka, što bi obezbedilo pouzdanu procenu uslovnih verovatnoća, a samim tim i $ApEn/XApEn$ entropije [6.34]. Preporuka je preuzeta iz polja nelinearne dinamike sistema, gde *Wolf* tvrdi da broj tačaka treba da bude u opsegu 10^d do 30^d da bi se popunio d -dimenzionalni atraktor [6.35]. U istom radu [6.34], *Pincus* navodi da bi preferirana dužina niza bila oko 20^m , te se neretko u literaturi sreću oba opsega vrednosti (10^m - 20^m ili 10^m - 30^m). *Chen* i ostali u [6.20] savetuju pažljivu procenu *ApEn* i *SampEn* na kratkim signalima (<200 odmeraka) sa brzom dinamikom. *Yentals* i ostali dele isto mišljenje u [6.36]. Stoga, trebalo bi izbegavati bar donju granicu *Pincus*ove preporuke, za vrednosti dužine segmenta $m=1$ i $m=2$.

Richmann uočava monoton rast *ApEn* u zavisnosti od dužine niza (Sl. 6.1C u radu [6.4]) dok *Yentles* pak tvrdi da procena *ApEn* ima asimptotski 'plato', tj. stabilizuje se za određenu dužinu niza (oko 2000 odmeraka) [6.36]. U daljem tekstu pokazaćemo da je dostignuta asimptotska vrednost (tzv. „plato“) posledica povećanja pouzdanosti u proceni uslovnih verovatnoća sa porastom dužine vremenskog niza. Takođe, *Costas* upozorava da čak i *SampEn* pokazuje slabosti za neadekvatno odabranu dužinu niza. Naime, nema garancije da ako je vrednost *SampEn* veća za niz a u poređenju sa nizom b za N tačaka da će isti odnos ostati i ako se dužina nizova promeni ($N \gg N'$ ili $N' \gg N$) [6.37]. Slično je primećeno i u [6.21], iako su dužine nizova mnogo veće (>3000 odmeraka) od preporučenih. Dužina niza bi trebala biti dovoljna da reprezentuje dinamiku sistema ali i očuva stacionarnost (odnosi se na signale koji su nestacionarni, te bi vremenom drift rastao sa porastom N [6.37] ili fiziološke signale kod kojih nije moguće održati homogeno stanje pacijenta za dugotrajna snimanje [6.21]).

6.3.4. Kriterijum sličnosti r

Parametar koji je izazvao najviše polemike u literaturi je kriterijum sličnosti r . Prvobitna preporuka jeste da izbor parametra r bude iz opsega $(0.1-0.2)\sigma$ [6.34]. Teorijska potvrda zašto baš navedeni opseg treba poštovati nikada nije izvedena. Autor se vodio smernicama da vrednost praga r ne bi trebala biti manja od $0.1 \cdot \sigma$ jer bi procenjivali uslovne verovatnoće na malom broju uzoraka, dok za velike vrednosti praga ($r > 0.25 \cdot \sigma$) izgubili bismo informacije o detaljima sistema [6.34]. U daljem tekstu ćemo pokazati da velike vrednosti r ne dovode do gubitka informacija kada su u pitanju kardiovaskularni signali. Takođe, treba imati u vidu da parameter r na neki način predstavlja filter, pa vrednost r treba da se izabere tako da je viša od većine šuma [6.34].

Pinusov predloga za izbor vrednost praga r obično se koristi za analizu signala sa sporijom dinamikom kao što su promene srčanog ritma ili hormonski podaci [6.38, 6.39]. Vremenom se pokazalo da predloženi opseg nije adekvatan izbor za sve sporo promenjive signale [6.40], kao ni za signale sa brzom dinamikom (neurološke signali) [6.20]. *Richmann* i *Moorman*, među prvima ukazuju na nekonzistentnost u proceni $ApEn$ za male vrednosti r , navodeći kao primer nemogućnost $ApEn$ metode da napravi razliku između dva signala izrazito različite kompleksnosti (razlika u proceni $ApEn$ za MIX(0.1) i MIX(0.9) postignuta je za vrednost $r=0.5$) [6.24]. NeKonzistentnost u proceni $ApEn$ za različiti odabira vrednosti parametra r je jedan od motiva zašto su se autori radova [6.40] i [6.41] odlučili za vremenski iscrpljujuću ali ipak najsigurnu procenu $ApEn$ za ceo spektar vrednosti r , $(0-1) \cdot \sigma$. *Chon* i ostali [6.42, 6.43] izvode formule za automatsku procenu vrednost r_{max} koja odgovara maksimumu entropije ($ApEn_{max}$). Parametri koji utiču na odabir vrednost r_{max} su dužina segmenta m , dužina niza N i standardna devijacija niza kao i standardna devijacija razlike susednih odmeraka. *Bošković* i ostali [6.21] predlažu radnu tačku za pouzdanu procenu $ApEn$, baziranu na pomenutim formulama za r_{max} .

Međutim, autori rada [6.44] izražavaju sumnju u primenjivosti formula r_{max} (razvijene na signalima slučajne prirode) na nelinearne signale kao što je HRV (*Heart Rate Variability*). Naime, tvrde da $ApEn_{max}$ procenjena na osnovu r_{max} pravi razliku između kompleksnosti signala dve grupe za razliku od maksimalne vrednosti $ApEn$ izračunate za puni profil vrednosti r (0-1) [6.44]. *Sarlabous* i ostali u radu [6.45] predlažu da se izbor kriterijuma sličnosti r vrši na osnovu procene standardne devijacije na prozorima određene dužine (npr. 2 sekunde) niza a ne dužini celokupnog vremenskog niza kao što je uobičajeno. Granične vrednosti parametra r bi bile opisane minimalnom i maksimalnom devijacija [6.45].

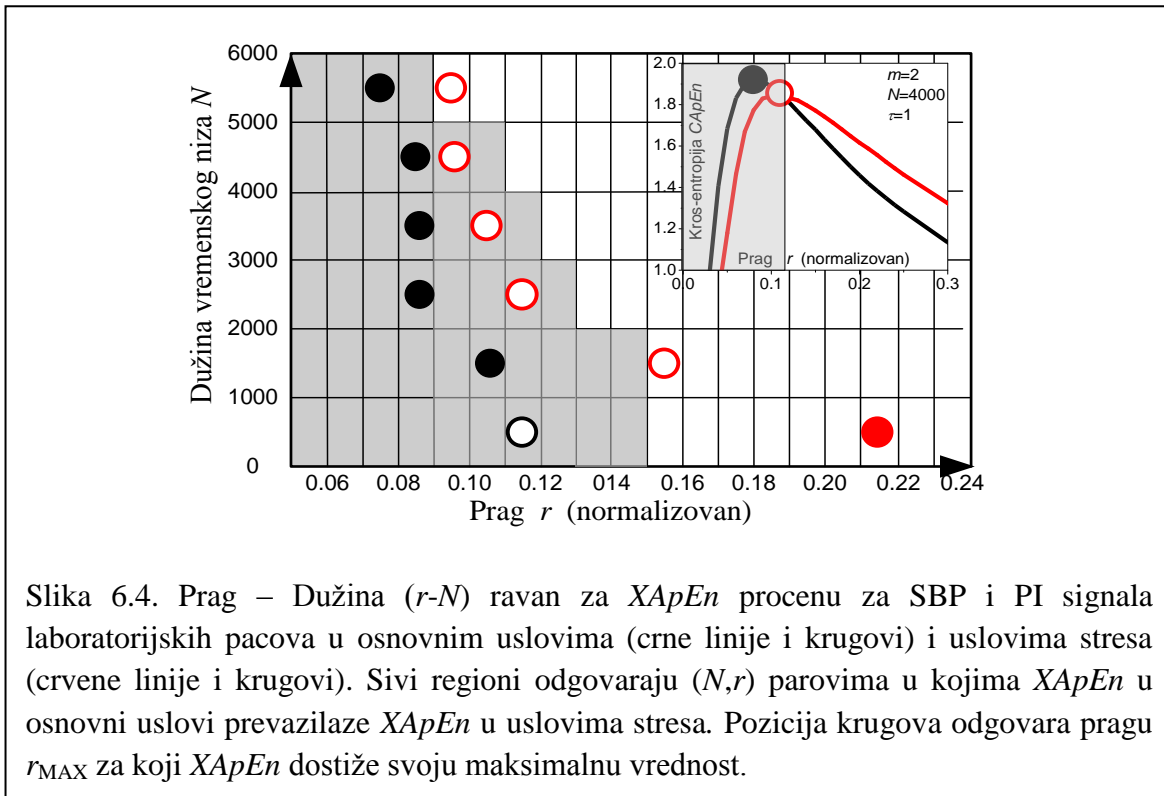
6.4. Parametri slobode kao uzrok nekonzistentnosti $XApEn$

$ApEn/XApEn$ su parametarske metode. Veliki broj stepeni slobode ostavlja širok spektar mogućnosti za pogrešan izbor parametara, što može dovesti do nekonzistentne procene $XApEn$.

Inspirisani radom autora [6.21] proverili smo pojavu „flip-flop” efekat i u slučaju unakrsne entropije $XApEn$ signala SBP i PI, snimljenim na pacovima BHR sorte u osnovnim uslovima i uslovima stresa. Prisustvo „flip-flop” efekat potvrđuje sumnju da pomenuti efekat nije posledica poređenja segmenata sa samim sobom (Sl. 6.4).

Posmatrali smo različite dužine signala od 1000 do 6000 odmeraka. Pozicija krugova odgovara vrednostima r_{MAX} za koji se postiže maksimalna vrednosti $XApEn_{MAX}$. Veća vrednosti $XApEn_{MAX}$ za fiksno N je označeni sa popunjenim krugovima a manja vrednosti sa praznim krugom. Siva zona odgovara (N, r) parovima za koje $XApEn$ vrednost u osnovnim uslovima prevazilazi $XApEn$ vrednost u uslovima stresa, kao što je označeno na slici. Sivo-beli region i popunjeni-prazni krugovi na Sl. 6.4 otkrivaju da isti eksperiment može dovesti do potpuno različitih fizioloških zaključaka:

a) za fiksnu dužinu vremenskog niza N , različite vrednosti praga r dovode do kontradiktornih rezultata (npr. $N=1000$, $XApEn$ u uslovima stresa ima veću vrednost u odnosu na osnovne uslove (sivo) za $r=0.12$ i manju vrednost za (belo) za $r=0.20$);



Slika 6.4. Prag – Dužina (r - N) ravan za $XApEn$ procenu za SBP i PI signala laboratorijskih pacova u osnovnim uslovima (crne linije i krugovi) i uslovima stresa (crvene linije i krugovi). Sivi regioni odgovaraju (N,r) parovima u kojima $XApEn$ u osnovni uslovi prevazilaze $XApEn$ u uslovima stresa. Pozicija krugova odgovara pragu r_{MAX} za koji $XApEn$ dostiže svoju maksimalnu vrednost.

b) za fiksnu vrednost praga r , različite dužine vremenskih nizova N proizvode kontradiktorne rezultate (npr. ako $r=0.12$, $XApEn$ u stresnim uslovima ima manju vrednost (sivo) za $N=2000$ i veću (belo) za $N=4000$); što je već primećeno na istim eksperimentalnim podacima prilikom procene $ApEn$ u [6.21];

c) za r_{MAX} , različite dužine vremenskih nizova N proizvode kontradiktorne rezultate (npr. ako $N=1000$, $XApEn$ za $r=r_{MAX}$ je u porastu u uslovima stresa (popunjene crvene kružnice), dok za preostale dužine vremenskih nizova $XApEn$ je u opadanju u uslovima stresa (popunjene crne kružnice).

Hipoteza da se različiti fiziološki ishodi dešavaju za duže i kraće nizove kao posledica prilagođavanje životinje na stresa je odbačena. Analiza kraćih vremenskih nizova ($N \leq 3000$) uzetih sa početka i sa kraja signala daju iste rezultate, a analiza celog signala (spojenih delova ta dva niza) daje suprotne rezultate.

Autori radova [6.21, 6.43] skrenuli su pažnju na mogućnost dobijanja kontradiktornih rezultata kao posledice odabira neodgovarajućih parametra slobode (pre svega se misli na kriterijum sličnosti r). Njihove sumnje smo potvrdili uočavanjem zastupljenosti „flip-flop” efekta prilikom procene unakrsne entropije. Unakrsna entropija po definiciji upoređuje dva različita signala, te se u tom slučaju pojava pristrasnosti ne može opravdati upoređivanjem segmenata samim sa sobom. Navedeni primer predstavlja inspiraciju za detaljniju teorijsku analizu.

REFERENCE

- [6.1] S. M. Pincus, et al. "Older males secrete lutenizing hormone and testosterone more irregularly, and jointly more asynchronously than younger males," *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, vol. 93, no. 24, pp. 14100–14105, Nov., 1996.
- [6.2] S. M. Pincus, "Assessing Serial Irregularity and Its Implications for Health", *Ann N Y Acad Sci.*, vol. 954, pp. 245–267 .
- [6.3] S. M. Pincus, "Approximate entropy as a measure of system complexity," *Proc. Natl Acad. Sci. U.S.A.*, vol. 88, no. 8, pp. 2297-2301, Mar., 1991.
- [6.4] J. S. Richman, and J. R. Moorman, "Physiological time series analysis using approximate entropy and sample entropy", *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, vol. 278, no. 6, pp.H2039–H2049, Jun., 2000.
- [6.5] M. U. Ahmed and D. P. Mandic, „Multivariate multiscale entropy: A tool for complexity analysis of multichannel data“, *Physical Review E*, vol. 48, pp. 061918-1-11, Dec., 2011.
- [6.6] L. Peng et al., "Cross-Sample Entropy and Cross-Fuzzy Entropy for Testing Pattern Synchrony: How Results Vary with Different Threshold Value r ", in *IFMBE Proc. World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering*, 2013, pp. 485–488.
- [6.7] M. Kreuzer, et al., "Cross approximate entropy of cortical local field potentials quantifies effects of anesthesia - a pilot study in rats", *BMC Neurosci*, vol. 11, no. 122, Sep., 2010.
- [6.8] D. E. Henley, et al., "Hypothalamic-pituitary-adrenal axis activation in obstructive sleep apnea: the effect of continuous positive airway pressure therapy", *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 94, no. 11, pp. 4234-4242, Nov., 2009.
- [6.9] C. Papadelis, et al., "Monitoring sleepiness with on-board electrophysiological recordings for preventing sleep deprived traffic accident", *Clin. Neurophysiol.* vol. 118, no. 9, pp.1906-1922, Sep., 2007.
- [6.10] C. S. Mantzoros, et al., "Synchronicity of frequently sampled thyrotropin (TSH) and leptin concentrations in healthy adults and leptin-deficient subjects: evidence for possible partial TSH regulation by leptin in humans", *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 86, pp. 3284-3291, 2001.
- [6.11] J. J. Meier, et al., "Postprandial suppression of glucagon secretion depends on intact pulsatile insulin secretion", *Diabetes*, vol. 55, pp. 1051-1056, 2006.
- [6.12] Koutkia P., B. Canavan, M. L. Johnson, A. DePaoli, and S. Grinspoon, "Characterization of leptin pulse dynamics and relationship to fat mass, growth hormone, cortisol, and insulin", *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, vol. 285, pp. E372-E379, 2003.
- [6.13] H. T. Wu, et al., "Multiscale cross-approximate entropy analysis as a measurement of complexity between ECG R-R interval and PPG pulse amplitude series among the normal and diabetic subjects", *Comput. Math. Methods Med.*, vol. 2013, pp.1-7, Aug., 2013.
- [6.14] H. T. Wu, et al., "Multiscale cross-approximate entropy analysis as a measurement of complexity among the aged and diabetic", *Comput. Math. Methods Med.*, vol. 2013, pp.1-7, Jun., 2013.
- [6.15] S. Alesci, et al., "Major depression is associated with significant diurnal elevations in plasma interleukin-6 levels, a shift of its circadian rhythm, and loss of physiological complexity in its secretion: clinical implications", *J. Clin. Endocrinol. Metab.* , vol. 90, pp. 2522-2530, 2005.
- [6.16] J. M. Nichols, J. D. Nichols, "Attractor reconstruction for non-linear systems: a methodological note", *Mathematical Biosciences*, vol. 171, pp. 21–32, Feb., 2001.

- [6.17] S. Velickov, “Nonlinear Dynamics and Chaos with Applications to Hydrodynamics and Hydrological Modelling”, *Taylor & Francis*: pp. 90-92, May, 2004.
- [6.18] J. A. Gomez Garcia , et al., “Influence of Delay Time on Regularity Estimation for Voice Pathology Detection”, *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, pp. 2012-4217, 2012.
- [6.19] F. Kaffashi, et al., “The effect of time delay on approximate and sample entropy calculations”, *Physica D: Nonlinear Phenomena*, vol. 237, no. 23, pp. 3069–3074 , 2008.
- [6.20] X. Chen, I. C. Solomon, K. H. Chon, “Comparasion of the use of approximate entropy and sample entropy: application to neural respiratory signal”, *Presented at IEEE Engineering in Medicine and Biology 27th Annual Conference*, pp.4212-4215, 2005.
- [6.21] A. Boskovic et al., “Unbiased entropy estimates in stress: a parameter study,” *Comput. Biol. Med.*, vol. 42, no. 6, pp. 667–679, Jun., 2012.
- [6.22] D. E. Vaillancourt, K. M. Newell, “The dynamics of resting and postural tremor in Parkinson's disease”, *Clinical Neurophysiology*, vol. 111, pp. 2046–2056, 2000.
- [6.23] J. J. Meier, et al., “Postprandial suppression of glucagon secretion depends on intact pulsatile insulin secretion”, *Diabetes*, vol. 55, pp. 1051–1056, 2006.
- [6.24] J. S. Richman, J. R. Moorman, “Physiological time-series analysis using approximate entropy and sample entropy”, *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, vo. 278, pp. H2039–H2049, 2000.
- [6.25] M. D. F. Juliann, “The relationship between patterns of intermittent hypoxia and retinopathy of prematurity in preterm infants”, *Pediatric Research*, vol. 72, pp. 606–612, Jul., 2012.
- [6.26] J. F. Restrepo, et al., “Maximum approximate entropy and r threshold: a new approach for regularity changes detection”, *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*, pp. 1–16, 2014.
- [6.27] Ng S. Kien, “State Space Reconstruction” (seminar)
- [6.28] M. B. Kennel, et al., “Determining embedding dimension for phase-space reconstruction using a geometrical construction”, *Physical Review A*, vol. 45, no. 6, pp. 3403-3411, 1992.
- [6.29] P. Prajth, “Investigation on the applications of dynamical instabilities and deterministic chaos foe speech signal processing”, Phd, University of Calicut, India, 2008. (Chapter 7- Optimum Embedding Parameters for Phase Space Reconstruction, pp. 145-194)
- [6.30] L. Cao, “Practical method for determining the minimum embedding dimension of a scalar time series”, *Physica D*, vol. 110, pp. 43-50, 1997.
- [6.31] T. Aittokallio, et al., “Improving the false nearest neighbors method with graphical analysis”, *Phys Rev E*, vol. 60, no. 1, pp. 416-421, Jul, 1990.
- [6.32] D. E. Lake, et al., “Sample entropy analysis of neonatal heart rate variability”, *Am J Physiol Regul Integer Comp Physiol*, vol. 283, pp.R789-R797, 2002.
- [6.33] J. F. Restrepo, et al., “Maximum approximate entropy and r threshold: a new approach for regularity changes detection”, *Physica A*, pp. 1–16, 2014.
- [6.34] S. M. Pincus, A. L. Goldberger, “Physiological time-series analysis: What does regularity quantify?”, *Am. J. Physiol. Heart Circ. Pshyiol.*, vol. 266, pp. H1643-H1655, 1994.
- [6.35] A. Wolf, et al, “Determining Lyapunov exponents from a time-series”, *Physica D*, vol. 16, pp. 285-317, 1985.
- [6.36] J. M. Yentes, et al.”The appropriate use of approximate entropy and sample entropy with short data sets”, *Ann Biomed Eng*, vol. 41, pp. 349–365, 2013.
- [6.37] M. Costa, et al., “Multiscale entropy analysis of biological signals”, *Physcal Review E*, vol.71, pp. 1–18, 2005.

- [6.38] P. Y. Liu, et al., “Joint synchrony of reciprocal hormonal signaling in human paradigms of both ACTH excess and cortisol depletion”, *Am J Physiol Endocrinol Metab*, vol. 289, pp. E160–E165, 2005.
- [6.39] L. A. Fleisher, et al., “Approximate entropy of heart rate as a correlate of postoperative ventricular dysfunction”, *Anesthesiology*, vol. 78, pp. 683–692, 1993.
- [6.40] P. Castiglioni, M. Di Rienzo, “How the threshold “R” influences approximate entropy analysis of heart–rate variability”, *CINC*, vol. 35, 2008, pp. 561–564.
- [6.41] C. K. Karmakar, et al., “Understanding ageing effects by approximate entropy analysis of gait variability”, *Proc. in the 29th Annual International Conference of the IEEE EMBS*, 2007, pp. 1965–1968.
- [6.42] K. H. Chon, et al., “Approximate entropy for all signals”, *IEEE Eng Med Biol Mag*, vol. 28, pp. 18-23, 2009.
- [6.43] S. Lu, et al., “Automatic selection of the threshold value r for approximate entropy”, *IEEE Trans Biomed Eng*, vol. 55, pp.1966–1972, 2008.
- [6.44] C. Liu, et al.,” Comparison of different threshold values r for approximate entropy: application to investigate the heart rate variability between heart failure and healthy control groups”, *Physiol. Meas*, vol. 32, pp. 167–180, 2011.
- [6.45] L. Sarlabous, et al., “Interpretation of the approximate entropy using fixed tolerance values as a measure of amplitude variations in biomedical signals”, *32nd Annual International Conference of the IEEE EMBS*, August, 2010, pp.5967-5970.

7. Analiza $XApEn$ u veštački generisanom okruženju

Cilj ovog poglavlja je da dokaže dve hipoteze.

Prva hipoteza: Nekonzistentna procena $XApEn$ je posledica neadekvatne procene uslovnih verovatnoća $\hat{p}_i^m(r)$, koje predstavljaju okosnicu same metode.

Druga hipoteza proističe iz prve.

Druga hipoteza: Pouzdana procena uslovnih verovatnoća moguća je odabirom odgovarajućih vrednosti kriterijuma sličnost r združeno sa ostalim parametrima, kao i uvođenjem korekcije koja eliminiše nultu sličnost.

7.1. Validacija prva hipoteze

Proveru prve hipoteze izvršićemo analizirajući tačnost procenjenih uslovnih verovatnoća. Grešku uslovnih verovatnoća, $\varepsilon_i^m(r)$ procenićemo kao razliku tačne vrednosti verovatnoće $p_i^m(r)$ i procenjenosti vrednosti uslovne verovatnoće $\hat{p}_i^m(r)$ (u skladu sa izrazima 6.3 i 6.4):

$$\varepsilon_i^m(r) = p_i^m(r) - \hat{p}_i^m(r) \Rightarrow \hat{p}_i^m(r) = p_i^m(r) \cdot \left(1 - \frac{\varepsilon_i^m(r)}{p_i^m(r)}\right), \quad i = 1, \dots, N - (m-1) \cdot \tau. \quad (7.1)$$

Tačnu vrednost entropije moguće je odrediti samo na osnovu poznate funkcije gustine raspodele:

$$p_i^m(r) = \prod_{k=0}^{m-1} \int_{x_{i+k\tau}-r}^{x_{i+k\tau}+r} f_y(y) \cdot dy, \quad i = 1, \dots, N - (m-1) \cdot \tau, \quad (7.2)$$

gde $f_y(y)$ označava funkciju gustine verovatnoće (*probability density function – p.d.f.*) signala \mathbf{Y} (sledbenika). U izrazu 7.2 pretpostavljeno je da su odmerci nezavisni.

Verovatnoća $\int_{x_{i+k\tau-r}}^{x_{i+k\tau+r}} f_y(y) \cdot dy$ odgovara događaju da odmerak $y_{j+k\tau}$ se nalazi u granicama $\pm r$ od odmerka šablona $x_{i+k\tau}$.

