



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

**PROCENA INTERAKCIJE I VREMENA ODZIVA BIOSIGNALA
PRI RAZLIČITIM MODALITETIMA FIZIOLOŠKIH POVRATNIH
SPREGA**

DOKTORSKA DISERTACIJA

Mentor: prof. dr Dragana Bajić

Kandidat: mr Slađana Jovanović

Novi Sad, 2016. godine

UNIVERZITET U NOVOM SADU



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

**ESTIMATION OF BIOSIGNALS INTERACTION AND
RESPONSE TIME FOR DIFFERENT MODALITIES OF
PHYSIOLOGICAL FEEDBACK LOOPS**

PhD THESIS

Mentor: prof. dr Dragana Bajic
Jovanovic

Candidate: mr Sladjana

Novi Sad, 2016.

UNIVERSITY OF NOVI SAD



UNIVERZITET U NOVOM SADU • FAKULTET TEHNIČKIH NAUKA
21000 NOVI SAD, Trg Dositeja Obradovića 6

KLJUČNA DOKUMENTACIJSKA INFORMACIJA

Redni broj, RBR:			
Identifikacioni broj, IBR:			
Tip dokumentacije, TD:	Monografska dokumentacija		
Tip zapisa, TZ:	Tekstualni štampani materijal		
Vrsta rada, VR:	Doktorska disertacija		
Autor, AU:	Sladana Jovanović		
Mentor, MN:	Dr Dragana Bajić, redovni profesor		
Naslov rada, NR:	Procena interakcije i vremena odziva biosignala pri različitim modalitetima fizioloških povratnih sprega		
Jezik publikacije JP:	Srpski		
Jezik izvoda, Jl:	Srpski		
Zemlja publikovanja, ZP:	Republika Srbija		
Uže geografsko područje, UGP:	Vojvodina		
Godina, GO:	2016		
Izdavač, IZ:	Fakultet tehničkih nauka		
Mesto i adresa, MA:	Novi Sad, Trg Dositeja Obradovića 6		
Fizički opis rada, FO: (poglavlje/strana/citata/tabela/slika/grafika/priloga)	8/170/157/17/115//		
Naučna oblast, NO:	Elektrotehničko i računarsko inženjerstvo		
Naučna disciplina, ND:	Biomedicinski inženjering		
Predmetna odrednica/Ključne reči, PO:	Kopula, vremenski pomeraj, dinamička multivarijantna zavisnost, sistolički krvni pritisak, pulsni interval		
UDK			
Čuva se, ČU:	Biblioteka Fakulteta tehničkih nauka u Novom Sadu		
Važna napomena, VN:			
Izvod, IZ:	Teza istražuje mogućnost korišćenja kopule u finoj analizi međusobne zavisnosti kardiovaskularnih signala. U tu svrhu korišćene su različite GoF (<i>Goodness of Fit</i>) tehnike i matematički alati bazirani na kopuli. Predložena metoda određuje nivo zavisnosti kao funkciju vremenskog kašnjenja signala pulsog intervala u odnosu na signal sistoličkog krvnog pritiska i omogućuje uvid u mehanizme otkucaj-po-otkucaj regulacije krvnog pritiska. Farmakološka validacija je izvedena administracijom lekova koji inhibiraju autonomni nervni sistem, pri čemu su dobijeni rezultati imali jasan fiziološki odziv.		
Datum prihvatanja teme, DP:			
Datum odbrane, DO:			
Članovi komisije, KO	Predsednik:	Živko Bojović, docent	Potpis mentora
	Član:	Nebojša Ralević, redovni profesor	
	Član:	Nina Japundžić-Žigon, redovni profesor	
	Član:	Branislav Milovanović, docent	
	Član mentor:	Dragana Bajić, redovni profesor	



UNIVERSITY OF NOVI SAD FAKULTY OF TECHNICAL SCIENCES 21000 NOVI SAD, Trg Dositeja Obradovi4a 6

KEY WORDS DOKUMENTATION

Accession number, ANO:	
Identification number, INO:	
Document type, DT:	Monographic publication
Type of record, TR:	Word printed record
Contents code, CC:	Ph. D. thesis
Author, AU:	Sladana Jovanović
Mentor, MN:	Ph. D. Dragana Bajic, Full Professor
Title, TI:	Assessment of interaction and response time of biosignals in different modalities of physiological feedback loops
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:	2016
Publisher, PB:	Faculty of Technical Sciences
Publication place, PP:	Novi Sad, Trg Dositeja Obradovića 6
Physical description, PD: (chapters/pages/ref./tables/pictures/graphs/ap pendixes)	8/170/157/17/115//
Scientific field, SF:	Electrical and Computer Engineering
Scientific discipline, SD:	Biomedical engineering
Subject/Key words, S/KW:	copula, time lag, pharmacological blockade, dynamic multivariate dependence, systolic blood pressure, pulse interval
UC	
Holding data, HD:	Library of the Faculty of Technical Sciences
Note, N:	
Abstract, AB:	The thesis investigates a possibility to apply a copula method for a more refined analysis of mutual dependency of cardiovascular signals. Different GoF (<i>Goodness of Fit</i>) techniques and mathematical tools based on copula are applied to prove this possibility. Proposed method determines the level of dependency of the pulse interval response in respect to the systolic blood pressure for different time lags and provides further insight into the beat-to-beat regulation of blood pressure. Pharmacological validation of the method was performed by administration of autonomic blockers drugs, as the obtained copula response was in accordance with the physiological interpretation.
Accepted by the Scientific Board on, ASB:	
Defended on, DE:	
Defended Board, DB	
President:	Zivko Bojović, Ph.D., assistant professor
Member:	Prof. Nebojsa Ralevic, Ph.D.
Member:	Prof. Nina Japundzic-Zigon, Ph.D.
Member:	Branislav Milovanovic, Ph.D., assistant professor
Member, Mentor: :	Prof. Dragana Bajic, Ph.D.
	Menthor's sign

Zahvalnica

Radeći na doktorskoj tezi prošla sam uzbudljiv i naporan put. Mnogim izuzetnim ljudima dugujem veliku zahvalnost što su me na tom putu podržali i hrabрили da idem dalje i kad postane teško, da istrajem u svom radu.

Ogromnu zahvalnost dugujem svojoj mentorki, dr Dragani Bajić, koja me je nesebično uvela u svet kopula i biosignala, otvarajući perspektivu daljeg istraživanja. Njeni saveti, pomoć i bezrezervna podrška bili su od krucijalnog značaja tokom čitavog perioda izrade teze.

Zahvaljujem se dr Nini Japundžić-Žigon na eksperimentalnim rezultatima koji su analizirani u radu, a koji su nastali pod njenim mentorstvom u Laboratoriji za kardiovaskularnu farmakologiju Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu. Njena podrška i konsultacije tokom izrade teze i prilikom tumačenja rezultata analize kardiovaskularnih signala omogućili su da se ovaj multidisciplinarni rad realizuje.

Zahvaljujem se svojim dragim rođacima i prijateljima koji su me podržali i razumeli iako sam ih ignorisala u nekim kritičnim periodima izrade teze.

Zahvaljujem se kolegama s posla što su imali razumevanja za moj rad.

Zahvaljujem se mojoj divnoj porodici, Mileni, Bobi i Milanu. Uz takvu ljubav i podršku sve je moguće i ne postoje granice.

I na kraju, ovaj rad posvećujem svom ocu jer izradom doktorske teze ostvarujem i njegov san, san koji je sanjao za mene i koji mi je ostavio u amanet. Znam da bi bio ponosan da je sa nama.

SADRŽAJ

1.	UVOD.....	1
1.1	Opšta razmatranja	1
1.2	Problem, predmet i cilj istraživanja	2
1.3	Hipoteze i metodologija istraživanja.....	4
1.4	Struktura rada	6
2.	Fiziološki mehanizmi kontrole kardiovaskularnih signala.....	8
2.1	Nervni sistem kao mreža za komunikaciju, kontrolu i upravljanje	9
2.1.1	Osnovna građa nervnog sistema.....	9
2.1.1.1	Nervna ćelija.....	10
2.1.1.2	Centralni nervni sistem	11
2.1.1.3	Autonomni nervni sistem.....	13
2.1.1.3.1	Fiziologija autonomnog sistema	15
2.2	Prenos informacija kroz nervni sistem.....	16
2.2.1	Električni signali nervnih ćelija	16
2.2.1.1	Potencijal membrane u stanju mirovanja.....	16
2.2.1.2	Akcioni potencijal.....	19
2.2.1.3	Sinaptička transmisija	23
2.2.1.4	Suma postsinaptičkih potencijala	26
2.2.1.5	Neurotransmiteri	27
2.2.1.6	Receptori.....	28
2.2.1.7	Neurotransmiteri i receptori autonomnog nervnog sistema	29
2.3	Fiziološki osnov za postavljanje teze.....	31
2.3.1	Refleksni mehanizmi regulacije rada kardiovaskularnog sistema	31
2.3.2	Arterijski barorefleks.....	33
2.3.2.1	Barorefleks kao sistem negativne povratne sprege.....	33
2.3.2.2	Ravnotežna tačka	34
2.3.2.3	Senzori.....	35
2.3.2.4	Komparator	36
2.3.2.5	Izlaz.....	37
2.3.3	Farmakološki izazov kroz modalitete negativne povratne sprege.....	39
2.3.3.1	Neurotransmiteri i receptori nervne regulacije kardiovaskularnog sistema	39
2.3.3.2	Farmakološki izazov	42
2.3.3.2.1	Scopolamin.....	42
2.3.3.2.2	Atenolol.....	43
2.3.3.2.3	Prazosin.....	43

2.3.3.2.4	Hexamethonium	44
3.	Pregled postojećih metoda za procenu kratkotrajne regulacije rada kardiovaskularnog sistema	46
3.1	Tradicionalne metode za procenu barorefleksne osetljivosti.....	46
3.2	Nelinearne metode za procenu varijabilnosti srčanog ritma	50
4.	Kopula	58
4.1	Kopula kao alat za statističku analizu.....	59
4.1.1	Definicija kopule.....	59
4.1.2	Sklarova teorema	62
4.1.3	Gustina kopule	63
4.1.4	Uslovna raspodela.....	63
4.1.5	Granice kopula	64
4.2	Značajne kopule	65
4.2.1	Bazične kopule	65
4.2.1.1	Nezavisna kopula	66
4.2.1.2	Kopula sa savršeno pozitivnom monotonom zavisnošću promenljivih	66
4.2.1.3	Kopula sa savršeno negativnom monotonom zavisnošću promenljivih.....	66
4.2.2	Kopule dobijene iz raspodele.....	67
4.2.2.1	Eliptičke raspodele	67
4.2.2.2	Gaussian kopula	68
4.2.2.3	t kopula	70
4.2.3	Kopule date eksplicitno	73
4.2.3.1	Archimedean kopule	74
4.2.3.2	Clayton kopula	74
4.2.3.3	Frank kopula.....	77
4.2.3.4	Gumbel kopula	79
4.2.4	Empirijska kopula	81
4.3	Tradicionalne mere zavisnosti	82
4.3.1	Pearson-ova korelacija	83
4.3.2	Spearman-ova korelacija.....	84
4.3.3	Kendall-ova korelacija	85
4.4	Repna zavisnost	87
4.5	CHI PLOT.....	92
5.	Analiza zavisne strukture kardiovaskularnih signala.....	97
5.1	Model zavisnosti kardiosignala	97
5.2	Skalarne mera zavisnosti.....	99

5.3	Vizuelna analiza zavisne strukture	101
5.4	Analiza zavisne strukture putem <i>CHI</i> plota	106
5.5	Analiza repne zavisnosti	109
5.6	Zaključak analize	109
6.	Eksperimentalna procedura i model analize	112
6.1	Eksperimentalna procedura	112
6.2	Model analize	113
7.	Rezultati	120
7.1	Izbor optimalne kopule	120
7.1.1	Izbor sekvence za analizu	121
7.1.2	Poređenje parametara kopule	125
7.1.3	Poređenje kopula sa empirijskom kopulom	126
7.1.4	Poređenje repne zavisnosti kopula i empirijske kopule	128
7.1.5	Generisanje sekvenci kopula generatorima	131
7.1.6	Poređenje raspodele sekvence generisane kopula generatorom i originalne sekvence 135	
7.1.7	Poređenje kumulativne funkcije raspodele sekvence generisane kopula generatorom i originalne sekvence	139
7.1.8	Analiza dinamičkog opsega parametra zavisnosti	143
7.1.9	Analiza osetljivosti sistema za različite familije kopula	143
7.1.10	Uticaj promenljive dužine prozorske funkcije na vrednost parametra kopule	145
7.1.11	Izbor kopule	146
7.2	Farmakološka validacija i surogat testovi	147
7.2.1	Validacija dejstva Scopolamina	148
7.2.2	Validacija dejstva Atenolola	149
7.2.3	Validacija dejstva Prazosina	150
7.2.4	Validacija dejstva Hexamethoniuma	151
7.2.5	Surogat test	152
7.3	Pregled rezultata	154
	Reference	156
8.	Zaključak	157
8.1	Pregled rada	157
8.2	Doprinos i dalji pravci razvoja	158

Rezime

Cilj: Cilj ove teze je da dokaže da pristup korišćenjem kopule omogućava precizno praćenje dinamičkih (vremenskih) fluktuacija u zavisnoj strukturi kardiovaskularnih signala, i da predloži proceduru za procenu kvaliteta te zavisnosti. Sledeći ove ciljeve, teza istražuje mogućnost kopule kao matematičkog alata da pruži uvid u rad mehanizma za otkucaj-po-otkucaj regulaciju krvnog pritiska.

Metod i rezultati: Predložen je originalni metod analize kardiovaskularnih signala baziran na kopuli. Model proračunava nivo zavisnosti signala i vreme odziva mehanizma regulacije. Analiza može biti primenjena na signalima izraženim u bitima (srčanim otkucajima) ili u ekvidistantnim vremenskim trenucima. Klizeći prozor dozvoljava uvid u ponašanje zavisne strukture signala tokom vremena. Snimljene su vremenske serije kardiovaskularnih signala Wistar pacova koji su se slobodno kretali u kavezima, pre i nakon blokade sistema kontrole autonomnog nervnog sistema. Prezentovani model je korišćen u analizi signala. Kao rezultat je dobijen nivo zavisnosti signala sistoličkog krvnog pritiska i pulsog intervala kao funkcija kašnjenja pulsog intervala. Izvršeno je poređenje rezultata implicitnih (Gaussian i t), eksplicitnih (Clayton, Frank and Gumbel) kopula i konvencionalnih bivarijantnih metoda (Kendall-ova, Pearson-ova, Spearman-ova i klasična korelacija). Analiza je pokazala da zavisne strukture pokazuju slabu repnu zavisnost. Primenjene su različite GoF (Goodness of Fit) tehnike. Dodatni testovi uključili su analizu dinamičkog opsega, analizu sekvenci generisanih kopula generatorom i izodistributivne surogat testove. Farmakološka validacija metode je data kroz jasnu fiziološku interpretaciju rezultata dobijenih nakon administracije blokatora autonomnog nervnog sistema: Scopolamin, Atenolol, Prazosin and Hexamethonium.

Zaključak: Frank kopula najbolje modeluje zavisnost sistoličkog krvnog pritiska i pulsog intervala. Matematički aparat baziran na kopuli omogućuje uvid u zavisnu strukturu kardiovaskularnih signala. Metoda je perspektivna za dalji razvoj, posebno u pravcu multivarijantne analize biosignala.

Abstract

Goal: The aim of this thesis was to prove that the copula approach can accurately capture the dynamic (temporal) fluctuations in dependency structures of cardiovascular signals and to propose a procedure for the qualitative dependency assessment. On the trace of these goals, the thesis examines possibilities of copula as a mathematical tool to provide insight into the mechanism for otkucaj-po-otkucaj regulation of blood pressure.

Method and results: An original model of cardiovascular signals analysis, based on the copulas, is presented. The model calculates the level of signal dependency and the duration of the corresponding impulse response. Analysis could be performed over the signals at beat-to-beat bases, as well as in interpolated equidistant time points. The sliding window function allows an insight into the dynamic dependency behavior. The time series of cardiovascular signals were recorded from the freely moving male Wistar rats before and after blockade of cardiovascular autonomic nervous system control. The model, presented in the thesis, was applied in the analysis of the signals. Result was the level of dependency of systolic blood pressure and pulse interval as a function of pulse interval delay. The implicit (Gaussian and t) and explicit (Clayton, Frank and Gumbel) copulas, and conventional bivariate methods (Kendal, Pearson, Spearman and classical correlation) were compared. Analysis of the dependency structure showed a weak tail dependency. Different GoF (Goodness of Fit) techniques were applied. Additional tests included dynamic ranges, copula-generated artificial data and iso-distributional surrogate tests. Pharmacological validation of the methods was given through a clear physiological interpretation of the results obtained after administration of autonomic blockers drugs: Scopolamin, Atenolol, Prazosin and Hexamethonium.

Conclusion: Frank's copula is best suited to characterize SBP and PI dependence. Copula based mathematical tools provide insight into the dependency structure of cardiovascular signals. There is perspective for further method evaluation, especially in the direction of multivariate analysis of biosignals

1.UVOD

1.1 Opšta razmatranja

Prema podacima Svetske zdravstvene organizacije [1] bolesti kardiovaskularnog sistema su vodeći uzrok smrtnosti u svetu. Procena je da svake godine oko 17 miliona ljudi umre od posledica ovih bolesti. Način života koji nosi savremeno društvo doprineo je da faktori rizika kao što su pušenje, fizička neaktivnost, nezdrava ishrana, stres, budu sveprisutni. Posebno zabrinjava podatak da na globalnom nivou broj obolelih ubrzano raste. Stoga je Svetska zdravstvena organizacija pozvala vlade svih država na aktivniji odnos u borbi sa bolestima kardiovaskularnog sistema i dala preporuke za preventivno delovanje. Ovako značajan problem mobilizovao je naučnu zajednicu u cilju da istraži sve aspekte ove bolesti. Veliki broj kliničkih istraživanja i naučnih publikacija iz različitih naučnih disciplina posvećen je ovoj temi i ona već dugo ne gubi na aktuelnosti. Ovaj rad predstavlja doprinos daljem istraživanju ove oblasti i posvećen je kratkotrajnoj refleksnoj regulaciji rada kardiovaskularnog sistema, barorefleksu. Prema predmetu istraživanja i primenjenoj metodologiji, rad se može svrstati u oblast bioinženjeringa.

Savremeni pristup izučavanju bioloških fenomena je, neminovno, multidisciplinaran. U eri digitalizacije i okruženju digitalnih sadržaja, i biosignali su se transformisali u vremenske nizove podataka, a organi i organski sistemi organizma u matematičke modele koji ih simuliraju. Razvoj informacionih tehnologija omogućio je brzu obradu velike količine podataka, inovativnost u metodama i doneo nove mogućnosti razvoja. Bioinženjering je fuzionisao nauke o životu i bazične nauke, i postao naziv za aplikacije, koncepte i metode primarno vezane za biologiju, a sekundarno za fiziku, hemiju, matematiku, informatiku i druge grane nauke. Britanski naučnik Heinz Wolff prvi put je upotrebio kovanicu bioinženjering, u naučnom smislu i ne tako davne, 1954. godine. Od tog vremena, u okviru naučne discipline sa prepoznatljivim nazivom, inženjerski principi primenjeni su pri proučavanju različitih bioloških fenomena koji se razlikuju po veličini i opsegu, od molekularnog nivoa, do čitavih ekosistema, i usmereni na rešavanje najznačajnijih svetskih problema, među kojima su i bolesti kardiovaskularnog sistema kako je apostrofirala Svetska zdravstvena organizacija.

Ovaj rad se naslanja na postojeća iskustva, aplikacije i metode koje su razvijene u oblasti bioinženjeringa kardiovaskularnih signala. Novina koju donosi je da u analizi kardiovaskularnih signala po prvi put primenjuje statističku metodu koja se do sada nije koristila u ovoj oblasti i koja je razvijena na Fakultetu tehničkih nauka Univerziteta u Novom Sadu. Sledeći najbolju praksu

bioinženjeringa, u radu su korišćena znanja i iskustva iz oblasti medicine, farmacije, matematike, telekomunikacija, informatike i drugih grana nauke. Tim stručnjaka sa Medicinskog fakulteta u Beogradu obezbedio je biosignale pacova na osnovu kojih su vršene analize, pripremio farmakološki izazov za testiranje metode i dao potvrdu rezultata. Inženjerske aplikacije prezentovane u radu uključile su i znanja iz oblasti matematike, telekomunikacija i informatike. Multidisciplinarni rad i saradnja stručnjaka iz različitih oblasti generalno predstavljaju veliki izazov bioinženjeringa. Ono što posebno može da ohrabri je dalja perspektiva korišćene metode. Predstavljeni rezultati potvrđuju njenu primenu u bivarijantnom obliku. Međutim, primenjena statistička metoda je poznata kao multivarijantna metoda koja analizira međusobnu zavisnost i prognozira ponašanje više promenljivih. Ovako primenjena metoda može da bude velika novost u oblasti obrade biosignala i otvara dalju perspektivu istraživačkog rada.

1.2 Problem, predmet i cilj istraživanja

Predmet istraživanja predstavljenih u radu je kratkotrajna regulacija rada kardiovaskularnog sistema. Ona se ostvaruje preko refleksnog mehanizma, koji se naziva barorefleks. Organizam je razvio više homeostatskih refleksnih mehanizama za regulaciju rada kardiovaskularnog sistema, ali je barorefleks najznačajniji refleks za otkucaj-po-otkucaj regulaciju vrednosti krvnog pritiska. Rad se bazira na naučnom saznanju da su biosignali, arterijski krvni pritisak i srčani puls, odnosno pulsni interval, međusobno povezani složenim procesima u organizmu koji se mogu opisati povratnim spregama. Promena krvnog pritiska koja nastaje usled fizioloških uzroka ili pod spoljnim uticajem dovodi do aktiviranja barorefleksnog mehanizma, koji povratnom spregom utiče na promenu srčanog pulsog intervala i time organizam vraća u stanje homeostaze. Barorefleks ne utiče na vrednost uspostavljene ravnotežne tačke arterijskog krvnog pritiska, ali ima ključnu ulogu u održavanju vrednosti varijacije pritiska u uskom opsegu oko ravnotežne tačke. Kod zdravih organizama postoji visok stepen sinhronizacije u promenama kardiovaskularnih signala i očekivano kratko vreme odziva signala srčanog pulsog intervala na promene vrednosti krvnog pritiska.

Tradicionalne metode za analizu barorefleksa bave se određivanjem barorefleksne osetljivosti. Barorefleksna osetljivost je definisana kao promena u srčanom interbitskom intervalu izražena u milisekundama, u odnosu na promenu krvnog pritiska izraženu u mmHg. Ova veličina je opšteprihvaćena kao mera za kvantifikaciju barorefleksa. Međutim, sprovedena klinička ispitivanja ukazala su na potrebu daljih istraživanja u pravcu razvoja novih metoda i dodatne evaluacije

parametara koji direktno ukazuju na stanje barorefleksnog mehanizma. Tradicionalne metode uglavnom koriste fiksni interval kašnjenja biosignala pulsog intervala za signalom srčanog pritiska pri proračunu barorefleksne osetljivosti i podrazumevaju njihovu linearnu zavisnost. U ukupnoj zavisnosti kardiovaskularnih signala koja se može predstaviti sigmoidalnom krivom, metode podrazumevaju varijaciju signala u linearnom opsegu krive oko ravnotežne tačke, ne uzimajući u obzir fiziološke činioce koji dovode do segmenata nelinearne zavisnosti kardiovaskularnih signala. Takođe, većina metoda ne uzima u obzir varijabilnost barorefleksne osetljivosti tokom vremena.

Kako bi se prevazišli nedostaci tradicionalnih metoda, razvijene su nelinearne metode koje ih dopunjuju u rešavanju problema detekcije narušene barorefleksne aktivnosti. Metode su vrlo raznovrsne po primenjenoj metodologiji i krajnjim rezultatima. One uzimaju u obzir i segmente nelinearne zavisnosti signala krvnog pritiska i srčanog pulsog intervala i daju dodatne informacije o prirodi međusobne zavisnosti kardiovaskularnih signala. Jasno fizičko tumačenje njihovih rezultata može da bude otežano zbog složene prirode rezultujućih informacija u vidu fraktala, entropije, simbola itd. Dalji pravci razvoja ovih metoda idu u smeru otklanjanja nekih nedostaka u smislu potrebe za stacionarnošću, dugim sekvencama snimanja, preprocesiranja, identifikacije i uklanjanja šuma. Osim optimizacije postojećih, intenzivan je i razvoj novih metoda a posebno su interesantne multivarijantne analize koje će osim signala krvnog pritiska i srčanog pulsog intervala uzeti u obzir i druge biosignale, poput respiratornih.

Metoda koja je predstavljena u radu bavi se istom vrstom problema kao nelinearne metode. Cilj metode je procena dodatnih pokazatelja aktivnosti barorefleksnog mehanizma, mere monotone zavisnosti signala i detekcija vremena reakcije mehanizma. Međutim, metoda ne prejudicira prirodu zavisnosti promenljivih i u zavisnosti od izbora familije kopule, može se koristiti za analizu monotone zavisnosti bez obzira da li je ona linearna. Metoda se bazira na kopuli, matematičkom konceptu koji omogućuje da se međusobna zavisnost promenljivih analizira nezavisno od raspodele marginala. Poznata je kao alat za multivarijantnu statističku analizu, te ima značajan potencijal za dalje istraživanje. Kopula ima značajnu mogućnost posebne analize zavisnosti ekstremnih vrednosti. Ova osobina čini je vrlo pogodnom za praćenje promene vrednosti zavisnosti duž zavisne strukture promenljivih (na primer, oko ravnotežne tačke i u oblasti ekstremnih vrednosti). Iako razvijena metoda nije u potpunosti nestacionarna, primenom izvesnih modifikacija koje podrazumevaju stacionarnost samo na vrlo kratkim segmentima signala, omogućuje uvid u promene parametra zavisnosti koje se dešavaju u vremenu. Ciljevi koji su postavljeni pre i tokom istraživanja u velikoj su meri saglasni sa očekivanjima daljeg razvoja metoda za analizu barorefleksa postavljenim u preglednim radovima.

1.3 Hipoteze i metodologija istraživanja

Prva, osnovna hipoteza istraživanja je da će kopula, primenjena kao zajednička funkcija raspodele biosignala krvnog pritiska i srčanog pulsog intervala, sa visokim stepenom tačnosti reflektovati sve osobine zavisne strukture signala. Iz prve hipoteze proistekle su i naredne hipoteze.

Druga hipoteza je da je parametar kopule srazmeran stepenu monotone zavisnosti kardiovaskularnih signala, te da direktno označava nivo njihove sinhronizovanosti.

Treća hipoteza je da će parametar kopule, proračunat kao funkcija kašnjenja signala pulsog intervala za signalom sistoličkog krvnog pritiska, imati najveću vrednost u situaciji kada su signali maksimalno monotono zavisni i time omogućiti proračun vremena reakcije barorefleksnog mehanizma.

U cilju dokazivanja hipoteze primenjena je metodologija koja prati standarde istraživanja iz oblasti bioinženjeringa. Osim obimnog proučavanja literature koje je pratilo svaku od faza istraživanja, primenjen je veliki broj različitih eksperimenata i metoda.

Analize su rađene na eksperimentalno dobijenim podacima. Eksperimenti su izvedeni na pacovima u svesnom stanju, koji su se slobodno kretali u kavezu. Prilikom izvođenja eksperimenata korišćene su eksperimentalne procedure koje je potvrdio Savet Evropske Zajednice direktivom donetom 24. novembra 1986. godine, kao i procedure date u Vodiču za eksperimente nad životinjama koji je izdao Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu. Pri snimanju podataka korišćena je radiotelemetrijska metoda. Snimljene sekvence krvnog pritiska su digitalizovane i iz njih su dobijene vremenske serije podataka krvnog pritiska i srčanog pulsa.

Podaci su snimani u baseline stanju i nakon primene sledećih lekova:

- Scopolamine methyl nitrate
- Atenolol
- Prazosin
- Hexamethonium

Preprocesiranje signala je realizovano vizuelnom metodom uklanjanja artefakata i detrendovanjem - primenom SPM (*Smoothness Priors Method*) metode za uklanjanje sporopromenljive komponente.

Urađena je analiza zavisne strukture kopule koja je korišćena prilikom izbora familije kopula kao zajedničke funkcije raspodele kardiovaskularnih signala. Kvantifikacija zavisnosti je urađena proračunom klasičnih korelacionih koeficijenata. Kroz analizu su upoređeni *scatter*

dijagrami analiziranih signala i *scatter* dijagrami signala generisani odgovarajućim kopula generatorima. Analizirani su *CHI* plotovi signala i analizirana je funkcija repne zavisnosti, kako bi se ustanovilo na koji način se menja nivo zavisnosti duž zavisne strukture. Na osnovu analize izabrano je pet familija kopula koje su primenjene u radu.

Osmišljen je metod za analizu koja se bazira na proračunu parametara kopule kao zajedničke funkcije raspodele analiziranih signala. Pri proračunu parametra korišćen je ML (*Maximum Likelihood*) metod. Predloženi metod za analizu zavisnosti signala koristi klizeću prozorsku funkciju u okviru koje se signali smatraju stacionarnim i izražavaju kroz jedan parametar kopule, tako da je moguće pratiti promene parametra kopule kroz vreme. Kopula parametar se može proračunati kao funkcija kašnjenja signala. Analize su rađene za kašnjenja signala srčanog pulsog interval za signalom sistoličkog arterijskog krvnog pritiska. Linearnom interpolacijom signala omogućeno je da se kašnjenje izražava u vremenu (ms) ili u broju otkucaja (bit). Metod omogućuje i proračun koeficijenate korelacije, Pearson-ov, Kendall-ov, Spearman-ov i autokorelacioni.

Primenjeno je nekoliko GoF (*Goodnes of Fit*) metoda za poređenje rezultata primenjenih familija kopula na signalima referentnog pacova. Parametri kopule izraženi su preko koeficijenta korelacije Kendall-ovog tau u izvršeno je njihovo poređenje. Proračunata je empirijska kopula i proračunat RMSE (*Root Mean Square Error*) – koren srednje kvadratne greške između empirijske kopule i svake od familija kopula sa procenjenom vrednošću parametra. Proračunata je empirijska funkcija repne zavisnosti i proračunat RMSE između date funkcije i repne zavisnosti koje odgovaraju familijama kopula sa procenjenim vrednostima parametara.

Izvršeno je poređenje sekvenci signala sistoličkog krvnog pritiska i pulsog intervala generisanih kopula generatrima i originalnih sekvenci. Primenjen je Kruskal-Wallis test sa nultom hipotezom da generisane sekvence i originalne sekvence imaju istu raspodelu. Za kumulativne funkcije raspodele generisanih i originalnih sekvenci proračunat je RMSE.

Kako su rezultati različitih familija kopula bili vrlo bliski po vrednosti sa malom prednošću Frank familije, urađene su i dodatne analize kako bi se odredila senzitivnost kopule na promene vrednosti kašnjenja. Ova osobina kopule je izuzetno značajna kada se ima u vidu jedna od namena kopule, proračun kašnjenja za koje je zavisnost između signala maksimalna. Pokazano je da najveći dinamički opseg ima Frank kopula.

Kao potvrda hipoteze, urađena je analiza signala nakon lekova. Dobijeni dijagrami parametra kopule su imali jasno fiziološko tumačenje. Statistička značajnost metode je potvrđena

proračunom kopula parametra za izodistribucione i dva tipa izospektralnih surogat podataka. Ovim analizama je dokazana tačnost hipoteza.

1.4 Struktura rada

Rad je organizovan u osam poglavlja. Nakon uvodnog dela, drugo poglavlje rada u potpunosti je posvećeno fiziološkoj osnovi za postavljanje teze. Zbog potrebe razumevanja pojmova i fizioloških procesa u organizmu opisani su građa i osnovne karakteristike nervnog sistema. Načinjena je analogija fiziološkog sistema kratkotrajne regulacije arterijskog krvnog pritiska sa sistemom negativne povratne sprege. Opisan je način delovanja lekova korišćenih u eksperimentima koji prouzrokuju različite modalitete prekida fizioloških povratnih sprega.

U trećem poglavlju dat je pregled metoda za analizu barorefleksa. Analizirane su tradicionalne metode i njihovi nedostaci koji su doveli do i dalje veoma aktuelnog razvoja velikog broja nelinearnih i drugih metoda kojima se dopunjuju tradicionalne metode. Ukazano je na probleme i raznolikost u tumačenju nelinearnih metoda i na moguće pravce daljih istraživanja.

U četvrtom poglavlju data je teorijska osnova primenjene statističke analize, kopule kao zajedničke funkcije raspodele kardiovaskularnih signala. Prikazane su osnovne karakteristike familija kopula koje su korišćene u radu, kopula dobijenih iz eliptičke raspodele - Gaussian i t kopule i eksplicitno datih kopula iz familije Archimedean kopula: Clayton, Frank i Gumbel kopule. Data je veza kopula sa tradicionalnim merama zavisnosti, Pirsonovim, Kendalovim i Spirmanovim koeficijentom korelacije. Dat je teorijski osnov proračuna repne zavisnosti i empirijskog proračuna bivarijantne kopule.

U petom poglavlju prikazuju prikazani su rezultati analize zavisne strukture kardiovaskularnih signala na osnovu kojih je izvršen izbor familija kopula. Razmatrane su tradicionalne mere zavisnosti kardiovaskularnih signala, urađena vizuelna analiza zavisne strukture, *CHI* dijagrami i empirijski dobijene repne zavisnosti.

U šestom poglavlju opisana je eksperimentalna procedura korišćena na pacovima prilikom snimanja kardiovaskularnih signala. U ovom poglavlju je prikazan i model analize signala koji se bazira na bivarijantnoj kopuli. Model omogućuje analizu signala prikazanih u vidu bita i ekvidistantnih odmeraka. Omogućuje proračun kašnjenja signala pulsog intervala za signalom pritiska, za koje se dobija njihova maksimalna monotona zavisnost. Model je sačinjen pod pretpostavkom stacionarnosti na kratkim segmentima signala čime se dobija uvid u vremensku promenljivost zavisnosti za konstantno kašnjenje signala pulsog intervala za signalom pritiska.

U sedmom poglavlju dat je prikaz rezultata analize. Različitim GoF (*Goodness of Fit*) metodama analizirano je koliko primenjene familije kopula odgovaraju interakciji kardiovaskularnih signala. Izvršeno je poređenje kopula sa empirijski dobijenim vrednostima kopule. Analizirani su i signali koji su dobijeni kopula generatorima. Vršeno je poređenje generisanih sekvenci sa originalnim sekvencama. Razmotren je uticaj dužine klizećeg prozora na dobijene vrednosti kopule i proračunata relativna osetljivost sistema. Na osnovu svih rezultata izveden je zaključak o korišćenju Frank kopule kao najpogodnije za analizu interakcije kardiovaskularnih signala.

U osmom poglavlju data su zaključna razmatranja, istaknuti su originalni doprinosi doktorske disertacije i ukazano je na pravce daljih istraživanja korišćenjem prezentovane metode.

Zbog vrlo različitih oblasti koje rad obrađuje, reference su prikazane na kraju svakog poglavlja.

Reference

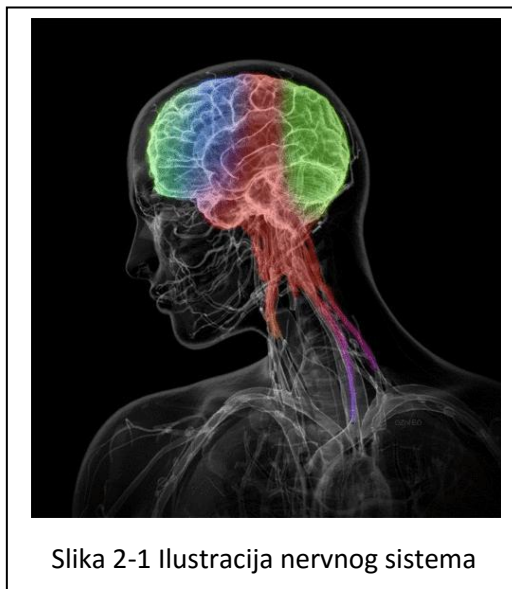
[1] http://www.who.int/cardiovascular_diseases/resources/atlas/en/

2. Fiziološki mehanizmi kontrole kardiovaskularnih signala

Proučavanje biosignala zahteva da se složeni sistem organizma predstavi u vidu matematičkih modela sa jasnom fizičkom interpretacijom. Sledeći ovaj postulat, u radu se kardiovaskularni signali razmatraju kao empirijski dobijene vremenske serije podataka, a mehanizam kratkotrajne regulacije preko sistema povratne sprege okarakterisan unetim kašnjenjem i nivoom povratnog dejstva. Na ovaj način analiza realnih pojava koje se odigravaju u organizmu postala je statistička analiza, a matematičke funkcije zamenile su vitalne procese koji leže u osnovi života. Da bi suštinski razumeli pojavu koju analiziramo potrebno je da proniknemo ne samo u usko stručnu oblast koja je u užem fokusu našeg stručnog interesovanja i profesije, već i u druge naučne oblasti, i to u meri koja omogućuje sagledavanje celovitosti procesa. Iz tog razloga ovaj rad počinje opisom fizioloških mehanizama koji kontrolišu rad kardiovaskularnog sistema. U ovom poglavlju dato je neophodno i kratko upoznavanje sa anatomijom nervnog sistema. U regulaciji rada kardiovaskularnog sistema centralni nervni sistem ima ulogu osnovne upravljačke jedinice koja modeluje njegovo ponašanje putem autonomnog nervnog sistema i drugih mehanizama regulacije. Posebna pažnja je posvećena nastanku i načinu prenošenja nervnih impulsa duž nerava nervnog sistema. Nervni impuls predstavlja električni impuls čiji je nastanak i prenošenje duž nerava omogućen složenim elektrohemijskim procesima koji se odvijaju u nervnoj ćeliji i u njenoj interakciji sa drugim organima čime je omogućena njihova uloga svojevrsnih provodnika informacija. Složeni mehanizmi prenosa nervnog impulsa sa jedne ćelije na drugu, veliki broj hemijskih agenasa sa jasno izdefinisanim ulogama transportera, transmitera, receptora biće samo okvirno izneti u ovom poglavlju u cilju konceptualnog razumevanja metode koja je razvijana u radu. Kroz kratko ukazivanje na najvažnije fiziološke karakteristike organizma koje su predmet proučavanja, kroz poglavlje je uspostavljena analogija sa modelom negativne povratne sprege.

Kako bi razumeli farmakološke izazove sprovedenih eksperimentalnih procedura izvršena je fiziološka lokalizacija dejstva primenjenih lekova i pojašnjeni mehanizmi delovanja. Prekinuti tokovi informacija u organizmu analogno su predstavljeni prekinutim granama modela negativne povratne sprege. Dat je pregled očekivanih reakcija organizma, koje treba da se manifestuju i u izlaznim parametrima korišćenog matematičkog modela.

2.1 Nervni sistem kao mreža za komunikaciju, kontrolu i upravljanje



Slika 2-1 Ilustracija nervnog sistema

Nervni sistem (slika 2-1 [1]) svoju osnovnu upravljačku i kontrolnu funkciju u organizmu obavlja tako što je sposoban da prima, obrađuje, skladišti, stvara informacije i da ih zatim prosleđuje do efektoru u organizmu inicirajući njihove aktivnosti. Milijarde nervnih ćelija čine milijarde elemenata ove složene komunikacione mreže kroz koje informacije putuju velikom brzinom šireći se na svom putu od jedne ka više ćelija, a opet precizno stižući do odredišta. Evolucijom su se razvili vrlo sofisticirani i efikasni mehanizmi komunikacije. Vreme u kome se realno dešava prenos informacija kroz sistem je značajan parametar koji ukazuje na stanje sistema i eventualne poremećaje u mehanizmima komunikacije i predstavlja važan predmet istraživanja ove teze. Svaka funkcionalnost organizma, pa i funkcionalnost kardiovaskularnog sistema čije smo karakteristične biosignale proučavali, kontrolisana je informacijama koje putuju strogo definisanim rutama. Za razumevanje mehanizma regulacije i trasa komunikacije neophodna su neka osnovna znanja o nervnom sistemu, njegovoj građi i načinu funkcionisanja. Prilikom pisanja poglavlja korišćena je brojna literatura, ali se moraju izdvojiti [1-4].

2.1.1 Osnovna građa nervnog sistema

Nervni sistem je najsloženiji sistem organa koji je odgovoran za aktivnosti svih ostalih organa i delova tela. Predstavlja najkomplicovaniji i najsavršeniji oblik organizovanja žive materije. Rezultat delovanja nervnog sistema se ogleda i u psihološkoj sferi, što je jedinstven fenomen u živom svetu

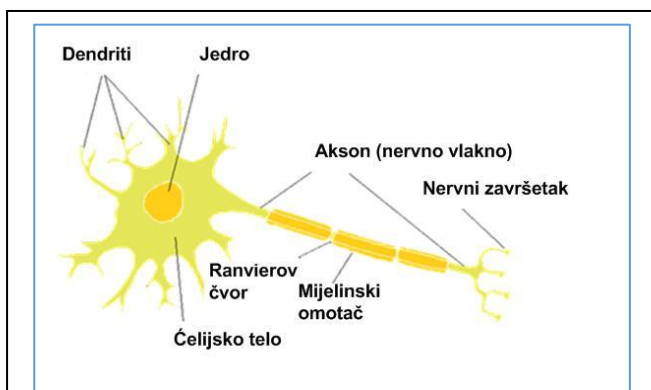
[2].

Nervni sistem čini jedinstvenu anatomsku i funkcionalnu celinu. Morfološko-topografski može se podeliti na centralni nervni sistem i periferni nervni sistem. Centralni nervni sistem je posredno ili neposredno povezan sa svim ostalim delovima nervnog sistema i ima vodeću ulogu u njegovom funkcionisanju. Delovi centralnog nervnog sistema su mozak i kičmena moždina, dok se periferni nervni sistem deli na autonomni (u literaturi poznat i kao vegetativni ili vascelarni) i somatski nervni sistem.

2.1.1.1 Nervna ćelija

Organi nervnog sistema se razlikuju po svojoj građi i načinu funkcionisanja od svih ostalih organa jednog organizma. Osnovna jedinica njihove građe je nervna ćelija (neuron), prikazana na slici 2-2 [5]. Delovi nervne ćelije su telo i najčešće dve vrste produžetaka, dendriti i aksoni [2].

Telo neurona može imati različite oblike. Telo sadrži jedro sa jedarcem, kao i perikarion u kojem se nalaze ćelijske organele. Tela nervnih ćelija su specifična po svojoj električnoj aktivnosti. Osim toga, u njima se obavlja sinteza izuzetno važnih supstanci neurotransmitera, neuromodulatora, hormona i enzima.



Slika 2-2 Nervna ćelija

Dendriti su kraći produžeci od aksona, i od njih se razlikuju po strukturi i funkcionalnim karakteristikama. Broj dendrita može biti različit. Neki neuroni nemaju dendrite, a neki ih imaju i preko 20. Dendriti imaju manji ili veći broj ogranaka koji formiraju dendritsko stablo. Na ograncima dendrita mogu da postoje trnoliki nastavci (spine) i slični mikroprodužeci, koji najčešće služe za formiranje sinapsi.

Aksoni su duži produžeci nervne ćelije i nazivaju se i nervnim vlaknima. Neuroni imaju po jedan akson, a izuzetno dva. U funkcionalnom smislu oni su odvodni deo neurona. Akson počinje ispupčenjem (aksonski brežuljak) koji se produžava u takozvani inicijalni segment, a zatim se nastavlja u najduži, glavni deo aksona. Akson je ispunjen citoplazmom u obliku cilindara (aksoplazma), u kojem se nalaze veoma tanka vlakna (neurofilamenti) i cevčice (neurotubuli). Cilindar je obavijen delom ćelijske opne (aksolema). Aksoni često daju bočne (kolateralne) i završne (terminalne) ogranke. Na krajevima svih ogranaka nalazi se završno zadebljanje sa mitohondrijama i vezikulama koji sadrže

neurotransmitere. Zadebljanja formiraju funkcionalne kontakte sa drugim neuronima u nervnom sistemu. Ovi kontakti se zovu sinapse. Aksoni više nervnih ćelija su grupisani u snopove čineći nerve (živce).

Sinapse su svojevrsna čvorišta između završetaka dva neurona koja omogućuju prenos nervnog impulsa sa jednog neurona na drugi. Svaka sinapsa se sastoji od presinaptičke opne, sinaptičke pukotine i postsinaptičke opne. Sinaptička pukotina ima prečnik od oko 20 nanometara (200 angstrema).

Aferentna nervna vlakna prenose nadražaje iz senzorskog organa ka centralnom nervnom sistemu.

Eferentna nervna vlakna prenose signale iz centralnog nervnog sistema do efektor, koji predstavljaju tkiva i organi u organizmu.

Gialne ćelije su specijalizovane ćelije koje obezbeđuju zaštitu i ishranu neurona. One obezbeđuju da aksoni stignu od neurona do odgovarajućeg efektor, obezbeđuju unutrašnju ravnotežu nervnog sistema (homeostaza), a zbog svoje uloge u formiranju mijelinskog omotača, učestvuju i u prenosu nervnih impulsa. Sa druge strane one onemogućuju da dođe do mešanja nervnih impulsa tokom prenosa po putanji duž nervnih puteva. Vezivne ćelije koje učestvuju u proizvodnji mijelinskog omotača se nazivaju oligodendrociti.

Aksoni se prema tome da li imaju mijelinski omotač dele na mijelinske i amijelinske. Ovaj omotač omogućuje brže provođenje nervnih impulsa.

2.1.1.2 Centralni nervni sistem

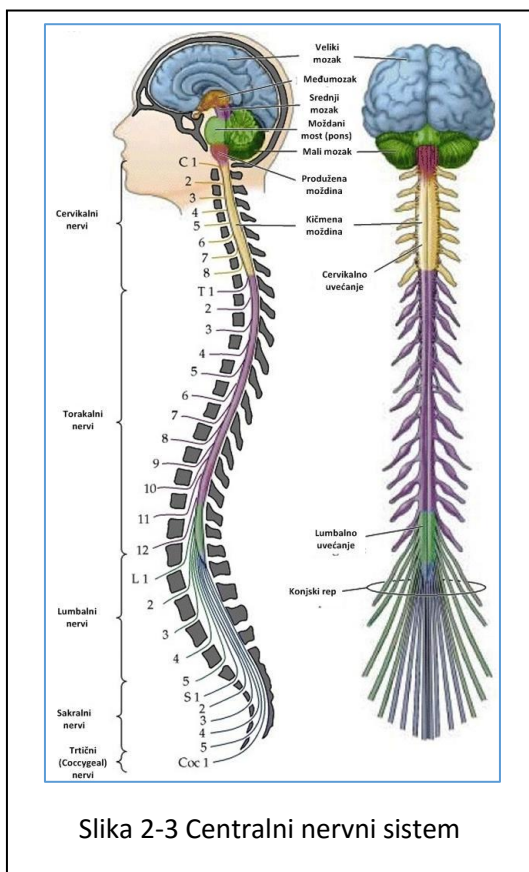
Centralni nervni sistem čine mozak i kičmena moždina, a grade ga neuroni skoncentrisani u nervnim centrima. [1,3, 6-8]

Mozak predstavlja modifikovan i uvećan prednji deo centralnog nervnog sistema (slika 2-3 [3]). Obložen je sa tri zaštitne opne i smešten u kranijalnoj duplji lobanje. Može se podeliti na šest osnovnih delova [1]:

- 1) Veliki mozak (*telencephalon*) ima ulogu koordinacije aktivnosti ostalih delova mozga zahvaljujući neuronima grupisanim u kori velikog mozga u asocijativne zone (zone pamćenja, logičkog mišljenja, učenja i kontrolisanja ponašanja) koji ostvaruju vezu između drugih oblasti. U kori velikog mozga nalaze se i centar za vid, centar za sluh i drugi nervni centri.
- 2) Međumozak (*diencephalon*) je pokriven ostalim delovima mozga. Na njemu se nalazi žlezda sa unutrašnjim lučenjem, epifiza, a sa donje strane je povezan sa žlezdom, hipofizom. U delu međumozga koji se naziva *hypothalamus* smešteni su najvažniji vegetativni centri koji kontrolišu

temperaturu tela, rad unutrašnjih organa, san, osećaj gladi, žeđi, straha, besa, i što je izuzetno važno za ovaj rad, krvni pritisak.

- 3) Srednji mozak (*mesencephalon*) se nalazi između moždanog mosta i medjumozga. Moždano stablo, čiji je deo srednji mozak, učestvuje u podešavanju nadražljivosti motoneurona mišića



Slika 2-3 Centralni nervni sistem

čijom se kontrakcijom telo opire sili zemljine teže. U srednjem mozgu se nalaze centri koji regulišu pokrete oka, akomodaciju sočiva, širenje zenica, nervne ćelije koje su deo slušnog puta, centar za refleks uspravljanja itd.

- 4) Mali mozak (*cerebellum*) je deo mozga koji se nalazi u potiljačnom delu lobanje. U njemu su smešteni centri mišićne koordinacije. On usklađuje kontrakcije pojedinih mišića unutar i između odgovarajućih mišićnih grupa modulirajući njihove reakcije, tako što reguliše i gradira mišićni tonus. U malom mozgu je smešten i centar za ravnotežu.

- 5) Produžena moždina (*medulla oblongata*) je zadnji deo mozga koji se nastavlja na kičmenu moždinu. U njoj se nalaze nervna vlakna koja povezuju produženu moždinu sa prednjim delovima mozga i veoma važni nervni centri, zbog čega je nazivaju i "čvor života".

To su nervni centri koji upravljaju najvažnijim aktivnostima organizma, disanjem, radom srca, širenjem i skupljanjem krvnih sudova. Ovi nervni centri su kontrolisani od strane *hypothalamusa*.