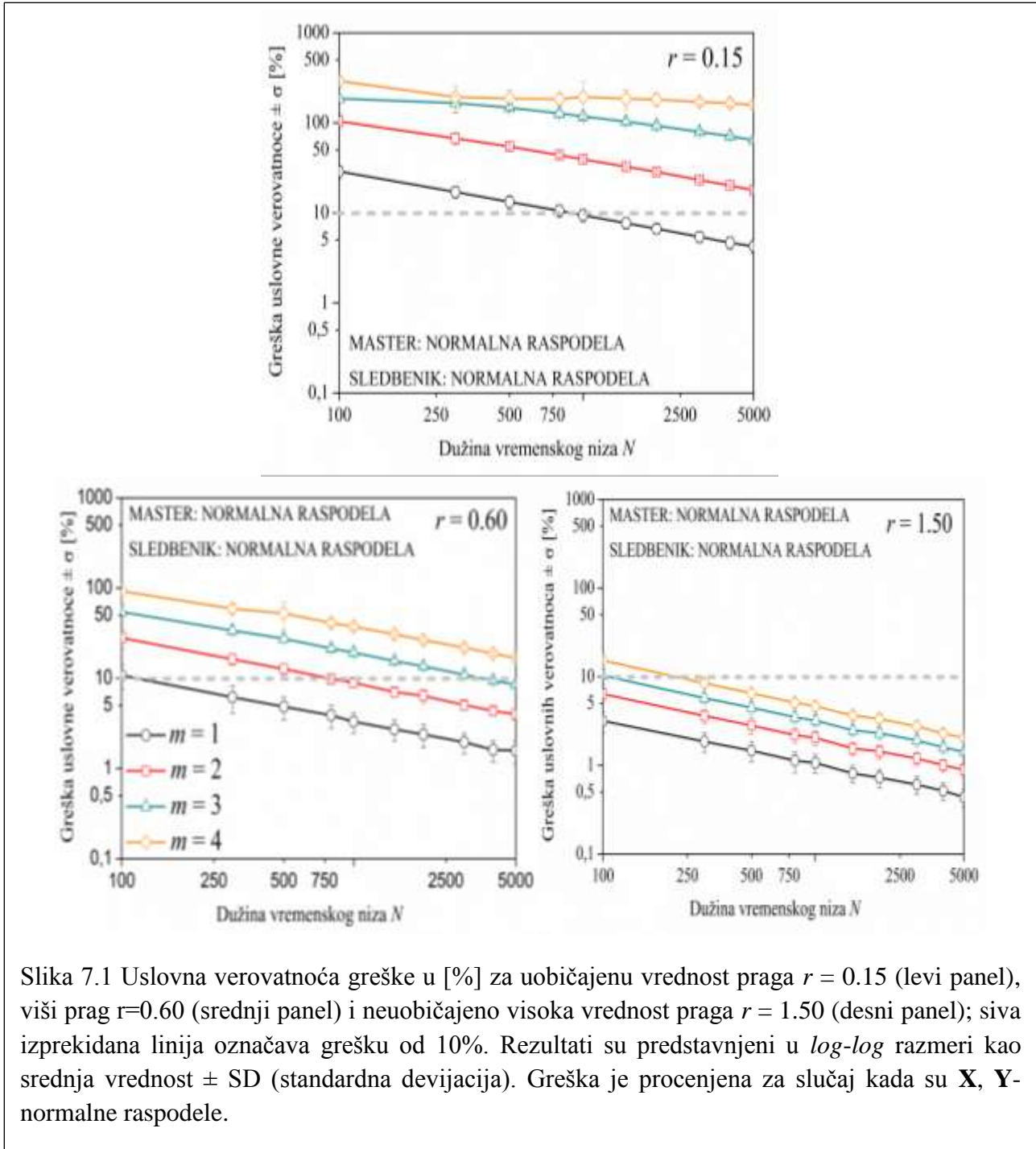
Biomedicinski signali su izlazi iz kompleksnih, često u potpunosti neshvaćenih, bioloških sistema. Tačna formula za njihovu funkciju gustine verovatnoće još uvek nije određena, tako da greške ne možemo proceniti na njima. Umesto toga, koristili smo generisane podatke sa normalnom i uniformnom raspodelom (detaljnije karakteristike raspodela opisane su u poglavlju 5.1.). Odgovarajuće tačne vrednosti uslovne verovatnoće računane su na sledeći način (pretpostavka $\tau = 1$):

$$p_i^m(r) = \begin{cases} \prod_{k=0}^{m-1} \frac{1}{2 \cdot \sqrt{3}} \int_{\max(-\sqrt{3}, x_{i+k}-r)}^{\min(\sqrt{3}, x_{i+k}+r)} dy = \frac{\prod_{k=0}^{m-1} (\min(\sqrt{3}, x_{i+k}+r) - \max(-\sqrt{3}, x_{i+k}-r))}{(2 \cdot \sqrt{3})^m}, & |x_{i+k}| - r < \sqrt{3} \\ & \text{uniform p.d.f.} \\ 0, & |x_{i+k}| - r \geq \sqrt{3} \\ \prod_{k=0}^{m-1} \frac{1}{\sqrt{2 \cdot \pi}} \int_{x_{i+k}-r}^{x_{i+k}+r} e^{-y^2/2} \cdot dy = \prod_{k=0}^{m-1} (\varphi(x_{i+k}+r) - \varphi(x_{i+k}-r)), & \text{normal p.d.f.} \end{cases} \quad (7.3)$$

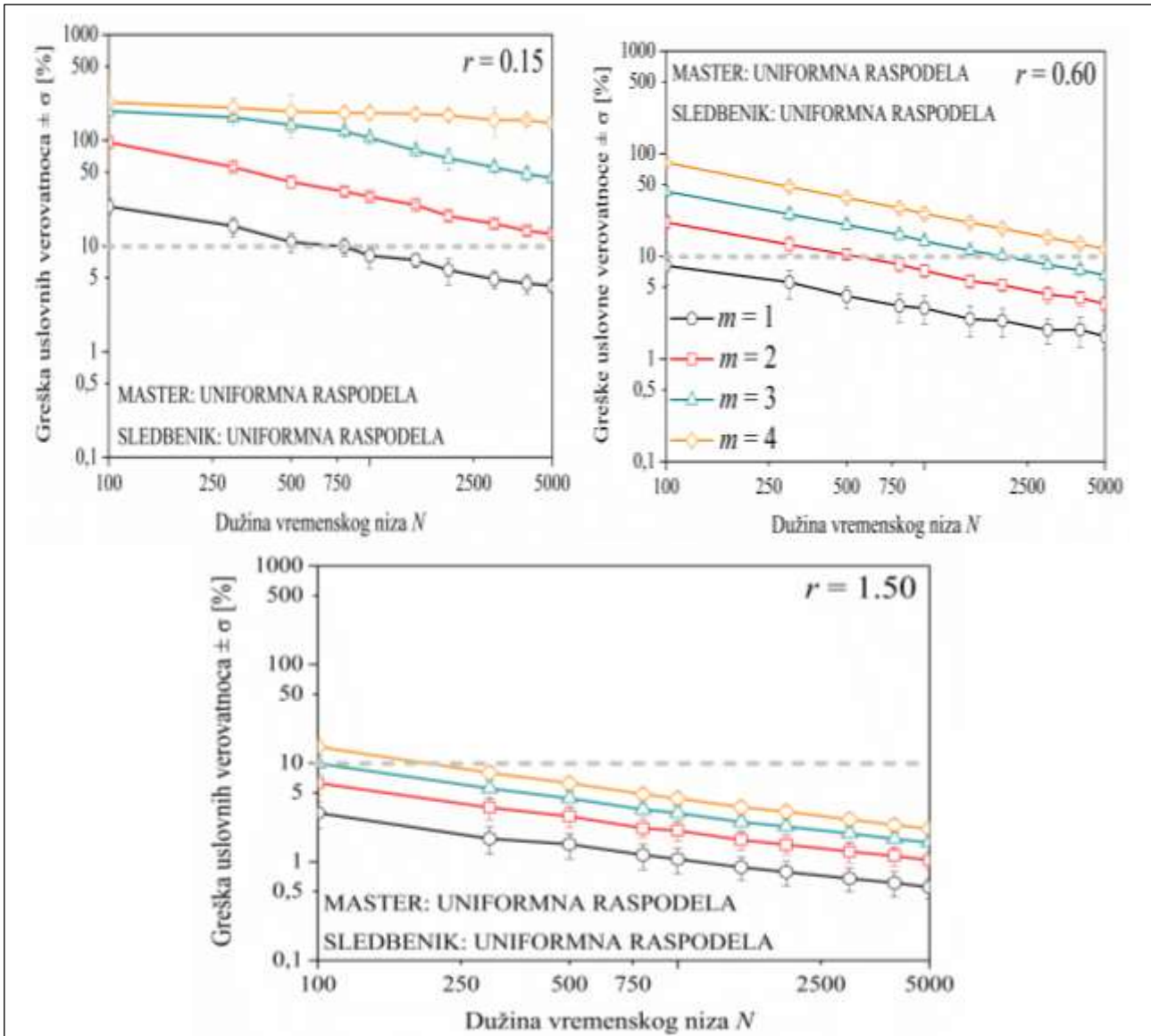
Normalna kumulativna funkcija raspodele $\frac{1}{\sqrt{2 \cdot \pi}} \int_{-\infty}^z e^{-y^2/2} \cdot dy$ u nižem delu izraza 7.3 je označena

sa $\varphi(z)$ umesto $\Phi(z)$, da bi se izbegla zabuna sa sumom Φ . Tačna verovatnoća može biti jednaka 0 ako amplitudski region master vremenskog niza prevazilazi opseg njegovog sledbenika. Kao što je već navedeno, to može da se desi ako poredimo veštačke raspodele (normalnu sa uniformnom), ali je izuzetno retko u realnim kardiovaskularnim signalima.

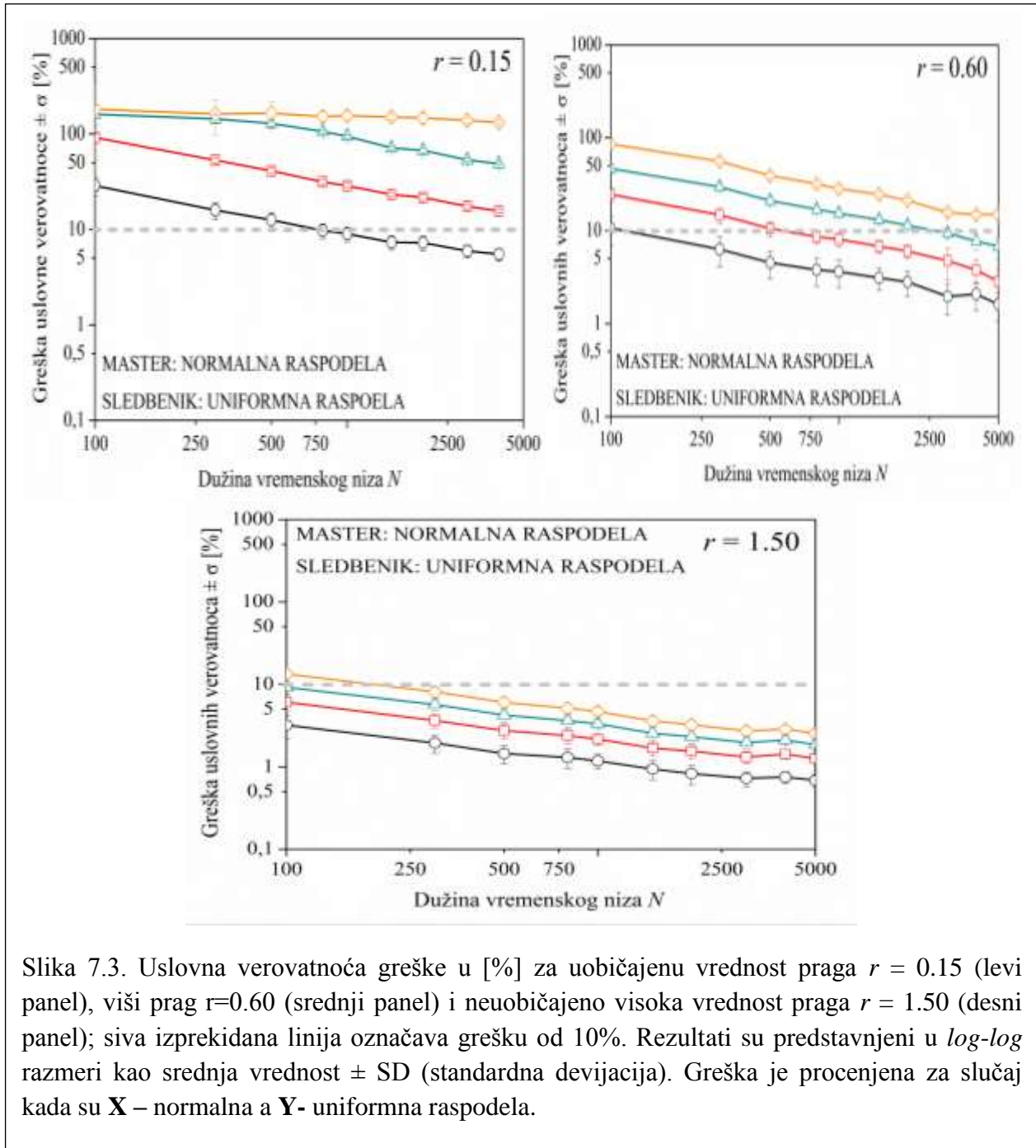
Kako bismo minimizovali uticaj faktora slučajnosti i obezbedila pouzdanu procenu, generisali smo 100 sledbenika odgovarajuće raspodele za posmatrani master niz. Relativna uslovna greška $|\varepsilon_i^m(r)| / p_i^m(r)$ [%] je prikazana na Sl. 7.1, Sl. 7.2, Sl. 7.3 i Sl. 7.4, za vremenske nizove: **X**, **Y**- normalna raspodela, **X**, **Y**- uniformna raspodela, **X** – normalna a **Y**- uniformna raspodela i **X**–uniformna a **Y**- normalna raspodela, respektivno. Za preporučenu vrednost $r=0.15$, procenjena greška je ispod 10% (siva linija) za $m=1$ i $N > 750$ u slučajevima **X**, **Y**-uniformna raspodela, **X** – normalna i **Y**- uniformna raspodela i **X** – uniformna a **Y**- normalna raspodela dok za **X**, **Y**- normalnu raspodelu prihvatljiv nivo greške se postiže tek za $N > 1000$, $m=1$. U sva četiri slučaja zadovoljavajući rezultati se dobijaju tek za netipičnu vrednost praga $r=1.50$.



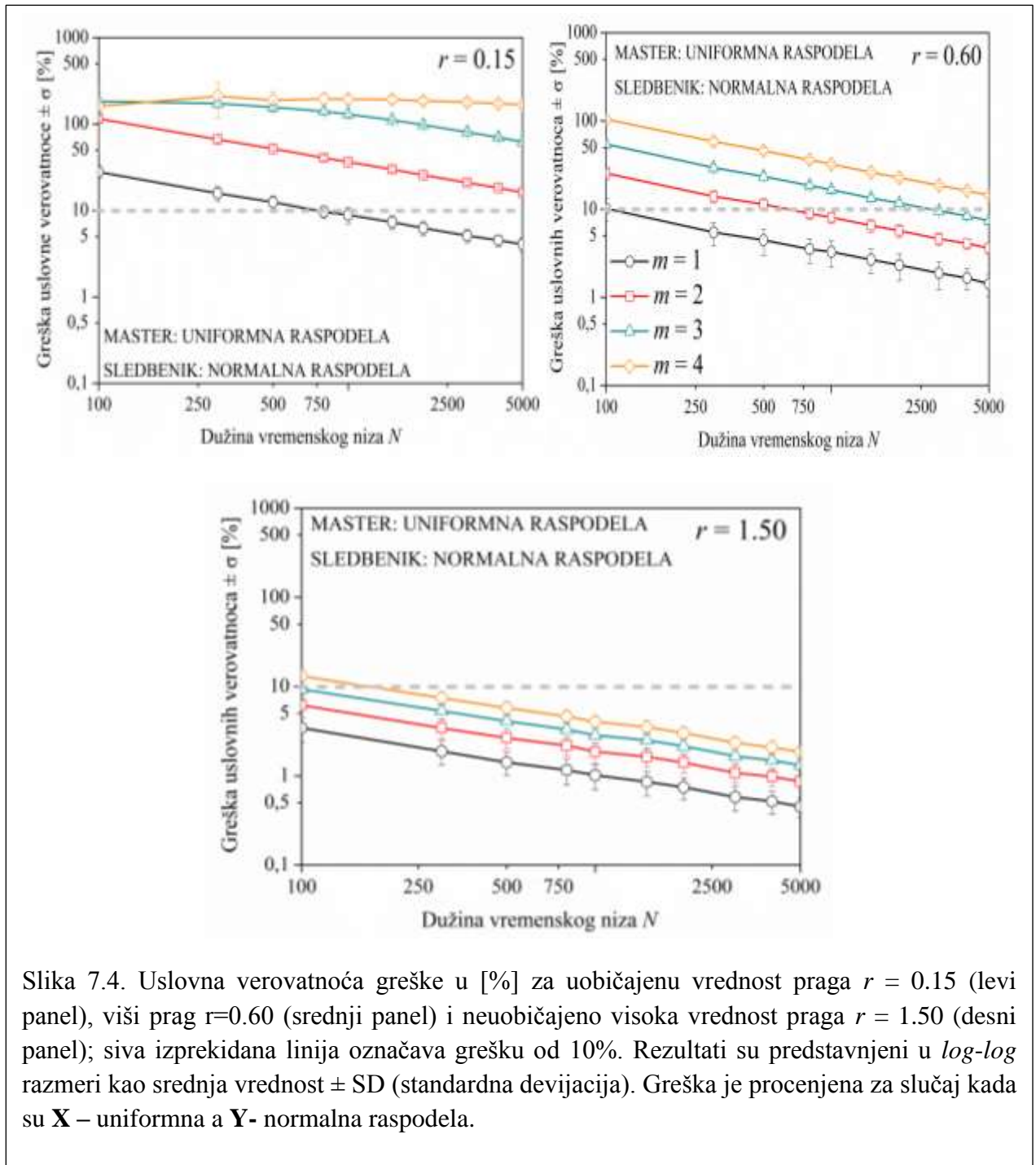
Slika 7.1 Uslovna verovatnoća greške u [%] za uobičajenu vrednost praga $r = 0.15$ (levi panel), viši prag $r=0.60$ (srednji panel) i neobičajeno visoka vrednost praga $r = 1.50$ (desni panel); siva izprekidana linija označava grešku od 10%. Rezultati su predstavljani u *log-log* razmeri kao srednja vrednost ± SD (standardna devijacija). Greška je procenjena za slučaj kada su \mathbf{X} , \mathbf{Y} -normalne raspodele.



Slika 7.2. Uslovna verovatnoća greške u [%] za uobičajenu vrednost praga $r = 0.15$ (levi panel), viši prag $r=0.60$ (srednji panel) i neuobičajeno visoka vrednost praga $r = 1.50$ (desni panel); siva izprekidana linija označava grešku od 10%. Rezultati su predstavjeni u *log-log* razmeri kao srednja vrednost ± SD (standardna devijacija). Greška je procenjena za slučaj kada su X, Y -uniformna raspodela.



Slika 7.3. Uslovna verovatnoća greške u [%] za uobičajenu vrednost praga $r = 0.15$ (levi panel), viši prag $r=0.60$ (srednji panel) i neobičajeno visoka vrednost praga $r = 1.50$ (desni panel); siva izprekidana linija označava grešku od 10%. Rezultati su predstavljani u *log-log* razmeri kao srednja vrednost ± SD (standardna devijacija). Greška je procenjena za slučaj kada su **X** – normalna a **Y**- uniformna raspodela.

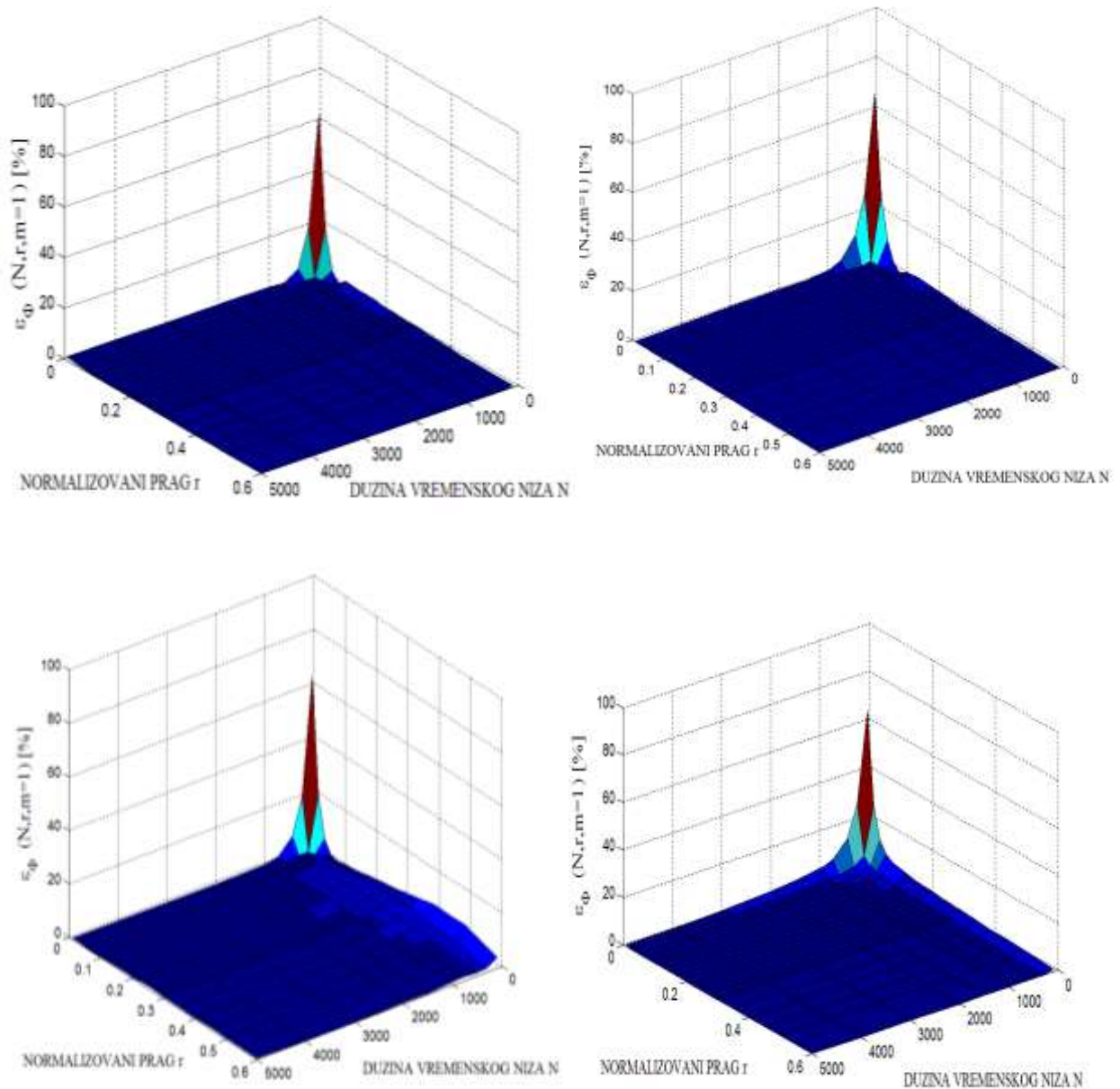


Slika 7.4. Uslovna verovatnoća greške u [%] za uobičajenu vrednost praga $r = 0.15$ (levi panel), viši prag $r=0.60$ (srednji panel) i neuobičajeno visoka vrednost praga $r = 1.50$ (desni panel); siva izprekidana linija označava grešku od 10%. Rezultati su predstavjeni u $\log\text{-}\log$ razmeri kao srednja vrednost \pm SD (standardna devijacija). Greška je procenjena za slučaj kada su \mathbf{X} – uniformna a \mathbf{Y} - normalna raspodela.

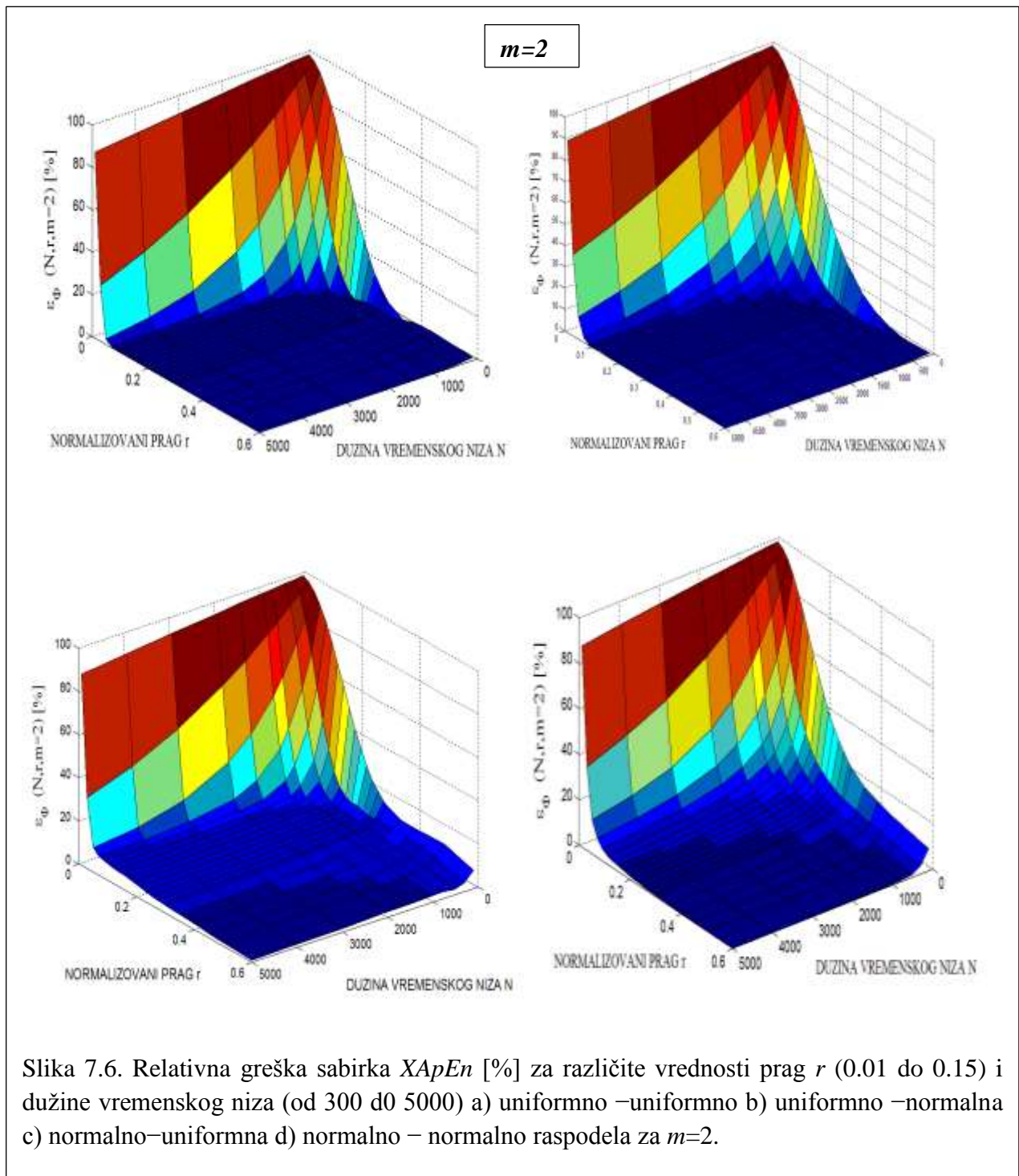
Uslovna greška $\varepsilon_i^m(r)$ izračunata za svaki pojedinačni vektor doprinosi ukupnoj grešci $\varepsilon_\Phi^m(r, N, \tau)$ logaritamski akumuliranoj u $\hat{\Phi}^{(m)}(r, N, \tau)$ (izraz 6.5.),

$$\begin{aligned}\hat{\Phi}^{(m)}(r, N, \tau) &= \frac{1}{N - (m-1) \cdot \tau} \sum_{i=0}^{N-(m-1) \cdot \tau} \left(\ln(p_i^m(r)) + \ln\left(1 - \frac{\varepsilon_i^m(r)}{p_i^m(r)}\right) \right) \Rightarrow \\ \Rightarrow \varepsilon_\Phi^m(r, N, \tau) &= \frac{-1}{N - (m-1) \cdot \tau} \sum_{i=0}^{N-(m-1) \cdot \tau} \ln\left(1 - \frac{\varepsilon_i^m(r)}{p_i^m(r)}\right),\end{aligned}\tag{7.4}$$

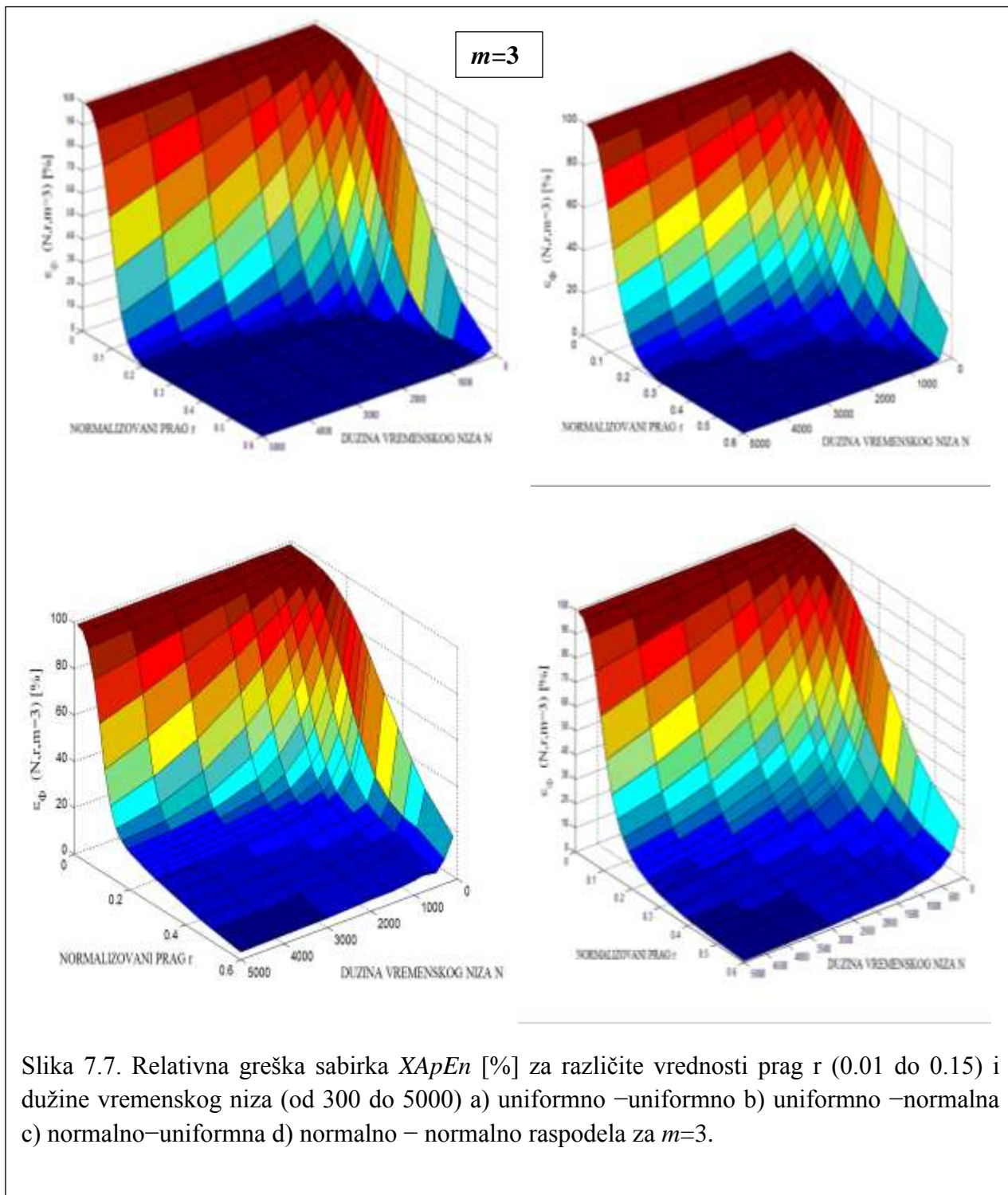
Akumulirane greške u sabiraku Φ , ε_Φ (izraz 7.4), za različite vrednosti m (od 1 do 4) prikazane su na slikama Sl. 7.5, Sl. 7.6, Sl. 7.7 i Sl. 7.8, respektivno.



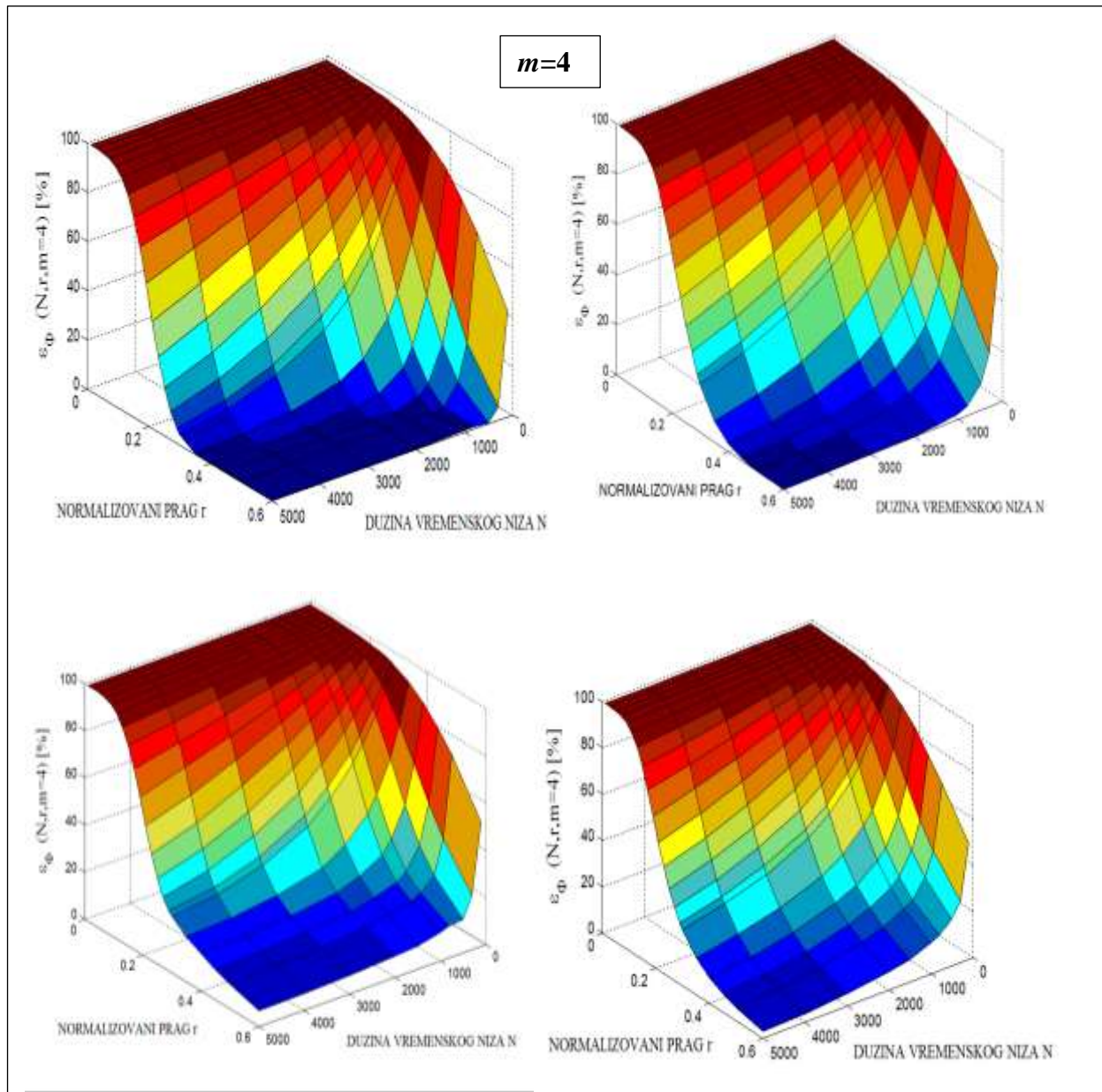
Slika 7.5. Relativna greška sabirka $XApEn$ [%] za različite vrednosti prag r (0.01 do 0.15) i dužine vremenskog niza (od 300 do 5000) a) uniformno –uniformno b) uniformno –normalna c) normalno–uniformna d) normalno – normalno raspodela za $m=1$.



Slika 7.6. Relativna greška sabirka $XApEn$ [%] za različite vrednosti prag r (0.01 do 0.15) i dužine vremenskog niza (od 300 do 5000) a) uniformno –uniformno b) uniformno –normalna c) normalno–uniformna d) normalno – normalno raspodela za $m=2$.



Slika 7.7. Relativna greška sabirka $XApEn$ [%] za različite vrednosti prag r (0.01 do 0.15) i dužine vremenskog niza (od 300 do 5000) a) uniformno –uniformno b) uniformno –normalna c) normalno–uniformna d) normalno – normalno raspodela za $m=3$.

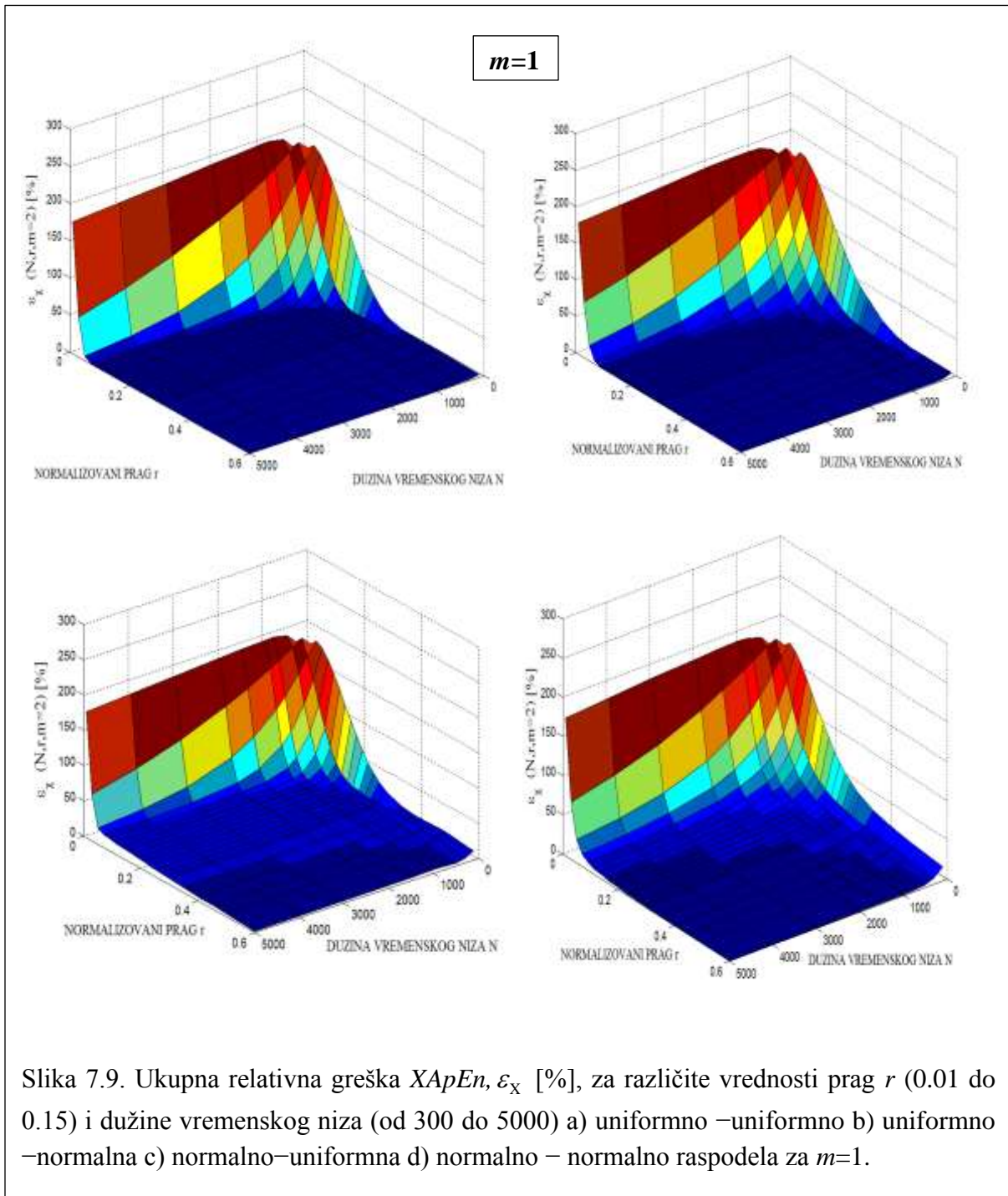


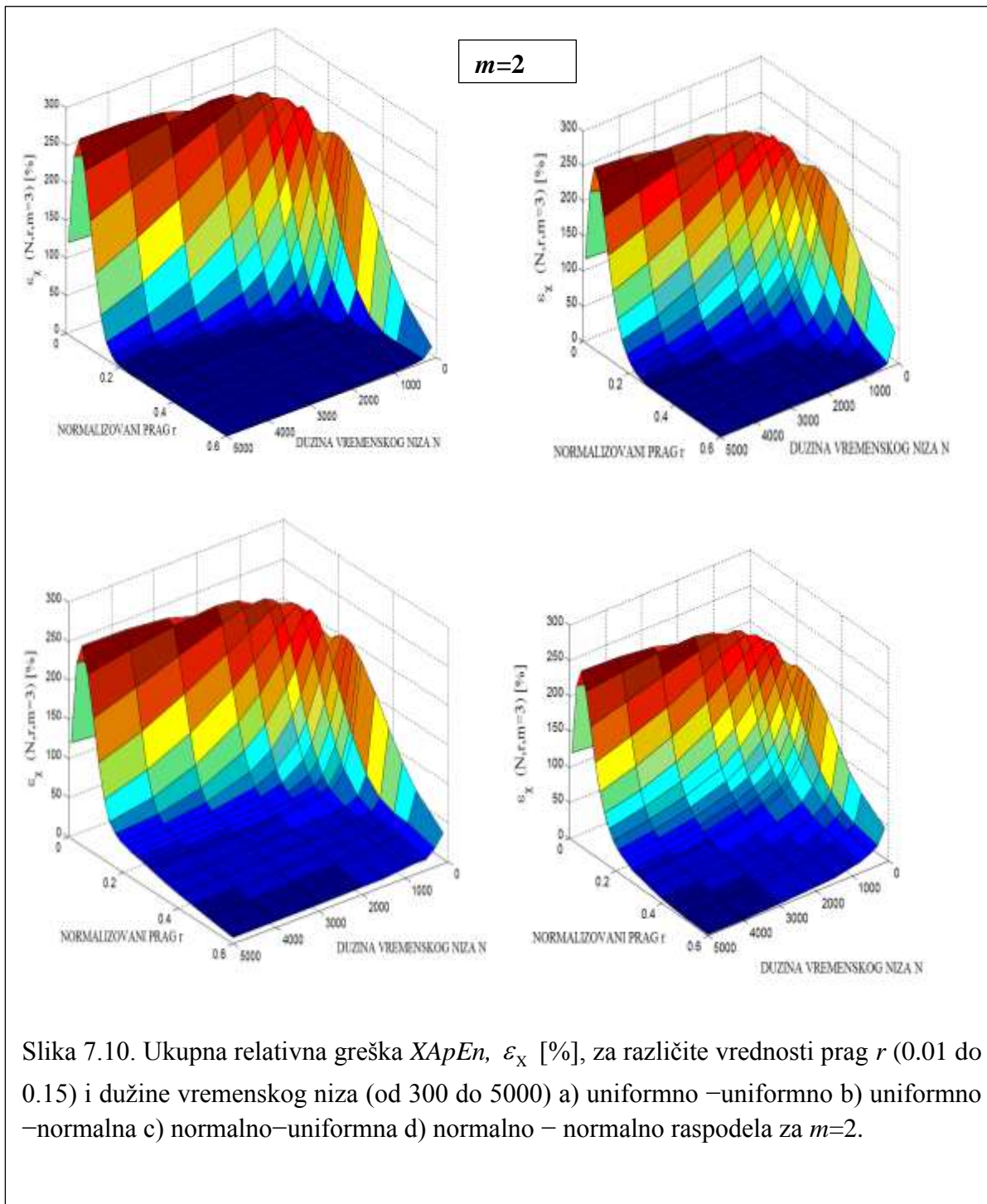
Slika 7.8. Relativna greška sabirka $XApEn$ [%] za različite vrednosti prag r (0.01 do 0.15) i dužine vremenskog niza (od 300 do 5000) a) uniformno –uniformno b) uniformno –normalna c) normalno–uniformna d) normalno – normalno raspodela za $m=4$.

Ukupna greška $XApEn$, $\varepsilon_X^m(r, N, \tau)$ određuje se na osnovu izraza 6.6:

$$\varepsilon_X^m(r, N, \tau) = \frac{1}{N - m \cdot \tau} \sum_{i=0}^{N-m\cdot\tau} \ln \left(1 - \frac{\varepsilon_i^{m+1}(r)}{p_i^{m+1}(r)} \right) - \frac{1}{N - (m-1) \cdot \tau} \sum_{i=0}^{N-(m-1)\cdot\tau} \ln \left(1 - \frac{\varepsilon_i^m(r)}{p_i^m(r)} \right) \quad (7.5)$$

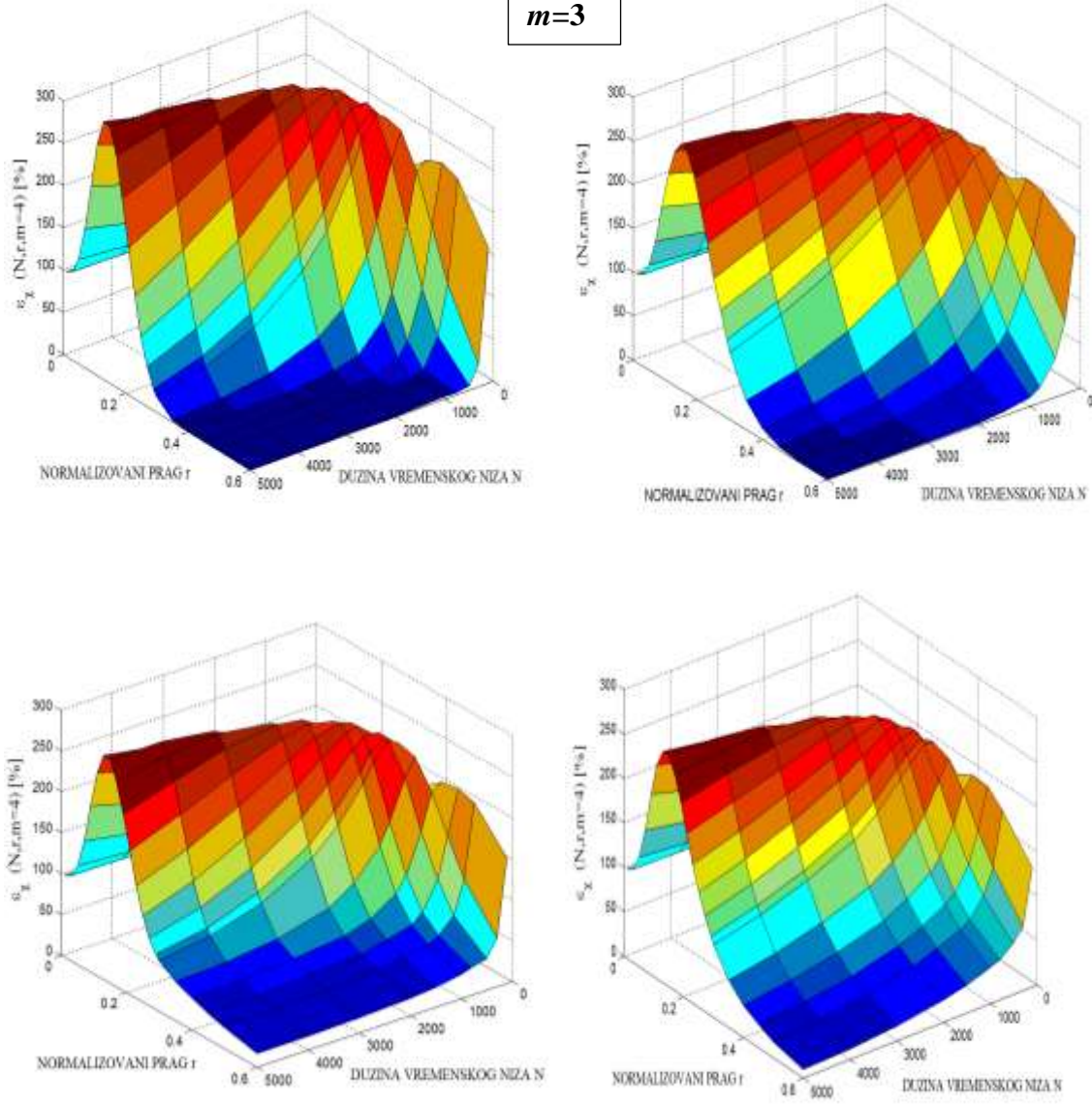
Greške ukupne procene $XApEn$, ε_X (izraz 7.5), prikazane su na Sl. 7.9, Sl. 7.10 ,i Sl. 7.11, za vrednosti $m = 1, 2, 3$ respektivno.





Slika 7.10. Ukupna relativna greška $XApEn$, ε_X [%], za različite vrednosti prag r (0.01 do 0.15) i dužine vremenskog niza (od 300 do 5000) a) uniformno –uniformno b) uniformno –normalna c) normalno–uniformna d) normalno – normalno raspodela za $m=2$.

$m=3$



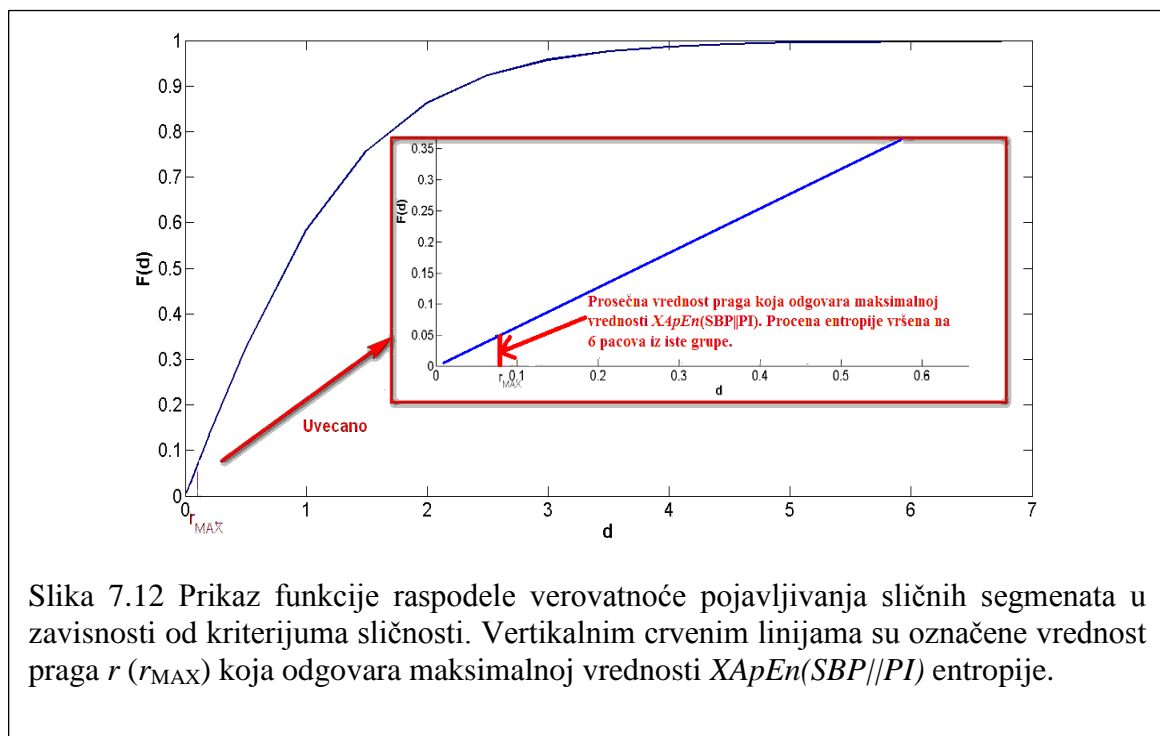
Slika 7.11 Ukupna relativna greška $XApEn$, ε_x [%], za različite vrednosti prag r (0.01 do 0.15) i dužine vremenskog niza (od 300 do 5000) a) uniformno –uniformno b) uniformno –normalna c) normalno–uniformna d) normalno – normalno raspodela za $m=3$.

Nakon eksperimentalne potvrde naših sumnji, istraživanje je usmereno na otkrivanje uzroka neadekvatnih procena uslovnih verovatnoća.

Pretpostavka je da su uslovne verovatnoće ($\hat{p}_i^m(r) \neq 0$) procenjene na nedovoljnom broju uzoraka, što dovodi u pitanje pouzdanost njihove procene. Inspiracija za usvajanje ove pretpostavke bila je Sl. 7.12.

Prikazana je funkcije raspodele verovatnoće pojavljivanja sličnih segmenata, $F(d) = P\{d \leq r\} = \frac{\text{br. segmenata sa rastojanjem } d < r}{\text{ukupan br. segmenata}}$, u zavisnosti od rastojanja d .

Posmatrani su vektora SBP i PI vremenskog niza, čije vrednosti upoređujemo za procenu $XApEn(SBP||PI)$. Prikazana su rastojanja između vektora od 0 do maksimalnog rastojanja u nizu. Primetićemo da se procene verovatnoće za jedan od predloženih vrednosti kriterijuma sličnosti r_{MAX} kao i za *Pincusov* predlog za r (od 0.1 do 0.2) bazira na jako malom broju uzoraka. Funkcija raspodele verovatnoće pojavljivanja sličnih segmenata odgovara proceni unakrsne entropije signala sistolnog pritiska SBP i impulsnog intervala PI, $XApEn(SBP||PI)$. Ispostavilo se da je dobijeni broj sličnih segmenata za predložene vrednosti praga r mnogo manji nego što se prema literaturi pretpostavlja.