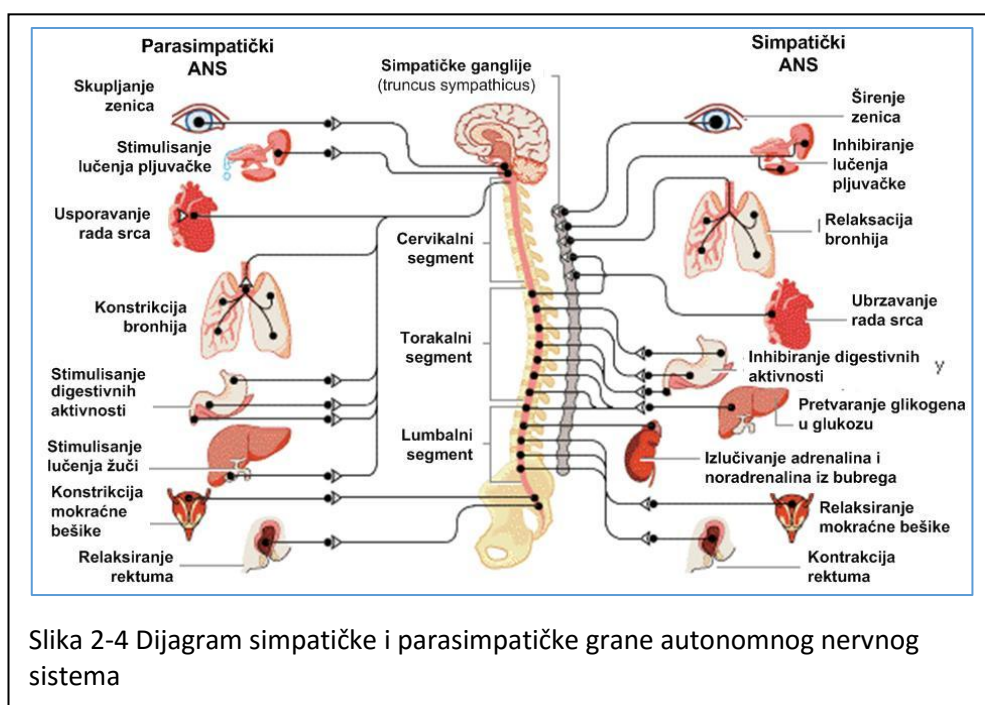
- 6) Moždani most (*pons*) se nalazi između srednjeg mozga i produžene moždine i sa njima čini moždano stablo. U njemu se nalaze jedra glavenih živaca, tako da ima značajnu funkciju u regulaciji ravnoteže i položaja glave i tela, prima impulse sa receptora za ravnotežu srednjeg uha, usklađuje mimiku lica, reguliše treptanje, suzenje, kašljanje, kihanje, žvakanje, gutanje, frekvenciju disanja, itd.

Kičmena moždina (*medulla spinalis*) je smeštena u kičmenom kanalu i zaštićena kičmenim pršljenovima. Raspored sive i bele mase je obrnut u odnosu na veliki mozak – bela masa je spolja, a siva se nalazi unutra. Siva masa na poprečnom preseku daje oblik slova N. Sa leđnih rogova sive mase polaze senzitivna, sa trbušnih motorna nervna vlakna, dok se u bočnim rogovima nalaze vegetativni

centri. Kičmena moždina ima refleksnu i provodnu funkciju. Ona je centar za mnoge proste reflekse, od koji su najvažniji refleks savijanja (fleksije) i opružanja (ekstenzije) mišića udova, mišićnog tonusa, vazomotorni refleks, refleksi mokrenja (mikcije) i defekacije i seksualni refleksi kod muškarca. Provodna funkcija se ostvaruje kroz provođenje impulsa u dva pravca, od periferije ka mozgu i obrnuto pa se razlikuju dva tipa provodnih puteva: ushodni (provode impuls od kičmene moždine ka višim delovima centralnog nervnog sistema; ovim putevima predaju se sve informacije koje primaju receptori), nishodni (preko njih kičmena moždina prima impulse od viših delova centralnog nervnog sistema koji aktiviraju ili inhibiraju motorne neurone; rezultat toga je promena aktivnosti radnih organa: skeletnih mišića i unutrašnjih organa).

2.1.1.3 Autonomni nervni sistem

Zbog svoje uloge u regulaciji rada kardiovaskularnog sistema, građa autonomnog nervnog sistema će biti detaljnije obrazložena u radu. Autonomni nervni sistem je deo perifernog nervnog sistema koji upravlja mehanizmima pomoću kojih se održavaju funkcije najvažnijih organa i organskih sistema kao što su srce i krvni sudovi, glatki mišići, žlezde, neki respiratorni i drugi organi. Autonomni nervni sistem drži organizam u stanju ravnoteže (homeostaza) i van je uticaja voljne kontrole [2-4]. Ima parasimpatičku, simpatičku i enteričku komponentu. Enterička komponenta reguliše rad gastrointestinalnog sistema, te neće biti detaljnije razmatrana u radu.



Autonomni nervni sistem prikazan na slici 2-4 [1], ima svoju simpatičku (torakolumbalnu) i parasimpatičku (kraniosakralnu) komponentu. Strukturu autonomnih nerava karakterišu lančani

spojevi sastavljeni od 2 neurona. Čelijsko telo primarnog (preganglijskog) neurona smešteno je unutar sive mase kičmene moždine, šalje svoj akson do sinapse sa sekundarnim, postganglijskim neuronom koji se nalazi u gangliji, odakle postganglijski akson ide do svog konačnog opredeljenja, organa efektora koga inerviše [3]. Pošto su postganglijski neuroni brojniji od preganglijskih u odnosu od oko 32:1, jedan primarni neuron može služiti za pražnjenje više ganglijskih ćelija, na taj način se mogu regulisati autonomne funkcije u dosta širokoj završnoj oblasti sa relativno malim brojem centralnih veza.

Preganglijski parasimpatički neuroni nalaze se najvećim delom u zoni intermediji kičmene moždine i to u sakralnom segmentu (S2-S4). Preganglijski neuroni ulaze u prednje korene sakralnih spinalnih živaca, ali ih brzo napuštaju i završavaju se u parasimpatičkim ganglionima koji se nalaze u neposrednoj blizini organa ili u zidovima samih organa. Iz ovih gangliona polaze postganglijska parasimpatička vlakna za inervaciju odgovarajućih organa.

Specifičnost građe simpatičkog u odnosu na parasimpatički autonomni nervni sistem je povezivanje paravertebralnih simpatičkih gangliona u simpatičkom lancu (truncus sympathicus), koji se pruža duž desne i leve strane čitavog kičmenog stuba. Prevertebralni simpatički ganglioni nisu deo trunkusa simpatikusa, ali primaju preganglijska i postganglijska vlakna iz trunkusa simpatikusa. Preganglijski simpatički neuroni formiraju tri jedra u okviru kičmene moždine. Jedra se pružaju od T1 do L3 segmenta kičmene moždine. Aksoni ćelija iz ovih jedara ulaze u prednji koren spinalnog živca a zatim prelaze u simpatički lanac. Razlikuju se tri grupe aksona:

- 1) Prva grupa aksona završava se u ganglionima simpatičkog lanca gradeći sinapse sa ganglijskim ćelijama. Postganglijski aksoni ovih ćelija vraćaju se u spinalni živac i preko njega odlaze u periferne nerve, oživčavajući krvne sudove (naročito arteriole) i odgovarajuće tvorevine u koži (znojne žlezde i mišiće dlaka).
- 2) Druga grupa preganglijskih aksona završava se takođe u ganglionima simpatičkog lanca. Iz ovih gangliona nastavljaju se postganglijskim vlaknima koji formiraju odgovarajuće simpatičke živce (nervi cardiaci) i završavaju se u zidu unutrašnjih organa.
- 3) Treća grupa preganglijskih aksona se ne prekida u simpatičkom lancu. Ti aksoni izlaze iz lanca, obrazuju splahnhičke živce i završavaju se u prevertebralnim ganglionima. Odavde se nastavljaju postganglijskim vlaknima koja u zidovima odgovarajućih organa inervišu glatke mišićne ćelije i žlezde.

Svi unutrašnji organi inervisani su postganglijskim simpatičkim vlaknima. Izuzetak je srž nadbubrega koja dobija isključivo preganglijska vlakna [3].

2.1.1.3.1 Fiziologija autonomnog sistema

U situaciji normalnog ponašanja parasimpatički i simpatički putevi su tonički aktivni u cilju regulacije normalnog ponašanja i održavanja stalnosti unutrašnje sredine organizma [3]. U većini slučajeva inervacije istog organa, delovi autonomnog nervnog sistema deluju antagonistički jedan prema drugom. Ipak, neki efektori imaju samo simpatičku inervaciju, a u nekim slučajevima njihovo dejstvo nije antagonističko.

U vanrednim situacijama izloženosti različitim stresorima (borba, takmičenje, gubitak krvi...), u različitim emocionalnim stanjima (strah, nemir) simpatički deo nervnog sistema stupa u akciju pri pripremi organizma za bekstvo ili borbu (*“fight or flight”*). To omogućava fiziološki odgovor organizma na faktore iz spoljašnje i unutrašnje sredine koji prete da poremete ili već remete homeostazu. Masovne reakcije koje izaziva simpatički nervni sistem omogućene su postojanjem ganglijskih lanaca ili spletova ganglija. Svojom aktivnošću on teži da proizvede vazokonstrikciju, ubacujući više krvi u mozak, skeletne mišiće i srce. U isto vreme dolazi do sekrecije hormona adenohipofize (ACTH) i do povećanog oslobađanja adrenalina i noradrenalina iz srži nadbubrega u opštu cirkulaciju, što se naziva i simpatiko-adrenalnom reakcijom.

Simpatiko-adrenalna reakcija se manifestuje kroz:

- širenje zenica
- ubrzan srčani rad
- povećan krvni pritisak
- jaču cirkulaciju kroz vitalne organe, a manju u trbušnim organima i koži
- relaksaciju bronhijalne muskulature i širenje bronhija
- relaksaciju crevne muskulature
- mobilizaciju glikogena i masti
- povećano stanje budnosti i pripravnosti...

Parasimpatički sistem daje više lokalizovane reakcije što može biti i anatomski uslovljeno time što se pregangliska sinapsa obično nalazi u samom organu čija se aktivnost stimuliše. On omogućuje oporavak organizma (*“rest and digest”*), održava srčani rad, respiraciju i metabolizam u normalnim granicama aktivnosti.

Parasimpatički sistem deluje kao “fiziološka kočnica” tako što:

- usporava srčani rad
- smanjuje krvni pritisak
- podstiče lučenje želučanog soka, varenje, apsorpciju hrane...

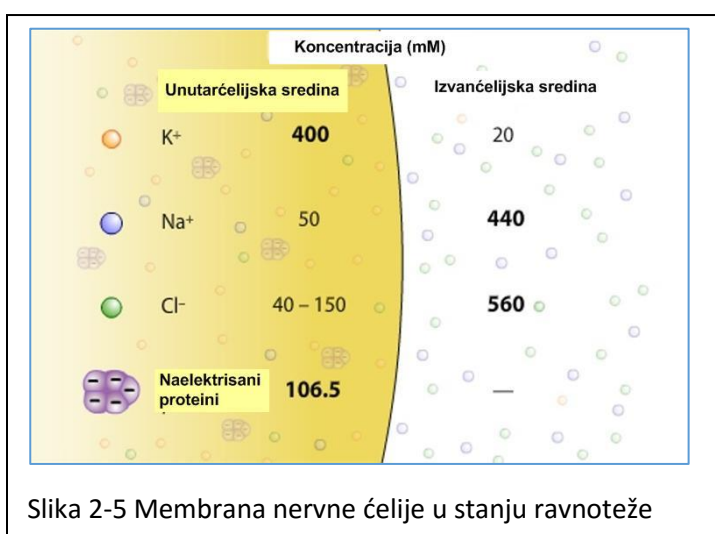
2.2 Prenos informacija kroz nervni sistem

Generisanje i prenos informacija su ključni procesi u funkcionisanju nervnog sistema. Nosilac informacije je nervni impuls, a generisanje i prenošenje nervnih impulsa predstavlja sled elektrohemijskih procesa duž nervnih vlakana, na mestima spojeva nervnih ćelija i spojeva nervnih vlakana sa ćelijama efektora. Kroz ovo poglavlje postaće jasna električna priroda nervnog impulsa i hemijski procesi koji dovode do njegovog generisanja i prenosa duž nervnog vlakna. Kako je brzina generisanja i prenosa informacija kroz neke od putanja nervnog sistema jedan od elemenata u modelu obrade kardiovaskularnih signala koji će biti prezentovan u radu, ovo poglavlje je značajno sa aspekta njegovog razumevanja. U poglavlju je korišćena brojna literatura, ali se moraju izdvojiti [1,4].

2.2.1 Električni signali nervnih ćelija

2.2.1.1 Potencijal membrane u stanju mirovanja

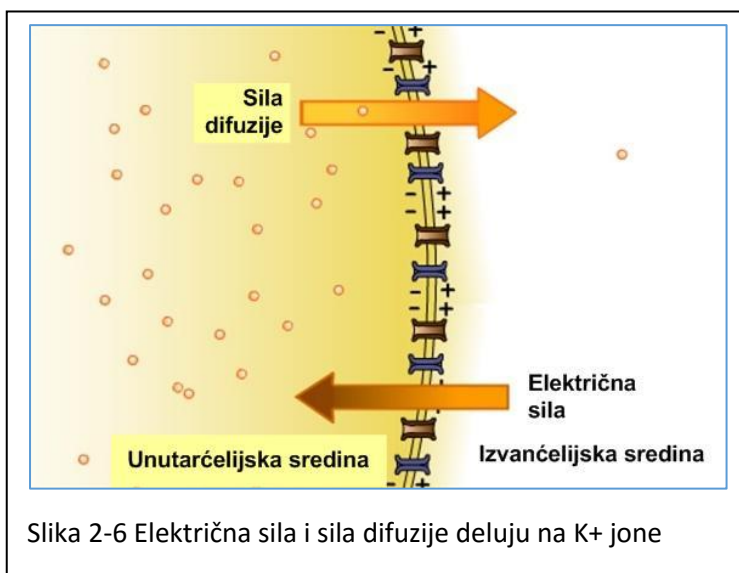
Nervne ćelije prenose nervni impuls tako što koriste razliku u potencijalu u spoljašnjoj i unutrašnjoj sredini. Razlika potencijala nastaje radom natrijum-kalijumove pumpe, koja suprotno gradijentu koncentracije i uz pomoć molekula nosača omogućuje prenos jona kroz membranu, jona natrijuma (Na^+) iz ćelije i jona kalijuma (K^+) u ćeliju. Na ovaj proces transporta jona troši se čak 20-40% energije mozga. U tipičnom neuronu postoji velika razlika u koncentraciji jona unutar i izvan ćelije. Preovlađuju joni natrijuma, kalijuma, hlora (Cl^-) a dodatno, unutar ćelije postoji i velika koncentracija negativno naelektrisanih proteinskih jona, kao što je prikazano na slici 2-5 [3,4].



Održavanje različite koncentracije jona je moguće i zahvaljujući hidrofobnoj prirodi unutrašnjeg sloja lipida koji grade plazma membranu nervne ćelije. Jedini način na koji joni mogu da prođu kroz membranu je prolaz kroz specijalizovane kanale koji su propustljivi samo za određenu vrstu jona i nepropustljivi za bilo koju drugu

vrstu jona. Učešće različitih vrsta jona u održavanju razlike potencijala je proporcionalno propustljivosti membrane za datu vrstu jona. U stanju mirovanja je većina jonskih kanala zatvoreno. Od malog broja otvorenih kanala najveći je broj K^+ jonskih kanala. Kada nervni impuls putem sinapse dospe u ćeliju on vrlo brzo putuje duž nervnog vlakna zahvaljujući promeni propustljivosti membrane za K^+ i Na^+ jone duž njegove putanje.

Da bi se održalo stanje ravnoteže uprkos razlici u koncentraciji jona sa obe strane membrane, potrebna je ravnoteža sila koje deluju na jone, sile difuzije i električne sile. Pod uticajem različitog gradijenta koncentracije, joni teže da difunduju, odnosno, da spontanim kretanjem dovedu do uniformne koncentracije u raspoloživom prostoru. Ova njihova težnja je u skladu sa drugim



Slika 2-6 Električna sila i sila difuzije deluju na K^+ jone

principom termodinamike, kada oni svojim kretanjem povećavaju ukupnu entropiju sistema. Međutim, u stanju mirovanja, najveći broj jonskih kanala je zatvoren, te je njihovo kretanje onemogućeno. Taj mali broj otvorenih jonskih kanala ima najveću propustljivost za K^+ jone i mnogo manju, ali ipak nezanemarljivu propustljivost za Na^+ i Cl^- jone, čime je i u stanju mirovanja omogućeno da pre svega K^+ joni mogu da difunduju. Na slici 2-5 očigledna je mnogo veća koncentracija K^+ jona unutar ćelije nego izvan nje. Stoga K^+ joni kroz otvorene K^+ jonske kanale difunduju u ekstracelularni prostor čineći unutrašnju sredinu ćelije više negativno naelektrisanom. Usled razlike potencijala električna sila nastoji da privuče K^+ jone u negativni unutarćelijski prostor. Vrednost potencijala pri kojoj su električni i difuzioni gradijenti jednaki naziva se ekvilibrijum potencijal za K^+ jone. U trenutku dostizanja ekvilibrijum potencijala difuziona i električna sila koje deluju na K^+ jone su u ravnoteži (slika 2-6 [3,4]). U stanju ovog elektrohemijskog ekvilibrijuma nema kretanja K^+ jona, odnosno, kada jedan K^+ jon napusti ćeliju, drugi jon se vrati u nju [1].

Za slučaj elektrohemijskog ekvilibrijuma za hipotetički slučaj postojanja samo jedne vrste jednovalentnog jona, Nernstova jednačina omogućava izračunavanje potencijala na sledeći način [4,9]:

$$E_{\text{jon}} = \frac{RT}{zF} \ln \frac{[\text{jon}]_o}{[\text{jon}]_i}$$

gde je E_{jon} ekvilibrijum potencijala za dati jon, R univerzalna gasna konstanta $8,3145 \frac{J}{Kmol}$, T temperatura u Kelvinima ($^{\circ}C+273$), z valenca jona (+1 za slučaj K+), F faradejeva konstanta ($96485,3383(83) \frac{C}{mol}$), $[\text{jon}]_o$. koncentracija jona u ekstracelularnoj tečnosti, $[\text{jon}]_i$. Koncentracija jona unutar ćelije.

Za nervnu ćeliju lignje prikazanu na slici 2-5 za koju su vrednosti koncentracije prikazane u tabeli 2-1 ekvilibrijumski potencijal za K+ jone je -76mV.

Tabela 2-1 Koncentracije jona kalijuma, natrijuma i hlora unutar i izvan nervne ćelije lignje

	Tip jona		
	K+	Na+	Cl-
Koncentracija unutar ćelije (mM)	20	440	560
Koncentracija izvan	400	50	40

U realnim slučajevima u kojima su zastupljeni joni Na+, K+ i Cl-, za proračun ekvilibrijum potencijala koristi se Goldmanova jednačina koja uzima u obzir propustljivost membrane za sve vrste jona[1,9]:

$$E_m = 58 \log \frac{P_k[K^+]_o + P_{Na}[Na^+]_o + P_{Cl}[Cl^-]_o}{P_k[K^+]_i + P_{Na}[Na^+]_i + P_{Cl}[Cl^-]_i}$$

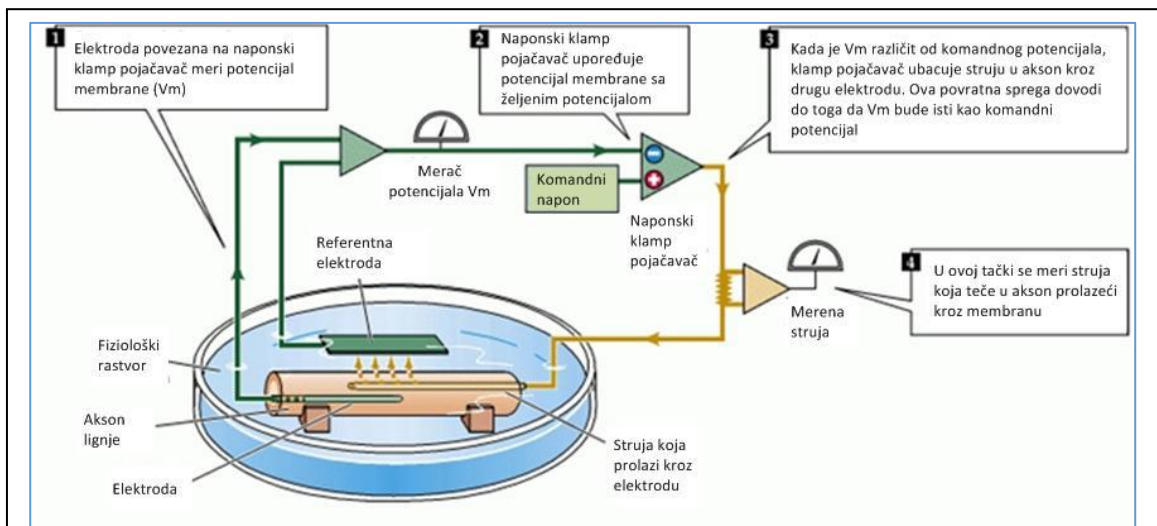
Gde je P_k , P_{Na} i P_{Cl} propustljivost membrane za date jone, a $[K^+]_o$, $[Na^+]_o$ i $P_{Cl}[Cl^-]_o$ koncentracija jona izvan ćelije, a $[K^+]_i$, $[Na^+]_i$ i $P_{Cl}[Cl^-]_i$ koncentracije jona unutar ćelije. Za nervnu ćeliju lignje, vrlo pogodnoj za eksperimente zbog velikog prečnika aksona, proračunati ekvilibrijumski potencijal za K+, Na+ i Cl- jone je -62mV. Realno izmerena razlika potencijala na membrani neurona lignje je -65mV, što je vrlo približno proračunatoj vrednosti. Uzrok nastale razlike je rad natrijumsko-kalijumske pumpe membrani neurona koja iz unutrašnjosti ćelije izbaci 3 Na+ jona, a u unutrašnjost ćelije upumpa 2 K+ jona, čime se napon menja za oko -4mV, što daje visoku tačnost rezultatima Goldmanove jednačine.

Koncentracija jona u krvi sisara je nekoliko puta manja nego kod morskih životinja kao što je lignja. U zavisnosti od tipa neurona za organizam čoveka izmerene vrednosti potencijala membrane neurona u stanju mirovanja se kreću u opsegu od -5 mV do -100 mV [10].

2.2.1.2 Akcioni potencijal

Pobuđivanje nervne ćelije dovodi do generisanja nervnog impulsa. Nervni impuls je nosilac informacije u nervnom sistemu. U svojoj osnovi on predstavlja električni signal koji nastaje i prenosi se duž nervnog vlakna zahvaljujući pasivnom protoku struje kroz nervno vlakno i osobini membrane nervne ćelije da menja propustljivost za određene jone u zavisnosti od stepena polarizacije [4].

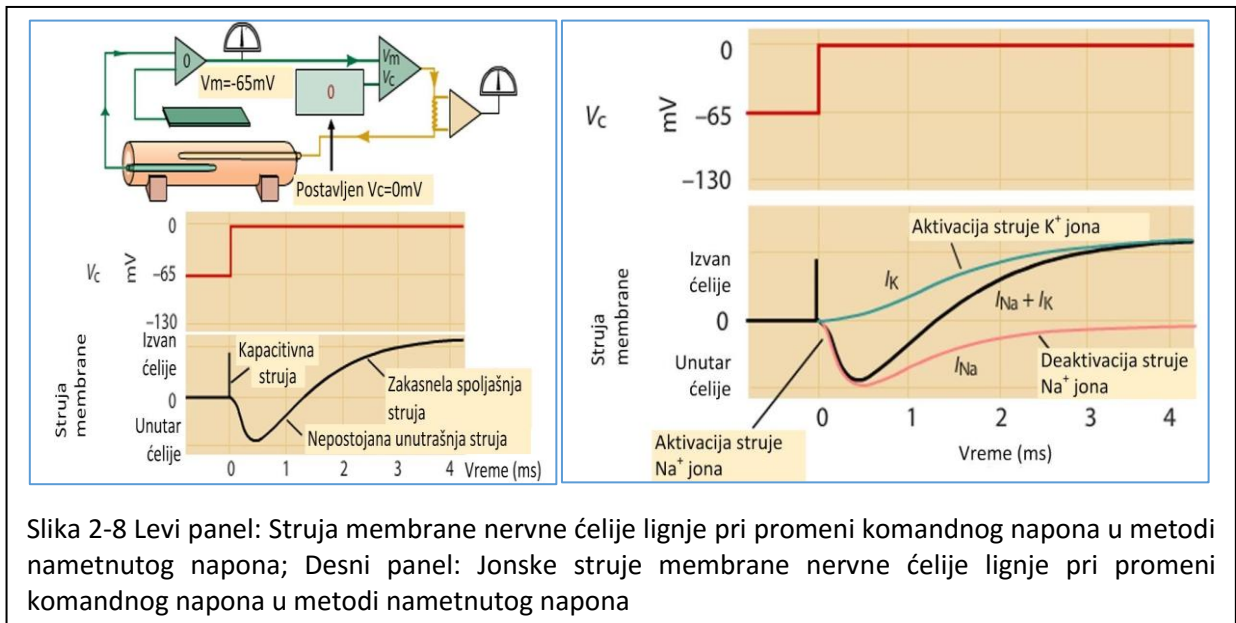
Pravi pomak u razumevanju načina na koji se generiše nervni impuls nastao je razvojem metode nametnutog napona, koju je izumeo Kenneth Cole 1940 [11] (slika 2-7 [4]). Ova metoda podrazumeva kontrolu potencijala membrane na bilo kom željenom nivou. Potencijal membrane se meri mikroelektrodom koja se plasira unutar ćelije (1) a zatim komparator upoređuje napon membrane sa nametnutim naponom (2). Ukoliko se razlikuje napon membrane od nametnutog napona, pojačavač generiše struju koja se drugom mikroelektrodom ubacuje u akson nervne ćelije (3). Ovo kolo sa povratnom spregom održava potencijal membrane na željenom nivou, čak i prilikom promena propustljivosti membrane koje se dešavaju tokom generisanja akcionog potencijala.



Slika 2-7 Metoda nametnutog napona koji meri struju potrebnu da se održi zadati potencijal membrane u nervnoj ćeliji lignje

Najvažnije, metod omogućava simultano merenje struje potrebne da se održi dati potencijal membrane. Ova metoda je omogućila Hodgkin-u i Huxley-u da načine model generisanja akcionog potencijala.

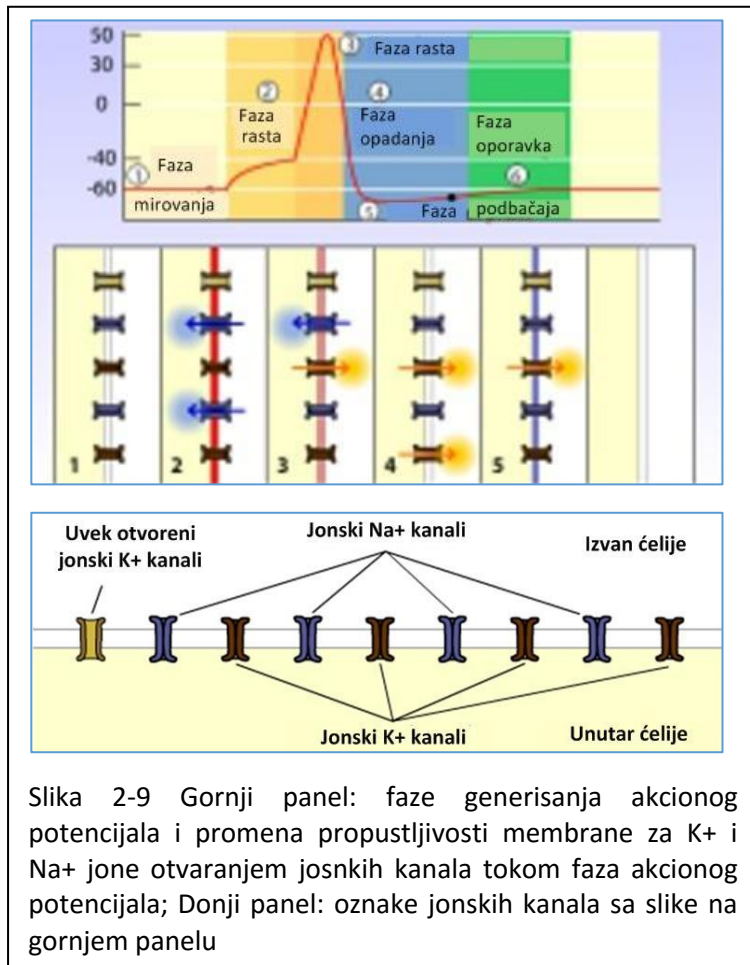
Na slici 2-8 [4] prikazan je trenutak kada je nivo komandnog napona promenjen iz nivoa od -65V (stanje ekvilibrijuma) u napon 0mV. Pojačavač je proizveo struju koja je prikazana na donjem



panelu slike, kako bi napon na membrani dostigao vrednost 0mV. To je prouzrokovalo brzo otvaranje jonskih kanala i struju Na^+ jona u akson, a zatim zatvaranje jonskih Na^+ kanala i otvaranje jonskih K^+ kanala i kasniji nastanak struje K^+ jona iz aksona. Vrednost struje Na^+ jona u ćeliju i K^+ jona iz ćelije dobijena je hemijskim supstancama koje su redom blokirale jonske kanale za Na^+ jone bez uticaja na K^+ jone, a zatim i za K^+ jone bez uticaja na jonske K^+ kanale. Dijagram koji prikazuje jonske struje prikazan je na desnom panelu slike 2-8.

Hodgkin-Huxley model generisanja akcionog potencijala je jedan od najznačajnijih matematičkih modela složenih bioloških procesa koji je ikad formulisan. Predstavlja set nelinearnih diferencijalnih jednačina koje opisuju karakteristike i ponašanje pobuđene nervne ćelije kontinualno u vremenu. Pri svojim eksperimentima koje su izvodili korišćenjem metode nametnutog napona koristili su neuron lignje koji ima dug akson sa velikim prečnikom koji može da dostigne 1mm.

Osnovna pretpostavka njihovog modela je da nervna membrana sadrži tri tipa jonskih kanala. Prvi, malobrojni i uvek otvoreni jonski kanali imaju veoma malu propustljivost, ali su više propustljivi za K^+ jone nego za Na^+ jone. Ovi, uvek otvoreni kanali su najodgovorniji za dostizanje i održavanje ekvilibrijum potencijala u stanju mirovanja. Preostala dva tipa jonskih kanala imaju značajnu ulogu u stvaranju i prenošenju akcionog potencijala. Za ove kanale se kaže da su naponski zavisni, jer se otvaraju pri određenom nivou razlike potencijala na membrani. Jedan tip naponski zavisnih kanala je propustljiv za Na^+ jone, a drugi za K^+ jone. Njihov matematički model gotovo idealno opisuje sve faze generisanja akcionog potencijala koje su prikazane na slici 2-9 [4].



Slika 2-9 Gornji panel: faze generisanja akcionog potencijala i promena propustljivosti membrane za K⁺ i Na⁺ jone otvaranjem jonskih kanala tokom faza akcionog potencijala; Donji panel: oznake jonskih kanala sa slike na gornjem panelu

U fazi mirovanja potencijal na membrani je ekvilibrijum potencijal karakterističan za određeni tip nervne ćelije. Ukoliko se na membranu dovede dodatni potencijal on mora biti dovoljan da stimuliše depolarizaciju membrane i otvaranje kritičnog broja naponski zavisnih jonskih kanala, čime dovodi do generisanja akcionog potencijala. U suprotnom ne dolazi do depolarizacije membrane, a napon se brzo vraća u prvobitno stanje opadajući eksponencijalno sa rastojanjem.

Akcioni potencijal se na vremenskoj osi može podeliti na šest faza: (1) inicijalno stabilno stanje u mirovanju, (2) faza rasta, (3) faza

prebačaja, (4) faza pada, (5) faza podbačaja i (6) faza oporavka.

U stadijumu mirovanja postoji stabilan negativan potencijal na membrani. Uvek otvoreni jonski kanali propuštaju manji broj K⁺ jona iz ćelije u spoljnu sredinu, ali se za svaki jon koji napusti ćeliju, jedan jon vraća u ćeliju.

U narednoj fazi rasta (2) dolazi do smanjenja potencijala na membrani, depolarizacije. Naponski zavisni jonski Na⁺ kanali se otvaraju velikom brzinom omogućavajući protok ovih jona kroz membranu. Time razlika potencijala na membrani raste sve više u pozitivnom smeru, što dovodi do otvaranja novih jonskih Na⁺ kanala.

U fazi (3) dalja depolarizacija dovodi do zatvaranja nekih jonskih Na⁺ kanala i otvaranja K⁺ jonskih kanala kroz koje počinju da otiču K⁺ joni smanjujući potencijala na membrani.

Tokom faze opadanja (4), aktivira se sve veći broj naponski zavisnih K⁺ jonskih kanala, a broj otvorenih Na⁺ jonskih kanala je drastično smanjen. Napon na membrani ubrzano opada.

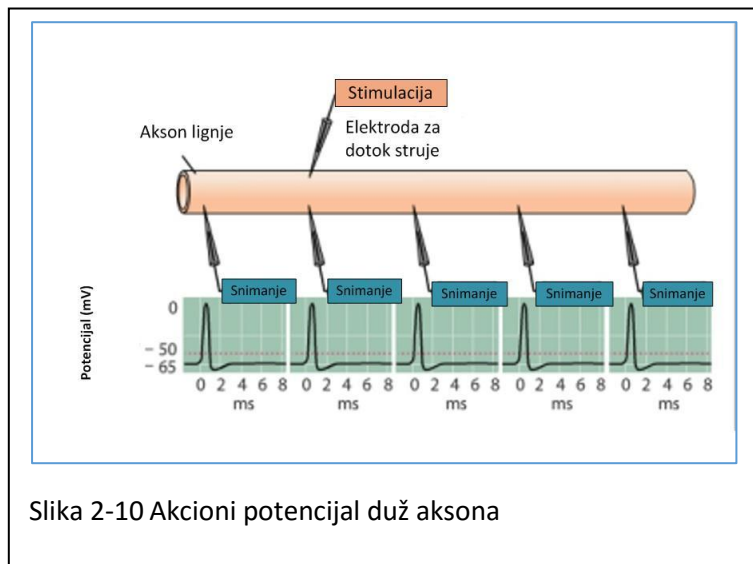
U fazi (1) je akcioni potencijala membrane ispod ekvilibrijum potencijala. U tom periodu još uvek postoji izvestan broj otvorenih naponski zavisnih K^+ jonskih kanala kroz koje još uvek ističu K^+ joni.

U fazi oporavka (6) ovi naponski zavisni K^+ jonski kanal se zatvaraju u potpunosti i ostaju samo jonski kanali koji su uvek otvoreni u stanju mirovanja neurona.

Generisanje akcionog potencijala se naziva i "sve ili ništa" događaj. Kada je dovedeni potencijal dovoljan da inicira njegovo generisanje, impuls je uvek iste amplitude. Takođe, bilo koji potencijal koji premašuje vrednost praga bez obzira na vrednost premašaja, dovešće do generisanja akcionog potencijala sličnog po amplitudi i trajanju.

Prenošenje akcionog potencijala predstavlja prenošenje električnog signala, odnosno, provođenje elektriciteta duž aksona. Međutim, aksoni nisu dobri strujni provodnici i na vrlo kratkom rastojanju, zbog velikog slabljenja, informacija koju prenosi električni signal bila bi izgubljena. Razvijeni mehanizam protoka jona kroz naponski zavisne jonske kanale u membrani aksona, u osnovi je prenosa akcionog potencijala. Pri tome se amplituda električnog signala ne menja. Ova osobina membrane ima efekat pojačavača koji regeneriše signal duž čitavog puta do odredišta bez obzira na njegovu udaljenost [4].

Kada jednom potencijal receptora ili sinaptički potencijal ili impuls struje ubrizgan tokom



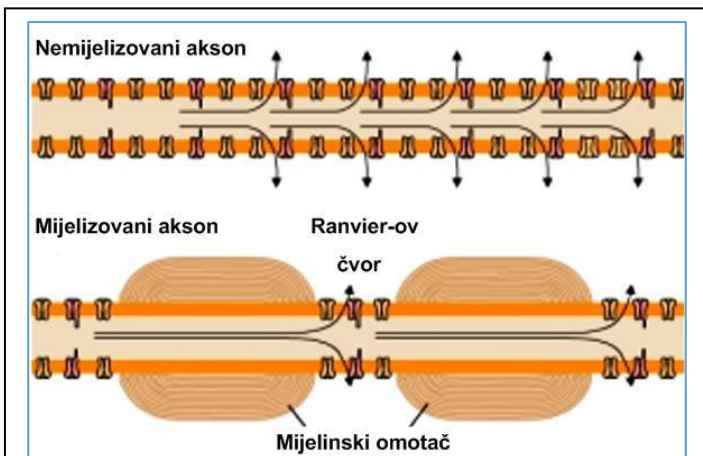
eksperimenta pređe napon praga, on dovede do otvaranja velikog broj Na^+ jonskih kanala. Na^+ joni ulaze u unutrašnjost ćelije i njihov kritičan broj dovodi do stvaranja akcionog potencijala. Pasivne struje koje stvara akcioni potencijala teku duž aksona izazivajući depolarizaciju membrane u susednom regionu. Depolarizacija membrane dovodi

do otvaranja naponski zavisnih Na^+ jonskih kanala u datom regionu i do stvaranja akcionog potencijala. U međuvremenu, na mestu regiona prethodnika došlo je do zatvaranja Na^+ jonskih kanala i otvaranja naponski zavisnih K^+ jonskih kanala, da bi na kraju bilo ponovo uspostavljeno ravnotežno stanje na već opisan način. Na ovaj način akcioni potencijal se generiše duž čitavog aksona u kontinuiranom ciklusu, sve do krajnjeg odredišta kako je to prikazano na slici 2-10 [4].

Brzina propagacije akcionog potencijala je veća u slučaju većeg prečnika nervnog vlakna, jer se time povećava provodljivost za pasivne struje. Kod kičmenjaka je razvijen mijelinski omotač koji sprečava oticanje pasivne struje tako što uzima na sebe ulogu izolatora. Na taj način smanjuje se broj regiona u kojima se generiše akcioni potencijala i povećava rastojanje između regiona. Ovi region se nalaze na mestima prekida mielinskog motača i nazivaju se Ranvier-ovi čvorovi. Kako se protok jona kroz naponski zavisne jonske kanale dešava samo na mestima Ranvier-ovih čvorova, ovaj tip

propagacije nervnog impulsa se naziva poskočni (slika 2-11 [4]).

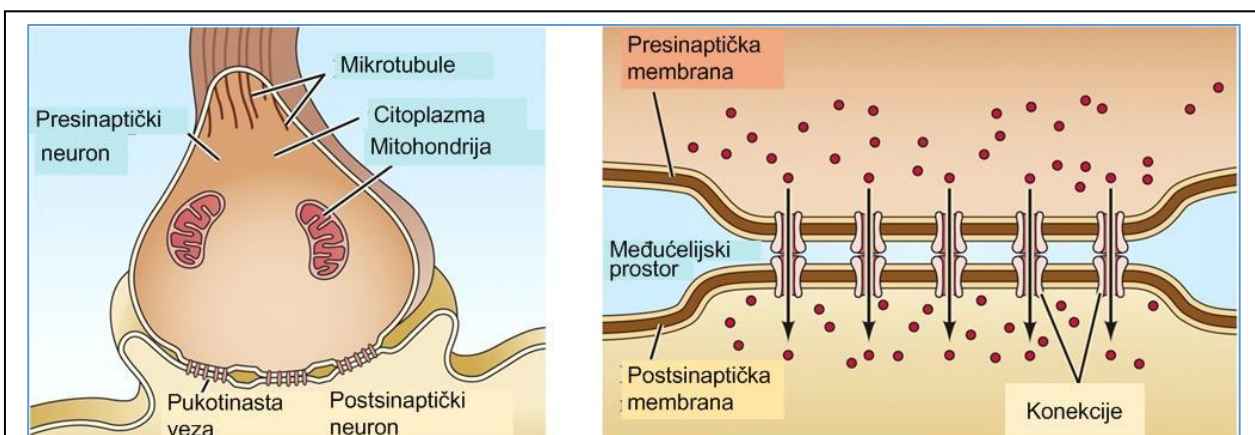
Uobičajena brzina prostiranja akcionog potencijala kroz nervno vlakno kreće se u opsegu od 0,5 do 10m/s, dok za mielizovana vlakna brzina može dostići 150 m/s.



Slika 2-11 Akcioni potencijal duž aksona sa nemielizovanim i sa mielizovanim omotačem

2.2.1.3 Sinaptička transmisija

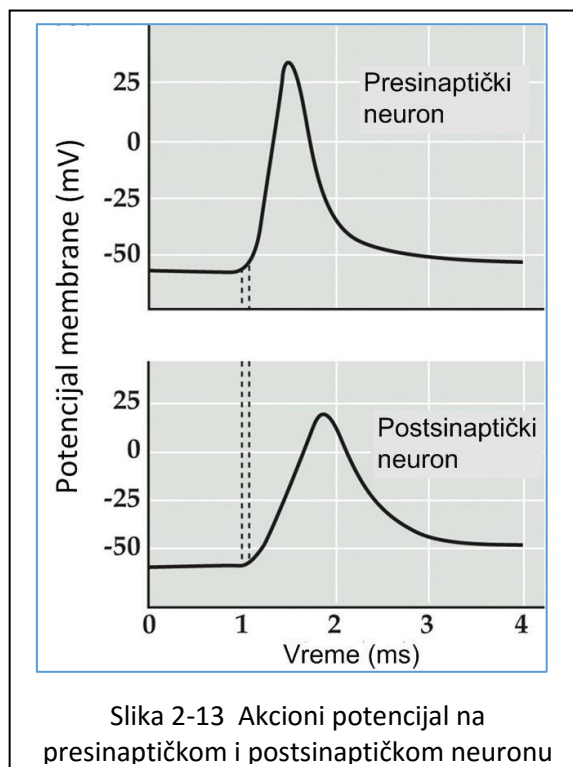
Sinapse su funkcionalni neuronski i neuromuskulatorni spojevi putem kojih se informacije koje nosi akcioni potencijal prenose kroz nervni sistem. Postoje dve vrste sinapsi: električna i



Slika 2-12 Struktura električne sinapse; na levom panelu prikazane je presinaptički i postsinaptički neuron; na desnom panelu je uvećana sinapsa

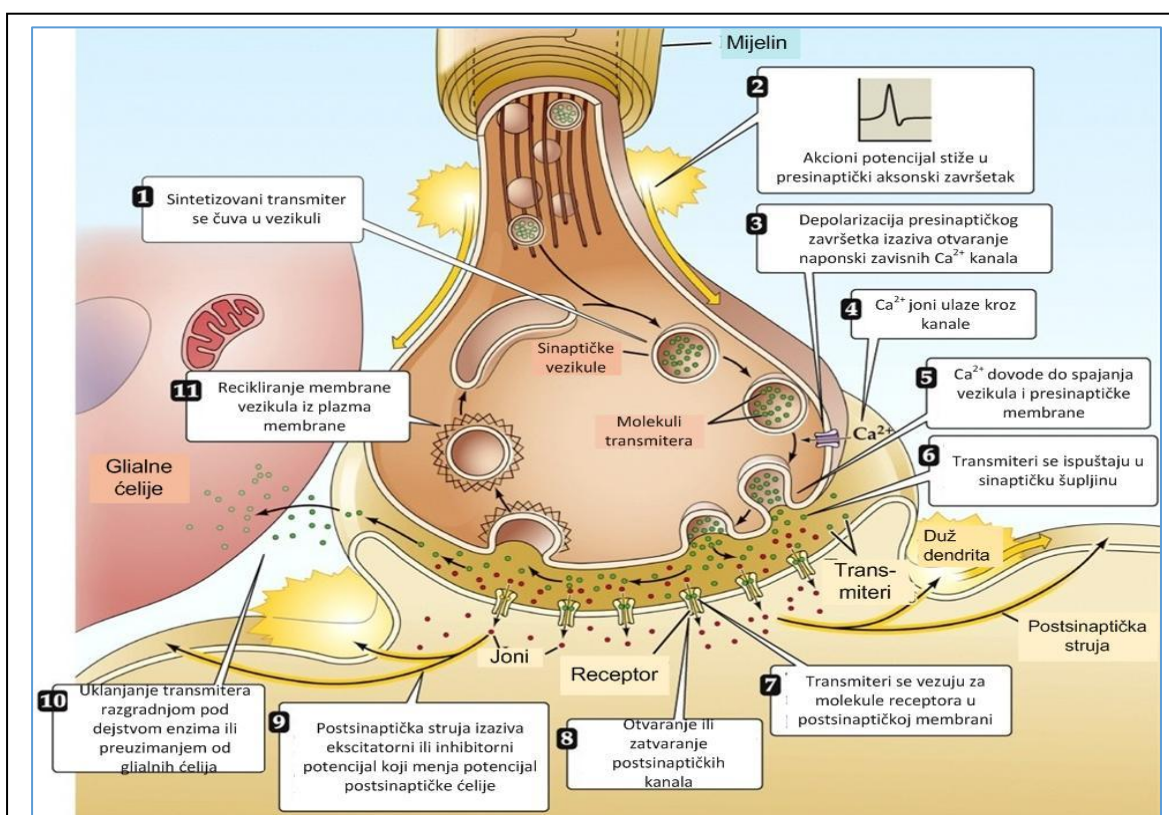
hemijska. Struktura električne sinapse prikazana je na slici 2-12 [4].

Električne sinapse obezbeđuju direktni, pasivni protok struje iz jednog neurona u drugi. Membrane presinaptičkog i postsinaptičkog neurona su postavljene vrlo blizu i međusobno povezane pukotinastim vezama. Rastojanje između membrana je 20nm, a na mestu pukotinastih veza 3,5nm. Pukotinaste veze se sastoje od kanala – koneksiona građenih od proteina koneksina. Koneksioni su značajno širi od naponski zavisnih jonskih kanala nervnih vlakana i omogućuju brz pasivni protok struje nastale kao posledica dejstva akcionog potencijala. Električne sinapse postoje na neuromotornim spojevima u srčanim i glatkim mišićima. Brzi i intenzivni protoci kroz sinapse omogućavaju istovremeno pobuđivanje svih mišićnih ćelija srčanog i glatkog mišića i njihovu istovremenu kontrakciju. Na slici 2-13 [12] prikazan je akcioni potencijal na presinaptičkom i postsinaptičkom neuronu. Vidljivo je malo kašnjenje od delića milisekunde, kao i veoma mali gubitak intenziteta na postsinaptičkom neuronu u odnosu na presinaptički. Značajno je istaći da električna sinapsa u slučaju uparenih neurona dozvoljava protok informacija, odnosno, akcionog potencijala u oba smeru.



Hemijske sinapse omogućavaju međućelijsku komunikaciju putem hemijskih agenasa, neurotransmitera presinaptičkih ćelija koji vezivanjem za receptore postsinaptičkih ćelija indukuju pojavu struje jona na postsinaptičkoj ćeliji. Postoji preko 100 vrsta neurotransmitera.

Na slici 2-14 [4] prikazan je sled događaja prilikom prenosa nervnog impulsa putem hemijske sinapse. Neurotransmiteri prethodno sintetizovani u procesima koji regulišu enzimi, uskladišteni su sinaptičkim vezikulama (1). Sinaptičke transmisije počinju kada akcioni potencijal stigne do presinaptičkog aksonskog završetka (2). Depolarizacija presinaptičke membrane inicira sekvencu događaja koji vode do oslobađanja transmitera i aktivacije receptora na postsinaptičkoj membrani. Pod uticajem promene potencijala dolazi do otvaranja naponski zavisnih Ca^{2+} jonskih kanala (3) i kalcijumovi joni ulaze u aksonski završetak (4). Kalcijumovi joni omogućavaju povezivanje membrane sinaptičkih vezikula i presinaptičke membrane putem proteinskog kompleksa pod zajedničkim nazivom SBNAREs (5). Neurotransmiteri koji čine sadržaj vezikule prelaze u sinaptičku šupljinu (6). Molekuli neurotransmitera se vezuju za specijalne receptorne molekule u postsinaptičkoj membrani (7). U zavisnosti od tipa receptora doći će do različite sekvence događaja koji slede. Na slici je dat prikaz za ekscitatorne jonotropne receptore, čija će priroda biti detaljnije objašnjena u daljem tekstu. Odziv postsinaptičke ćelije (ekscitacioni ili inhibitorni) zavisi od određenih kombinacija neurotransmitera i receptora. U slučaju prikazanom na slici, nakon vezivanja neurotransmitera jonski kanali postaju propusni za jone koji ulaze u postsinaptičku ćeliju (8). Struja jona menja potencijal unutar postsinaptičke ćelije i u slučaju da ukupnim dejstvom svih povezanih neurona, potencijal



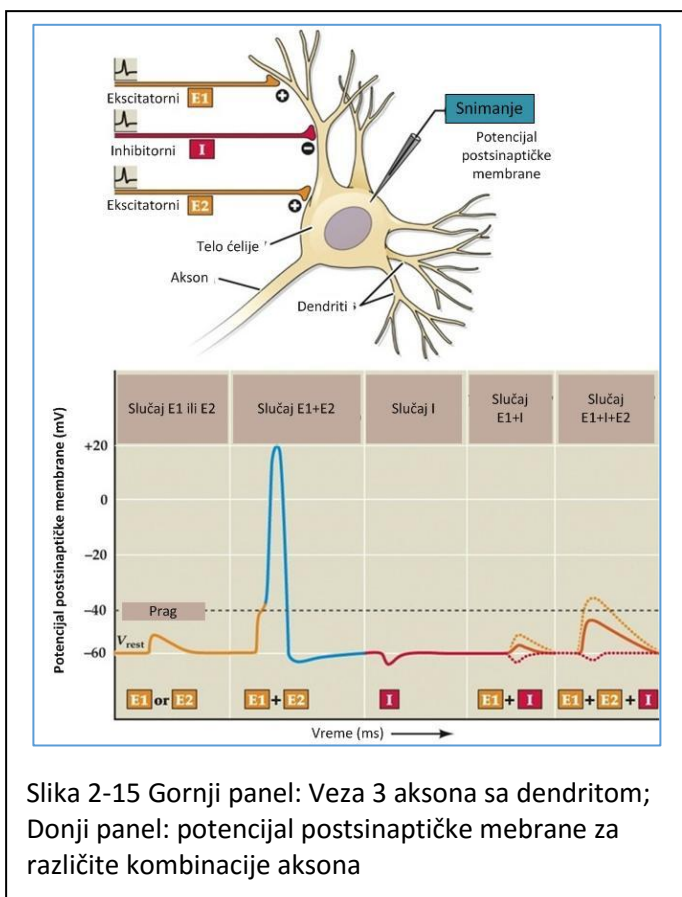
Slika 2-14. Sled događaja prilikom prenosa nervnog impulsa putem hemijske sinapse

postsinaptičke ćelije premaši vrednost praga dolazi do generisanja akcionog potencijala (9).