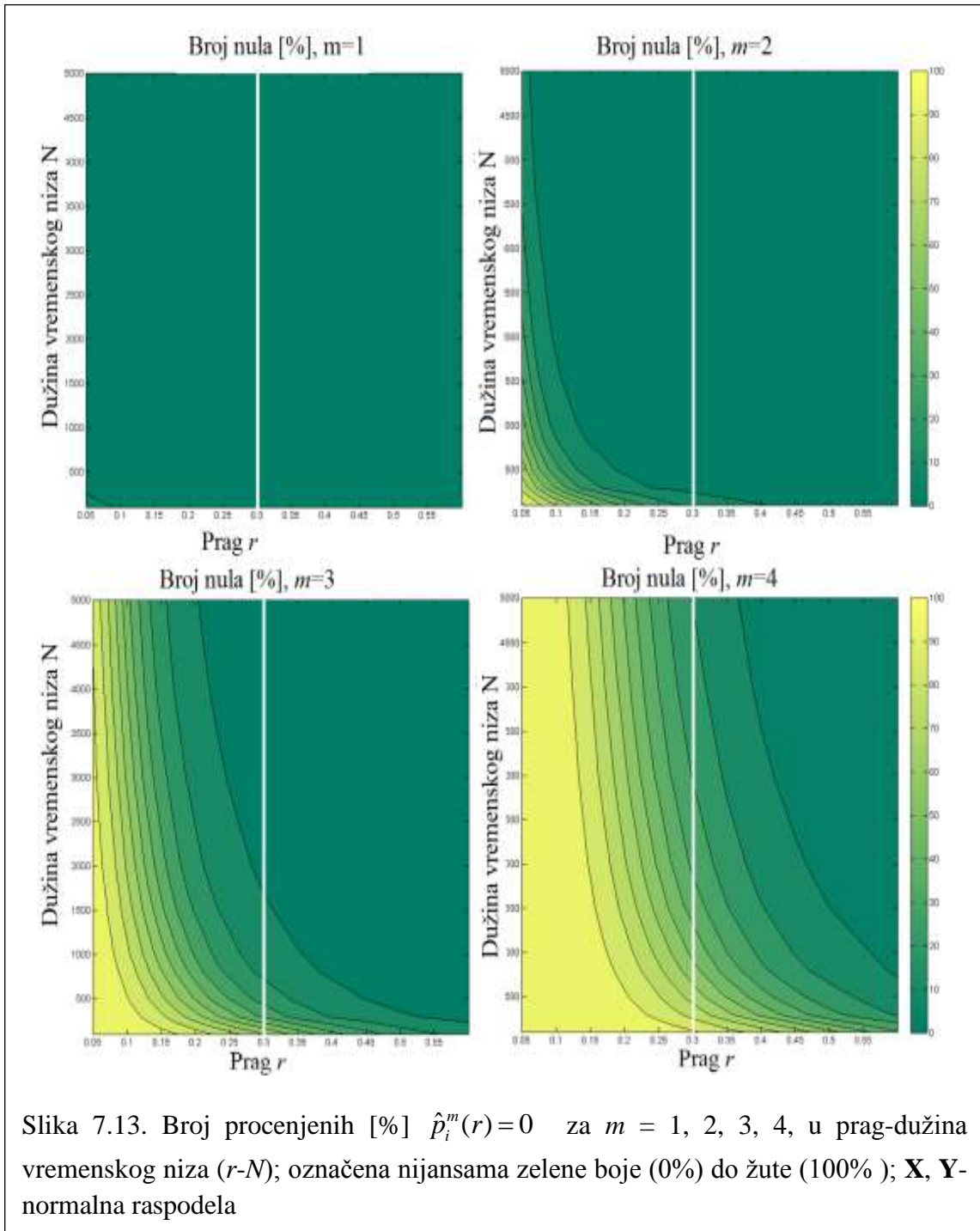


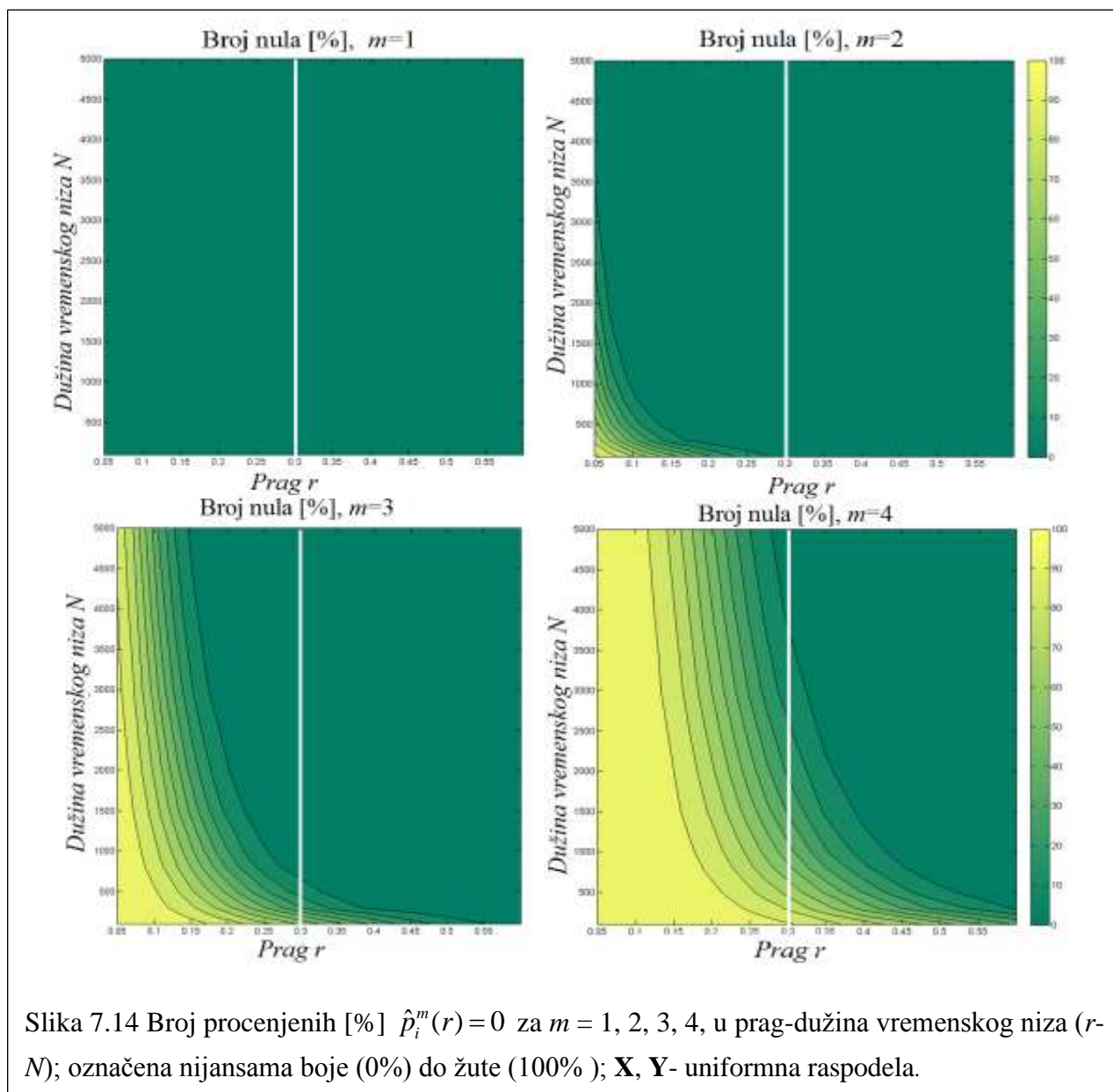
Slika 7.12 Prikaz funkcije raspodele verovatnoće pojavljivanja sličnih segmenata u zavisnosti od kriterijuma sličnosti. Vertikalnim crvenim linijama su označene vrednost praga r (r_{MAX}) koja odgovara maksimalnoj vrednosti $XApEn(SBP||PI)$ entropije.

Prepotstavka je validirana dodatnom proverom ispunjenosti Jeruchimovih kriterijuma, čemu je posvećeno posebnog poglavlje 9.

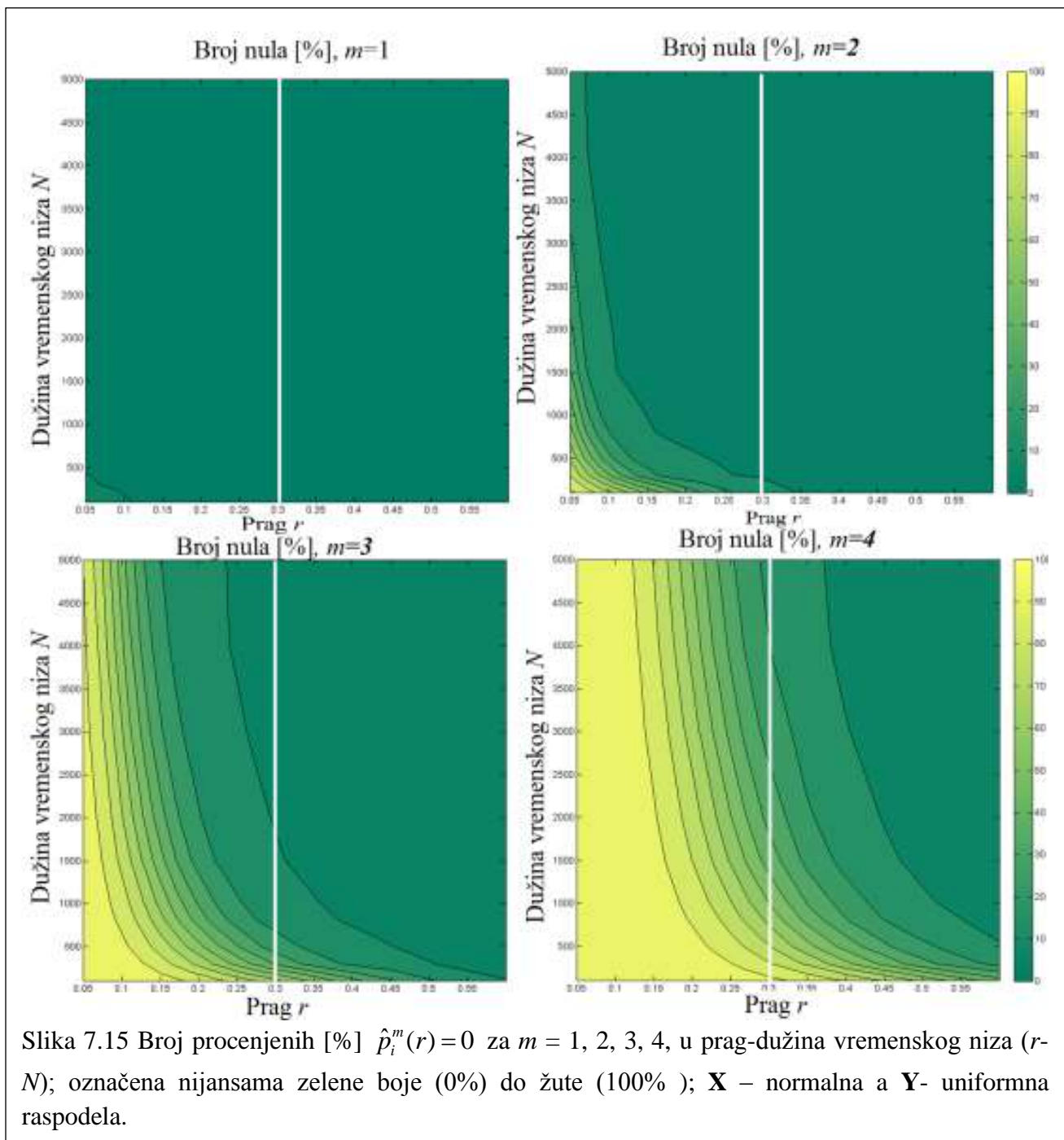
Posumnjali smo i da je značajan broj procenjenih verovatnoća jednak nuli.

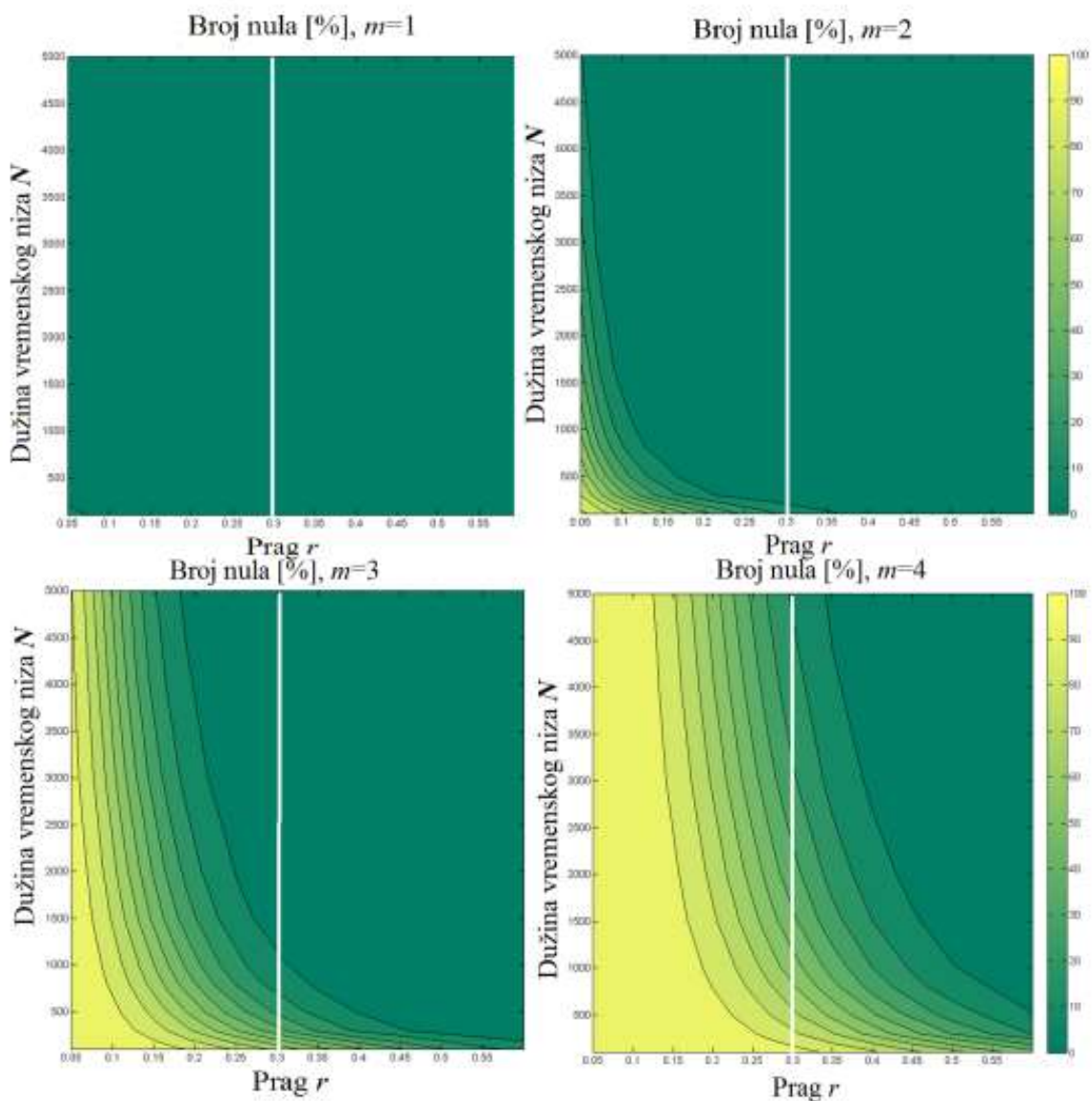
Na Sl. 7.13 (**X**, **Y**- normalna raspodela), Sl. 7.14 (**X**, **Y**- uniformna raspodela), Sl. 7.15 (**X** – normalna a **Y**- uniformna raspodela) i Sl. 7.16 (**X** – uniformna a **Y**- normalna raspodela) prikazan je procenat broja uslovnih verovatnoća jednakih nuli za m od 1 do 4, r od 0.05 do 0.60 i N od 300 do 5000. Različite nijanse zelene boje odgovaraju spektru vrednosti od 0 do 100 procenata uslovnih verovatnoća za koje nije pronađen ni jedan sličan šablon. Rast dužine segmenta, strožiji kriterijumi sličnosti kao i manja dužina vremenskog niza doprinosi značajnom povećanju broja procenjenih uslovnih verovatnoća koje su jednake nuli. Ako se osvrnemo na analizu procene greške uslovnih verovatnoća $\varepsilon_r^m(r)$ (Sl. 7.1, Sl. 7.2, Sl. 7.3 i Sl. 7.4) primetićemo slično ponašanje, tačnije rast greške prati rast prisustva procenjenih verovatnoća jednakih nuli. Takvo ponašanje ide u prilog našoj sumnji da je nepouzdanost u procena uslovnih verovatnoća posledica procene verovatnoća na nedovoljnom broju sličnih šablona.





Slika 7.14 Broj procenjenih [%] $\hat{p}_i^m(r) = 0$ za $m = 1, 2, 3, 4$, u prag-dužina vremenskog niza (r - N); označena nijansama boje (0%) do žute (100%); \mathbf{X}, \mathbf{Y} - uniformna raspodela.





Slika 7.16. Broj procenjenih [%] $\hat{p}_i^m(r)=0$ za $m = 1, 2, 3, 4$, u prag-dužina vremenskog niza ($r-N$); označena nijansama zelene boje (0%) do žute (100 %); \mathbf{X} – uniformna a \mathbf{Y} -normalna raspodela.

7.2. Validacije druge hipoteze

Predložene su korekcije *XApEn* metode, čemu je posvećeno sledeće poglavlje. Nakon provere tačnosti procenjenih uslovnih verovatnoća, pokazalo se da korekcije doprinose poboljšanju pouzdanosti ali ne uspevaju u potpunosti svesti grešku ispod prihvatljivog nivoa, što je i prikazano u poglavlju 8.

Dodatno, predložene su formule za procenu kriterijuma sličnosti r koji će omogućiti pouzdanu procenu uslovnih verovatnoća, čemu je takođe posvećeno posebno poglavlje 10. Pouzdanost procene *XApEn* za predloženu vrednost r testirana je na pomenutim eksperimentalnim podacima (vidi poglavlje 10.2.).

8. Korekcije $XApEn$

Predložili smo dve korekzione strategije. Prva korekcija rađena je po analogiji na $ApEn$, proglasimo da postoji jedan sličan vektor kako bismo obezbedili definisanosti $XApEn$, $\hat{p}_i^m(r) = 1/(N - (m-1) \cdot \tau)$. Drugu korekcionu strategiju bazirali smo na ideji da se umanjilac za broj uslovnih verovatnoća jednakih $\hat{p}_i^m(r) = 0$. Nakon potvrde prisustva velikog broja verovatnoća koje su jednake nuli (Sl. 7.13, Sl. 7.14, Sl. 7.15 i Sl. 7.16) predložili smo da se ne ignorišu i preskaču ove vrednosti jer bi značajno umanjile sabirak $\hat{\Phi}$ u poređenju sa vrednosti delioca u izrazu 6.5.

$$\hat{\Phi}_{COR1}^{(m)}(r, N, \tau) = \left(\left(\sum_{\substack{i=0, \\ \hat{p}_i^m(r) \neq 0}}^{N-(m-1)\cdot\tau} \ln(\hat{p}_i^m(r)) \right) - N_0 \cdot \ln(N - (m-1) \cdot \tau) \right) / (N - (m-1) \cdot \tau), \quad (8.1)$$

$$\hat{\Phi}_{COR2}^{(m)}(r, N, \tau) = \sum_{\substack{i=0, \\ \hat{p}_i^m(r) \neq 0}}^{N-(m-1)\cdot\tau} \ln(\hat{p}_i^m(r)) / (N - (m-1) \cdot \tau - N_0). \quad (8.2)$$

$$N_0 = \sum_{i=0}^{N-(m-1)\cdot\tau} \mathbb{I}\{\hat{p}_i^m(r) = 0\} \quad \text{označava ukupan broj procenjenih uslovnih verovatnoća jednakih 0 [8.1].}$$

Napravili smo jedan apstraktni eksperiment. Pretpostavićemo da su sve nenulte verovatnoće jednake nekoj proizvoljnoj konstanti e^{-k} , $k > 0$, tj. $\hat{p}_i^m(r) = e^{-k}$. Sabirak $\hat{\Phi}$ (izrazi 6.5, 8.1 i 8.2) možemo zapisati na sledeći način:

$$\hat{\Phi}^{(m)}(r, N, \tau) = \begin{cases} -k \cdot (1 - N_0 / (N - (m-1) \cdot \tau)) & \text{izraz 6.5 ;} \\ -k \cdot (1 - N_0 / (N - (m-1) \cdot \tau)) - N_0 \cdot \ln(N - (m-1) \cdot \tau) / (N - (m-1) \cdot \tau), & \text{izraz 8.1;} \\ -k & \text{korekcija korekcija izraz 8.2.} \end{cases} \quad (8.3)$$

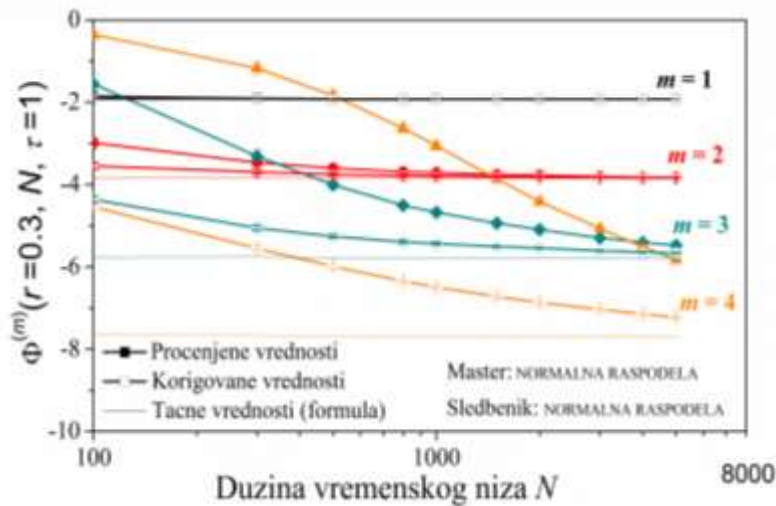
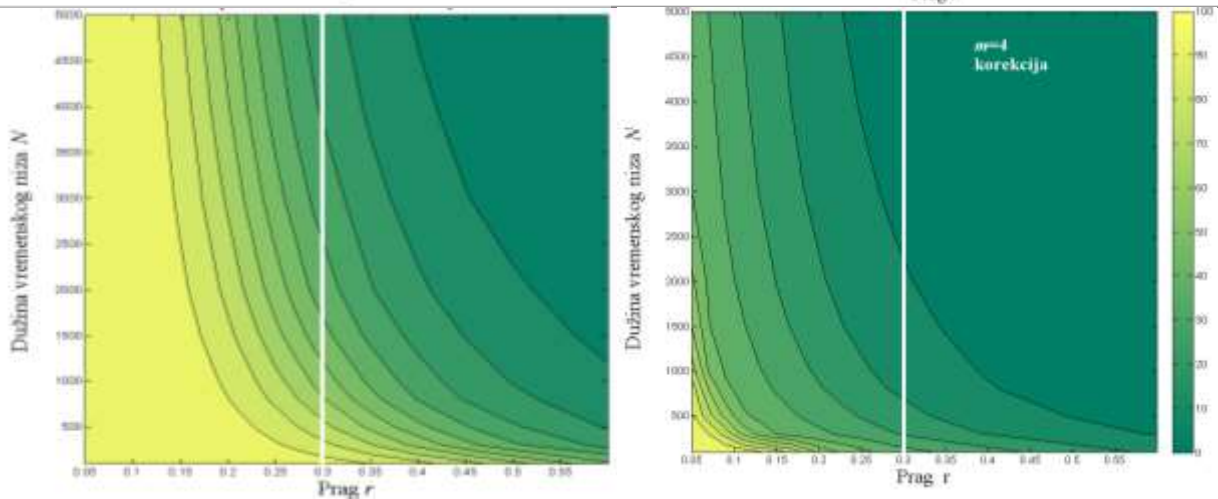
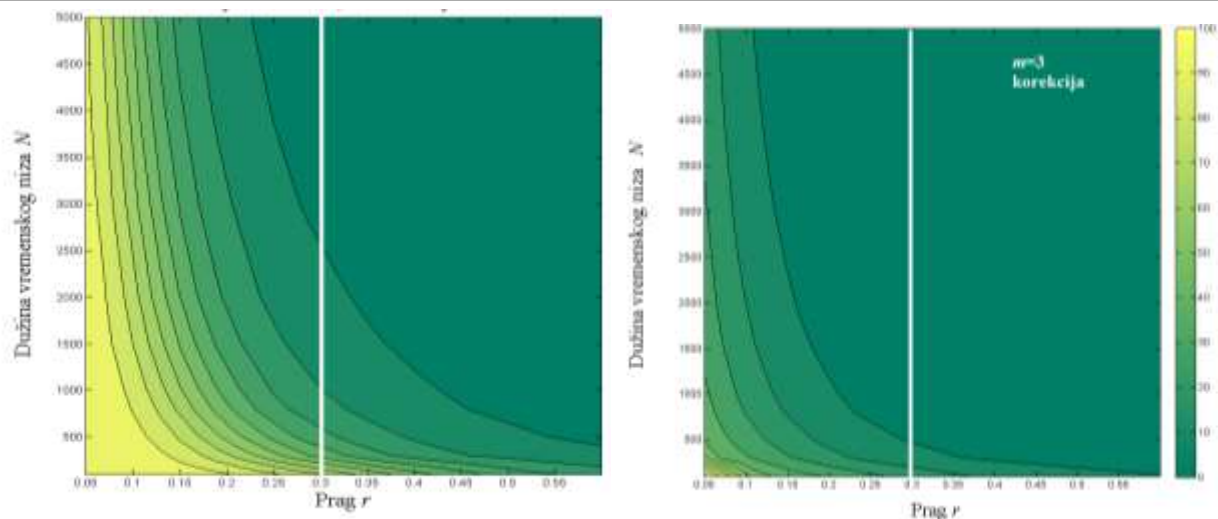
Posmatraćemo N koje teži ∞ , N_0 konvergira ka nuli i svi sabirci $\hat{\Phi}$ konvergiraju ka $-k$, što predstavlja tačnu vrednost u ovom apstraktnom eksperimentu. Ako je N ograničeno, potcenjeni sabirak $\hat{\Phi}$ u izrazima 6.5 i 8.1 proporcionalan je N_0 . Izraz 8.1 dodatno pogađa i

nelinearna pristrasnost zbog lažnih samosličnih vektora, što ponavlja problem karakterističan za $ApEn$. Tako da je naš konačni predlog za odabir korekcijske strategije izraz 8.2.

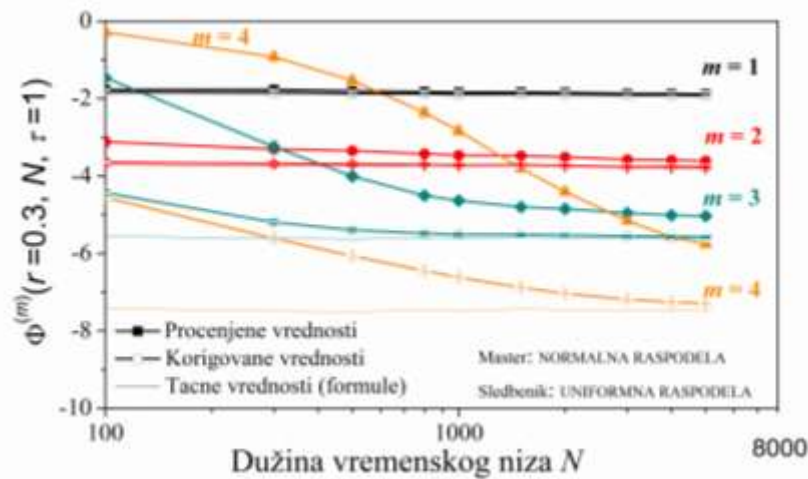
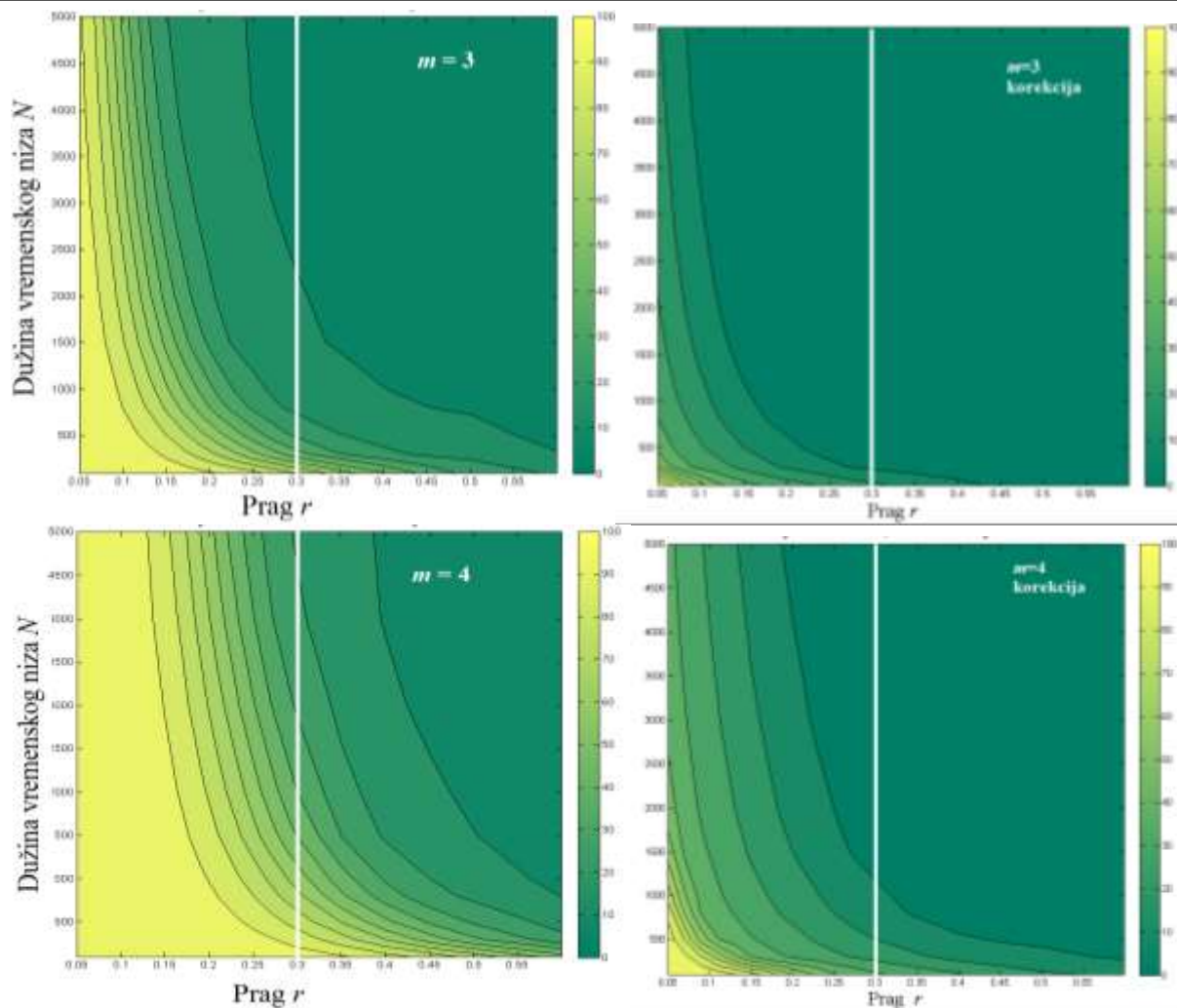
8.1. Procena relativne greške $XApEn$ nakon korekcije

Relativna greška $\varepsilon_{\phi}^m(r, N, \tau = 1)$ u [%] za originalni sabirak $\hat{\phi}$, izraz 6.5., kao i za njegovu korekciju, izraz 8.2, prikazana je na slikama Sl. 8.1 (normalna-normalna raspodela), Sl. 8.2 (normalna-uniformna raspodela), Sl. 8.3 (uniformna-normalna raspodela) i Sl. 8.4 (uniformna-uniformna raspodela). Ljudsko oko je više adaptirano na linijske grafove, pa je vrednost $\hat{\phi}$ za $r=0.3$ prikazana na poslednjem panelu u nizu. Konvergenција procenjene vrednosti $\hat{\phi}$ ka tačnoj vrednosti zavisi od parametra m , dužina vremenskog niza N kao i raspodele podataka. Uočavamo da se disperzija između tačne i procenjene vrednosti povećana za $m > 2$ kao i za vremenske nizove kraćih dužina. Takođe, kada je u pitanju uniformna-uniformna raspodela konvergenција ka tačnoj vrednosti postiže se brže što je u skladu sa rezultatima prikazanim na Sl. 7.2. $\hat{X}ApEn$ predstavlja razliku između procenjenih sabiraka $\hat{\phi}$ za dužine segmenata m i $m+1$, tako da smo konvergenciju $\hat{X}ApEn$ posmatrali zasebno zbog doprinosa oba sabirka ukupnoj grešci.

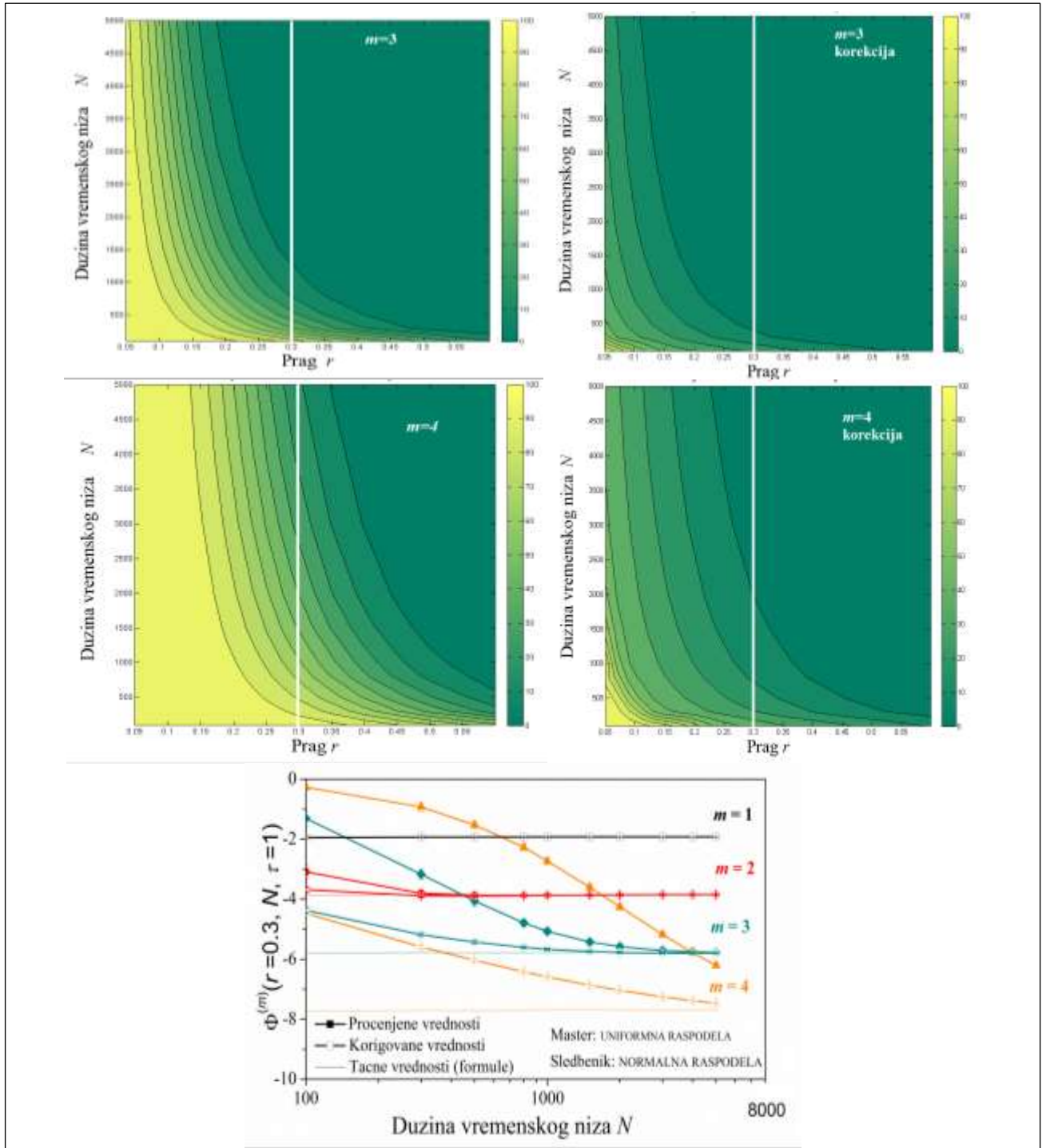
Na Sl. 8.5, Sl. 8.6, Sl. 8.7 i Sl. 8.8 prikazan je dvodimenzionalni $XApEn$ profil za raspodele normalna-normalna, normalna-uniformna raspodela, uniformna-normalna raspodela i uniformna-uniformna raspodela, respektivno. Prva vrsta odgovara $XApEn$ vrednostima sa tačno određenim verovatnoćama izračunatim u skladu sa izrazom 7.2, druga vrsta predstavlja procenjenu vrednost $XApEn$ sa verovatnoćama računatim u skladu sa izrazom 6.3 i 6.4 i uz primenu korekcijske strategije, izraz 8.2. Horizontalna linija za $N=2000$ je prikazana kao linijski graf u donjem levom panelu dok je vertikalna linija za $r=0.3$ prikazana kao linijski graf u donjem desnom panelu. Tačna vrednost $XApEn$ (gornji panel i sivi linija na linijskom grafu u donjem desnom panelu) linearno opada sa logaritmom praga r što je potvrđeno i u [8.2]. Tačna vrednost $XApEn$ ne zavisi ni od dužine vremenskog niza N , niti od dužine templejta m . Često se u literaturi navodi da vrednost $XApEn$ monotono opada sa N dok ne dostigne „plato” ili da vrednost $XApEn$ opada sa m , što je posledica greške procene koja opada sa dužinom vremenskog niza N i eventualno nestane. Drugi panel pokazuje da je procenjena $\hat{X}ApEn$ uz primenu korekcijske strategije približno usaglašena sa tačnom vrednošću za $m=1$, za veće vrednosti m disperzija je veća. $\hat{X}ApEn$ vrednosti prikazane na linijskom grafu iz treće vrste značajno divergiraju od tačne vrednosti. Disperzija između tačne i procenjenih vrednosti ističu da opšte prihvaćene preporuke za izbor parametara (izuzetak [8.3]) ne nude pouzdane procene $\hat{X}ApEn$ [8.1].



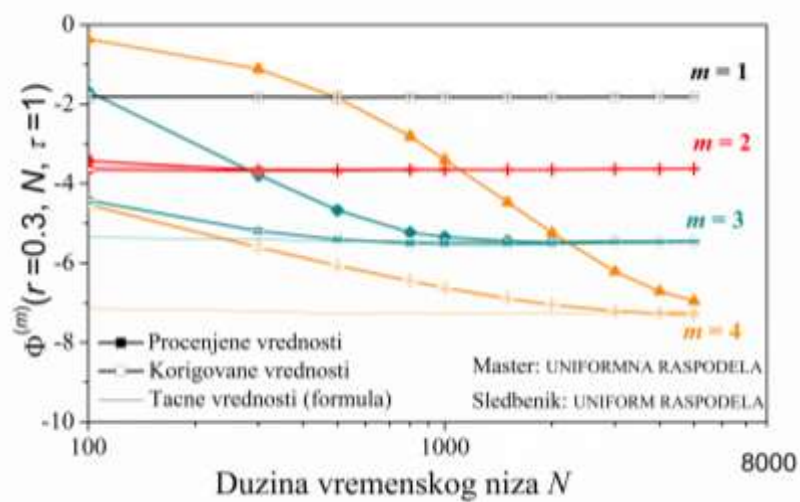
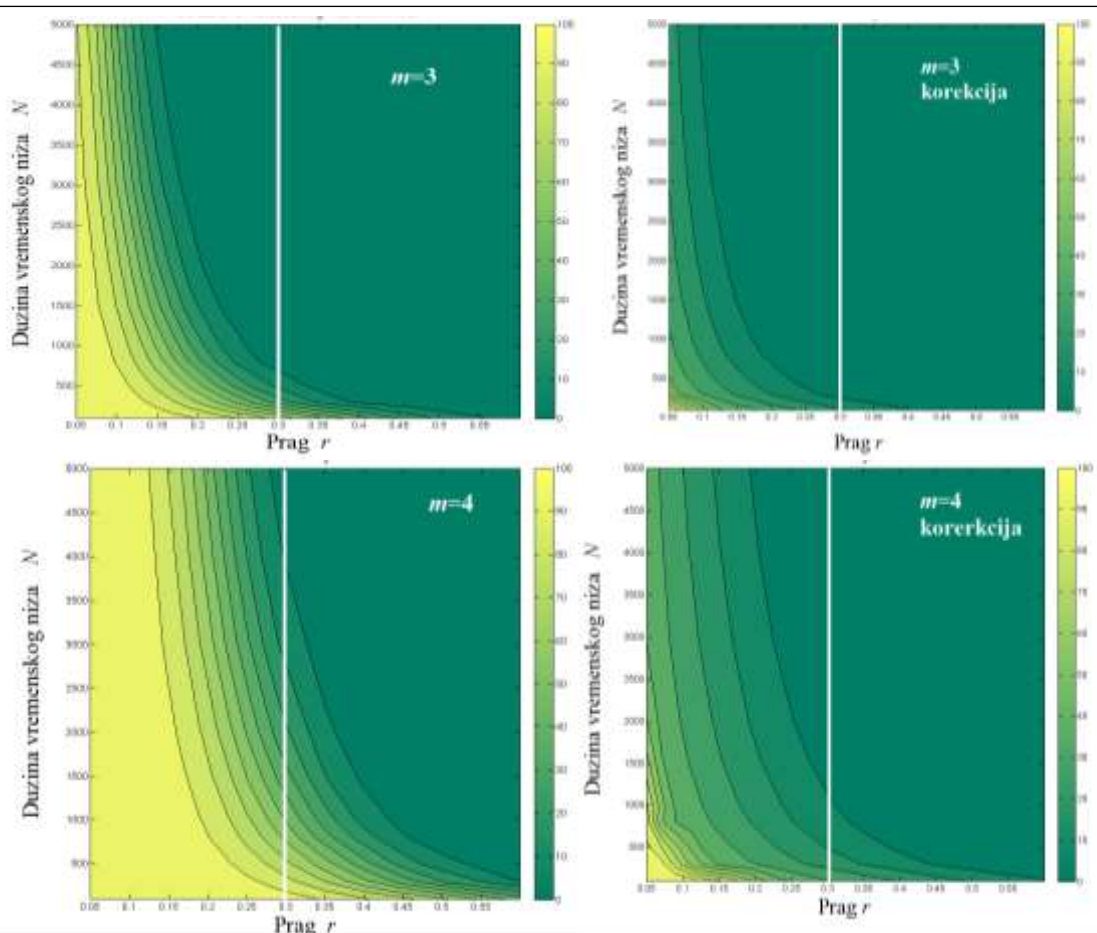
Slika 8.1 Procena greške sabirak Φ [%]; Bela vertikalna linija seče r - N ravan u $r = 0.3$. Sabirak Φ za $r=0.3$, prikazan je na poslednjem panelu, računat po tačnoj formuli za računanje verovatnoće 7.2., procenjen u skladu sa izrazom 6.5 i procenjena sa korekcijom 8.2. Master niz kao i njegov sledbenik imaju normalnu raspodelu.



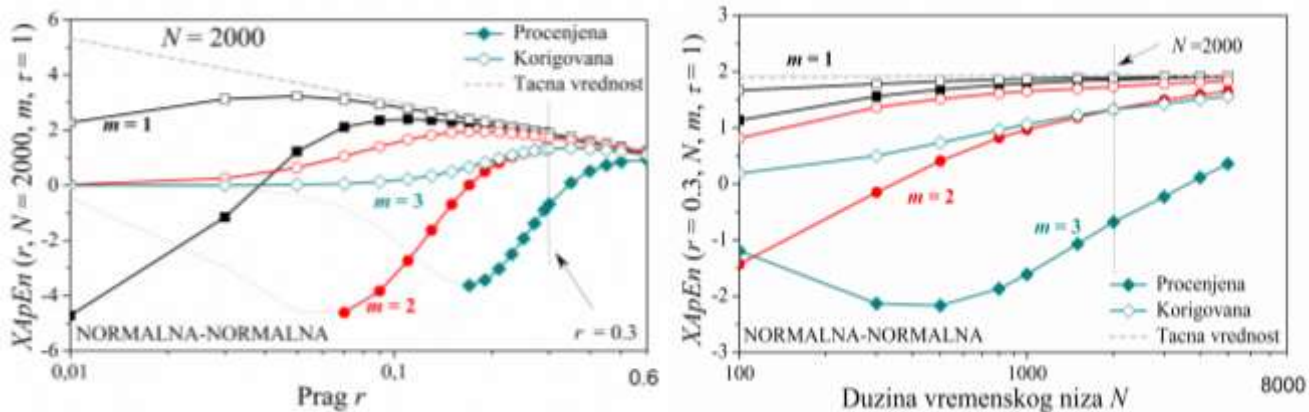
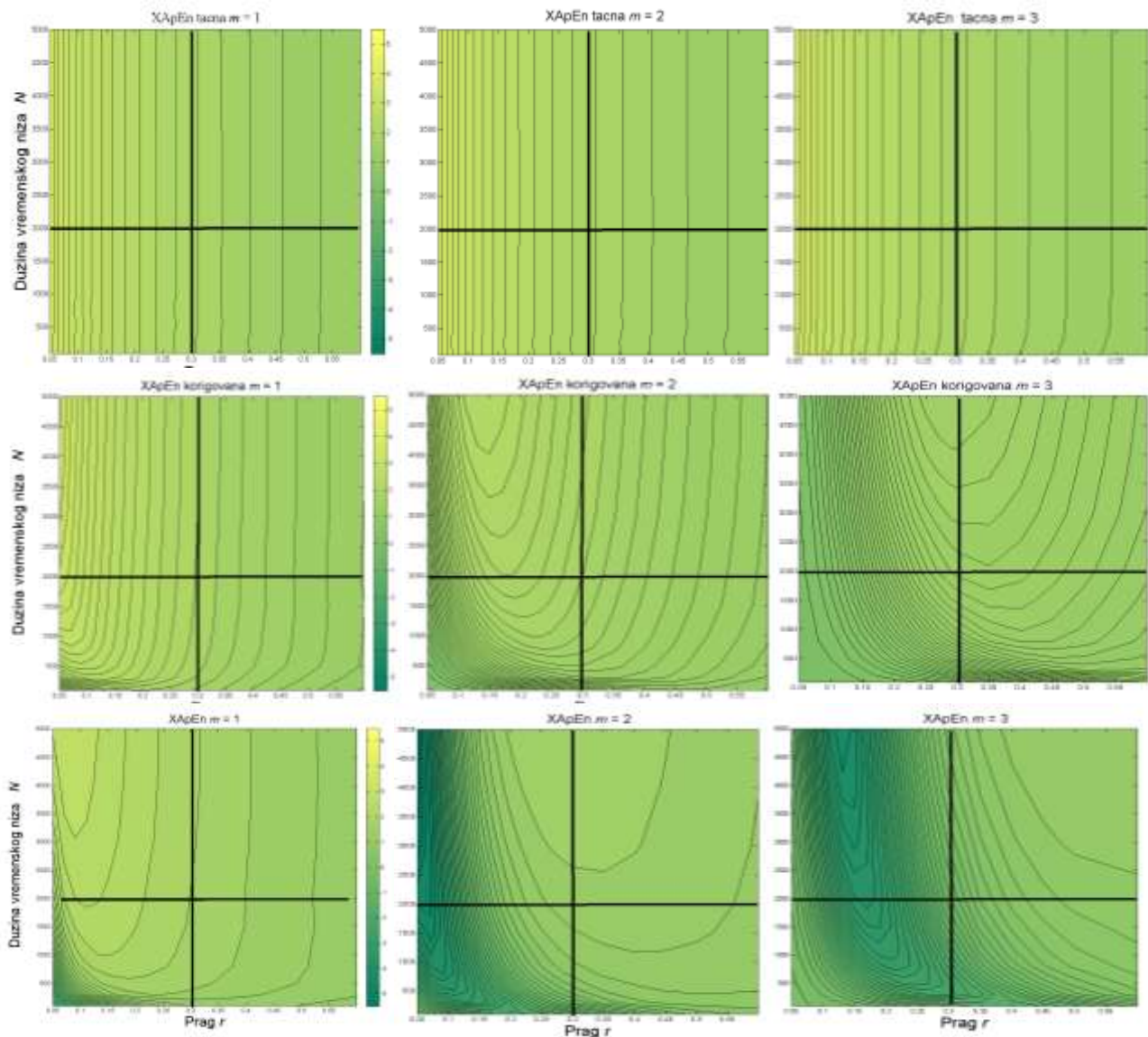
Slika 8.2 Procena greške sabirak Φ [%]; Bela vertikalna linija seče r - N ravan u $r = 0.3$. Sabirak Φ za $r=0.3$, prikazan je na poslednjem panelu, računat po tačnoj formuli za računanje verovatnoće izraz 7.2, procenjen u skladu sa izrazom 6.5 i procenjena sa korekcijom 8.2. Master niz ima normalnu raspodelu a njegovi sledbenici uniformnu.



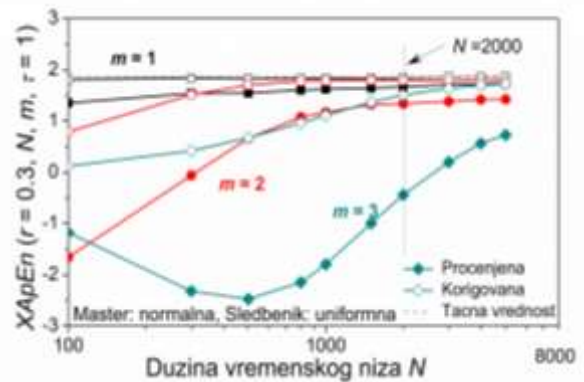
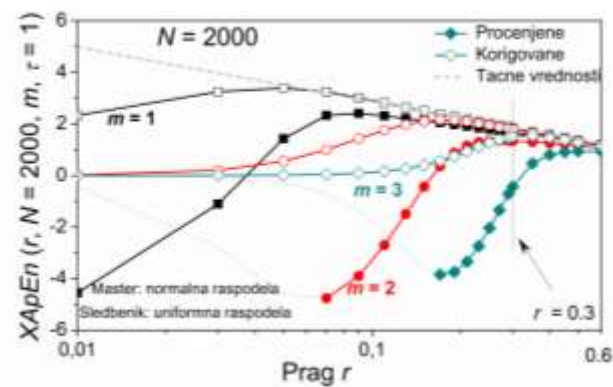
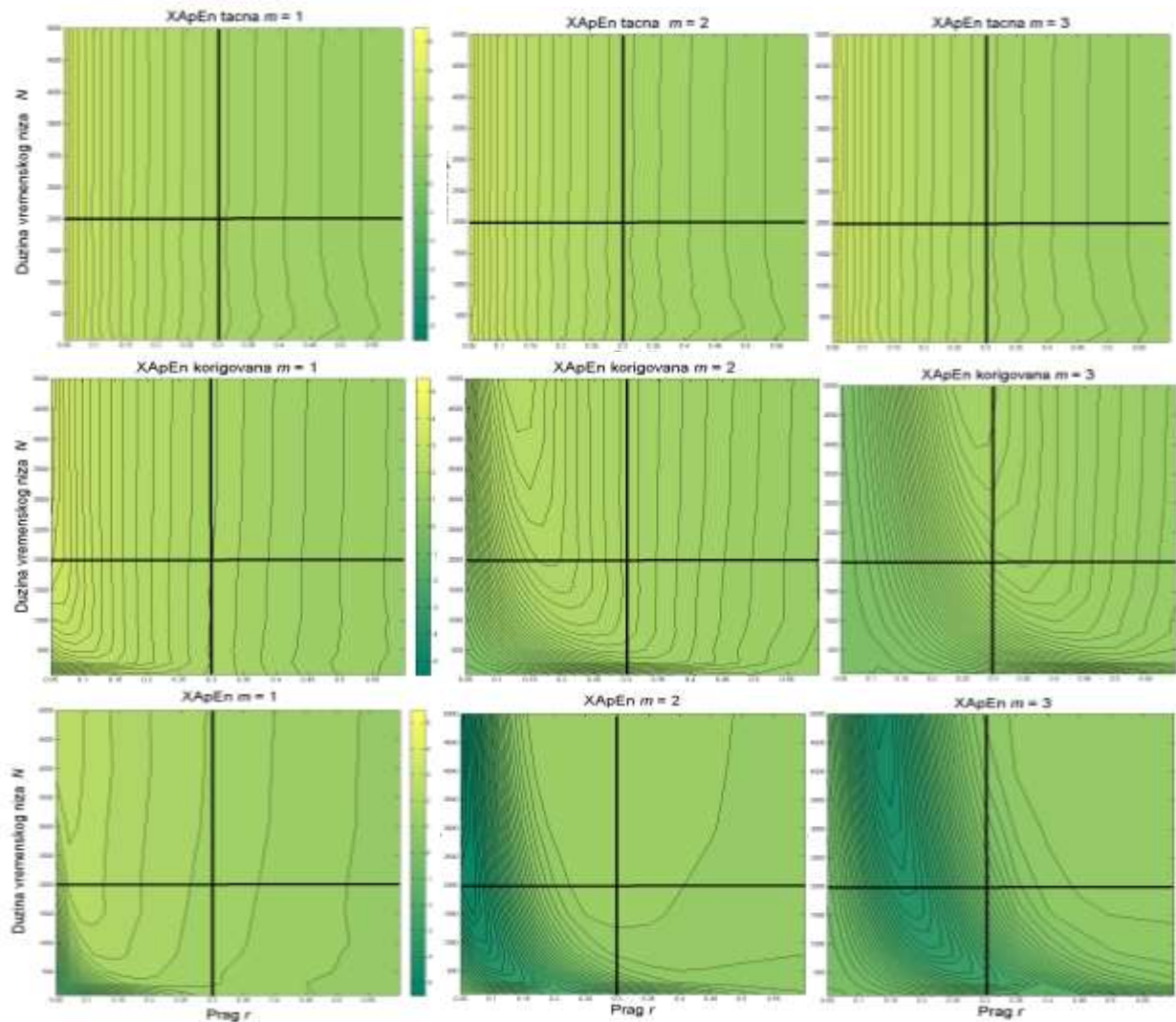
Slika 8.3 Procena greške sabirak Φ [%]; Bela vertikalna linija seče r - N ravan u $r = 0.3$. Sabirak Φ za $r=0.3$, prikazan je na poslednjem panelu, računat po tačnoj formuli za računanje verovatnoće 7.2, procenjen u skladu sa izrazom 6.5 i procenjena sa korekcijom 8.2. Master niz ima uniformnu raspodelu a njegovi sledbenici normalnu.



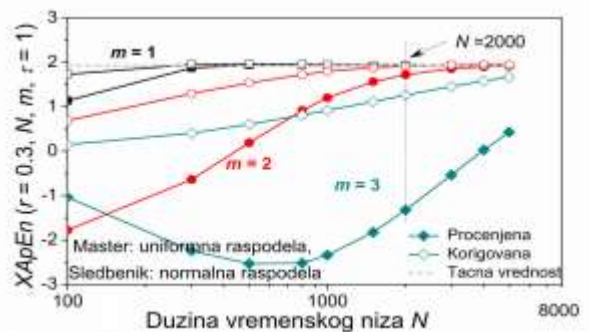
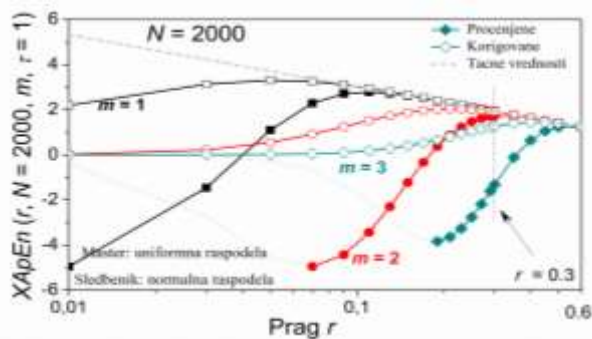
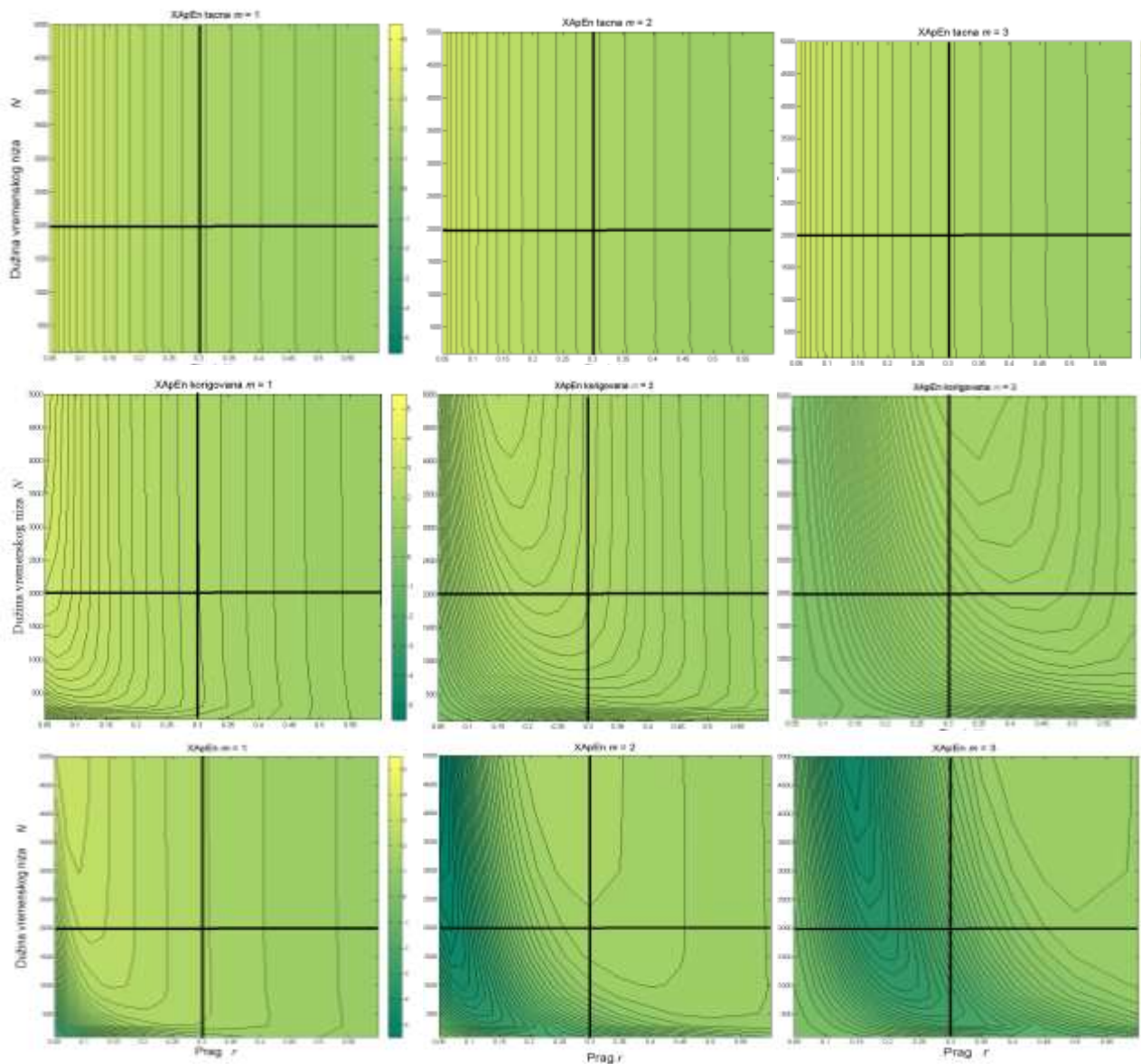
Slika 8.4 Procena greške sabirak Φ [%]; Bela vertikalna linija seče r - N ravan u $r = 0.3$. Sabirak Φ za $r=0.3$, prikazan je na poslednjem panelu, računat po tačnoj formuli za računanje verovatnoće 7.2, procenjen u skladu sa izrazom 6.5 i procenjena sa korekcijom 8.2. Master niz kao i njegov sledbenik imaju uniformnu raspodelu.