Neurotransmiteri se razlažu pod dejstvom enzima ili preuzimaju od strane glialnih ćelija, tako da se vrlo brzo uklanjaju iz sinaptičke šupljine, a sama transmisija traje vrlo kratko (10). Neki neurotransmiteri se vraćaju u presinaptički završetak specijalnim proteinima koji se nazivaju transporteri, te je time omogućeno recikliranje i ponovno korišćenje molekula transmittera. Membrane potrebne za kreiranje sinaptičkih vezikula se takođe recikliraju, kroz endocitozu membrane presinaptičkog neurona. Reciklirane vezikule se popunjavaju molekulima neurotransmitera, i onda su spremne za novi proces sinaptičke transmisije po stizanju akcionog potencijala.

2.2.1.4 Suma postsinaptičkih potencijala

U složenoj neuronskoj mreži jedna nervna ćelija preko razgranatih dendrita može da primi nervni impuls sa velikog broja drugih nervnih ćelija. Postsinaptički potencijali preneti iz presinaptičkih neurona mogu biti depolarizujući ili hipepolarizujući. Depolarizujući potencijali vode ka ekscitaciji nervne ćelije, pa se nazivaju i ekscitatorni postsinaptički potencijali (EPSP). Hipepolarizujući potencijali vode ka inhibiciji nervne ćelije, pa se nazivaju i inhibitorni postsinaptički potencijali (IPSP).



Slika 2-15 Gornji panel: Veza 3 aksona sa dendritom; Donji panel: potencijal postsinaptičke mebrane za različite kombinacije aksona

Postsinaptički potencijali generisani na dendritima pasivno se kreću duž dendritske membrane postepeno gubeći na intenzitetu. Ovi potencijali bi trebalo, u slučaju da su ekscitatorni, da proizvedu postsinaptički akcioni potencijal. Međutim, uobičajeno su njihove vrednosti dosta ispod praga neophodnih za generisanje akcionog potencijala. Iako pojedinačno ne dostižu neophodnu vrednost, u zoni brežuljka aksona ovi potencijali se sabiraju i suma potencijala koje nose može dovesti do generisanja akcionog potencijala.

Na slici 2-15 [4] prikazana su 3 aksona koji su sinaptičkim vezama povezani na dendrite istog neurona.

Postsinaptički potencijal nastao na prvoj i trećoj sinapsi je ekscitatorni i dovodi do depolarizacije

membrane, dok je postsinaptički potencijal nastao na drugoj sinapsi inhibitorni i dovodi do hiperpolarizacije membrane. Ukoliko postsinaptički potencijali stignu u brežuljak aksona istovremeno ili u okviru trajanja postsinaptičkog potencijala od nekoliko milisekundi, njihovi efekti će biti sabrani.

Na donjem panelu slike 2-15 prikazane su različite kombinacije za istovremno pristizanje potencijala E1, E2 i E3 u zonu integracije. U kvadrantu I prikazan je slučaj u kome samostalno do brežuljka aksona stižu EPSP E1 ili E3, koji su slični po vrednosti i pojedinačno nisu dovoljni za generisanje akcionog potencijala. U kvadrantu II prikazan je slučaj sabiranja signala EPSP E1 i E3. Zajedno ova dva potencijala prevazilaze vrednost praga i generiše se akcioni potencijal. U kvadrantu III prikazan je slučaj samostalnog IPSP E2. U kvadrantu IV prikazan je slučaj istovremenog stizanja EPSP E1 i IPSP E2. Zbirni signal ne dostiže vrednost praga i ne dolazi do generisanja akcionog potencijala. U kvadrantu V prikazan je slučaj istovremenog stizanja EPSP E1, IPSP E2 i EPSP E3. Zbirni signal ne dostiže vrednost praga i ne dolazi do generisanja akcionog potencijala.

2.2.1.5 Neurotransmiteri

Neurotransmiteri su hemijski agensi koji prenose poruke sa jedne ćelije na drugu preko hemijskih sinapsi. Tu svoju ulogu neurotransmiteri ostvaruju kao ligandi, jer mogu da se se vežu za receptore i formiraju kompleks sa ovim biomolekulima prouzrokujući elektrohemijske procese [1,4,13].

Postoji više osnova po kojima se neurotransmiteri mogu podeliti u grupe. Osnovna podela je na male molekule neurotransmitere i neuropeptide. Mali molekuli neurotransmiteri se sintetišu u nervnom završetku. Enzimi, neophodni za sintezu neurotransmitera, generišu se u telu ćelije u putuju vrlo sporo kroz akson do njegovog završetka. U ovu grupu spadaju acetylcholine, GABA, amino acid neurotransmiteri, ATP i azot monoksid (NO) [13]. Oni su odgovorni za brze reakcije postsinaptičkih ćelija. Sa druge strane, neuropeptidi se generišu u telu nervne ćelije i transportuju vrlo brzo kroz akson do nervnog završetka. Mnogo peptida koji pokazuju neurotransmiterne aktivnosti imaju i hormonske aktivnosti u drugim vrstama tkiva, jer ih ćelije koje ih proizvode izlučuju u krv, kada oni mogu da deluju na udaljene ćelije. Oni imaju sporije i, često, modulišuće dejstvo na postsinaptičku ćeliju. Postoji više od 50 tipova peptidnih neurotransmitera, raspoređenih u nekoliko velikih porodica. Mnogi tipovi nervnih ćelija mogu da proizvode više vrsta neurotransmitera, međutim njihovo ispuštanje u sinaptičku šupljinu je kontrolisano u skladu sa brzinom reakcije koju iniciraju.

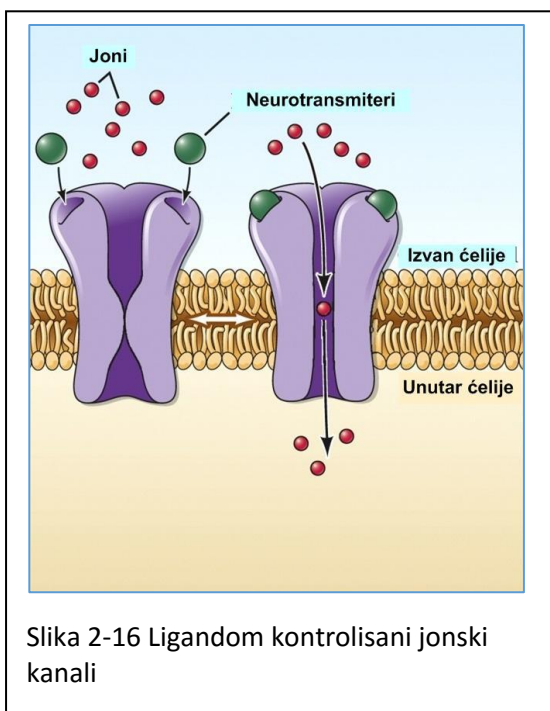
Druga važna podela neurotransmitera je na ekscitatorne i inhibitorne, u skladu sa efektom koji imaju na postsinaptičku ćeliju. Glavni ekscitatorni neurotransmiteri su glutamat, epinefrin i norepinefrin. Glavni inhibitorni neurotransmiteri su GABA, glicin i serotonin. Neki neurotransmiteri

imaju i ekscitatorne i inhibitorne efekte u zavisnosti od tipa prisutnih receptora. Postoji i značajna podela neurotransmitera prema tipu receptora koje aktivira, na jonotropne i na metabotropne.

Nervna ćelija je razvila složen mehanizam sinteze, pakovanja u vezikule, ispuštanja neurotransmitera u sinaptičku šupljinu i njihovog uklanjanja iz iste kroz proces dezintegracije, preuzimanja od strane glijalnih ćelija ili povratka u nervni završetak kako bi u sledećem ciklusu bili ponovo korišćeni kao prenosici poruka. Svaki od procesa je strogo kontrolisan određenim tipovima proteina koji imaju svoje strogo definisane uloge.

2.2.1.6 Receptori

Receptori su molekuli proteina u membrani postsinaptičke ćelije koji se jednim svojim delom nalaze u sinaptičkoj šupljini, a drugim unutar postsinaptičke ćelije. Neurotransmitter se vezuje za receptor putem intermolekularnih sila izazivajući konformacione promene proteina (promene obilka, ne i strukture) [1,4,14].



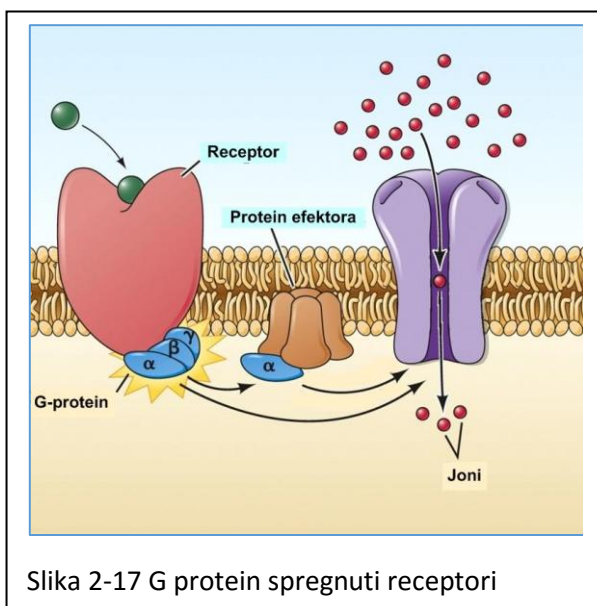
Slika 2-16 Ligandom kontrolisani jonski kanali

Postoje dve velike grupe receptora, jonotropni i metabotropni receptori.

Jonotropni receptori imaju jonske kanale u svojoj strukturi. Vezivanje liganda izaziva promene u strukturi receptora kojima se formira ligandom kontrolisani jonski kanal koji omogućuje prolazak jona i promenu polarizacije membrane postsinaptičke nervne ćelije.

Na slici 2-16 [4] prikazan je proces vezivanja neurotransmitera za receptor i otvaranje jonskog kanala. Jonotropni receptori su multimeri sačinjeni od individualnih proteinskih podjedinica, od kojih

svaka učestvuje u stvaranju jonskog kanala. Kada se transmitter veže za jonotropni receptor, proteinske jedinice stvaraju kanal koji omogućuje prolazak jona. Jonotropni receptori u osnovi regulišu brzi postsinaptički efekt. Postsinaptički potencijali porastu do akcionog potencijala za jednu ili dve milisekunde i uobičajeno traju nekoliko desetina milisekundi ili kraće.



Slika 2-17 G protein spregnuti receptori

Metabotropni receptori se nazivaju i G protein-spregnuti receptori. Oni nemaju jonske kanale u svojoj strukturi. Umesto toga, oni indirektno kontrolišu otvaranje jonskih kanala u membrani postsinaptičke ćelije aktivacijom međuregulacijskih molekula koji se nazivaju G proteini. Iz tog razloga, metabotropni receptori se nazivaju i G-protein spregnuti receptori.

Metabotropni receptori imaju ekstracelularni domen koji sadrži deo za vezivanje neurotransmitera i intracelularni domen. Deo receptora koji se nalazi u citoplazmi

postsinaptičke ćelije ima sposobnost vezivanja G proteina koji se sastoji od 3 subjedinice. Na slici 2-17 [4] prikazan je mehanizam delovanja metabotropnih receptora. Vezivanje neurotransmitera dovodi do aktivacije G proteina i odvajanja alfa subjedinica od beta i gama kompleksa, ali i od receptora. Aktivirani G proteini mogu da se vežu direktno za jonske kanale i dovedu do njihovog otvaranja ili mogu da se vežu za druge proteinske efektore, kao što su enzimi, koji prenose unutarćelijske poruke i tako dovode do otvaranja jonskih kanala. Aktivacija metabotropnih receptora tipično proizvodi mnogo sporiji odziv, od nekoliko stotina milisekundi do minut i duže.

Neki transmiteri mogu da aktiviraju i jonotropne i metabotropne receptore da proizvedu oba odziva, i brz i sporiji na istoj sinapsi.

2.2.1.7 Neurotransmiteri i receptori autonomnog nervnog sistema

Acetilholin i noradrenalin su glavni neurotransmiteri na sinaptičkim spojevima između preganglijskih i postganglijskih neurona i između postganglijskih neurona i autonomnih efektor [3]. Na osnovu tipa neurotransmitera uvedena je podela vlakana (aksona) neurona autonomnog nervnog sistema na holinergične i adrenergične.

Vlakna holinergičnog autonomnog nervnog sistema za koje je neurotransmiter acetilholin su:

- 1) sva preganglijska vlakna, i simpatička i parasimpatička
- 2) parasimpatička postganglijska vlakna
- 3) simpatička postganglijska vlakna za znojne žlezde
- 4) simpatička vazodilatatorna vlakna za krvne sudove skeletnih mišića.

Vlakna adrenergičnog autonomnog nervnog sistema su sva ostala simpatička postganglijska vlakna.

Specifična je inervacija nadbubrežne žlezde isključivo preganglijskim holinergičnim vlaknima. U adrenalnoj meduli nadbubrežne žlezde nalaze se ćelije koje predstavljaju specifične postganglijske ćelije. Ove ćelije su izgubile svoje aksone i direktno izlučuju u krv hormone noradrenalin i adrenalin. Oko 20% ukupne količine noradrenalina i 80% ukupne količine adrenalina u organizmu se sintetiše u adrenalnoj meduli nadbubrežne žlezde [3].

Nakon što su molekuli neurotransmitera oslobođeni iz stanice kao rezultat pražnjenja akcijskog potencijala, oni se vežu za specifične receptore na površini postsinaptičkih ćelija. Pokazano je da postoji više podtipova receptora za bilo koji od neurotransmitera. Kao što je prisutan na površini postsinaptičkih neurona neurotransmiterski receptori se nalaze i na presinaptičkim neuronima. Uopšteno, presinaptički neuronski receptori djeluju tako da inhibiraju dalje otpuštanje neurotransmitera.

Acetilholin (Acetylcholine (ACh)) spada u male molekule neurotransmitere koji se sintetišu u nervnim završecima iz aminoalkohola holina i acetil koenzima A holina u reakciji koju katalizuje holinacetiltransferaza [13]. Njihovo ispuštanje u sinaptičku šupljinu je intenzivno i kratkotrajno.

Nikotinski acetilholinski receptori (*nAChR*) su jonotropni receptori. Mehanizam njihovog dejstva je opisan u poglavlju 2.2.1.6. Jonotropni receptori u osnovi regulišu brzi postsinaptički efekt. Postsinaptički potencijali porastu do akcionog potencijala za jednu ili dve milisekunde („napadajući“ presinaptički terminal) i uobičajeno traju nekoliko desetina milisekundi ili manje.

Muskarinski acetilholinski receptori, ili *mAChR*, su G protein-spregnuti acetilholinski receptori. Ovi receptori pripadaju grupi metabotropnih receptora koji se tako nazivaju zbog eventualnog kretanja jona kroz kanal zavisno od jednog ili više metaboličkih procesa. Mehanizam njihovog dejstva je opisan u poglavlju 2.2.1.6. Aktivacija metabotropnih receptora tipično proizvodi mnogo sporiji odziv, od nekoliko stotina milisekundi do minut i duže. Neki transmitteri mogu da aktiviraju i jonotropne i metabotropne receptore da proizvedu oba odziva, i brz i sporiji (PSP) na istoj sinapsi.

Muskarinski receptori acetilholina su zastupljeni u ćelijama organa efektor na koje deluje parasimpatički nervni sistem. Izuzetak su simpatički postganglijski neuroni za znojne žlezde i anatomski simpatički vazodilatatorni neuroni za krvne sudove skeletnih mišića, koji takođe koriste acetilholin kao neurotransmiter koji se vezuje za muskarinske receptore.

Postoji 5 podtipova muskarinskih receptora koji se označavaju sa M1 – M5 i razlikuju se po genima koji ih kodiraju (m1 – m5). Postoje 4 klase G proteina koje muskarinski receptri vezuju: G_s , G_i , G_q i $G_{12/13}$ [15] a koji se međusobno razlikuju po podjedinici koju sadrže.

Noradrenalin je hemijski agens iz grupe ketoholamina (ima katehol grupu - fenilni prsten sa dve hidroksilne grupe i etilaminski bočni lanac) [16,17] koji se osim u ćelijama simpatičkog nervnog sistema generiše i u ćelijama centralnog nervnog sistema i neuronima nadbubrežne žlezde koja ga izlučuju direktno u krv. Noradrenalin u organizmu ima ulogu hormona i neurotransmitera koju obavlja na većini simpatičkih postganglijskih završetaka. Vezuju se za metabotropne G protein spregnute receptore, koji se dele na dve grupe:

- 1) α receptore sa podtipovima α_1 spregnutim sa G_q proteinom i α_2 spregnutim sa G_i proteinom
- 2) β receptore sa podtipovima β_1 , β_2 i β_3 . Svi podtipovi su spregnuti sa G_s proteinom, ali β_2 može da bude spregnut i sa G_i proteinom.

2.3 Fiziološki osnov za postavljanje teze

Kratkotrajna regulacija arterijskog krvnog pritiska je u osnovi ove teze. Stoga su u ovom poglavlju opisani mehanizmi regulacije rada kardiovaskularnog sistema, sa detaljnim prikazom mehanizma kratkotrajne regulacije, barorefleksa. Napravljena je analogija sistema sa negativnom povratnom spregom i fiziološkog sistema regulacije. Organi i organski sistemi opisani u poglavlju 2.1 i 2.2 prikazani su kao elementi sistema negativne povratne sprege, međusobno spojeni nervnim vlaknima, kao provodnicima. Stoga je cilj ovog poglavlja da pojasni njihovo mesto i ulogu u procesu regulacije. Matematički aparat koji će biti predstavljen u tezi ima za cilj da izmeri vreme reakcije negativne povratne sprege i jačinu te reakcije. Klinička ispitivanja su pokazala da su ovi parametri značajni dijagnostički i prognostički parametri.

2.3.1 Refleksni mehanizmi regulacije rada kardiovaskularnog sistema

Rad kardiovaskularnog sistema je regulisan sa više refleksnih mehanizama. Oni deluju na sličan način i mogu se predstaviti negativnim povratnim spregama. Sistemi senzora imaju sposobnost reakcije na uticaje iz sredine u kojoj se nalaze tako što stimulanse iz spoljne sredine transformišu u nervne impulse koji se prenose do centralnog nervnog sistema aferentnim nervnim putevima. Centralni nervni sistem obrađuje prosleđene informacije i različitim mehanizmima, uključujući i aktivnost autonomnog nervnog sistema, eferentnim nervnim putevima prosleđuje informacije do afektora izazivajući njihovu reakciju. Analize kardiovaskularnih signala prezentovane u tezi odnosile

su se na brze reakcije sistema, te je poseban akcenat stavljen na pojašnjenje arterijskog barorefleksa koji najbrže deluje na promene u stabilnosti kardiovaskularnog sistema. Elementi nervnog sistema koji regulišu arterijski barorefleks su detaljno obrazloženi, a mehanizam njegovog dejstva je predstavljen u vidu negativne povratne sprege[1,18].

Refleksi koji kontrolišu rad kardiovaskularnog sistema su barorefleks, kardiopulmoralni refleks i arterijski hemorefleks [1,18].

1) Barorefleks

Barorefleks je mehanizam koji omogućuje brzu regulaciju krvnog pritiska. Arterijski BRX je veoma važan za otkucaj-po-otkucaj regulaciju arterijskog pritiska i predstavlja najbrži odziv regulatornog sistema za ublažavanje fluktuacije krvnog pritiska. Barorefleks će, kao predmet proučavanja ove teze, biti detaljno opisan u nastavku ovog poglavlja

2) Kardiopulmoralni refleksi

Kardiopulmoralni refleks je još jedan mehanizam koji je organizam razvio u cilju održavanja pritiska u stabilnom nivou homeostaze. Za razliku od barorefleksa čiji su senzori smešteni u najvećim arterijama, senzori kardiopulmoralnog refleksa se nalaze u zidovima pretkomora i plućnih arterija sa manjim volumenom krvi. Senzori su mehanički, reaguju na istezanje, a nazivaju se i receptorima niskog pritiska. Najvažnija uloga ovih receptora je u regulaciji volumena krvi. Kada volumen krvi poraste, dolazi do aktiviranja receptora u kojima se stvara nervni impuls. Negativna sprega se ostvaruje kroz reakciju centralnog nervnog sistema koji aktivira renalni simpatički nerv i izaziva sekreciju vazopresina te time dovodi do gubitka tečnosti kroz urin čime se smanjuje volumen krvi.

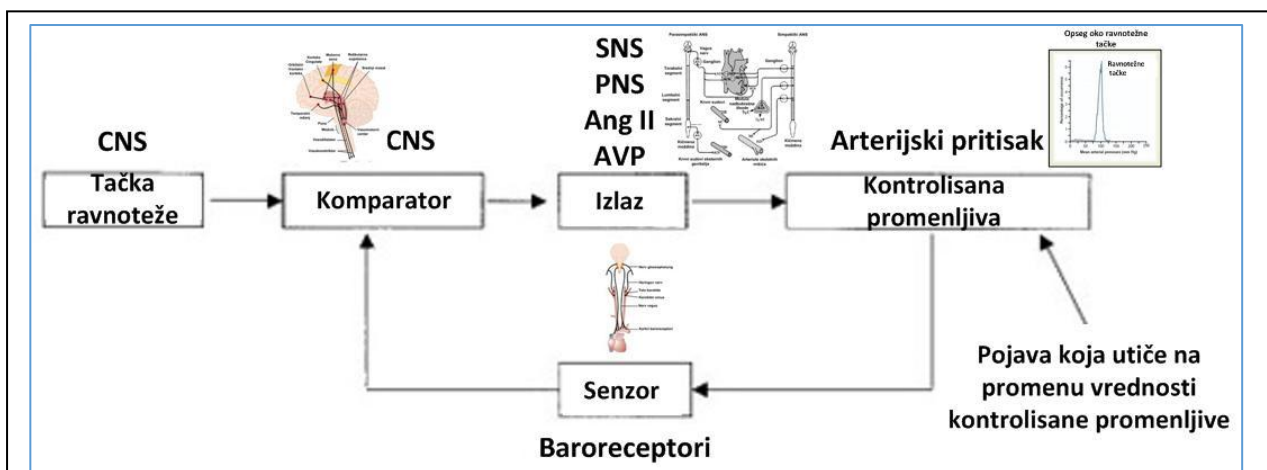
3) Arterijski hemorefleksi

Uloga ovog refleksnog mehanizma je održavanje ravnoteže hemijskog sastava krvi kroz kontrolu respiracije i kroz amortizaciju promene u gasovima arterijske krvi. Senzori ovog mehanizma se nazivaju hemoreceptorima i smešteni su u istim regionima najvećih krvnih sudova kao i baroreceptori. Arterijski hemoreceptori reaguju na promene u koncentraciji kiseonika, ugljen dioksida i pH vrednosti arterijske krvi. Hemoreceptori reaguju kada arterijski pritisak padne ispod kritičnog nivoa. Refleksne promene u alveolarnoj ventilaciji služe da gasove u krvi dovedu u normalu. Usled smanjenja protoka krvi dolazi do smanjenja koncentracije kiseonika i porasta koncentracije ugljen dioksida, što izaziva reakciju hemosenzitivnih receptora i stvaranja nervnog impulsa. U centralnom nervnom sistemu nervni impuls dovodi do pobude vazomotornog centra i rezultuje u porastu simpatičkog uticaja na kapacitet i otpor krvnih sudova, i stoga do porasta SBPa. Odgovor srčanog ritma na stimulaciju arterijskih hemoreceptora varira zavisno od respiratornih efekata.