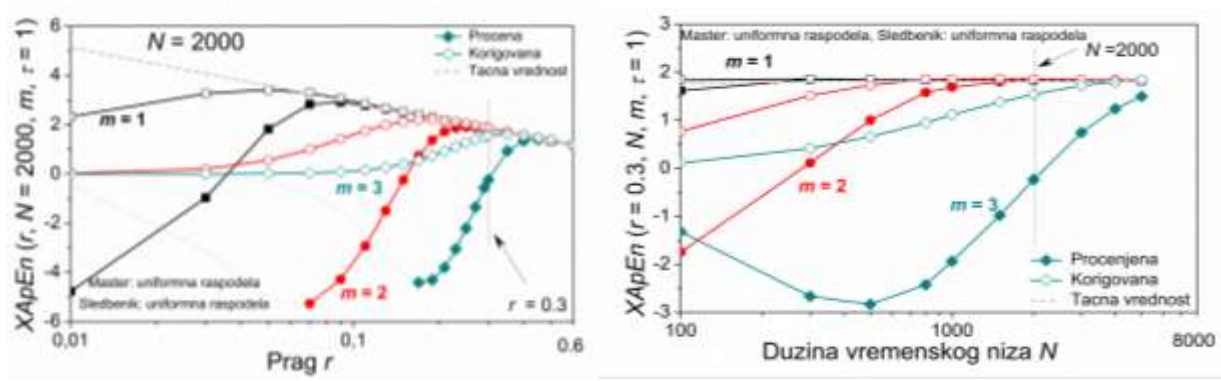
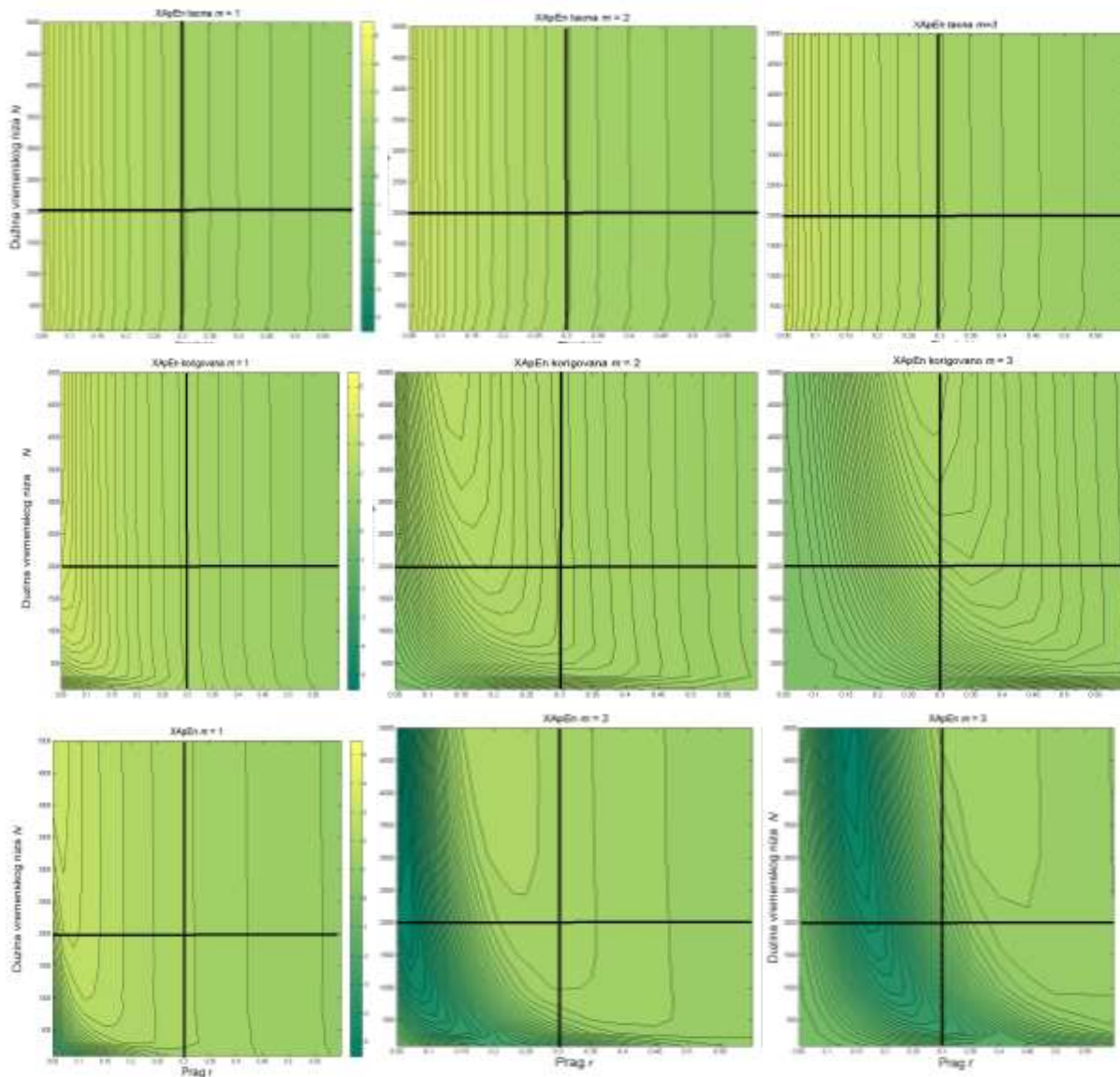
Slika 8.5 $XApEn$ za $m = 1, 2$ i 3 ; prva vrsta – tačna vrednost; druga vrsta – procena sa korekcijom; treća vrsta procena bez korekcije. Horizontalna linija za $N=2000$ je predstavljena kao linijski graf u donjem levom panelu; vertikalne linije za $r=0.3$ je predstavljena kao linijski graf u donjem desnom panelu. Oba niza imaju normalnu raspodelu.



Slika 8.6 $XApEn$ za $m = 1, 2$ i 3 ; prva vrsta – tačna vrednost; druga vrsta – procena sa korekcijom; treća vrsta procena bez korekcije. Horizontalna linija za $N=2000$ je predstavljena kao linijski graf u donjem levom panelu; vertikalne linije za $r=0.3$ je predstavljena kao linijski graf u donjem desnom panelu. Master vremenski niz ima normalnu raspodelu dok njegovi sledbenici imaju uniformnu raspodelu.



Slika 8.7 $XApEn$ za $m = 1, 2$ i 3 ; prva vrsta – tačna vrednost; druga vrsta – procena sa korekcijom; treća vrsta procena bez korekcije. Horizontalna linija za $N=2000$ je predstavljena kao linijski graf u donjem levom panelu; vertikalne linije za $r=0.3$ je predstavljena kao linijski graf u donjem desnom panelu. Master vremenski niz ima uniformnu raspodelu dok njegovi sledbenisi imaju normalnu raspodelu.



Slika 8.8 $XApEn$ za $m = 1, 2$ i 3 ; prva vrsta – tačna vrednost; druga vrsta – procena sa korekcijom; treća vrsta procena bez korekcije. Horizontalna linija za $N=2000$ je predstavljena kao linijski graf u donjem levom panelu; vertikalne linije za $r=0.3$ je predstavljena kao linijski graf u donjem desnom panelu. Oba vremenska niza imaju uniformnu raspodelu.

REFERENCE

- [8.1] T. Skoric, O. Sarenac, B. Milovanovic, N. Japundzic-Zigon, D. Bajic, "On Consistency of Cross-Entropy in Cardiovascular and Artificial Environments," *Complexity*.
- [8.2] S. Richman and J. R. Moorman, "Physiological time series analysis using approximate entropy and sample entropy," *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, vol. 278, no. 6, pp. H2039–H2049, Jun., 2000.
- [8.3] S. Alesci et al., "Major depression is associated with significant diurnal elevations in plasma interleukin-6 levels, a shift of its circadian rhythm, and loss of physiological complexity in its secretion: clinical implications," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 90, no. 7, pp. 2522-2530, May, 2005

9. Jeruchimovi kriterijumi

Jeruchimovi kriterijumi, opšte prihvaćeno inženjersko pravilo, razvijeno je za pouzdanu procenu verovatnoće greške po bitu – BER (*bit error rate*), u simuliranim digitalnim komunikacionim sistemima. Intuitivno pravilo je testirano na konvencionalnim komunikacionim sistemima, preciznije sistemima u okviru kojih se na prijemu vrše procesi odabiranja i odlučivanja po principu bit po bit, tj. poređenjem pristigle vrednosti napona sa unapred definisanom vrednošću praga [9.1]. Procene performansi digitalnih komunikacionih sistema (između ostalih i BERa) neretko se vrši pomoću metoda za kompjutersku simulaciju ponašanja digitalnog sistema (od tradicionalne Monte Karlo metode i njenih varijacija do složenih kvazi analitičkih tehnika) [9.2]. Autori su detaljno analizirali pouzdanost procene BERa na sekvencama generisanim u skladu sa Monte Karlo metodom u [9.1]. U kontekstu procene BER ili SER (*symbol error rate*), sekvence su posmatrane kao niz Bernulijevih pokušaja, gde se pravi razlika između dve vrste događaja: desila se greška („uspeh“) ili se nije desila greška („neuspeh“). Sa pretpostavkom nezavisnosti, broj grešaka je binomno raspoređen, $B(N,p)$, gde je p a priori verovatnoća događaja za dato N (dužina sekvence) a n broj grešaka, procenjena vrednost greške $\hat{p} = n/N$ je skalirana binomna raspodela [9.1]. *Jeruchimovim kriterijumi* preporučuje da dužina sekvence N treba da bude između $10/p$ i $100/p$ kako bi se procena BERa (\hat{p}) smatrala pouzdanom [9.1]. Ovi kriterijumi su u stvari predstavljali intuitivno pravilo, da bi tek Jeruchim u [9.1] izveo strogi analitički dokaz. Osvrnućemo se na kratko na formalni matematički dokaz ovog širokoprimejvanog iskustvenog inženjerskog pravila.

Proces odlučivanja opisaćemo funkcijama gustine verovatnoće (*pdf*), $f_0(v;\tau)$ i $f_1(v;\tau)$ ulaznog napona u trenutku odabiranja τ , koji odgovara poslatoj „nuli“ ili „jedinici“, respektivno [9.2]. Na Sl. 9.1 prikazane su potencijalne gustina verovatnoća „nula“ i „jedinica“ (u opštem slučaju ne moraju biti jednake). Greška će se desiti kada je „nula“ poslata a na prijemu je dospela nekaraktestično velika vrednost napona, tj. vrednost dovoljno velika da prevaziđe vrednost praga V_T ili će se greška desiti kada je „jedinica“ poslata a vrednost napona padne ispod praga V_T [9.1]. Verovatnoća događaja greške može se zapisati pomoću izraza:

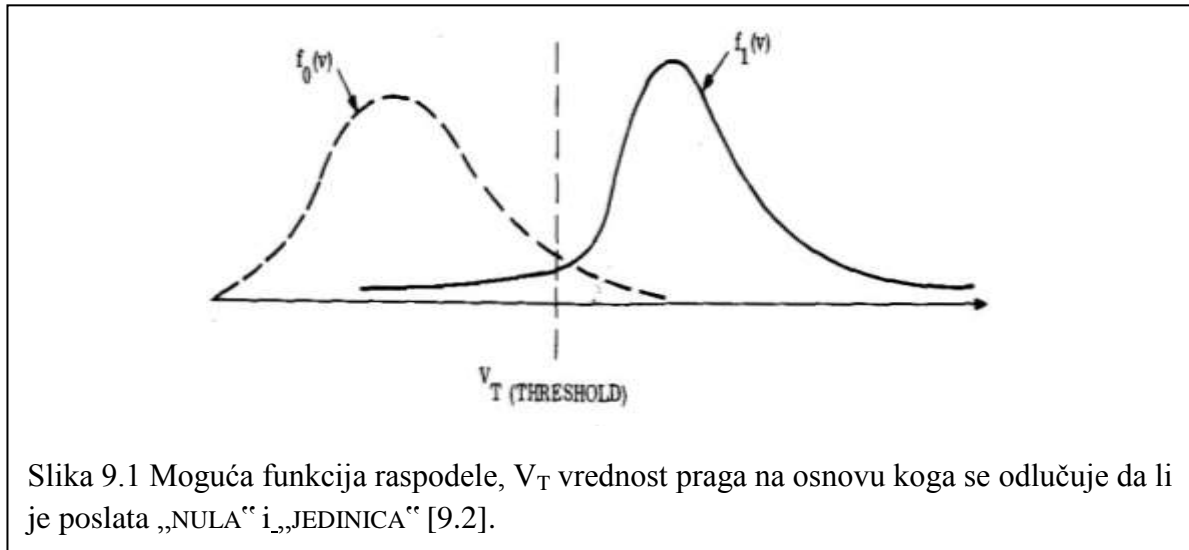
$$p_1 = \int_{-\infty}^{V_T} f_1(v)dv = F_1(V_T) \quad (9.1)$$

$$p_0 = \int_{V_T}^{\infty} f_0(v)dv = 1 - F_0(V_T) \quad (9.2)$$

a prosečna verovatnoća greške je jednaka:

$$P = \pi_1 p_1 + \pi_0 p_0 \quad (9.3)$$

gde su π_1 i π_0 a priori verovatnoće simbola „nula“ i „jedinica“, respektivno [9.2].



Slika 9.1 Moguća funkcija raspodele, V_T vrednost praga na osnovu koga se odlučuje da li je poslata „NULA“ i „JEDINICA“ [9.2].

Pretpostavićemo da je poslata „nula“. Jednakost može biti zapisana kao

$$p_0 = \int_{-\infty}^{\infty} h_0(v) f_0(v) dv \quad (9.4)$$

gde je

$$h_0(v) = \begin{cases} 1, & v \geq V_T \\ 0, & v < V_T \end{cases} \quad (9.5)$$

Jednačina 9.4 je jednaka

$$p_0 = E [h_0(v)] \quad (9.6)$$

pošto je prirodni estimator \hat{p}_0 očekivanja srednja vrednost

$$\hat{p}_0 = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N h_0(v_i) \quad (9.7)$$

gde je $v_i \triangleq v(t_i)$, t_i trenutak u kome je odlučivano, $h_0(v)$ ima ulogu detekotra greške a suma 9.7 je brojač grešaka. Ako je N bita obrađeno u sistemu, od kojih je n grešaka, prirodan i nepristrasan estimator BER je srednja vrednost uzoraka

$$\hat{p} = n/N \quad (9.8)$$

[9.2]. Kada N dostigne graničnu vrednost, $N \rightarrow \infty$ procenjeno \hat{p} konvergiraće ka tačnoj vrednosti [9.2]. Zbog konačne dužine sekvenci N potrebno je proceniti pristrasnost estimatora \hat{p} .

Jeruchim i ostali u [9.1, 9.2] opredelili su se za interval pouzdanosti kao meru nepristrasnost. Interval pouzdanosti definiše raspon mogućih vrednosti u kome se procenjena verovatnoća \hat{p} nalazi sa izvesnim nivom pouzdanosti, $1-\alpha$. Uobičajne vrednosti za α su 0.05 i 0.1 [9.1]. Neophodno je odrediti dve vrednosti h_1 (gornju granicu) i h_2 (donju granicu), tako da za datu verovatnoću, $h_2 \leq p \leq h_1$ interval pouzdanosti, h_2-h_1 , bude što kraći,

$$P_{rob} [h_2 \leq p \leq h_1] = 1-\alpha. \quad (9.9)$$

Kratko podsećanje, ako pretpostavimo da promenljiva x ima binomnalnu raspodelu, $f_n(y) = \binom{n}{y} p^y (1-p)^{n-y}$, njenu funkciju raspodele F_n možemo zapisati kao

$$F_n(k) = \frac{n!}{(n-k-1)!k!} \int_0^{1-p} x^{n-k-1} (1-x)^k dx \quad k \in \{0, 1, 2, \dots, n\} \quad (9.10)$$

ili kao

$$F_n(k) = \binom{n}{k} p^k (1-p)^{n-k} + \frac{n!}{(n-k)!(k-1)!} \int_0^{1-p} x^{n-k} (1-x)^k dx \quad (9.11)$$

$$k \in \{0, 1, 2, \dots, n\}$$

gde drugi sabirak odgovara β raspodeli. Takođe, možemo F_n zapisati kao

$$F_n(k) = \binom{n}{k} p^k (1-p)^{n-k} + \frac{n!}{(n-k)!(k-1)!} \int_0^{1-p} x^{n-k} (1-x)^k dx = f_n(k) + F_n(k-1) \quad (9.12)$$

$$k \in \{0, 1, 2, \dots, n\}$$

Izraz 9.12 pokazuje da binomna promenljive (u našem slučaju \hat{p}) može se zapisati i pomoću kumulativne β raspodele.

Pošto je \hat{p} binomne raspodele, dvostrani interval za h_1 i h_2 je definisan pomoću izraza:

$$P[K \leq n] = \sum_{k=0}^n \binom{N}{k} h_1^k (1-h_1)^{N-k} = 1 - F(h_1; n+1, N-n) = \alpha/2 \quad (9.13)$$

$$P[K \geq n] = \sum_{k=n}^N \binom{N}{k} h_2^k (1-h_2)^{N-k} = F(h_2; n, N-n+1) = \alpha/2 \quad (9.14)$$

gde je kumulativna beta raspodela $F(x; \alpha, \beta)$

$$F(x; \alpha, \beta) = \frac{(\alpha + \beta + 1)!}{\alpha! \beta!} \int_0^x t^\alpha (1-t)^\beta dt \quad (9.15)$$

Izrazi 9.13 i 9.14 mogu se rešiti iterativno, što je računarski zahtevno ili pomoću tabela karakterističnih za beta raspodelu [9.2]. Tabela prikazuje gornje i donje multiplikatore procenjene verovatnoće \hat{p} , tj. vrednosti koje konstruišu interval pouzdanosti sa odgovarajućim nivom pouzdanosti. Vrednosti iz tabele se primenjuju ako broj eksperimenata prelazi 1000 [9.1]. Međutim, tabele ne pokrivaju sve opsege parametara od interese, te kao jedino rešenje preostaje iterativno računanje [9.2]. *Jeruchim i ostali* u [9.2] ipak predlažu korišćenje aproksimacija podsećajući da binomalna raspodela konvergira ka Poasonovoj ili normalnoj raspodeli pod određenim uslovima. Iako razvoj tehnike smanjuje potrebu za aproksimativnim rešavanjem izraza 9.13 i 9.14, motivi za njihovo korišćenje i dalje postoje [9.1]. Aproksimacije možemo proceniti opseg vrednosti koje se ne nalaze u tabeli ili možemo dobiti lakšu analitičku vizuelizaciju u poređenju sa iterativnim računanjem izraza [9.1]. Na sreću, binomalna raspodela konvergira Poasonovoj raspodeli kada $\hat{p} \rightarrow 0, N \rightarrow \infty$ i $Np = const.$ i normalnoj raspodeli kada $N \rightarrow \infty$ bez nametanja dodatnih uslova za \hat{p} [9.2]. *Jeruchim* se opredeljuje za aproksimaciju normalnom raspodelom zbog lakše vizulizacije [9.2].

Korišćen je *Wilson score* interval pouzdanosti, unapređenu verziju normalne aproksimacije intervala, koje je pokazala dobre osobine za mali broj pokušaja kao i za ekstremne vrednosti verovatnoća „uspeh“, „neuspeh“ ($\hat{p} = 0$) [9.3].

$$\text{Prob} \left\{ \frac{N}{N+d_\alpha} \left[\hat{p} + \frac{d_\alpha^2}{2N} - d_\alpha \sqrt{\frac{\hat{p}(1-\hat{p})}{N} + \left(\frac{d_\alpha}{2N}\right)^2} \right] \leq p \leq \frac{N}{N+d_\alpha} \left[\hat{p} + \frac{d_\alpha^2}{2N} + d_\alpha \sqrt{\frac{\hat{p}(1-\hat{p})}{N} + \left(\frac{d_\alpha}{2N}\right)^2} \right] \right\} = 1-\alpha \quad (9.16)$$

p – tačna vrednost BER-a, d_α – kvantil standardne normalne raspodele, izabrana u skladu sa jednakost:

$$\int_{-d_\alpha}^{d_\alpha} \frac{1}{\sqrt{2\pi}} e^{-t^2/2} dt = 1-\alpha. \quad (9.17)$$

Ako pretpostavimo da je $\hat{p} \neq 0$, u tom slučaju izabraćemo vrednost $\hat{p} = 10^{-k}$ i $N = \eta 10^{-k}$ (k – ne mora biti ceo broj), kao i da je $N/(N+d_\alpha^2) \approx 1$ i $p(1-p) \approx p$ izraz 9.16 zapisaćemo jednostavnije kao

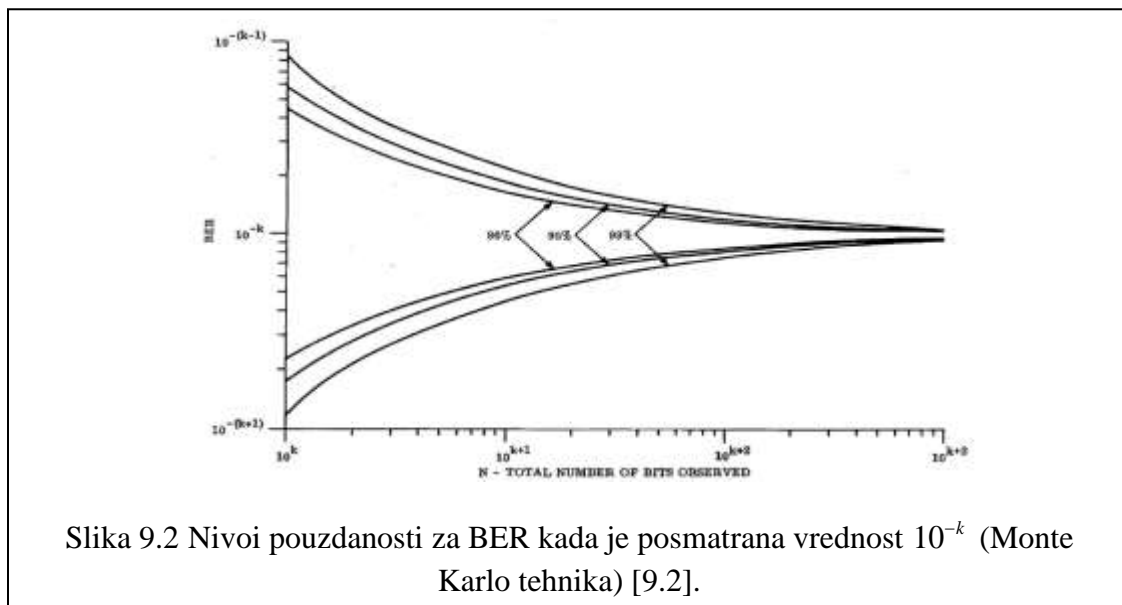
$$P_{rob} [y_+ \leq p \leq y_-] = 1 - \alpha \quad (9.18)$$

a interval pouzdanosti (y_+ , y_-) svodi se na sledeći izraz

$$y_{\pm} = 10^{-k} \left\{ 1 + \frac{d_a^2}{2\eta} \left[1 \pm \sqrt{\frac{4\eta}{d_a^2} + 1} \right] \right\} \quad (9.19)$$

Navedene pretpostavke nam omogućavaju grafički prikaz, normalizovan na stopu greške [9.1].

Na Sl. 9.2 prikazani su intervali y_{\pm} (izraz 9.19) za odgovarajuće nivoe pouzdanosti u zavisnosti od dužine sekvence [9.2]. Kriva pokazuje da bi dužina sekvence trebalo da bude od $10/p$ (*slabi Jeruchimov kriterijum*) do $100/p$ (*jaki Jeruchimov kriterijum*), kako bi se osigurala razumna nepouzdanost u proceni verovatnoće [9.1].



Slika 9.2 Nivoi pouzdanosti za BER kada je posmatrana vrednost 10^{-k} (Monte Karlo tehnika) [9.2].

Kriterijumi su definisani pod pretpostavkom da su elementi posmatrane sekvence međusobno nezavisni. Pretpostavka statističke zavisnosti ne utiče na estimator \hat{p} , ali utiče na raspodelu a samim tim i interval pouzdanosti. *Wilson score* interval pouzdanosti proporcionalan je standardnu devijaciji s' . Autori su pokazali da statistička zavisnost će uticati na standardnu devijaciju neznatno

$$\sigma^2(\hat{p}) \approx \frac{1}{N} p(1-p)(1+2m) \quad (9.20).$$

tj. interval pouzdanosti će biti proširen sa faktorom $\sqrt{1+2m}$, gde m predstavlja vrednost do koje postoji statistička zavisnost u sekvenci (za statistički nezavisne elemente $m=0$) [9.2].