2.3.2 Arterijski barorefleks

2.3.2.1 Barorefleks kao sistem negativne povratne sprege

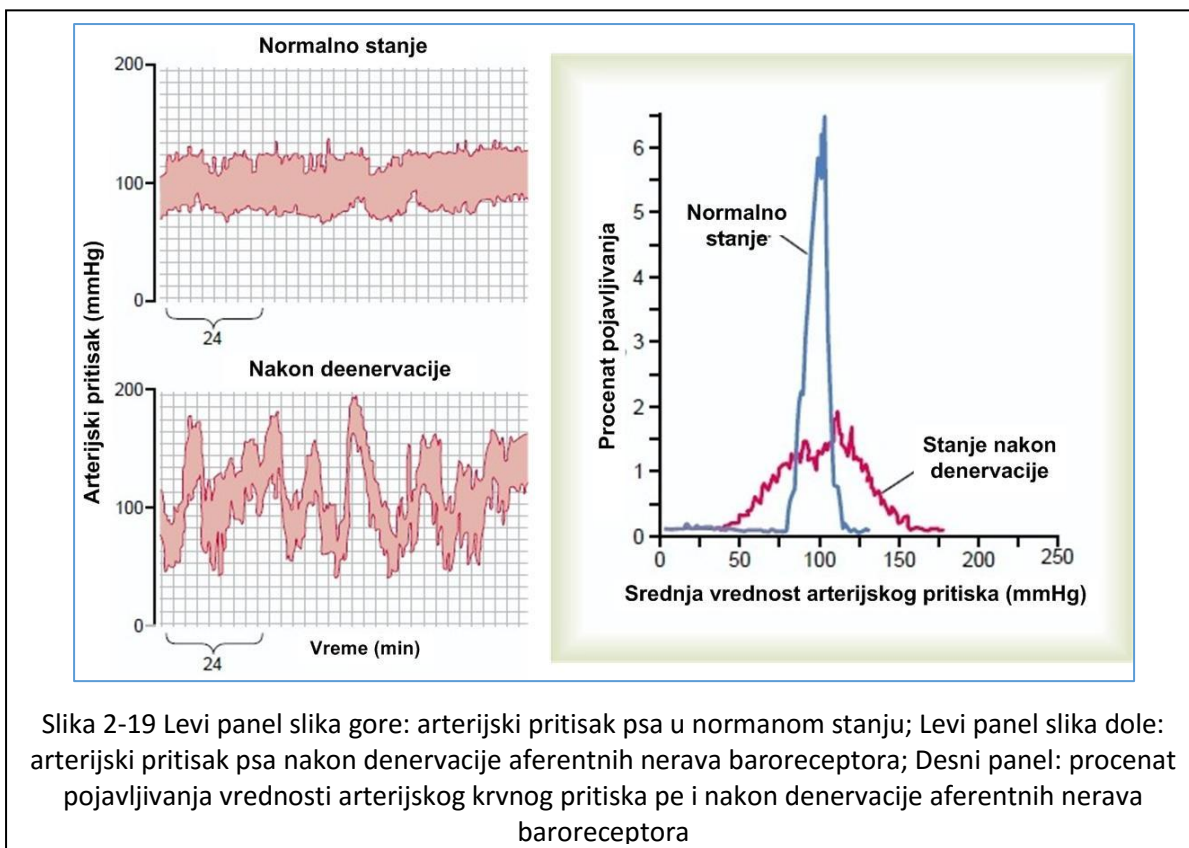
Barorefleksni mehanizam je homeostatički mehanizam koji ima vrlo značajnu ulogu u održavanju vrednosti arterijskog pritiska u uskom opsegu oko ravnotežne tačke sprečavajući dejstvo negativnih fizioloških uticaja i uticaja spoljašnje sredine. Koncept negativne povratne sprege barorefleksa prikazan je na slici 2-18 (modifikovana iz [18]). Na šematskom prikazu je data anatomska lokacija komponenti negativne povratne sprege, u kome je kardiovaskularni sistem i nervni sistem nadležan za njegovu kontrolu prikazan u vidu komponenti električnog kola sa sistemom senzora, komparatora, predajnika i prijemnika. Aferentni i eferentni nervni putevi preuzimaju važne uloge provodnika u ovom sistemu. Ukoliko arterijski pritisak (kontrolisana promenljiva) odstupi od željene vrednosti (ravnotežna tačka), arterijski baroreceptori (senzori) reaguju, stvara se nervni impuls koji aferentnim nervnim putevima prenose informacije u centralni nervni sistem (komparator). Centralni nervni sistem (CNS) reaguje tako što menja neuralni i humoralni izlaz tako da vrati arterijski pritisak na željenu vrednost. Nervni impulsi se preko eferentnih nervnih puteva autonomnog nervnog sistema prenosi do efektora.



Slika 2-18 Barorefleksni mehanizam kao sistem negativne povratne sprege; CNS - centralni nervni sistem, SNS – simpatički nervni sistem, PNS – parasimpatički nervni sistem, ANG II angiotensin AVP – arginine vazopresin

2.3.2.2 Ravnotežna tačka

Uspostavljanje ravnotežne tačke oko koje arterijski barorefleks varira je ključni element ovog



sistema negativne povratne sprege. Vrednost ravnotežne tačke varira među vrstama, ali i među jedinkama u okviru vrste, omogućavajući da cirkulišuća krv stigne do svih vaskularnih sudova u organizmu. Fiziološki mehanizam koji dovodi do definisanja vrednosti ravnotežne tačke nije do kraja istražen, ali je sigurno da ključnu ulogu u njenoj regulaciji ima centralni nervni sistem [15]. U stanju mirovanja aferentni nervi kontinualno dostavljaju informacije centralnom nervnom sistemu o stanju arterijskog krvnog pritiska. Eferentnim putevima ka efektorima autonomni nervni sistem šalje nervne impulse koji sistem održavaju u ravnoteži. Simpatička grana autonomnog nervnog sistema čoveka generiše nervne impulse brzinom jedan do dva nervna impulsa u sekundi, održavajući krvne sudove u normalnom stanju konstrikcije koje se naziva vazomotorni ton. Parasimpatička grana eferentnog nervnog sistema se uključuje po potrebi. Ravnotežna tačka podrazumeva postizanje ravnoteže aferentnih i eferentnih simpatičkih i parasimpatičkih nervnih puteva [1].

Prilikom uspostavljanja ravnotežne tačke uloga barorefleksa nije ključna. Ona je pre svega u održavanju arterijskog krvnog pritiska u uskom opsegu oko ravnotežne tačke. Na slici 2-19 prikazani su rezultati eksperimenta koji je izveden na svesnim psima [1,19]. Na gornjoj slici levog panela

prikazan je dijagram pritiska u normalnom stanju. Na dijagramu u desnom panelu slike (plavo obeležena kriva) vidljivo je da se vrednosti pritiska kreću u vrlo uskom opsegu oko ravnotežne tačke. Nakon toga je operativno izvršena denervacija aferentnih nerava baroreceptora. Nakon denervacije pojavio se porast arterijskog pritiska. Ali, posle određenog vremena srednja vrednost arterijskog pritiska se vratila na vrednost ravnotežne tačke koja je bila ista kao i pre denervacije. Međutim, opseg u kom je varirala vrednost arterijskog krvnog pritiska je bila mnogo veća nego pre denervacije (donja slika levog panela i crveno obeležena kriva na dijagramu desnog panela), jer je barorefleksni mehanizam negativne povratne sprege raskinut.

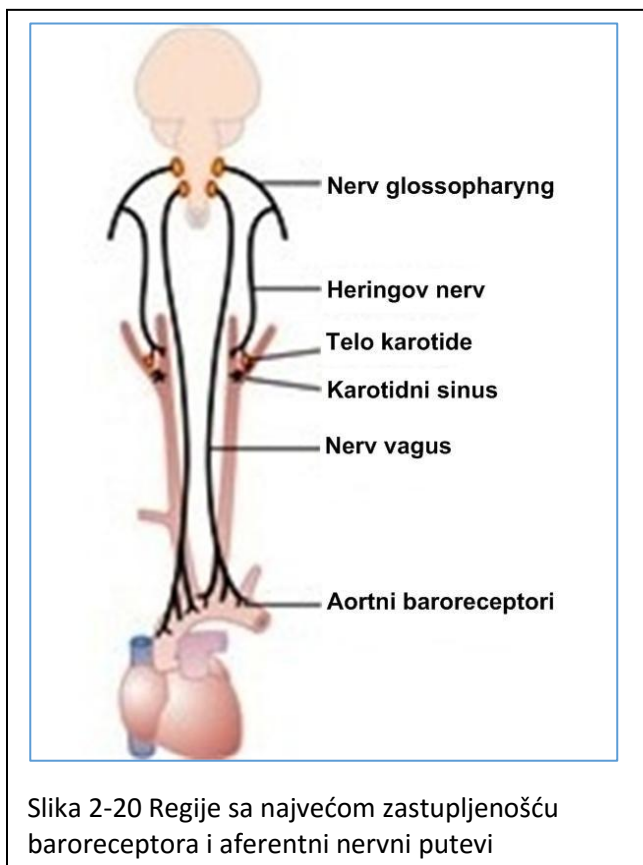
2.3.2.3 Senzori

Senzori barorefleksa nazivaju se baroreceptori i nalaze se u zidovima najvećih arterija kardiovaskularnog sistema. Osetljivi su na stepen istezanja koje nastaje pod uticajem promene arterijskog krvnog pritiska. Ukoliko stepen istezanja prevaziđe vrednost praga dolazi do generisanja nervnog impulsa koji se prenosi do centralnog nervnog sistema.

Slika 2-20 [1] pokazuje lokaciju baroreceptora i aferentne nervne puteve. Mada su baroreceptori locirani u gotovo svakoj velikoj arteriji torakalne i vratne regije, na slici 2-20 prikazane

su regije u kojima su oni najzastupljeniji [1]:

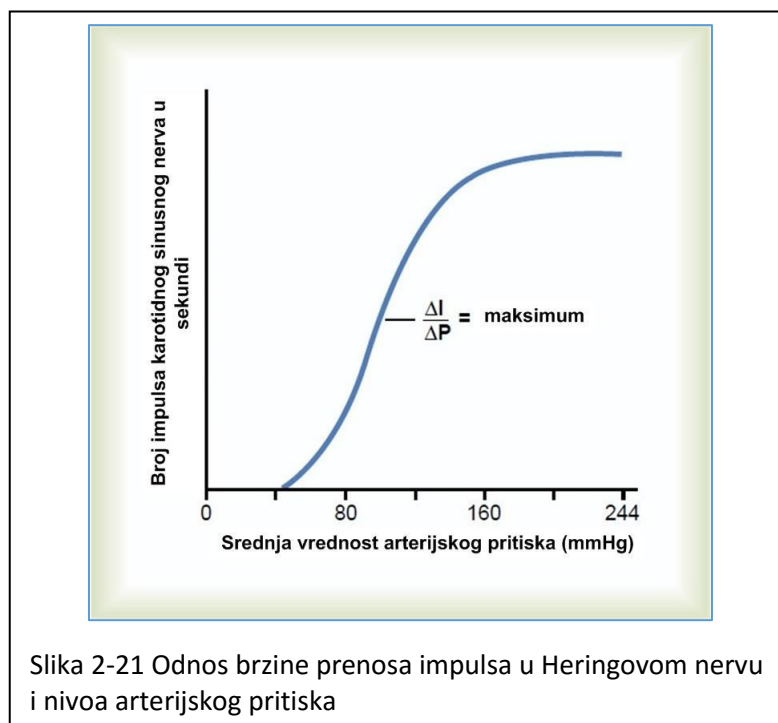
1) zid svake karotidne arterije malo ispod karotidne bifurkacije koja se naziva karotidni sinus 2) zid aortnog luka. Nervni impulsi nastali u baroreceptorima karotide se prenose preko vrlo kratkih Hering-ovih nerava do *glossopharyng* nerva u vratu, kojim se dalje prenosi do *tractus solitarius* područja produžene moždine u moždanom stablu. Signali iz baroreceptora aorte se prenose kroz vagus nerv takođe do *tractus solitarius*-a produžene moždine (*medule*).



Slika 2-20 Regije sa najvećom zastupljenošću baroreceptora i aferentni nervni putevi

Slika 2-21 [1] pokazuje efekte različitih nivoa arterijskog pritiska na brzinu prenosa impulsa u Heringovom nervu [1]. Baroreceptor u karotidnom sinus u nije

stimulisan do vrednosti arterijskog pritiska od 50-60mmHg, ali iznad tog pritiska oni reaguju veoma brzo i dostižu maksimum na 180 mmHg. Sličan efekat daju i baroreceptori u aortnom luku, s tim što oni kod čoveka počinju da deluju na nivou pritiska koji je za oko 30mmHg viši. Za pritiske oko 100mmHg vrlo male promene pritiska izazivaju intenzivne promene barorefleksnih signala koje vraćaju arterijski pritisak u normalu. To znači da je mehanizam negativne povratne sprege najjači tamo gde je najpotrebnije, oko ravnotežne tačke arterijskog pritiska [1].



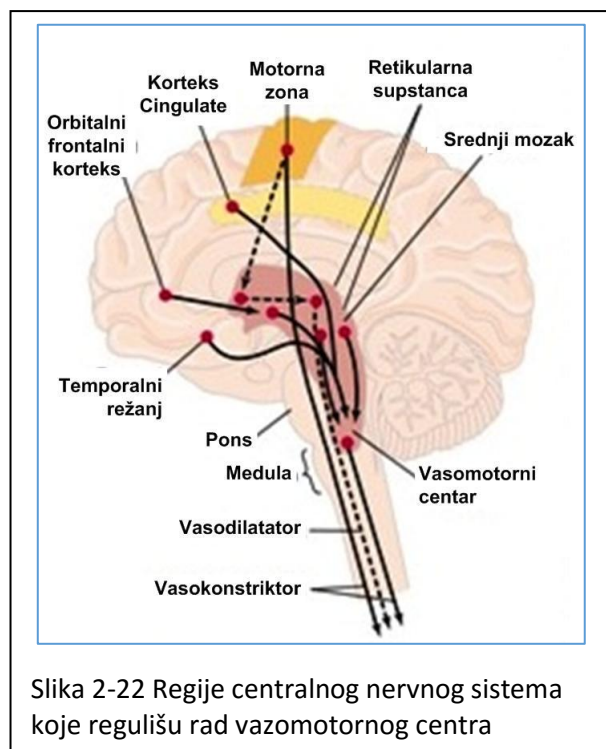
2.3.2.4 Komparator

Senzori svoje signale aferentnim nervnim putevima prosleđuju ka komparatoru. Ulogu komparatora u sistemu negativne povratne sprege sa slike 2-22 [1] preuzima vazomotorni centar sa ostalim delovima centralnog nervnog sistema. Vazomotorni centar je lociran u retikularnoj supstanci produžene moždine i donjoj trećini ponsa moždanog stabla. On kontroliše rad autonomnog nervnog sistema u segmentu njihovih aktivnosti na regulaciji rada kardiovaskularnog sistema. Vazomotorni centar reguliše i rad srčanog mišića pojačavajući, odnosno smanjujući njegovu aktivnost [1,18].

Centar se sastoji od senzornog, vazokonstriktorskog i vazodilatacijskog područja. Senzorno područje prima nervne impulse senzora – baroreceptora, dok se njegovi izlazni signali koriste u kontroli rada vazokonstriktorskog i vazodilatacijskog područja, čime se postiže refleksna aktivnost. Vazokonstriktorsko područje održava vrednost konstrikcije nervnih sudova, dok vazodilatacijsko područje uzrokuje vazodilataciju.

Rad vazomotornog centra je regulisan u brojnim regijama centralnog nervnog sistema koji svoje informacije preko *hypothalamusa* prosleđuju vazomotornom centru.

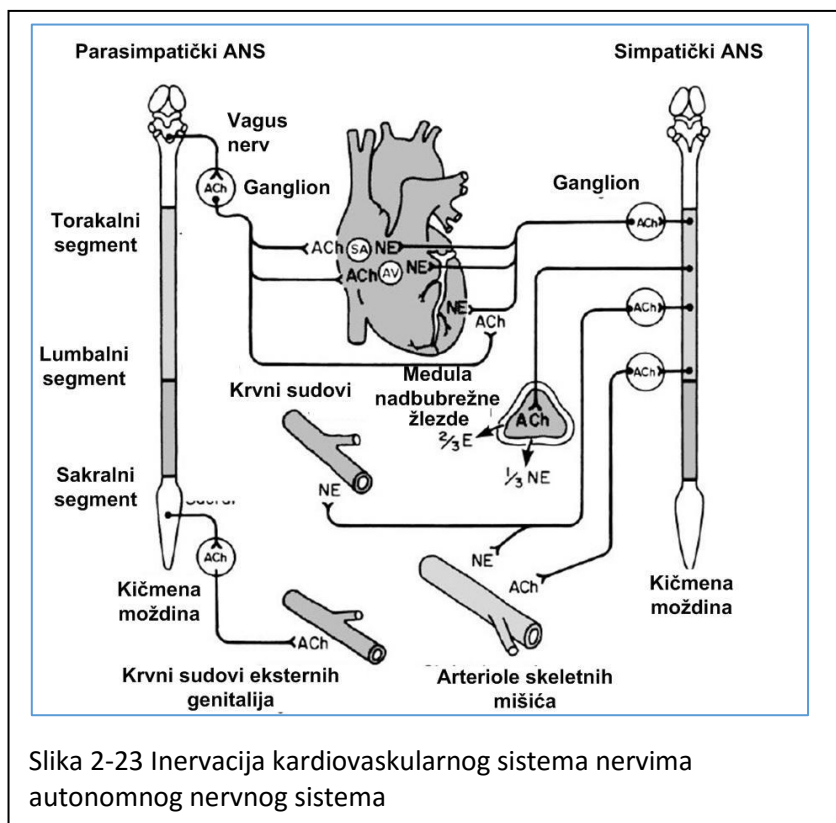
Veliki broj malih neurona lociranih u ponsu, srednjem mozgu i međumozgu utiče na rad vazomotornog centra. Neuroni u lateralnim i gornjim delovima deluju ekscitatorno, dok neuroni u medijalnim i donjim delovima mogu uzrokovati blagu ekscitaciju ili inhibiciju vazomotoričkog centra. Neuroni moždane kore takođe utiču na rad vazomotornog centra. I dok neuroni motoričke kore deluju uvek ekscitatorno, neuroni ostalih delova moždane kore, prednjeg temporalnog režnja, orbitalnih



područja frontalne kore, prednjeg dela *korteksa cingulate*, *amigdale*, *septuma* i *hippocampusu* uzrokuju ekscitaciju ili inhibiciju vazomotornog centra. *Hypothalamus* ima značajnu ulogu u kontroli vazomotornog centra, i preko njega se prenose nervni impulsi iz ostalih delova mozga, dok posterolateralni delovi *hypothalamusa* uzrokuju ekscitaciju, a prednji deo ekscitaciju ili inhibiciju centra. Na slici 2-22 [1] prikazane su regije mozga koje imaju značajnu ulogu u nervnoj regulaciji kardiovaskularnog sistema. Isprekidanim linijama su označene inhibitorne putanje [1].

2.3.2.5 Izlaz

Na osnovu informacija koje stižu od senzora komparator preduzima aktivnosti koje sistem treba da dovedu u stanje ravnotežne tačke. Ove aktivnosti su definisane u delu sistema označenom kao IZLAZ. U smislu anatomije, dolazi do ekscitacije simpatičke, odnosno, parasimpatičke grane autonomnog nervnog sistema. Aktivnosti autonomnog nervnog sistema dovode do stabilizacije kontrolisane promenljive, arterijskog krvnog pritiska na vrednost ravnotežne tačke. Na slici 2-23 prikazana je inervacija kardiovaskularnog sistema nervima autonomnog nervnog sistema[20]. Vlakna simpatičkog nervnog sistema inervišu srčani mišić, većinu krvnih sudova i arteriole skeletnih mišića. Vlakna parasimpatičkog nervnog sistema inervišu srčani mišić i krvne sudove eksternih genitalnih organa.



Kada barorefleksi aferentni nervi prenesu informaciju o sniženom krvnom pritisku ili se jedinka nadje u situacijama „bori se ili beži“ (*fight or flight*), dolazi do stimulacije simpatičkog nervnog sistema koje dovodi do ekscitacije srca i kontrakcije krvnih sudova. Stimulisana simpatičkim nervima nadbubrežna žlezda ispušta u krv *norepinephrine* (noradrenalin) i *epinephrine* (adrenalin) koji, u ovom slučaju kao hormoni, putem krvi dopiru do svih organa i izazivaju slične efekte kao direktna stimulacija simpatičkim nervima. Sve ovo dovodi do porasta srčanog pulsa [1].

Porast arterijskog krvnog pritiska i opuštanje organizma (*rest and digest* situacije) dovode do ekscitacije parasimpatičkog nervnog sistema. Pod njegovim dejstvom dolazi do usporavanja rada srčanog mišića, odnosno do smanjenja pulsa što arterijski krvni pritisak „gura“ ka ravnotežnoj tački.

Aktivacija barorefleksnih aferentnih nerava dovodi i do drugih reakcija u organizmu koje su kontrolisane od strane centralnog nervnog sistema, a utiču na konstriktivnost krvnih sudova. Kao odgovor na informacije iz barorefleksnih senzora može doći do lučenja hormona angiotensina II i vazopresina koji imaju vazokonstriktivno dejstvo, ali je mehanizam njihovog delovanja drugačiji. Angiotensin II se generiše u različitim organima, bubrezima, vaskularnom *endotheliumu*, nadbubrežnoj žlezdi i mozgu, a izlučuje se u krv putem jetre. Deluje na arteriole izazivajući porast ukupnog perifernog, a samim tim i arterijskog pritiska. Vazopresin se naziva i antidiuretski hormon i takođe je vazokonstriktor. Sintetiše se u *hypothalamusu*, ali se onda transportuje nervnim aksonima

do zadnjeg režnja hipofize i izlučuje u krv. On ima ulogu u regulaciji ekstracelularne zapremine tečnosti povećanom reapsorpcijom na nivou bubrežnih kanalića, čime dovodi do porasta arterijskog krvnog pritiska [1].

Kako su kroz ovaj rad izučavane brze promene pulsog intervala izazvane promenama u pritisku, kao fiziološki osnov za razumevanje problema koji se izučava najvažnije je razumevanje antagonističkog delovanja simpatičke i parasimpatičke grane autonomnog nervnog sistema na srčani mišić. Provodnici između elemenata u sistemu barorefleksne negativne povratne sprege na slici 2-18 su nervna vlakna. Signal koji oni prenose je nervni impuls, odnosno, akcioni potencijal. Elektrohemijski procesi tokom kojih akcioni potencijal nastaje i prenosi se duž aksona nervnog vlakna do naredne nervne ćelije nervnog pravca, odnosno, do afektora opisani su u poglavlju 2.2. Da bi upotpunili sliku regulacije kardiovaskularnog sistema neophodno je i upoznavanje sa neurotransmiterima i receptorima nervnog sistema koji su aktivni na eferentnim nervnim putevima regulacije kardiovaskularnog nervnog sistema

2.3.3 Farmakološki izazov kroz modalitete negativne povratne sprege

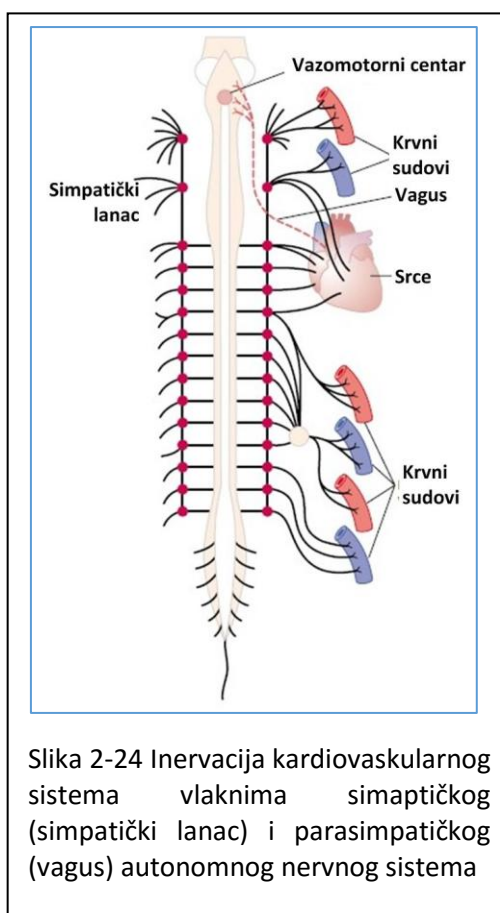
Mehanizam barorefleksa realizuje svoju funkciju u velikoj meri preko autonomnog nervnog sistema. Kada dođe do homeostatičkih poremećaja koji se manifestuju u narušenom radu kardiovaskularnog sistema, mogu se primeniti farmakološka sredstva koja deluju inhibitorno ili ekscitatorno na prenos nervnih impulsa u granama simpatičkog ili parasimpatičkog nervnog sistema. Ova osobina farmakoloških preparata iskorišćena je u eksperimentima realizovanim tokom istraživanja. Korišćenje lekova dovelo je do delimičnih ili potpunih prekida neke od grana sistema povratne sprege. Zato je ovo poglavlje značajno za razumevanje i tumačenje sprovedenih testova.

2.3.3.1 Neurotransmiteri i receptori nervne regulacije kardiovaskularnog sistema

U poglavlju 2.2.1.7 dat je pregled neurotransmitera i receptora autonomnog nervnog sistema. U ovom poglavlju zadržaćemo se na neurotransmiterima i receptorima simpatičkog i parasimpatičkog nervnog sistema koji regulišu rad kardiovaskularnog sistema.