9.1. Pouzdanost procene XApEn

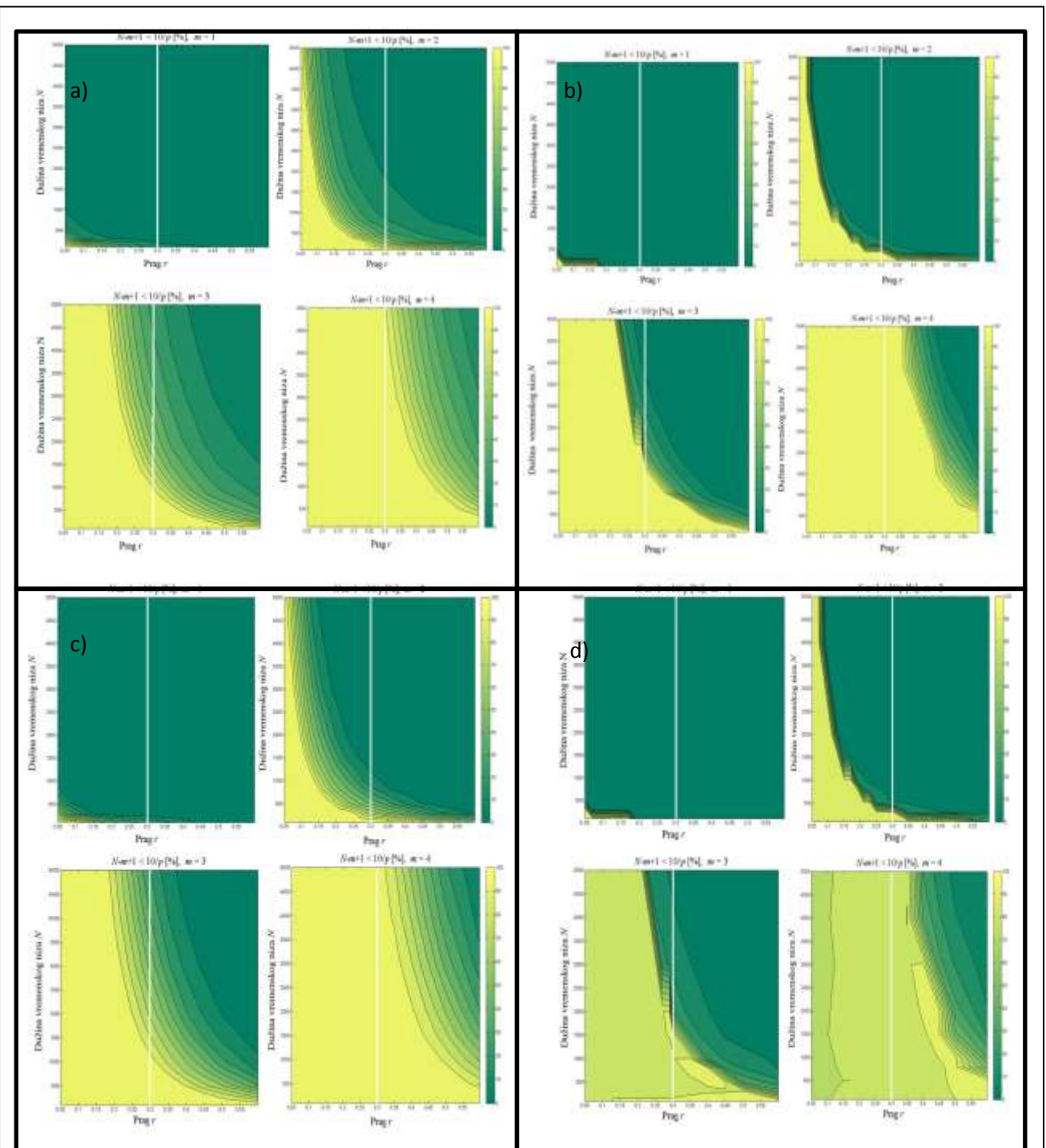
Predloženi kriterijumi ustalili su se kao široko primenjivano iskustveno inženjersko pravilo u proceni BER digitalnih komunikacionih sistema. Uslovne verovatnoća koje predstavljaju srž same XApEn, ispunjavaju sve neophodne preduslove za proveru pouzdanosti primenom Jeruchimovih kriterijuma. Naime, proces potrage za sličnim segmenatima u nizu možemo opisati kao eksperiment sa dva moguća ishoda (segmenti su slični ili nisu slični). Ispitaćemo prvo pouzdanosti procene uslovnih verovatnoća za veštački generisane podatke (opis eksperimenta dat je u 5.1.), koji ispunjavaju uslov statističke nezavisnosti. Preciznije, sličnost segmenta na poziciji i (npr. $|x_k - y_i| \leq r, m=1$) ne utiče na ishod na sledećoj poziciji $i+1$ ($|x_k - y_{i+1}| \leq r$), kao i nezavisnost uzoraka y_i i y_{i+1} ostaje nepromenjena ako se oduzme konstanta x_k , što isto važi i za $m>1$. Nezavisnost kao i mogućnost samo dva potencijalna ishoda omogućavaju formiranja statistički nezavisnog binarnog niza, takvog da broj sličnih šablona (binarnih „jedinica“) je binomno raspoređeno, tj. $\hat{p}_i^m(r)$ ima skaliranu binomnu raspodelu.

Granice intervala pouzdanosti sa procenu uslovnih verovatnoća odredili smo u skladu sa izrazom 9.19. Vrednost parametra d_α jednaka je 1.96 za $\alpha=0.05$ (95% interval pouzdanosti), a vrednost parametra η je jednaka 10 za „slabi“ Jeruhimov kriterijum i 100 za „jaki“ Jeruhimov kriterijum“. Prostim izračunavanjem dobijene su sledeće granice pouzdanosti [9.4]:

$$\begin{aligned} \Pr\{0.55 \cdot p_i^m(r) \leq \hat{p}_i^m(r) \leq 1.8 \cdot p_i^m(r)\} &= 0.95 & \text{za} & \text{ „slabi“ } & \text{Jeruhimov} & \text{kriterijum} & \text{i} \\ \Pr\{0.8 \cdot p_i^m(r) \leq \hat{p}_i^m(r) \leq 1.25 \cdot p_i^m(r)\} &= 0.95 & \text{za} & \text{ „jaki“ } & \text{Jeruhimov} & \text{kriterijum.} \end{aligned}$$

Na osnovu predloženih kriterijuma možemo zaključiti da će pouzdana procena uslovnih verovatnoća (bar 10 sličnih segmenata po slabom kriterijumu ili bar 100 sličnih segmenata po strogom kriterijumu) biti postignuta za duže vremenske nizove N , kraće dužine segmenata m i blaže kriterijume sličnosti r . Ovaj zaključak se slaže sa rezultatima prikazanim na Sl. 7.1, Sl. 7.2, Sl. 7.3 i Sl. 7.4.

Na Sl. 9.3 prikazan je procenat uslovnih verovatnoća koje ne ispunjavaju uslov za pouzdan procenu, $N-m+1 \geq 10/p_i^m(r)$. Za svaki (r, N, m) triplet, master niz \mathbf{X} i 100 nizova \mathbf{Y} (sledbenika) su generisani. Za svaku uslovnu verovatnoću, provereno je da li dužina vremenskog niza $N-m+1$ prelazi $10/p_i^m(r)$. Različite nijanse boja od zelene do žute prikazuju procenat neispunjenosti predloženih kriterijuma. Vertikalna bela linija odgovara vrednosti praga $r=0.3$. Posmatrali smo sve 4 grupe veštački generisanih podataka, a) \mathbf{X}, \mathbf{Y} - normalna raspodela; b) \mathbf{X}, \mathbf{Y} - uniformna raspodela; c) \mathbf{X} -uniformna a \mathbf{Y} -normalna raspodela; i d) \mathbf{X} - normalna i \mathbf{Y} uniformna raspodela. Zadovoljavajući rezultati dobijeni su za $m=1$ i 2, dok za veće vrednosti br. verovatnoća koji ispunjavaju predloženi kriterijum je značajno manji. Primetićemo da za normalnu raspodelu (Sl. 9.1a) procenat neispunjenosti predloženog kriterijuma nikada ne padne ispod 10% za $m=4$. Odgovarajući rezultati za „jaki“ Jeruhimov kriterijum“ nisu prikazani, jer je procenat neispunjenosti gotovo uvek 100% za sve $r-N-m$ vrednosti [9.4].



Slika 9.3 Pregled procenjenih verovatnoća koje ne ispunjavaju kriterijum $N-m+1 \geq 10/P_i^m(r)$ [%] za $m = 1, 2, 3, 4$; bela vertikalna linija seče ravan za vrednost praga $r = 0.3$; a) X i Y imaju normalnu raspodelu; b) X i Y imaju uniformnu raspodelu; c) X ima uniformnu raspodelu a Y normalnu raspodelu; i d) X ima normalnu raspodelu a Y uniformnu raspodelu.

REFERENCE

- [9.1] M.C. Jeruchim, et al., “Simulation of Communication Systems – Modeling, Methodology, and Techniques”, New York: Kluwer Academic Publisher, 2002, pp. 691-697.
- [9.2] M.C. Jeruchim, “Techniques for estimating the bit error rate in the simulation of digital communication systems”, *IEEE J. Sel. Areas Commun*, vol. 2, pp. 153-170, 1984.
- [9.3] S. Wallis, “Binomial confidence intervals and contingency tests: mathematical fundamentals and the evaluation of alternative methods”, *Journal of Quantitative Linguistics*, vol. 20, no. 3, pp.178-208, 2013.
- [9.4] T. Skoric, O. Sarenac, B. Milovanovic, N. Japundzic-Zigon, D. Bajic, “On Consistency of Cross-Entropy in Cardiovascular and Artificial Environments,” *Complexity*.

10. Parametar r kao faktor stabilnosti

Kriterijuma sličnosti r izazvao je najveću polemiku u literaturi (npr. [10.1-10.6]), te smo posebnu pažnju posvetili razvijanju formula za automatsko određivanje vrednosti praga koja će obezbediti pouzdanu procenu $XApEn$, a u kontekstu ostalih parametara. Pokazalo se, naime, da predložena korekciona strategija za $XApEn$ ublažuje grešku pri proceni uslovnih verovatnoća, ali ne potiskuje je u potpunosti.

Vrednost kriterijuma sličnosti r koja odgovara maksimalnoj vrednosti $XApEn$, r_{\max} nije odgovarajući izbor za konzistentnu procenu $XApEn$, o čemu svedoči i Sl. 10.4. Međutim, vrednost praga r_{\max} oslikavaju prirodu podataka, te može biti korišćene kao referentna tačka za procenu vrednosti praga r za koju se postiže pouzdanost u proceni $XApEn$.

10.1. Formula za automatsku procenu r za maksimalnu vrednost $XApEn$

Formule za automatsku procenu r koja odgovara maksimalnoj vrednosti $ApEn$, r_{TH-A} , razvijene su u [10.1, 10.2]. Blaga razlika između predloženih formula objašnjena je razlikama nastalim generisanjem slučajnih brojeva za eksperimentalne podatke [10.2].

Inspirisani smernicama iz radova [10.1, 10.2] predložili smo formule za procenu r koje odgovaraju maksimalnoj vrednosti $XApEn$ (r_{TH-X}). Naime, prvo smo ispitili tačnost formula r_{TH-A} za pojedinačne nizove dva signala koju koristimo u proceni $XApEn$. Opredelili smo se za formule predložene u [10.1] zbog veće tačnosti za posmatrane eksperimentalne podatke. Za validaciju formula koristili smo signale SBP i PI snimljenim na laboratorijskim pacovima (detaljnije o eksperimentu u poglavlju 5). U Tabeli 10.1 prikazani su rezultati kao srednja vrednost relativne greške u [%] \pm s.e.m.

Analizirali smo vezu između pojedinačnih pragova r_{TH-A} signala SBP i PI i vrednosti praga r_{\max} , koji odgovara maksimalnoj vrednosti $XApEn$ ($XApEn_{\max}$). Tačna vrednost r_{\max} određena je procenom $XApEn$ za čitav spektar vrednosti r . Primetili smo da r_{TH-A} master signala ima veći uticaj na vrednosti r_{\max} unakrsne entropije. Prag r_{TH-A} (izraz 10.2) određuje standardna devijacija razlike diferenciranog niza σ_{DX} , dužinom vremenskog niza N kao i standardnom devijacijom samog vremenskog signala σ_X . U tom kontekstu analizirali smo zavisnost tačne r_{\max} za $XApEn_{\max}$ kao funkcije svih pomenutih parametara.

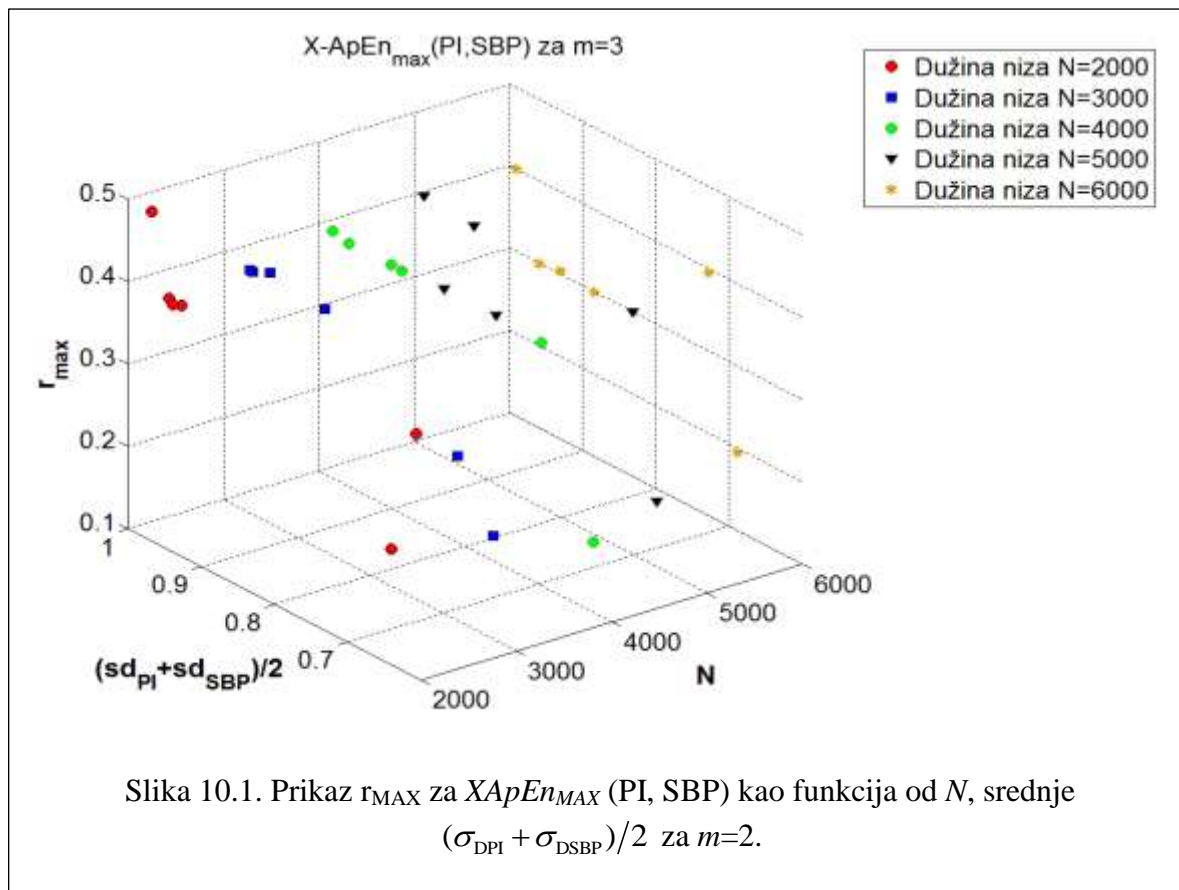
Kako bismo analizirali signale širokog spektra kompleksnosti, posmatrali smo SBP i PI signale snimljene na laboratorijskim životinjama u osnovnim uslovima i uslovima stresa. Efekat različitih dužina vremenskih nizova analizirali smo na signalima od 1000 do 6000 odmeraka, sa korakom 1000. Na vrednost praga r_{\max} za $XApEn_{\max}$ utiču standardne devijacije oba (master i sledbenik) diferencirana vremenska niza, te smo posmatrali njihovu srednju vrednost. Slika 10.1 predstavlja ilustraciju zavisnost r_{\max} od pomenutih parametara.

TABELA 10.1
RELATIVNA GREŠKA O $APEN(r_{TH-X})$ U POREĐENJU SA $APEN(r_{MAX})$ [%]

$$\varepsilon_{A_MAX} = \left(\frac{ApEn(r_{TH-A}) - ApEn(r_{MAX})}{ApEn(r_{MAX})} \right) \cdot 100$$

		X=PI		X=SBP	
N	r_{TH-A} iz [10.1]	r_{TH-A} iz [10.2]	r_{TH-A} iz [10.1]	r_{TH-A} iz [10.2]	
2000	3.46±0.53	4.07±0.54	1.95±0.33	2.33±0.35	
3000	3.23±0.54	3.82±0.56	2.30±0.35	2.91±0.48	
4000	3.72±0.65	4.40±0.67	2.86±0.48	3.33±0.51	
5000	3.75±0.67	6.45±1.26	2.68±0.43	5.63±1.29	

Rezultati su predstavljeni kao srednja vrednost ± s.e.m., za vektore dužina $m = 2$ i 3.



Na osnovu uočenih zavisnost između parametara, predložili smo formule za procenu vrednosti r koje odgovaraju $XApEn_{MAX}(r_{TH-X})$

$$r_{TH-X}(m) = r_{TH-A}(m) + \left| a(m) + \frac{b(m) + c(m) \cdot \sqrt{(\sigma_{DX} + \sigma_{DY})/2}}{\sqrt[4]{N/1000}} \right|, \quad (10.1)$$

$$(a, b, c) = \begin{cases} (0, -0.015, 0.03), & m=1 \\ (-0.02, 0, 0.023), & m=2 \\ (0, -0.006, 0.043), & m=3 \\ (0, -0.11, 0.13), & m=4 \end{cases}$$

gde je r_{TH-A} master vremenskog niza računato na osnovu izraza:

$$r_{TH-A}(m) = \frac{e(m) + f(m) \cdot \sqrt{\sigma_{DX}/\sigma_X}}{\sqrt[4]{N/1000}}, \quad (10.2)$$

$$(e, f) = \begin{cases} (-0.01, 0.05), & m=1 \\ (-0.02, 0.23), & m=2 \\ (-0.06, 0.43), & m=3 \\ (-0.11, 0.65), & m=4 \end{cases}$$

σ_X predstavlja standardnu devijaciju vremenskog niza \mathbf{X} (u $XApEn$ uvek je jednaka 1) dok σ_{DX} i σ_{DY} su standardne devijacije zakasnelih diferencijalnih vremenskih nizova $(x(i) - x(i-\tau))$ i $(y(i) - y(i-\tau))$. Vrednosti izraza r_{TH-A} za $m=2, 3, 4$ su preuzete iz [10.1] dok je izraz za $m=1$ u 10.2 razvijen za potrebe istraživanja. Deo formula 10.1 prikazan je i u [10.7].

Tačnost predloženih formula 10.1 testirali smo na signalima SBP i PI snimljenim na laboratorijskim pacovima kao i zdravim volonterima. Odgovarajuća relativna greška ε_{XA_MAX} prikazana je u Tabeli 10.2, gde je sivom bojom označena procena greške koja se odnosi na signale zdravih volontera. Relativna greška od 6% postignuta je samo za izuzetno kratke signale

TABELA 10.2
RELATIVNA GREŠKA $XApEn(r_{TH-X})$ U POREĐENJU SA $XApEn(r_{MAX})$ [%]

$\varepsilon_{XA_MAX} = \left(\frac{XApEn(r_{TH-X}) - XApEn(r_{MAX})}{XApEn(r_{MAX})} \right) \cdot 100$								
N	X=PI, Y = SBP				X=SBP, Y = PI			
	$m = 1$	$m = 2$	$m = 3$	$m = 4$	$m = 1$	$m = 2$	$m = 3$	$m = 4$
300	5.16±0.40	1.25±0.28	1.61±0.21	5.51±0.75	6.40±0.61	2.42±0.49	2.85±0.65	0.56±0.88
500	2.57±0.25	1.13±0.21	2.61±0.51	2.91±0.57	3.61±0.39	1.74±0.29	1.68±0.34	2.83±0.60
750	1.57±0.18	0.90±0.21	1.93±0.49	2.06±0.44	2.09±0.26	1.09±0.25	1.56±0.28	1.62±0.43
2000	0.64±0.17	1.07±0.26	1.50±0.45	1.83±0.54	0.49±0.16	1.43±0.29	1.96±1.40	2.62±0.47
2500	0.46±0.07	0.88±0.14	1.29±0.29	1.61±0.42	0.32±0.05	1.01±0.22	1.45±0.29	2.99±0.47
3000	0.80±0.16	0.91±0.18	0.99±0.25	1.22±0.26	0.33±0.08	0.99±0.18	0.94±0.16	2.03±0.38
3500	0.67±0.12	1.04±0.19	1.89±0.67	2.68±1.28	0.52±0.14	1.41±0.33	1.58±0.47	2.64±0.58
4000	1.03±0.20	1.65±0.28	1.58±0.26	1.15±0.23	1.08±0.25	1.22±0.23	1.09±0.24	1.79±0.45
4500	0.68±0.18	1.41±0.39	1.72±0.59	2.80±0.73	0.94±0.18	1.20±0.30	1.90±0.92	2.28±1.33
5000	1.59±0.36	1.57±0.44	1.73±0.61	2.26±0.75	0.42±0.08	2.20±0.39	1.74±0.56	1.64±0.40

Rezultati su prikazani kao srednja greška ± s.e.m; rezultati za zdrave volontere prikazani su sivom bojom.

$N=300$ i $m=1$, dok za druge parameter je ispod 2%. Nažalost, najveća greška je postignuta za

zdrave volontere na signalima snimljenim u ambulantnim uslovima, gde snimanja nisu duga.

Poređenjem rezultata iz Tabele 10.1 i 10.2 uočavamo da su performance izraza 10.1 razvijenih za *XApEn* jednake performansama izraza predloženim u [10.1, 10.2].

10.2. Referentna vrednost praga za pouzdanu procenu *XApEn*

Prag r_{TH-X} je tek polovina put ka formiranju pouzdane radne tačke. Sledeći kriterijume iz [10.8], predložili smo vrednost praga r za koju većina procenjenjih uslovnih verovatnoća ispunjava *slabi* (r_{XW}) i *jaki* Jeruchimov kriterijum (r_{XS}) [10.9],

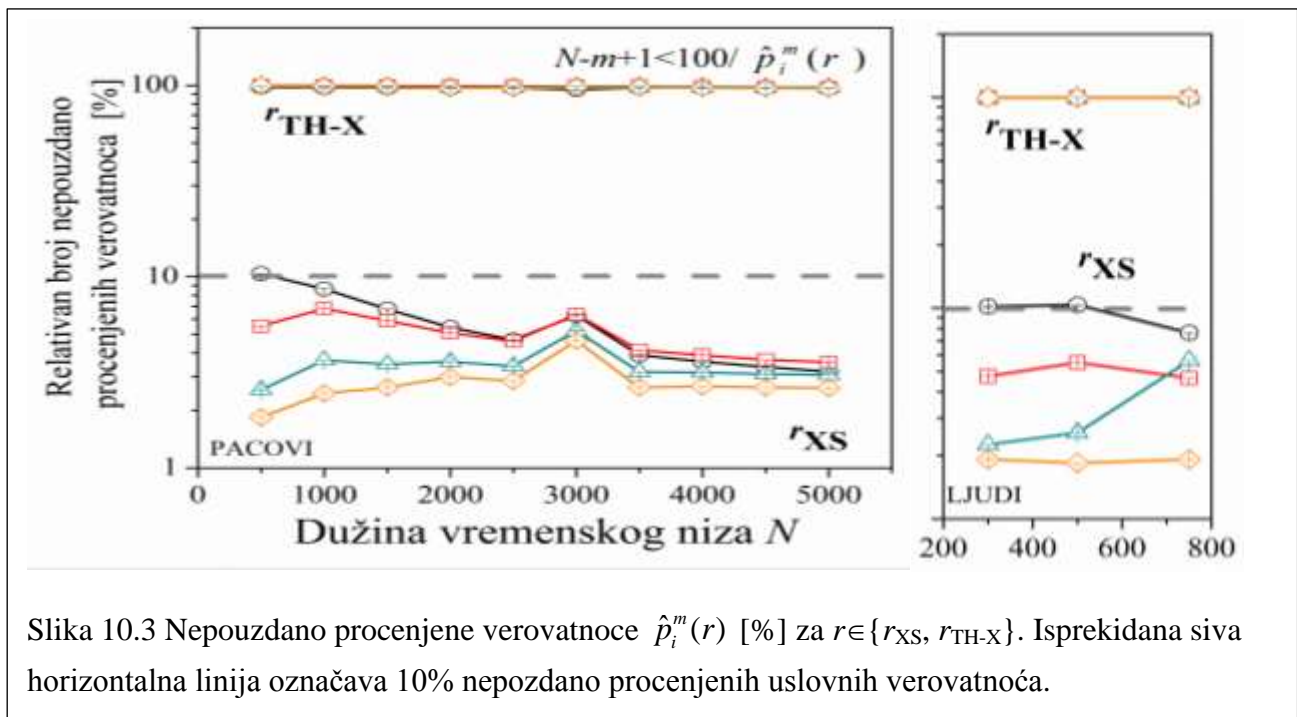
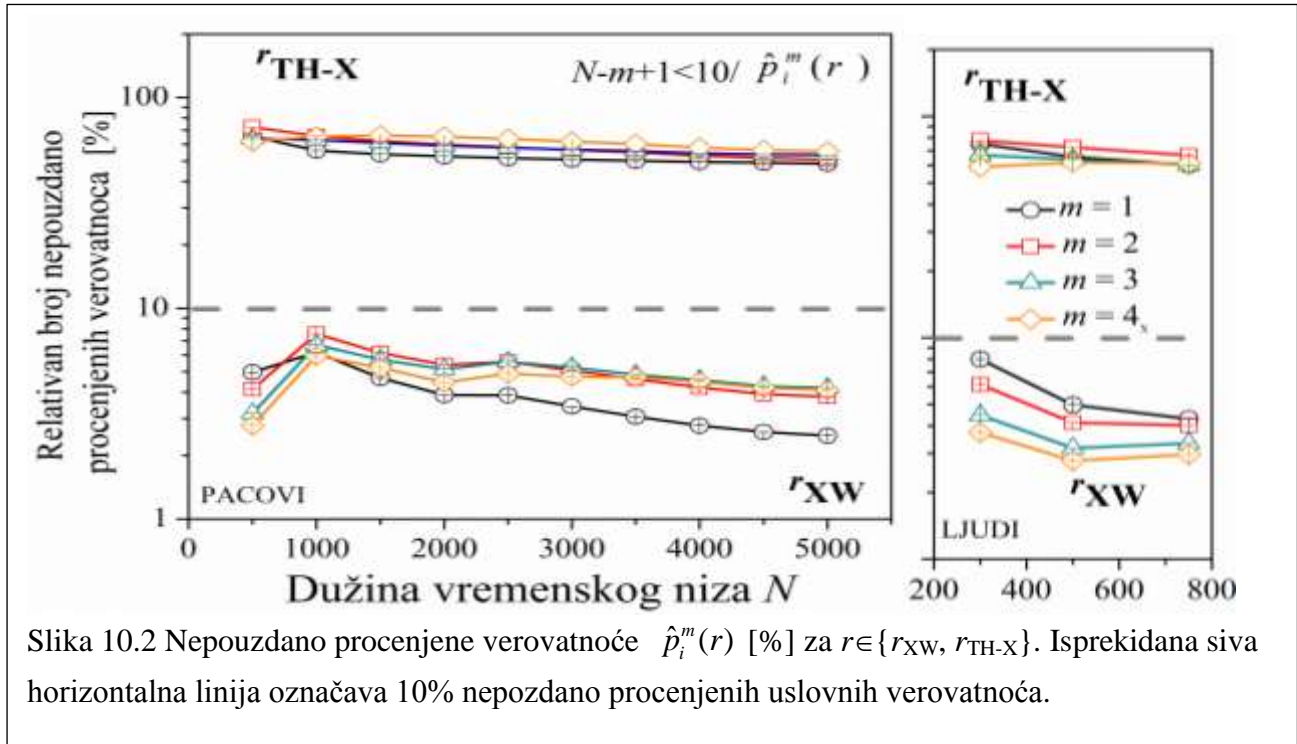
$$\begin{aligned} r_{XW}(m) &= 0.2 \cdot (m+1) + r_{TH-X}(m), & m \leq 4, N \leq 500 \\ r_{XW}(m) &= 0.17 \cdot (m+1) + r_{TH-X}(m), & m \leq 4, 500 < N \leq 2000 \\ r_{XW}(m) &= 0.15 \cdot (m+1) + r_{TH-X}(m), & m \leq 4, N > 2000. \end{aligned} \quad (10.3)$$

Odgovarajući izraz za vrednost praga za slučaj jakog kriterijuma [10.9]:

$$r_{XS}(m) = (m+1 + 10^5/N^2) \cdot (r_{TH-X}(m) + (5-m)/10), \quad m \leq 4. \quad (10.4)$$

Prag r_{TH-X} razvijenu u (10.1) se koristi kao referentna tačka u (10.3) i (10.4).

Na Sl. 10.2 prikazan je procenat nepouzdanu procenjenih uslovnih verovatnoća po *slabom* Jeruchimovom kriterijumu. Levi panel se odnosi na signale snimljene na laboratorijskim životinjama a desni na signale snimljene na zdravim volonterima. Analizirana je pouzdanost uslovnih verovatnoća za dužine signala od 500 do 5000 odmeraka za laboratorijske životinje i dužine od 200 do 800 za signale snimljene na zdravim volonterima. U oba sličaja posmatrane su dužine segmenata od 1 do 4. Za vrednost r_{TH-X} nisu ispunjeni čak ni slabi kriterijumi za pouzdanost. Neispunjenost kriterijuma je oko 100% i za duge i za kratke signale. Očigledno, r_{TH-X} ne možemo koristiti kao referentnu tačka za pouzdanu procenu *XApEn*. Siva isprekidana linija predstavlja 10% nepouzdanu procenjenih verovatnoća u odnosu na ukupan broj procenjenih verovatnoća. Predložena vrednost praga r_{XW} obezbeđuje pouzdanost procenjenih uslovnih verovatnoća do 90% za obe grupe eksperimentalnih podataka. Postupak smo ponovili i za predloženi prag kojim se obezbeđuje ispunjenost strogog kriterijuma, r_{XS} . Na Sl. 10.3 prikazana je relativni procenat nepouzdanu procenjenih uslovnih verovatnoća za vrednost r_{XS} . Takođe, za predloženi prag r_{XS} procenat nepouzdanu procenjenih verovatnoća iznosi oko 10%.



Pincus skreće pažnju da velike vrednosti praga r mogu dovesti do gubitka informacija o sistemu [10.10]. Predloženim opsegom 0.1 do 0.2 osigurava se da svaki vektor iz master niza ne bude uvek sličan sa vektorom iz sledbenika. U Tabeli 10.3 prikazane su vrednosti pragova r_{TH-X} , r_{XW} i r_{XS} za signale SBP i PI snimljene na zdravim volonterima (siva boja) i pacovima (bela boja) [10.9]. Rezultati su prikazani kao srednja vrednost \pm s.e.m.

Poređenja radi prikazali smo vrednosti pragova za veštački generisane podatke sa normalnom raspodelom na Sl. 10.4. Vrednosti pragova pokazuju da su tradicionalne preporuke (0.15, 0.2 i 0.35) daleko od vrednosti koja se zahteva za pouzdanu procenu entropije. Čak i za $m=1$, izračunate vrednosti praga mogu prevazići i $r=3$ ako je zahtevana ispunjenost jake pouzdanosti [10.9].

TABELA 10.3
VREDNOST PRAGOVA DOBIJE ZA REALNE SIGNALNE

a) Prag r_{TH-X} za koji $XApEn$ dostiže maksimalnu vrednost (10.1)

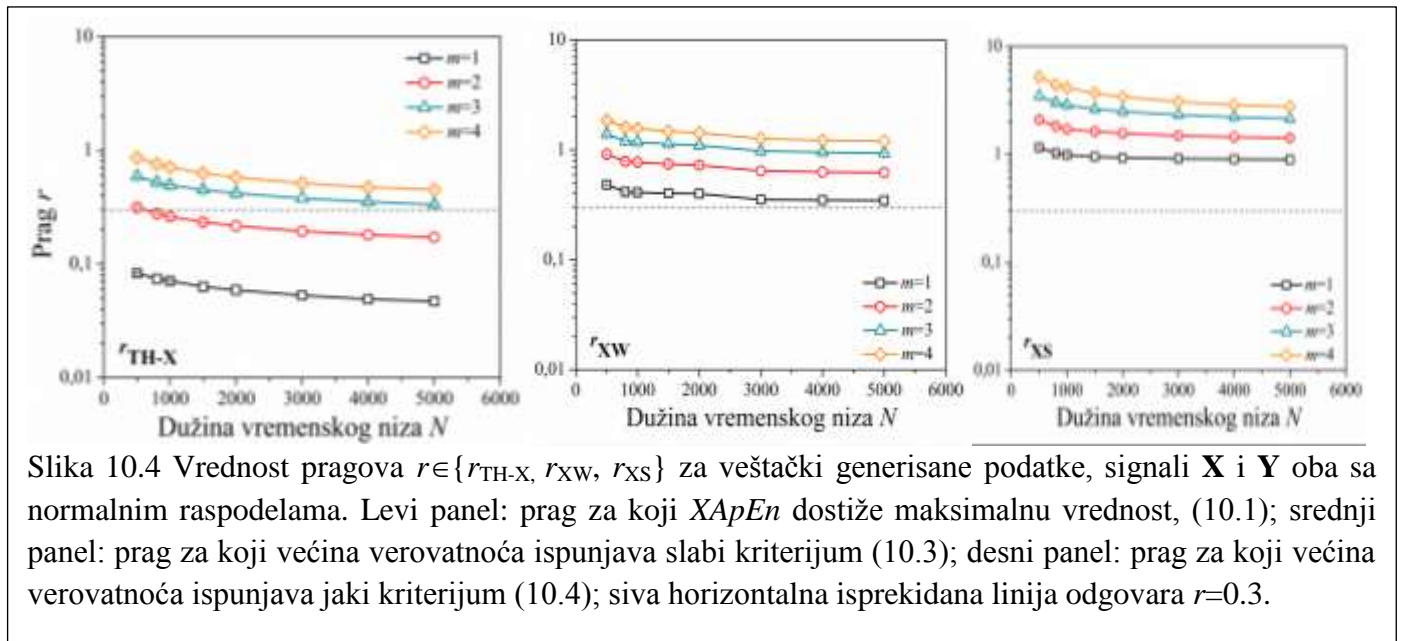
N	X=PI, Y = SBP				X=SBP, Y = PI			
	m = 1	m = 2	m = 3	m = 4	m = 1	m = 2	m = 3	m = 4
300	0.55±0.01	0.24±0.01	0.44±0.01	0.62±0.01	0.05±0.00	0.22±0.01	0.40±0.01	0.55±0.02
500	0.05±0.01	0.21±0.00	0.39±0.01	0.53±0.00	0.04±0.00	0.19±0.00	0.35±0.01	0.47±0.01
750	0.04±0.01	0.18±0.04	0.35±0.01	0.47±0.01	0.04±0.01	0.16±0.00	0.31±0.01	0.41±0.01
2000	0.05±0.01	0.19±0.00	0.37±0.01	0.51±0.01	0.04±0.00	0.14±0.00	0.27±0.00	0.60±0.01
2500	0.05±0.01	0.18±0.00	0.35±0.01	0.48±0.01	0.04±0.00	0.13±0.00	0.25±0.01	0.34±0.01
3000	0.04±0.01	0.18±0.00	0.33±0.01	0.46±0.01	0.03±0.00	0.13±0.00	0.24±0.00	0.33±0.05
3500	0.04±0.01	0.17±0.00	0.32±0.01	0.45±0.01	0.03±0.00	0.12±0.00	0.23±0.00	0.31±0.05
4000	0.04±0.01	0.17±0.00	0.31±0.01	0.44±0.01	0.03±0.00	0.17±0.00	0.22±0.00	0.30±0.05
4500	0.04±0.01	0.11±0.00	0.30±0.01	0.43±0.01	0.03±0.00	0.11±0.00	0.21±0.00	0.29±0.01
5000	0.04±0.01	0.16±0.00	0.29±0.01	0.42±0.01	0.03±0.00	0.11±0.00	0.20±0.00	0.29±0.01

b) Prag r_{XW} za koji većina verovatnoća ispunjava uslov $N-m+1 > 10/\hat{p}_i^m(r_{XW})$ (10.3)

N	X=PI, Y = SBP				X=SBP, Y = PI			
	m = 1	m = 2	m = 3	m = 4	m = 1	m = 2	m = 3	m = 4
300	0.46±0.00	0.84±0.01	1.24±0.01	1.62±0.01	0.45±0.00	0.82±0.01	1.20±0.01	1.55±0.02
500	0.45±0.00	0.81±0.00	1.19±0.01	1.53±0.01	0.44±0.00	0.78±0.00	1.15±0.01	1.47±0.01
750	0.38±0.00	0.69±0.00	1.03±0.01	1.32±0.01	0.38±0.00	0.67±0.00	0.99±0.01	1.26±0.01
2000	0.39±0.00	0.70±0.00	1.05±0.01	1.36±0.01	0.37±0.00	0.65±0.00	0.95±0.01	1.21±0.01
2500	0.35±0.00	0.63±0.00	0.95±0.01	1.23±0.01	0.34±0.00	0.58±0.00	0.85±0.01	1.09±0.01
3000	0.34±0.00	0.63±0.00	0.93±0.01	1.22±0.01	0.33±0.00	0.59±0.00	0.84±0.00	1.08±0.01
3500	0.34±0.00	0.62±0.00	0.92±0.01	1.20±0.01	0.33±0.00	0.57±0.00	0.83±0.00	1.06±0.01
4000	0.34±0.00	0.62±0.00	0.91±0.01	1.19±0.01	0.33±0.00	0.57±0.00	0.82±0.00	1.05±0.01
4500	0.34±0.00	0.61±0.00	0.90±0.01	1.18±0.01	0.33±0.00	0.56±0.00	0.81±0.00	1.04±0.01
5000	0.34±0.00	0.61±0.00	0.89±0.01	1.17±0.01	0.33±0.00	0.56±0.00	0.80±0.00	1.04±0.01

c) Prag r_{XS} za koji većina verovatnoća ispunjava $N-m+1 > 100/\hat{p}_i^m(r_{XS})$ (10.4)

N	X=PI, Y = SBP				X=SBP, Y = PI			
	m = 1	m = 2	m = 3	m = 4	m = 1	m = 2	m = 3	m = 4
300	1.42±0.00	2.21±0.02	3.28±0.04	4.37±0.09	1.40±0.01	2.12±0.02	3.07±0.05	3.99±0.10
500	1.08±0.00	1.73±0.14	2.60±0.04	3.41±0.01	1.06±0.00	1.65±0.01	2.41±0.00	3.06±0.07
750	0.96±0.00	1.54±0.01	2.28±0.03	2.93±0.05	0.96±0.00	1.47±0.01	2.13±0.03	2.64±0.04
2000	0.91±0.00	1.50±0.01	2.29±0.03	3.06±0.05	0.88±0.00	1.33±0.01	1.89±0.02	2.29±0.00
2500	0.90±0.00	1.46±0.01	2.21±0.03	2.93±0.05	0.88±0.00	1.31±0.01	1.82±0.02	2.20±0.03
3000	0.89±0.00	1.44±0.00	2.14±0.03	2.83±0.04	0.87±0.00	1.29±0.01	1.77±0.02	2.14±0.03
3500	0.89±0.00	1.41±0.01	2.08±0.03	2.76±0.04	0.87±0.00	1.27±0.01	1.72±0.02	2.07±0.02
4000	0.88±0.00	1.40±0.01	2.05±0.02	2.72±0.04	0.86±0.00	1.25±0.01	1.67±0.02	2.00±0.03
4500	0.88±0.00	1.39±0.01	2.00±0.02	2.66±0.04	0.86±0.00	1.24±0.01	1.63±0.02	1.95±0.02
5000	0.88±0.00	1.37±0.01	1.97±0.02	2.62±0.04	0.86±0.00	1.23±0.01	1.60±0.00	1.93±0.02



U Tabeli 10.4 prikazani su amplitudski opsezi realnih podataka kao i veštački generisanih podataka.

Ako uporedimo amplitudske opsege realnih podataka sa vrednosti r_{XW} i r_{XS} , primetićemo da je sprečeno pojavljivanje prevelikog broja sličnih segmenata, što znači da za ove pragove bojazan da bi informacioni sadržaj signala mogao da se umanjiti nije opravdana.

TABELA 10.4. NORMALIZOVANI I CENTRALIZOVANI OPSEZI SIGNALA

Izvori signala	Max amplituda A_{MAX}	Min amplituda A_{MIN}	$A_{MAX} - A_{MIN}$
SBP ljudi	3.76±0.83	-3.87±1.27	7.63±1.68
PI ljudi	3.50±0.64	-3.32±0.73	6.83±0.91
SBP pacovi	6.26±2.62	-5.40±1.27	11.66±3.12
PI pacovi	6.40±2.12	-5.43±2.09	11.83±3.77
Veštački podaci normalne raspodele	3.25±0.38	-3.23±0.37	6.49±0.51
Veštački podaci uniformne raspodele	1.69±0.11	-1.68±0.13	3.37±0.147

Rezultati su prikazani kao srednja vrednost ± SD, $N = 1000$; veštački generisani podaci su ponovljeni 100 puta; nodsećanje $XApEn$ se ne mogu koristiti ako nodaci nisu normalizovani i centralizovani.

REFERENCE

- [10.1] S. Lu et al., "Automatic selection of the threshold value r for approximate entropy," *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 55, no. 8, pp. 1966-1972, Dec., 2008.
- [10.2] K. H. Chon et al., "Approximate entropy for all signals," *IEEE Eng. Med. Biol. Mag.*, vol. 28, no. 6, pp. 18-23, Dec., 2009.
- [10.3] P. Castiglioni and M. Di Rienzo (2008, Sept.): How the threshold " r " influences approximate entropy analysis of heart-rate variability. Presented at Conference Computers in Cardiology. [Online]. Available: <http://ieeexplore.ieee.org/document/4749103>
- [10.4] C. Liu et al., "Comparison of different threshold values r for approximate entropy: application to investigate the heart rate variability between heart failure and healthy control groups," *Physiol. Meas.*, vol. 32, no. 2, pp. 167-180, Feb., 2011.
- [10.5] J. F. Restrepo et al., "Maximum approximate entropy and r threshold: a new approach for regularity changes detection," *Physica A*, vol. 409, no. 1, pp. 97-109, Sep., 2014.
- [10.6] A. Boskovic et al., "Unbiased entropy estimates in stress: a parameter study," *Comput. Biol. Med.*, vol. 42, no. 6, pp. 667-679, Jun., 2012.
- [10.7] T. Ceranic et al.: Cross-entropy of systolic blood pressure - pulse interval: Automatic threshold and its reliability. Presented at Conference Computers in Cardiology. [Online]. Available: <http://ieeexplore.ieee.org/document/6713603/>
- [10.8] Jeruchim, M.C., "Techniques for estimating the bit error rate in the simulation of digital communication systems", *IEEE J. Sel. Areas Commun.* vol. 2, pp.153-170, 1984.
- [10.9] T. Skoric, O. Sarenac, B. Milovanovic, N. Japundzic-Zigon, D. Bajic, "On Consistency of Cross-Entropy in Cardiovascular and Artificial Environments," *Complexity*.
- [10.10] S. M. Pincus, "Approximate entropy as a measure of system complexity," *Proc. Natl Acad. Sci. U.S.A.*, vol. 88, no. 8, pp. 2297-2301, Mar., 1991.

11. Zaključak

Metoda za procenu entropije vremenskih nizova, $ApEn$, privukla je veliku pažnju naučne zajednice. Izvorni radovi su citirani više od četiri hiljade puta. Učestana primena metode u pretkliničkim ispitivanjima, međutim, iznela je na videlo i određene slabosti, kao što su nekonzistentnost u proceni ali i kontradiktorni rezultati u različitim eksperimentalnim okruženjima. Rešenja za probleme su se tražila ili u različitim definisanjem parametara, ili pak razvijanjem novih metoda za kvantifikaciju predvidljivosti koje su inspirisane $ApEn$ -om. Na uzrok nekozistentnosti nije se obraćala pažnja (po najboljim autorovim saznanjima). Mera za procenu para vremenskih nizova, $XApEn$ izvedena je na osnovu $ApEn$ sa namerom da kvantifikuje (a)sinhronizovanost dva vremenska niza. Međutim, ova metoda je na već postojeće probleme $ApEn$ -a dodala svoje specifične probleme, tako da još uvek nije doživela širu primenu koja bi odgovarala primeni njenog prethodnika $ApEn$.

U ovoj doktorskoj disertaciji utvrđeni su uzroci nekonzistentnosti pri proceni $XApEn$. Potvrda da uzrok nekonzistentnosti leži u okosnici same metode, tj. u proceni uslovnih verovatnoća sličnosti šablona, izvedena je u veštački generisanom eksperimentalnom okruženju na signalima poznate funkcije gustine raspodele. Analitički su izvedeni svi izrazi koji doprinose ukupnoj grešci pri proceni $XApEn$ dva signala. Rezultati pokazuju značajno prisustvo relativne greške svakog od pojedinačnih elemenata koji učestvuju u proceni $XApEn$ za kriterijume sličnosti r , dužinu vremenskog niza N kao i dužinu segmenta m biranim u skladu sa dosadašnjim preporukama. Takođe je napravljena paralela između procene uslovnih verovatnoća sličnosti šablona u $XApEn$ i nezavisnih binarnih vremenskih nizove nad kojima se primenjuje iskustveno inženjersko pravilo za pouzdanu procenu verovatnoća (formalno matematički potvrđeno u [11.1, 11.2]). Rezultati potvrđuju da procenjene uslovne verovatnoće u $XApEn$ sa parametrima koji se paušalno preporučuju u literaturi ne ispunjavaju čak ni blaži kriterijuma za pouzdanu procenu. Pokazano je i da je često spominjani monoton rast sa porastom dužine niza N u stvari samo još jedan od oblik nestabilnosti (tačno procenjena $XApEn$ ne zavisi od dužine posmatranih podataka). Takođe je ukazano na mogućnost poređenja signala nesaglasnih raspodela, tj. da postoje šabloni koji po odabranim kriterijuma sličnosti nikada neće biti slični, što može dovesti do gubitka informacija o sistemu.

Osmišljena je korekciona strategija kao i dva skupa formula za automatsku procenu kriterijuma sličnosti koji ispunjavaju „blage“ i „stroge“ kriterijume za pouzdanu procenu uslovnih verovatnoća. Kriterijum sličnosti r se određuje združeno u zavisnosti od m , N kao i dinamike posmatranog vremenskog niza (standardne devijacije). Predloženi skupovi formula se oslanjaju na formulu za procenu kriterijuma sličnosti koji odgovara maksimalnoj $XApEn$ vrednosti takođe prikazanoj u ovoj disertaciji. Korekciona strategija eliminiše podskup problema ali ne garantuje pouzdanost u procenu $XApEn$. Eliminaciju nulte sličnosti dovodi samo do ublažavanja greške u proceni $XApEn$. Za značajno smanjenje greške preporučuje se upotreba predloženog seta formula za odabir kriterijuma sličnosti r . Konzistentnost procena potvrđena je na kratkim snimanjima (ambulatornim pacijentima) i dugim snimanjima (laboratorijskim

životinjama) kardiovaskularnih signala.

Analiza može biti primenjena na sve mere entropije koje su bazirane na proceni verovatnoća. Predložena korekcija kao i skup formula za automatsko određivanje kriterijuma sličnosti r koji osigurava pouzdanu procenu uslovnih verovatnoća, mogu doprineti široj primeni *XApEn*.

REFERENCE

- [11.1] M.C. Jeruchim, et al., “Simulation of Communication Systems – Modeling, Methodology, and Techniques”, New York: Kluwer Academic Publisher, 2002, pp. 691-697.
- [11.2] M.C. Jeruchim, “Techniques for estimating the bit error rate in the simulation of digital communication systems”, *IEEE J. Sel. Areas Commun*, vol. 2, pp. 153-170, 1984.

LISTA TABELA

TABELA 4.1 TABELA 4.1. PRIKAZ METODA ZA PROCENU ENTROPIJE	39
TABELA 10.1 RELATIVNA GREŠKA O $AP\bar{E}N(R_{TH-X})$ U POREĐENJU SA $AP\bar{E}N(R_{MAX})$ [%]	108
TABELA 10.2 RELATIVNA GREŠKA $XAP\bar{E}N(R_{TH-X})$ U POREĐENJU SA $XAP\bar{E}N(R_{MAX})$ [%]	109
TABELA 10.3 VREDNOST PRAGOVA DOBIJE ZA REALNE SIGNALE	112
TABELA 10.4. NORMALIZOVANI I CENTRALIZOVANI OPSEZI SIGNALA	113

LISTA SLIKA

Slika 2.1. Hronološki prikaz razvoja saznanja o načinu rada kardiovaskularnog sistema.....	13
Slika 2.2. Prikaz anatomije srca.....	16
Slika 2.3. Prikaz srčanih nerava.....	17
Slika 2.4. Dijagram cirkulacije hemodinamičkog sistema.....	20
Slika 3.1. Hronološkom redosledu razvoja entropije u različitim istraživačkim oblastima	25
Slika 5.1: Hronologija izloženosti pacova stresu trešenja i ograničenosti.....	45
Slika 5.2. Signal PI snimljen na zdravom volonteru pre i nakon eliminacije artefakata.....	47
Slika 5.3. Signal PI sa/bez trenda	49
Slika 6.1. Ilustrativni primer parametara dužine segmenta i kašnjenja.....	51
Slika 6.2. Ilustrativni primer problema nesaglasnih raspodela.....	54
Slika 6.3. Autokorelaciona funkcija PI signala pacova u osnovnim uslovima.....	57
Slika 6.4. Ilustrativni primer flip-flop efekta za različit odabir stepena slobode.....	61
Slika 7.1 Procena uslovne verovatnoće greške $XApEn$ (normalno-normalna raspodele).....	68
Slika 7.2 Procena uslovne verovatnoće greške $XApEn$ (uniformno-uniformno raspodele).....	69
Slika 7.3 Procena uslovne verovatnoće greške $XApEn$ (normalno-uniformna raspodele).....	70
Slika 7.4 Procena uslovne verovatnoće greške $XApEn$ (uniformno-normalna raspodele).....	71
Slika 7.5. Relativna greška sabirka $XApEn$ [%] za različite vrednosti prag r za uniformno – uniformno, uniformno –normalna, normalno–uniformna i normalno – normalno raspodelu, $m=1$	73
Slika 7.6. Relativna greška sabirka $XApEn$ [%] za različite vrednosti prag r za uniformno – uniformno, uniformno –normalna, normalno–uniformna i normalno – normalno raspodelu raspodela za $m=2$	74
Slika 7.7. Relativna greška sabirka $XApEn$ [%] za različite vrednosti prag r za uniformno– uniformno, uniformno–normalna, normalno–uniformna i normalno–normalno raspodelu za $m=3$	75
Slika 7.8. Relativna greška sabirka $XApEn$ [%] za različite vrednosti prag r za različite vrednosti prag r za uniformno–uniformno, uniformno–normalna, normalno–uniformna i normaln–normalno raspodela $m=4$	76
Slika 7.9. Ukupna relativna greška $XApEn, \varepsilon_x$ [%], za različite vrednosti prag r za uniformno – uniformno, uniformno–normalna, normalno–uniformna i normalno–normalno raspodela za $m=1$	78
Slika 7.10. Ukupna relativna greška $XApEn, \varepsilon_x$ [%], za različite vrednosti prag r za uniformno –uniformno, uniformno –normalna, normalno–uniformna i normalno – normalno raspodelu za $m=2$	79
Slika 7.11. Ukupna relativna greška $XApEn, \varepsilon_x$ [%], za različite vrednosti prag r za uniformno –uniformno, uniformno –normalna, normalno–uniformna i normalno – normalno raspodelu za $m=3$	80

Slika 7.12 Prikaz funkcije raspodele verovatnoće pojavljivanja sličnih segmenata u zavisnosti od kriterijuma sličnosti.....	81
Slika 7.13. Broj procenjenih [%] $\hat{p}_i^m(r)=0$ za različit odabir parametara m, r i N za signale normalno – normalno raspodela.....	83
Slika 7.14. Broj procenjenih [%] $\hat{p}_i^m(r)=0$ za različit odabir parametara m, r i N za signale uniformno – uniformno raspodela.....	84
Slika 7.15. Broj procenjenih [%] $\hat{p}_i^m(r)=0$ za različit odabir parametara m, r i N za signale normalno – uniformne raspodele.....	85
Slika 7.16. Broj procenjenih [%] $\hat{p}_i^m(r)=0$ za različit odabir parametara m, r i N za signale uniformna - normalna raspodela.....	86
Slika 8.1 Procena greške sabirak Φ [%]za signale normalno – normalne raspodela.....	90
Slika 8.2 Procena greške sabirak Φ [%]za signale normalno – uniformnu raspodelu.....	91
Slika 8.3 Procena greške sabirak Φ [%]za signale uniformno-normalnu raspodelu.....	92
Slika 8.4 Procena greške sabirak Φ [%]za signale uniformno-uniformnu raspodelu.....	93
Slika 8.5 Prikaz tačna, korigovane i procenjene vrednost $XApEn$ za $m = 1, 2$ i 3 za slučaj normalno – normalne raspodela.....	94
Slika 8.6 Prikaz tačna, korigovane i procenjene vrednost $XApEn$ za $m = 1, 2$ i 3 za slučaj normalno-uniformnu raspodela.....	95
Slika 8.7 Prikaz tačna, korigovane i procenjene vrednost $XApEn$ za $m = 1, 2$ i 3 za slučaj uniformno-normalnu raspodela.....	96
Slika 8.8 Prikaz tačna, korigovane i procenjene vrednost $XApEn$ za $m = 1, 2$ i 3 za slučaj uniformno-uniformnu raspodela.....	97
Slika 9.1. Ilustrativni primer funkcija raspodela dva signala	100
Slika 9.2 Nivoi pouzdanosti za BER. Signali genreisani Monte Karlo tehnikom.....	103
Slika 9.3 Pregled procenjenih verovatnoća koje ne ispunjavaju krietrijum slabi Jeruchimov kriterijum za različite vrednosti stepena slobode za slučaj: normalno – normalne, uniformno-uniformnu, uniformno-normalnu, uniformno-uniformne raspodele	105
Slika 10.1. Prikaz zavisnost r_{MAX} za $XApEn_{MAX}$ od dužine niza, srednje vrednosti standarnih devijacija diferenciranih vremenskih nizova	108
Slika 10.2 Prikaz nepouzdana procenjene verovatnoće $\hat{p}_i^m(r)$ [%] za vrednosti pragova $r \in \{r_{XW}, r_{TH-X}\}$	111
Slika 10.3 Prikaz nepouzdana procenjene verovatnoće $\hat{p}_i^m(r)$ [%]za vrednosti pragova $r \in \{r_{XS}, r_{TH-X}\}$	111
Slika 10.4 Vrednost pragova $r \in \{r_{TH-X}, r_{XW}, r_{XS}\}$ za veštački generisane podatke, normalno–normalna raspodela.....	113