Neurotransmiter za sva preganglijska vlakna, pa i za ona koja inervišu kardiovaskularni sistem, je acetilholin. Za postganglijska vlakna simpatičkog nervnog sistema, neurotransmiter je noradrenalin, izuzev vlakana simpatičkih vazodilatatornih neurona za krvne sudove skeletnih mišića, gde je neurotransmiter acetilholin. Za sva postganglijska vlakna parasimpatičkog nervnog sistema neurotransmiter je acetilholin. Na slici 2-23 je prikazana inervacija efektoru kardiovaskularnog sistema

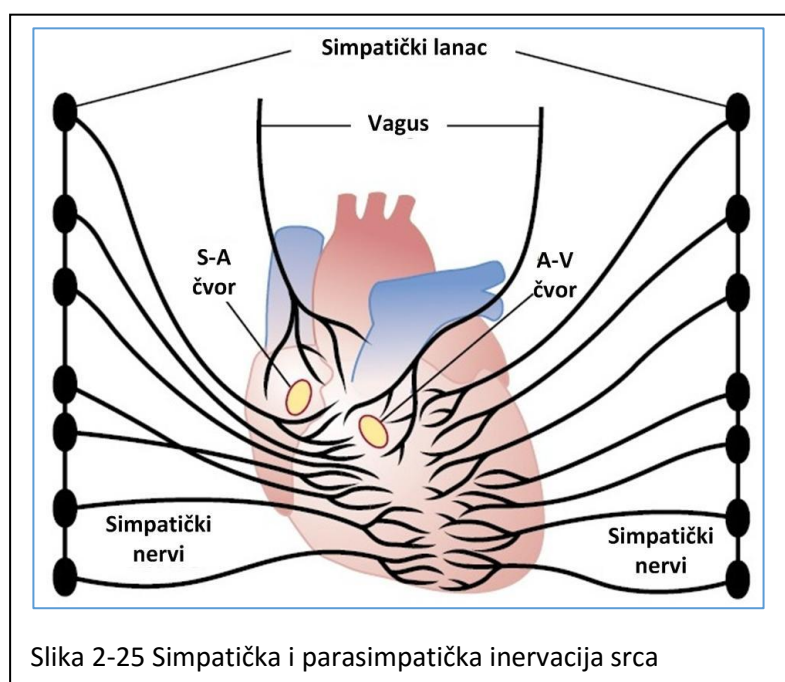
i naznačeni neurotransmiteri na svim spojevima vlakana. Inervacija kardiovaskularnog sistema prikazana je i na slici 2-24.



Receptori za koje se vezuju neurotransmiteri se razlikuju na različitim organima kardiovaskularnog sistema i imaju različite efekte na nervni impuls, inhibitorni ili ekscitatorni. Nikotinski receptor je zastupljen kod svih preganglijskih holinergičnih vlakana simpatičkog i parasimptičkog autonomnog nervnog sistema, tako da utiče na rad svih organa kardiovaskularnog sistema. Međutim, receptori postganglijskih holinergičnih i noradrenergičkih vlakana se razlikuju. Sa slike 2-24 očigledno je da je rad krvnih sudova regulisan dejstvom simpatičkog nervnog sistema. Postganglijski receptori koji vezuju neurotransmiter noradrenalin su α_1 receptor spregnut sa G_q proteinom, α_2 receptor spregnut sa G_i proteinom i β_2 receptor spregnut sa G_s proteinom, ali koji može da bude spregnut i sa G_i proteinom. Pregled receptora postganglijskih vlakana autonomnog nervnog sistema koja inervišu krvne sudove dat je u tabeli 2-2.

Tabela 2-2 Receptori postganglijskih vlakana autonomnog nervnog sistema koja inervišu krvne sudove

<i>Organ</i>	<i>Simpatički efekt</i>	<i>Receptor</i>	<i>Parasimpatički efekt</i>	<i>Receptor</i>
Arterije				
Koronarne	Konstrikcija	α_1, α_2	Bez efekta	/
	Dilatacija	β_2		
Mišićne	Dilatacija	β_2	Bez efekta	/
Visceralne	Konstrikcija	α_1	Bez efekta	/
Kožne	Konstrikcija	α_1, α_2	Bez efekta	/
Moždane	Konstrikcija	α_1	Bez efekta	/
Vene	Konstrikcija	α_1, α_2	Bez efekta	/
	Dilatacija	β_2		



Na slici 2-25 prikazana je inervacija srca nervima simpatičkog i parasimpatičkog nervnog sistema[1], a u tabeli 2-3 prikazani su receptori za nerve koji inervišu pojedine delova srca. Za noradrenergička vlakna simpatičkog nervnog sistema, receptori su β_1 i β_2 , spregnuti sa G_s proteinom, dok β_2 može da bude spregnut i sa G_i proteinom. Za holinergična vlakna parasimpatičkog nervnog sistema, receptor je M2, muskarinski receptor koji vezuje G_i protein.

2.3.3.2 Farmakološki izazov

Postoji više načina da se sistem negativne povratne sprege prikazan na slici 2-18 delimično ili potpuno raskine. U eksperimentima čiji su rezultati analizirani u ovom radu, potpuni ili delimični prekid negativne povratne sprege je izazvan na različitim granama veze između elementa sistema „AKCIJA“ i elementa sistema „Kontrolisana promenljiva“ – arterijski krvni pritisak. Kako su u radu proučavani kratkotrajni efekti, eksperimentalne aktivnosti su bile usmerene ka modifikovanju funkcije autonomnog nervnog sistema čime su dobijeni različiti modaliteti delovanja negativne povratne sprege. Korišćeni su farmakološki preparati koji su na različite načine delovali na simpatičku i parasimpatičku granu autonomnog nervnog sistema, a zatim su analizirane promene na najznačajnijem efektoru kardiovaskularnog sistema, srcu.

Sredstva koja deluju na autonomni nervni sistem mogu da podstiču ili blokiraju prenos nervnih impulsa duž putanje delovanja. Medikamenti mogu da imaju specifičan efekat na faze delovanja transmitera: (1) sintezu (2) deponovanje u nervnim završecima (3) oslobađanje na efektornim ćelijama (4) delovanje na efektornu ćeliju i (5) razlaganje [13]. Medikament ponekad može tako da deluje da oslobađa dva medijatora, a ne samo jedan.

U eksperimentima su korišćeni sledeći medikamenti:

1. Scopolamin
2. Atenolol
3. Prazosin
4. Hexamethonium

2.3.3.2.1 Scopolamin

Scopolamin je medikament sa muskarinskim antagonističkim efektima. Kako su muskarinski receptori zastupljeni na postganglijskim vlaknima parasimpatičkog nervnog sistema, ovo znači da će nakon primene medikamenta njegovo dejstvo na efektore biti značajno smanjeno [21,22]. Na šematskom prikazu na slici 2-18 parasimpatička grana između elemenata sistema “IZLAZ” i “Kontrolisana promenljiva” ima značajno slabljenje. Na osnovu tabela 2-2 i 2-3 efekti koje Scopolamin ima na kardiovaskularni sistem ogledaju se na radu srca, jer će biti inhibirana dejstva maskularnih receptora M2 na SA čvor, mišić pretkomora, AV čvor i mišić komora srca.

Inače, Scopolamin se koristi pri tretmanu mučnine koja se javlja kao posledica boravka u prostoru koji se neravnomerno kreće (“morska bolest” kod putovanja brodom, krivolinijsko kretanje automobila po krivudavom putu itd.), kod postoperativne mučnine i povraćanja, pri gastrointestinalnom spazmu, pri spazmu bubrega i žuči, kao pomoćno sredstvo kod

gastrointestinalne radiologije i endoskopije gastrokopije i dr. Prilikom upotrebe Scopolamina je neophodna velika preciznost i pažnja pri doziranju zbog značajnih neželjenih efekata. Osim efekata poput tahikardije aritmije, smanjene pokretljivosti gastrointestinalnog trakta, zbog dejstva na centralni nervni sistem izaziva pojavu halucinacija, psihotičnih ponašanja, fotofobiju itd.

2.3.3.2.2 Atenolol

Atenolol je medikament sa antagonističkim efektima na β_1 receptor. Ovi receptori su zastupljeni u postganglijskim vlaknima simpatičkog nervnog sistema, tako da je vezivanje neurotransmitera noradrenalina smanjeno [23,24]. Na osnovu tabela 2-2 i 2-3 efekti koje Atenolol ima na kardiovaskularni sistem ogledaju se na radu srca, jer će biti inhibirana dejstva β_1 receptora na SA čvor, mišić pretkomora, AV čvor i mišić komora srca. Prema tabeli, dejstva na srce koja ima β_1 receptor su potpuno suprotna od dejstva koja ima M2 receptor. Atenolol ne može da prođe barijeru između krvi i mozga, čime je smanjen uticaj ovog leka na centralni nervni sistem. Na šematskom prikazu na slici 2-18 jedna od simpatičkih grana između "IZLAZ" i "Kontrolisana promenljiva" ima značajno slabljenje.

U medicinskoj praksi, Atenolol se koristi u terapiji hipertenzije, angine, dugog QT sindroma, akutnog infarkta miokarda, supraventikularne tahikardije, ventikularne tahikardije i za ublažavanje simptoma kod lečenja od alkoholozma. Najznačajnije negativno dejstvo pri njegovoj primeni je rizik od pojave dijabetesa tipa 2.

2.3.3.2.3 Prazosin

Prazosin je medikament sa antagonističkim efektima na α_1 receptor. Ovi receptori su karakteristični za postganglijska vlakna simpatičkog nervnog sistema, tako da je, kao i kod Atenolola, vezivanje neurotransmitera noradrenalina smanjeno [25,26]. Međutim, efektori na koje deluje medikamenti se razlikuju. Prema tabeli 2-2 α_1 receptori su zastupljeni u glatkim mišićima zidova koronarnih, vascelarnih, kožnih i moždanih arterija i vena. Vezivanje neurotransmitera za ove receptore znači prenos nervnih impulsa koji imaju vazokonstriktivno dejstvo, odnosno, sužavanje krvnih sudova. Pod dejstvom Prazosina, zbog njegovog inhibitornog dejstva, ovi efekti će biti značajno smanjeni. Prema tabeli 2-3, Prazosin nema neposredno dejstvo na rad srca. Međutim, kako bi se arterijski pritisak održao u opsegu oko ravnotežne tačke, pod dejstvom aktivnih grana negativne povratne sprege, srčani puls se povećava. Tokom dužeg vremena uzimanja leka, ravnotežna tačka arterijskog krvnog pritiska se pomera ka nižim vrednostima i srčani puls se vraća u normalno, stabilno stanje.

U medicinskoj praksi, Prazosin se koristi u terapiji hipertenzije, ali kao drugi izbor. Kao drugi izbor se koristi i kod hiperplazije prostate. Međutim, kod pacijenata kod kojih se dijagnostikuju oba oboljenja Prazosin se često koristi kao prvi izbor. Efikasni su i pri lečenju noćnih mora kod dece, naravno, u primerenim dozama, kao i u lečenju posttraumatskih sindroma. Potencijalna negativna dejstva se ogledaju u ortostatičkoj hipotenziji, sinkopi i blokadi nazalnih puteva.

2.3.3.2.4 Hexamethonium

Hexamethonium je medikament sa antagonističkim efektima na nikotinske receptore neurotransmitera acetilholina[27,28]. Ovaj receptor je zastupljen kod svih preganglijskih holinergičnih vlakana simpatičkog i parasimpatičkog autonomnog nervnog sistema, tako da deluje na obe grane autonomnog nervnog sistema. Zbog inhibitornog dejstva leka, neurotransmiteri preganglijskih nervnih završetaka mogu da prenesu nervne impulse preko smanjenog broja receptora do efektor, tako da je ukupno dejstvo nervnih impulsa na efektore smanjeno. Kako se signal prekida pre pristizanja do efektor, on nije prikazan u tabelama 2-2 i 2-3, ali će imati efekta na sve efektore prikazane u tabelama.

Pratni efekti upotrebe su izazvani blokadom dejstva i simpatičke i parasimpatičke grane autonomnog nervnog sistema. Usled blokade simpatičke grane dolazi do ortostatičke hipotenzije i seksualne disfunkcije, a usled blokade parasimpatičke grane dolazi do konstipacije, urinarne retencije, glaukoma, vizija, smanjenog lučenja lakrimalnih žlezda, suvih usta i drugih efekata. Zbog svega ovoga Hexamethonium se retko koristi u medicinskoj praksi pri lečenju hipertenzije gde se primenljiviji lekovi drugačijeg opsega delovanja, ali je rasprostranjena njegova upotreba u istraživačke svrhe.

Reference

- [1] Guyton A.C., Hall J.E. (2010), Textbook of Medical Physiology, Elsevier - Health Sciences Division, ISBN: 1416045740
- [2] Marinković S., Ilić A., Malobabić S. (1988.) Neuroanatomija, Udžbenik za studente medicine, Savremena administracija, Beograd, 3-66.
- [3] Chusid G.J. (1979). Korelativna neuroanatomija i funkcionalan neurologija, Savremena administracija, Beograd
- [4] Purves D., Augustine J.G., Fitzpatrick D., Hall CW., LaMantia A-S., White E.L. (2012). Neuroscience, Sinauer Associates, Inc. ISBN: 978-0-87893-695-3
- [5] http://www.biologija.rs/nervni_sistem.html
- [6] Ćurčić, B: (1990) Razviće životinja, Naučna knjiga, Beograd.
- [7] Hale. W, G, Morgham, J, P: (1998) Školska enciklopedija biologije, Knjiga-komerc, Beograd
- [8] Kalezić, M: (2001) Osnovi morfologije kičmenjaka, ZUNS, Beograd
- [9] Orna, Mary Virginia; Stock, John (1989). Electrochemistry, past and present. Columbus, Ohio: American Chemical Society. ISBN 0-8412-1572-3. OCLC 19124885
- [10] <http://wwwold.med.bg.ac.rs/dloads/postdiplomskan/helena%20loncar%20bmr.pdf>
- [11] Cole, K. S. (1968) Membranes, Ions and Impulses: A Chapter of Classical Biophysics. Berkeley, CA: University of California Press.
- [12] Furshpan EE, Potter DD. (1959). Transmission at the giant motor synapses of the crayfish. *Journal of Physiology* 145(2): 289-325.
- [13] King, M.W. (2016). Brief Overview of Human Nervous System © 1996–2016 <http://themedicalbiochemistrypage.org/nerves.php>
- [14] Donald Voet, Judith G. Voet (2005). Biochemistry, Wiley. ISBN 9780471193500.)
- [15] Simon M.I., Strathmann M.P., Gautam N. (1991). Diversity of G proteins in signal transduction, *Science* 252 (5007): 802–8. doi:10.1126/science.1902986.PMID 1902986.
- [16] Norepinephrine". PubChem. Retrieved 6 November 2015.
- [17] Rang H.P., Ritter J.M., Flower R., Henderson G. (2014). Chapter 14: Noradrenergic transmission. Rang & Dale's Pharmacology. Elsevier Health Sciences. pp. 177–196. ISBN 978-0-7020-5497-6
- [18] CM Heesch C.M. (1999) Reflexes that control cardiovascular function, *Am J Physiol.* 1999 Dec;277(6 Pt 2):S234-43. PMID: 10644250
- [19] Cowley AW Jr, Guyton AC: (1974) Baroreceptor reflex contribution in angiotensin II-induced hypertension. *Circulation* 50:61.
- [20] Sparks, H. V., Rooke T.W. (1987). Essentials of Cardiovascular Physiology. Minneapolis, MN: Univ. of Minnesota Press
- [21] Putcha L.; Cintrón N. M.; Tsui J.; Vanderploeg, J. M.; Kramer W. G. (1989). "Pharmacokinetics and Oral Bioavailability of Scopolamine in Normal Subjects". *Pharmacology Research.* 6 (6): 481–485. doi:10.1023/A:1015916423156.PMID 2762223
- [22] "TRANSDERM SCOP (scopolamine) patch, extended release [Baxter Healthcare Corporation]". *DailyMed*. Baxter Healthcare Corporation. April 2013. Retrieved 22 October 2013
- [23] Agon P., Goethals P., Van Haver D., Kaufman J.M. (1991). "Permeability of the blood–brain barrier for atenolol studied by positron emission tomography". *Journal of Pharmacy and Pharmacology.* 43 (8): 597–600. doi:10.1111/j.2042-7158.1991.tb03545.x.PMID 1681079
- [24] "Atenolol". *The American Society of Health-System Pharmacists*. Retrieved 3 April 2011.
- [25] "Prazosin: Clinical data". *IUPHAR*. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. Retrieved 3 June 2016.
- [26] Packer M., Meller J., Gorlin R., Herman M.V. (1979). "Hemodynamic and clinical tachyphylaxis to prazosin-mediated afterload reduction in severe chronic congestive heart failure". *Circulation.* 59 (3): 531–9. doi:10.1161/01.cir.59.3.531. PMID 761333.
- [27] Howland R.D., Mycek M.J. 2006. Lippincott's illustrated reviews: Pharmacology. 3:d edition, page 47.
- [28] "Hexamethonium - Compound Summary". <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?cid=3604>. 2013-06-18.

3. Pregled postojećih metoda za procenu kratkotrajne regulacije rada kardiovaskularnog sistema

Daleke 1859. francuski naučnik Marey je publikovao rad u kome je prvi put objavljeno da su promene u srčanom pritisku praćene promenama u srčanom ritmu [1]. Ovaj rad je najavio intenzivan naučni rad u oblasti istraživanja refleksnih mehanizama koji kontrolišu rad kardiovaskularnog sistema, pre svih, barorefleksa. Funkcija barorefleksa, kao najznačajnijeg mehanizma otkucaj-po-otkucaj regulacije rada kardiovaskularnog sistema [2], smatra se veoma važnim pokazateljem zdravstvenog stanja organizma. Kardiovaskularne bolesti, poput hipertenzije, infarkta miokarda i zastoja srca, vrlo često su praćene oštećenjem barorefleksnog mehanizma [3-7]. Naučna istraživanja su pokazala postojanje poremećaja u funkcionisanju barorefleksa u različitim patološkim stanjima koja nisu isključivo vezana za kardiovaskularni sistem, kao što su dijabetes [8], hronične bubrežne bolesti [9], Parkinsonova i Alchajmerova bolest [10] i druge bolesti. Brojna istraživanja su vršena o funkcionisanju barorefleksa u fiziološki različitim situacijama, kao što su san [11], fizičko vežbanje [12], stres [13]... Ispitivanje funkcionisanja barorefleksa opšte je prihvaćena metoda koja se primenjuje u svrhu dijagnostike, prevencije, procene rizika i efikasnosti terapije prilikom lečenja.

Ovako veliki medicinski značaj barorefleksa rezultovao je u mnogobrojnim kliničkim ispitivanjima i naučnim radovima. Kvantifikacija barorefleksnog mehanizma kroz analizu arterijskog krvnog pritiska i srčanog pulsa omogućila je da se na osnovu lako merljivih biosignala razvije veliki broj algoritama za proračun parametara kvantifikacije.

3.1 Tradicionalne metode za procenu barorefleksne osetljivosti

Prve metode za merenje barorefleksne osetljivosti su razvijene u laboratorijskim uslovima, pri čemu su promene arterijskog krvnog pritiska izazivane medikamentima ili mehanički. Međutim, osamdesetih godina 20. veka razvijene su metode koje su omogućavale analizu spontanih promena arterijskog krvnog pritiska i pratećih refleksnih promena interbitskog intervala, bez eksternih uticaja na kardiovaskularni sistem. Barorefleksna osetljivost proračunata na ovaj način naziva se i spontana barorefleksna osetljivost.

Odličan pregled metoda za proračun barorefleksne osetljivosti dat je u [14,15], gde su metode razvrstane u metode u vremenskom domenu, u frekvencijskom domenu, metode bazirane na modelima i statističke metode.

Postoji veliki broj algoritama koji barorefleksnu osetljivost proračunavaju u vremenskom domenu. Sekvencijalna metoda je jedna od najranije razvijenih metoda. Bazira se na identifikaciji specifičnih uzoraka u otkucaj-po-otkucaj vremenskim serijama arterijskog krvnog pritiska i interbitskog intervala. Kroz algoritam se vrši odabir sekvenci od najmanje tri uzastopna bita tokom kojih su pulsni interval i arterijski krvni pritisak monotoni u istom smeru, rastućem ili opadajućem. Nagib linije regresije u okviru intervala predstavlja procenjenu vrednost barorefleksne osetljivosti. Na taj način dobijaju se dve vrednosti koje se odnose na tahikardiju, odnosno, bradikardiju, računajući nagib linije regresije za monotono rastuće, odnosno monotono opadajuće sekvence [16-19]. U primeni na signale ljudskog organizma, sekvencijalna metoda u svom izvornom obliku je podrazumevala da signal pulsnog intervala kasni za signalom arterijskog krvnog pritiska za jedan pulsni interval. Kasnije je razvijen dualni sekvencijalni metod koji je vršio proračun za kašnjenja do 3 bita, što je dalo bolji uvid u ponašanje kardiovaskularnih signala u zavisnosti od vremena kašnjenja [20].

Kroskorelacioni metod u vremenskom domenu, predstavlja još jedno unapređenje sekvencijalne metode. Metod radi nad interpoliranim vrednostima arterijskog krvnog pritiska i pulsnog intervala, tako da serije signala nisu izražene u bitima, već u vrednostima vezanim za fiksne vremenske intervale. Za tako pripremljene signale vrši se proračun koeficijenta kroskorelacije u okviru klizećeg prozora dužine 10s. Za kašnjenja koja odgovaraju maksimalnoj kroskorelaciji signala arterijskog krvnog pritiska i pulsnog intervala proračunava se nagib krive linearne regresije, koji predstavlja i vrednost barorefleksne osetljivosti [21].

Metode u frekvencijskom domenu zasnivaju se na spektralnoj analizi signala arterijskog krvnog pritiska i pulsnog intervala, i najčešće ne uzimaju u obzir interakciju signala u zavisnosti od kašnjenja pulsnog intervala signala za signalom arterijskog krvnog pritiska. α metod koristi činjenicu da su spektralne analize pokazale da su spontane fluktuacije kardiovaskularnih signala pretežno linearno korelisane na respiratornoj frekvenciji (visokofrekventni HF opseg) i na oko 0,1 Hz (niskofrekventni LF opseg). U metodi [22] se barorefleksna osetljivost dobija kao kvadratni koren odnosa spektralne snage signala arterijskog krvnog pritiska i pulsnog intervala proračunate u LF i HF opsegu. Proračun se vrši samo u slučajevima kada je indeks koji ukazuje na stepen linearne korelacije između signala, koherencija signala, dovoljno visok.

Metod prenosne funkcije [23] uvodi pretpostavku da je pulsni interval izlazni signal šuma linearnog sistema u kome je arterijski krvni pritisak ulazni signal. Amplituda prenosne funkcije je

analogna nagibu funkcije pulsog intervala u zavisnosti od arterijskog krvnog pritiska. Ipak, taj nagib je sada proračunat preko frekvencijskog spektra, što čini mogućim da se proračun vrši u okviru specifičnog frekvencijskog opsega na frekvencijama na kojima je proračunata visoka vrednost koherencije. Tako se dobijaju vrednosti za BRS u HF (0.04 Hz-0.15 Hz) i LF (0.04–0.15 Hz) opsegu.

Nedostatak metoda u vremenskom i frekvencijskom domenu je što sistem kontrole analiziraju kao sistem otvorene petlje koji ima isključivo granu povratne sprege (*feedback*) kojom arterijski krvni pritisak utiče na vrednost pulsog intervala, ne uzimajući u obzir uticaj pulsog intervala na arterijski krvni pritisak (*Starling and Windkessel effects*). Stoga rezultati analize ne ukazuju na međusobni udeo ovih uticaja u zavisnosti signala.

Metode bazirane na modelima opisuju interakciju arterijskog krvnog pritiska i pulsog intervala kroz matematičke model, u kojima je kardiovaskularni sistem "crna kutija". Koeficijenti modela se proračunavaju na osnovu eksperimentalno dobijenih rezultata [24]. Najpoznatiji modeli su: modeli dinamičkog podešavanja (*dynamic adjustment models*) [25], autoregresivno-pomerajuće usrednjavanje (ARMA) [26], egzogeni modeli sa autoregresivnim ulazima (XAR) [27], bivarijantni autoregresivni modeli sa egzogenim ulazima (ARXAR) [28]. Nakon definisanja modela BRS se dobija iz parametara modela [14].

Ovi matematički modeli se mogu podeliti na modele sistema sa otvorenom petljom koji uzimaju u obzir samo uticaj arterijskog krvnog pritiska na pulsni interval i nazivaju se i unidirekcioni, bivarijantni modeli sa otvorenom petljom. Modeli sistema sa zatvorenom petljom koji uzimaju u obzir i uticaj pulsog intervala na arterijski krvni pritisak nazivaju se bidirekcioni, bivarijantni modeli sa zatvorenom petljom. Težinska vrednost *feedback* grane sistema se naziva i α težinska vrednost i predstavlja uticaj barorefleksne regulacije. Težinska vrednost *feedforward* grane sistema koja zatvara petlju naziva se i β težinska vrednost i opisuje uticaj promene pulsog intervala na arterijski krvni pritisak. Postoji veoma mali broj modela sistema sa zatvorenom petljom [29], dok većina njih zanemaruje uticaj signala pulsog intervala na arterijski krvni pritisak. Modeli koji uzimaju u obzir više promenljivih, nazivaju se multivarijantni. Najčešća promenljiva, osim kardiovaskularnih signala, je respiracija [14]. Značajno je napomenuti da autoregresivne tehnike [30–32] uzimaju u obzir i vremensku komponentu interakcije.

Jedna od statističkih metoda za procenu BRS je Z metoda [33]. Statistički nivo uparivanja sekvenci signala arterijskog krvnog pritiska i pulsog intervala je kvantifikovan Z indeksima koji imaju vrednost u opsegu -1 do 1. Negativne vrednosti znače da ne postoji zavisnost promenljivih, a pozitivne da zavisnost postoji. BRS se dobija iz oblika Z u ravni arterijskog krvnog pritiska i pulsog intervala.

U svrhu poređenja rezultata različitih metoda za proračun barorefleksne osetljivosti, Radna grupa za varijabilni krvni pritisak i srčani puls u okviru Evropskog društva za hipertenziju realizovala je EuroBAVAR (*European BAroreflex VARIability*) projekat [34]. Analize su rađene na istom setu podataka dobijenom neinvazivnim snimanjem sekvenci srčanog pritiska, 10-12 minuta u ležećem i 10-12 minuta u sedećem položaju, od 21 subjekta (17 muškaraca i 4 žene). Dve osobe su imale ustanovljeno oštećenje barorefleksne funkcije. Različite laboratorije su primenile 21 različitu proceduru za proračun barorefleksne osetljivosti: 7 procedura je bilo bazirano na sekvencijalnoj metodi, 12 procedura je bazirano na analizama u frekvencijskom domenu, 1 procedura je bila bazirana na Z metodi i 1 procedura je bila bazirana na modelu (XAR metoda). Rezultati analiza su pokazali da su metode u frekvencijskom domenu i u vremenskom domenu dale vrlo korelisane rezultate, pri čemu je uočljiva nešto manja korelisanost sa rezultatima metoda u frekvencijskom domenu u LF opsegu. Korišćenje srednje umesto sistoličke vrednosti pritiska umanjuje korelisanost rezultata sekvencijalne metode sa drugim metodama. Rezultati Z metode i XAR metode nisu korelisane sa drugim metodama. Razlog slabijih rezultata Z metode su kraće sekvence od onih na kojima je razvijana metoda i koje su imale dužinu snimanja od 1 časa. Neke procedure nisu konstatovala oštećenje barorefleksne funkcije kod dva subjekta kojima je ono dijagnostifikovano pre početka eksperimenta. Na ovo su uticali parametri setovani tokom izvođenja procedure, a koji su se prevashodno odnosili na vrednost praga promena koje će biti detektovane, tako da u nekim slučajevima niske vrednosti barorefleksne osetljivosti nisu detektovane. Ponovljivost vrednosti barorefleksne osetljivosti je bila prisutnija kada su analizirane čitave dužine snimljenih signala, nego kada su analizirani delovi snimljenih signala. Uzrok je činjenica da mnoge metode zahtevaju stacionarne signale (sa izuzetkom sekvencijalne metode), a stacionarnost je testirana vizuelnom metodom. Ova procedura je vodila do selekcije različitih perioda između originala i duplikata, i to je rezultovalo u drugačijim izračunavanjima barorefleksne osetljivosti.

Efekat setovanja parametara na rezultate metoda u vremenskom i frekvencijskom domenu analiziran je prilikom primene iste metode, ali u različitim laboratorijama u kojima je primenjeno različito setovanje parametara. Analize su pokazale vrlo malu varijaciju rezultata.

Studija nije imala zaključke na osnovu kojih bi bila definisana metoda sa najboljim performansama. Ona je uporedila rezultate različitih metoda i sačinila njihovu analizu. Jedan od važnih zaključaka je potreba daljeg istraživanja u cilju boljeg dijagnostikovanja oštećenja funkcionalnosti barorefleksa i preporučila optimizaciju parametara koji se setuju i u slučaju smanjene barorefleksne osetljivosti.

Izbor metode koja će se koristiti za izračunavanje barorefleksne osetljivosti zavisi od eksperimentalnog protokola, karakteristika subjekta nad kojim se vrši eksperiment i dužine snimljenih

signala. Ukoliko je potrebno analizirati vremensku komponentu interakcije arterijskog krvnog pritiska i pulsog intervala, potrebno je primeniti xBRS metodu ili neku od autoregresivnih metoda. Ukoliko signali nisu stacionarni, potrebno je primeniti sekvencijalne metode, uključujući xBRS metodu ili Z metodu, jer metode u frekvencijskom domenu i metode zasnovane na modelima zahtevaju stacionarne uzorke signala. Sekvencijalne metode zahtevaju mnogo manje dužine signala nego ostale metode. Za proračun barorefleksne osetljivosti na segmentima monotonog rasta, odnosno opadanja signala sekvencijalne metode daju najbolje rezultate. Za odvojenu procenu dejstva vagala i simpaticusa, bolje je koristiti metode u frekvencijskom domenu.

Nedostatak opisanih metoda je što podrazumevaju linearni odnos arterijskog krvnog pritiska i pulsog intervala (linearni opseg sigmoidne krive zavisnosti arterijskog krvnog pritiska i pulsog intervala u okolini ravnotežne tačke), i ne uzimaju u obzir fiziološke činioce koji dovode do nelinearne zavisnosti ovih signala. Takođe, većina metoda ne uzima u obzir varijabilnost barorefleksne osetljivosti tokom vremena. Postoji problem detekcije narušene barorefleksne aktivnosti koji u velikoj meri zavisi od podešavanja parametara analize. Sprovedena istraživanja su pokazala da će ukupnu analizu barorefleksnog mehanizma, pored analize barorefleksne osetljivosti, upotpuniti analiza sinhronizacije/sličnosti vremenskih serija podataka i određivanje vremenskog kašnjenja signala pulsog intervala. Za signalom arterijskog krvnog pritiska koje se proračunava za maksimum parametra sinhronizacije/sličnosti. Posebno je značajno primeniti dodatne analize u slučajevima narušene funkcije barorefleksnog mehanizma

xBRS metoda je omogućila rešavanje nekih od navedenih problema, dok su modeli sistema sa zatvorenom petljom omogućili najjasniji uvid u funkcionisanje sistema. Međutim potreba da se uzme u obzir nelinearna priroda zavisnosti signala, potreba da se definiše nivo sinhronizovanosti/sličnosti sekvenci i zavisnost nivoa sinhronizovanosti/sličnosti od vremenske komponente doveli su do razvoja velikog broja nelinearnih metoda za analizu zavisnosti signala arterijskog krvnog pritiska i pulsog intervala..

3.2 Nelinearne metode za procenu varijabilnosti srčanog ritma

Nelinearne metode NLD (*Nonlinear Dynamics Methods*) predstavljaju novi pristup u analizi regulacionog mehanizma signala arterijskog krvnog pritiska i pulsog intervala. One uzimaju u obzir nelinearni karakter njihove zavisnosti, i daju značajne, dodatne informacije koje dopunjuju tradicionalne metode za proračun barorefleksne osetljivosti.

Nelinearnosti koje utiču na barorefleksni mehanizam potiču od više fizioloških uzroka [15,35]:

- nelinearne prirode senzornog mehanizma baroreceptora [36,37]

- različite putanje senzorskih puteva od barorefleksnih receptora u luku aorte i karotidi [38,39]
- uticaja humoralne komponente u regulaciji barorefleksa, kardiopulmoralnog refleksa, hemorefleksa koji su objašnjeni u poglavlju 2
- sigmoidalna kriva SBP-PI zavisnosti [40,41]

Analize dinamike srčanog ritma bazirane na nelinearnim sistemima otvorile su nove pristupe za izučavanje abnormalnosti u ponašanju srčanog ritma. Sprovedene studije koje su uključivale klinička ispitivanja na pacijentima, posebno pacijentima sa kardiovaskularnim bolestima, pokazale su da primena nelinearnih metoda obezbeđuje prognostičke informacije. Pokazano je da narušena barorefleksna funkcionalnost i značajna nepravilna kratkotrajna fluktuacija srčanog ritma koje se detektovane nelinearnim metodama kod pacijenata koji su preležali infarkt, ukazuju na povećanu verovatnoću smrtnosti [42,43].

U normalnim okolnostima, spektar snage varijabilnosti srčanog ritma ukazuje na najmanje jednu ili dve manje ili više periodične komponente frekvencije (visoka i niska) na kojima je akumulirana snaga i one su predmet analize tradicionalnih metoda u frekvenciskom domenu. Međutim, posebno u slučajevima narušene barorefleksne regulacije i iregularne varijabilnosti srčanog ritma, spektar snage ima značajne komponente u širokom frekvencijskom opsegu, tako da liči na šum. Ovakvi rezultati ukazuju na nelinearnost mehanizama koji su uključeni u kardiovaskularnu regulaciju. U takvim situacijama, tradicionalne metode ne daju kompletnu sliku stanja barorefleksnog mehanizma i upravo tu su nelinearne metode pokazale najznačajnije mesto primene [44].

Osnovni problem u selekciji validnog matematičkog metoda je što sistemi ne mogu da zabeleže i obrade sve promenljive koje utiču na proces. Razvijene metode se veoma razlikuju prema parametrima koje proračunavaju. Trenutno ne postoji konsenzus oko toga koja je od metoda i parametara na čijim se proračunima baziraju, najbolja za primenu u kliničkoj praksi.

Dobar pregled zavisnosti nelinearnih metoda dat je u radu [45] koji je metode razvrstao u 4 familije:

- 1) Familija metoda baziranih na merenju fraktala
 - a) Korelacija snage spektra [46]. Metode se zasnivaju na proračunu frekvencijske zavisnosti spektra snage fluktuacija RR intervala
 - b) Analize detrendovanih fluktuacija [47,48] se baziraju na modifikovanim "*random walk*" analizama. One kvantifikuju prisustvo ili odsustvo fraktalnih korelacionih karakteristika u nestacionarnim vremenskim serijama podataka.
 - c) Multifraktalna analiza [49], bazira se na pretpostavci da je varijabilnost srčanog ritma složenija od njenog modelovanja u monofraktalnim analizama, i koristi veliki broj lokalno skaliranih eksponenata.

2) Familija metoda baziranih na merenju entropije

- a) Aproksimativna entropija [50,51] predstavlja indeks kompleksnosti i prediktivnosti vremenske serije podataka. Ona kvantifikuje verovatnoću da će obrasci dobijeni na uzorku, biti slični i prilikom narednih poređenja na bliskim uzorcima. Visoka vrednost indeksa indicira neuređenost sistema vremenskih nizova podataka. Entropija uzorka je poboljšana metoda aproksimativne entropije. Kvantifikuje uslovu verovatnoću da će dve sekvence od m uzastopnih podataka biti slične jedan drugoj (u okviru date tolerancije)
- b) Multiskalirana entropija proračunava kompleksnost sistema u okviru više vremenskih skala i primenljiva je na signalima konačne dužine [52]. Ona uvodi indeks asinhronizacije i različitosti između dva signala, gde niže vrednosti odgovaraju većem stepenu sinhronizacije, dok se promene kardiovaskularnih signala odvijaju u različitim vremenskim skalama
- c) Entropija kompresije [53,54] kvantifikuje nivo u kom podaci iz vremenske serije srčanog ritma mogu biti kompresovani, odnosno, ponovljivost date sekvence. Zasniva se na algoritmu za kompresiju podataka bez gubitaka korišćenjem uparivanja stringova u okviru klizećeg prozora.

3) Familija metoda baziranih na merenju dinamike simbola

- a) Dinamika simbola (entropija i verovatnoća) [55-57] opisuje kratkotrajnu otkucaj-po-otkucaj dinamiku promenljivosti kardiovaskularnih signala. Vremenske serije su transformisane u sekvence simbola koje se sastoje od 4 simbola (0,1,2,3) koji klasifikuju promene u okviru vremenske serije. Tri susedna simbola predstavljaju reč, tako da su dobijene 64 različite reči. Rezultujući histogram sadrži verovatnoću raspodele svake reči u okviru sekvence. Ova metoda razmatra kratkotrajne fluktuacije koje uglavnom potiču od vagalne barorefleksne aktivnosti. Razlikuju se reči koje sadrže oscilujuće/ konstantne/rastuće/opadajuće nizove simbola i time reflektuju vagalnu/redukovanu vagalnu (pojačanu simpatičnu)/bradikardijalnu/tahikardijalnu ativnost.
- b) Modifikovana procedura dinamike simbola [58] ograničava broj analiziranih RR intervala na 300. Ukupan opseg sekvenci je uniformno raširen na šest nivoa i uzorci dužine $L = 3$ su konstruksani. Svi uzorci dužine 3 su grupisani, bez gubitaka u četiri familije: bez varijacija –0V, sa jednom varijacijom - 1V, sa dve slične varijacije – 2LV, sa dve različite varijacije – 2UV. Brzina pojavljivanja uzoraka je indicirana kao 9V, 1V, 2LV i 2UV % [59].

- 4) Familija Poincaré plot predstave [60-62] bazira se na kvantitativnoj vizuelnoj analizi. Oblik plota je kategorizovan u funkcionalne klase i obezbeđuje detaljnu otkucaj-po-otkucaj informaciju o ponašanju srca. Uobičajeno, Poincaré plotovi se koriste kod dvodimenzionalnih grafičkih i kvantitativnih analiza (skater plotovi). Obično se proračunavaju dva parametra: standardna devijacija kratkotrajnih promena RR intervala, standardna devijacija dugotrajnih promena RR intervala, i odnos ove dve promenljive).

U tabeli 3-1 dat je pregled značajnih karakteristika NLD metoda.

Ograničenja ovih metoda je pre svega zahtev za dugim stacionarnim signalima na kojima bi bila vršena analiza. Imaju prilično složenu interpretaciju u odnosu na tradicionalne metode. One koriste različite parametre kako bi opisale značajne karakteristike sistema, poput neuređenosti sistema ili mere uzajamne informacije koje predstavljaju meru sinhronizacije/sličnosti sekvenci signala arterijskog krvnog pritiska i pulsog intervala. Međutim, sprovedene kliničke studije su pokazale dijagnostički značaj ovih metoda, tako da postoji stalni interes da se one dalje istražuju i razvijaju.

Tabela 3-1 Pregled značajnih karakteristika NLD metoda					
Metode bazirane na:	Opis osnove metode	Parametar	Kratkotrajne	Dugotrajne	Korelisan delom sa
merenje fraktala	Korelacija snage spektra	eksponent skaliranja β		X	Frekvencijskim komponentama (UVLF, VLF, LF)
merenje fraktala	Analiza detrendovanih fluktuacija	α_1 (kratkotrajne promene)	X		LFn, HFn, LF/HF, HF/P, LF/(HFCLF), SD1/SD2
		α_2 (dugotrajne promene)		X	LF, VLF/(HFCLF)
merenje fraktala	Multifraktalna analiza	D(h) sa lokalnim eksponentom h	X	X	Nije poznato
merenje entropije	Aproksimativna entropija	ApEn	X		Indeksi opisuju vagalnu modulaciju srčanog ritma (rmsd, pNN50, HFsnaga)
merenje entropije	Entropija uzorka	SampEn	X		Negativna sa LFn i F/HF; prirodni logaritam (ln) ukupne snage; ln LF i LF/HF
merenje entropije	Multiskalirana entropija	MSE	X		Nije poznato
merenje entropije	Entropija kompresije	C	X	X	sdNN, rmsd, wpsum02, plvar, forbwords
merenje dinamike simbola	Dinamika simbola	Shannon i Rényi entropije, zabranjene reči, wpsum02, wpsum13, phvar, plvar, 0V, 1V, 2LV, 2UV, 0V%, 1V%, 2LV%, 2UV%	X	X	cvNN, sdNN, rmsd, pNN50, SD2
Poincaré plot predstavi	Poincaré plot	SD1 (kratkotrajne), SD2 (dugotrajne), SD1/SD2	X	X	SD1: rmsd, mainly with HF, lesser with LF; SD2: sdNN, LF and HF power

Reference

- [1] Marey E.J. (1859). *Physiologie Medicale de la Circulation du Sang*. Dalahaye, Paris, 202-226.
- [2] Mancina G, Mark A.L.(1983). Arterial baroreflexes in humans. In: Shepherd JT, Boud FM (editors): Handbook of physiology, section 2. The cardiovascular system IV, vol. 3, part 2. Bethesda, MD: *American Physiologic Society*; pp. 755–793.
- [3] Nollo G., Porta A., Faes L. (2001). Causal linear model for baroreflex gain assessment in patients with recent myocardial infarction. *American Journal of Physiology Heart and Circulatory Physiology* Apr; 280(4): H1830-H1839.
- [4] Ormezzano O., Cracowski J. L., Quesada H. (2008). Evaluation of the prognostic value of baroreflex sensitivity in hypertensive patients: The EVABAR study. *Journal of Hypertension* 26:1373-1378. doi: 10.1097/HJH.0b013e3283015e5a
- [5] Bristow J.D, Honour A.J, Pickering G.W., Sleight P., Smyth H.S. (1969) Diminished baroreflex sensitivity in high blood pressure. *Circulation* 1969; 39:48–54.
- [6] Osculati G., Giannattasio C., Seravalle G., Valagussa F., Zanchetti A., Mancina G. (1990) Early alterations of the baroreceptors control of heart rate in patients with acute myocardial infarction. *Circulation*; 81:939–948.
- [7] Eckberg D., Drabinski M., Braunwald E. (1971). Defective cardiac parasympathetic control in patients with heart disease. *N Engl J Med*; 285:877–883
- [8] Javorka M.; Lazarova Z.; Tonhajzerova I.; Turianikova Z.; Honzikova N., Fiser B.; Javorka K.; Baumert M. (2011). Baroreflex analysis in diabetes mellitus: linear and nonlinear approaches. *Medical & Biological Engineering & Computing*, vol. 49, No 3, p. 279–288. ISSN 0140-0118. doi:10.1007/s11517-010-0707-x
- [9] Kaur M., Dinu S., Chandran D.S., Jaryal A.K., Bhowmik D., Agarwal S.K., Deepak K.K. (2016). Baroreflex dysfunction in chronic kidney disease, *World J Nephrol*. 5(1): 53–65, doi: 10.5527/wjn.v5.i1.53
- [10] Szili-Török T., Kálmán J., Paprika D., Dibó G., Rózsa Z., Rudas L. (2001). Depressed baroreflex sensitivity in patients with Alzheimer's and Parkinson's disease, *Neurobiology of Aging*, Volume 22, Issue 3 May–June, Pages 435–438
- [11] Holbein W.W., Limberg J.K., Covassin N., Joyner M.J., Somers, V.K. (2015). Experimental Sleep Restriction Blunts Baroreflex Sensitivity in Healthy Individuals. *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical*. Nov, Vol. 192, 109, DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.autneu.2015.07.175>
- [12] Goldberg M J; Boutcher S. H.; Boutcher Y. N. (2012). The effect of 4 weeks of aerobic exercise on vascular and baroreflex function of young men with a family history of hypertension. *Journal of Human Hypertension*. Nov, Vol. 26 Issue 11, p644-649. doi: 10.1038/jhh.2011.95.
- [13] Bajic D., Loncar-Turukalo T., Stojicic S. (2010). Temporal analysis of the spontaneous baroreceptor reflex during mild emotional stress in the rat. *Stress* 13(2):142–154, doi: 10.3109/10253890903089842.
- [14] Parati G., Saul J.P., Castiglioni P. (2004) Assessing arterial baroreflex control of heart rate: new perspectives. *J.Hypertens*. Jul;22(7):1259-63. PMID: 15201539
- [15] Turukalo T., Japundzic-Zigon N., Bajić D. (2016). BP and HRV interactions: Spontaneous baroreflex sensitivity assessment in: ECG Time Series Variability Analysis. *Engineering and Medicine*, Editors Herbert Jelinek, Ahsan Khandoker, David Cornforth, Chapter 9, Boca Raton, CRC Press, 2016, ISBN 9781482243475
- [16] Parati G., Di Rienzo M., Mancina G. (2000) How to measure baroreflex sensitivity: from the cardiovascular laboratory to daily life. *J Hypertens* 18: 7–19.
- [17] Bertinieri G., Di Rienzo M., Cavallazzi A., Ferrari A.U., Pedotti A., Mancina G. (1988). Evaluation of baroreceptors reflex by blood pressure monitoring in unanesthetized cats. *Am J Physiol* 254:H377–H383.
- [18] Parati G., Di Rienzo M., Bertinieri G., Pomidossi G., Casadei R., Groppelli A. (1988). Evaluation of the baroreceptor-heart rate reflex by 24-hour intraarterial blood pressure monitoring in humans. *Hypertension*; 12:214–222.
- [19] Laude D., Baudrie V., Elghozi J. L., (2009). Tuning the sequence technique. *IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine*, 28(6):30–34. DOI: 10.1109/MEMB.2009.934630
- [20] Malberg, H., Wessel, N., Hasart, A., Osterziel, H., Voss A. (2002). Advanced analysis of spontaneous baroreflex sensitivity, blood pressure and heart rate variability in patients with dilated cardiomyopathy. *Clinical Science* 102:465–473.
- [21] Westerhof B.E., Gisolf J., Stok W. J., Wesseling K. H., Karemaker J. M. (2004). Time-domain cross-correlation baroreflex sensitivity: performance on the eurobavar data set. *Journal of Hypertension*. Jul, 22(7):1371–1380. PMID: 15201554

- [22] Pagani M., Somers V., Furlan R., Dell'Orto S., Conway J., Baselli G. (1988) Changes in autonomic regulation induced by physical training in mild hypertension. *Hypertension*; 12:600–610.
- [23] Robbe H. W. J., Mulder L. J. M., H. Ruddle H., Langewitz W.A., Veldman J.B., Mulder G. (1987). Assessment of baroreceptor reflex sensitivity by means of spectral analysis. *Hypertension* 10: 538–543. PMID: 3666866
- [24] Parati G., Di Rienzo M., Mancia G. (2000) How to measure baroreflex sensitivity: from the cardiovascular laboratory to daily life. *J Hypertens*; 18:7–19.
- [25] Baselli G, Cerutti S, Civardi S, Malliani A, Pagani M. (1988). Cardiovascular variability signals: towards the identification of a closed-loop model of the neural control mechanisms. *IEEE Trans Biomed Eng*; 35: 1033–1046.
- [26] Patton D.J., Triedman J.K., Perrott M.H., Vidian A.A., Saul J.P. (1996). Baroreflex gain: characterization using autoregressive moving average analysis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*; 270:H1240–H1249.
- [27] Porta A., Baselli G., Rimoldi O., Malliani A., Pagani M. (2000). Assessing baroreflex gain from spontaneous variability in conscious dogs: role of causality and respiration. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*; 279:H2558–H2567
- [28] Nollo G., Porta A., Faes L., Del Greco M., Disertori M., Ravelli F. (2001). Causal linear parametric model for baroreflex gain assessment in patients with recent myocardial infarction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*; 280:H1830–H1839.
- [29] Barbieri R., Parati G., Saul J.P. (2001). Closed- versus open-loop assessment of heart rate baroreflex. *IEEE Eng Med Biol Mag*; 20:33–42.
- [30] Mullen T.J., Appel M.L., Mukkamala R., Mathias J.M., Cohen R.J. (1997) System identification of closed-loop cardiovascular control: effects of posture and autonomic blockade. *Am J Physiol*; 272:H448–H461.
- [31] Barbieri R., Parati G., Saul J.P. (2001) Closed- versus open-loop assessment of heart rate baroreflex. *IEEE Eng Med Biol Mag*; 20:33–42.
- [32] Patton D.J., Triedman J.K., Perrott M.H., Vidian A.A., Saul J.P. (1996). Baroreflex gain: characterization using autoregressive moving average analysis. *Am J Physiol*; 39:H1240–H1249.
- [33] Ducher M., Fauvel J.P., Gustin M.P., Cerutti C., Najem R., Cuisinaud G., (1995). A new non-invasive statistical method to assess the spontaneous cardiac baroreflex in humans. *Clin Sci (Colch)*; 88:651–655.
- [34] Laude D., Elghozi J. L. , Girard A., Bellard E., Bouhaddi M., Castiglioni P., Cerutti C., Cividjian A., Di Rienzo M., Fortrat J.O., Janssen B., Karemaker J.M., Lefthérotis G., Parati G., Persson P.B., Porta A., Quintin L., Regnard J., Rüdiger H., Stauss H.M. (2004). Comparison of various techniques used to estimate spontaneous baroreflex sensitivity (the EUROBAVAR study). *American Journal of Physiology - Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 286: R226–R231. PMID: 14500269
- [35] Di Rienzo M., Parati G., Radaelli A., Castiglioni P.(2009). Baroreflex contribution to blood pressure and heart rate oscillations: time scales, time-variant characteristics and nonlinearities. *Philos Trans A Math Phys Eng Sci.* Apr 13;367(1892):1301-18. doi: 10.1098/rsta.2008.0274.
- [36] Landgren S. (1952). On the excitation mechanism of the carotid baroreceptors. *Acta Physiol. Scand.* 26, 1–34. doi:10.1111/j.1748-1716.1952.tb00889.x
- [37] Karemaker J.M, Wesseling K.H. (2008) Variability in cardiovascular control: the baroreflex reconsidered. *Cardiovasc. Eng.* 8, 23–29. doi:10.1007/s10558-007-9046-4.
- [38] Brunner M.J., Greene A.S., Kallman C.H., Shoukas A.A. (1984) Interaction of canine carotid sinus and aortic arch baroreflexes in the control of total peripheral resistance. *Circ. Res.* 55, 740–750
- [39] Bertinieri G., Cavallazzi A., Jaszlitz L., Ramirez A.J., Di Rienzo M., Mancia G. (1987). Differential control of blood pressure and heart rate by carotid and aortic baroreceptors in unanaesthetized cats. *J. Hypertens.* 5, 51–56. doi:10.1097/00004872-198702000-00008.
- [40] Bertinieri G., Di Rienzo M., Cavallazzi A., Ferrari A. U., Pedotti A., Mancia G. (1988) Evaluation of baroreceptor reflex by blood pressure monitoring in unanesthetized cats *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*, Published 1 February Vol. 254 no. 2, H377-H383
- [41] Parlow J., Viale J.P., Annat G., Hughson R. Quintin L. (1997.) *Frontiers of Blood Pressure and Heart Rate Analysis*, (editor M. Di Rienzo), IOS Press, H 199-218, isbn=9051993129
- [42] Kleiger R.E., Miller J.P., Bigger J.T., Moss A.J., (1987). The Multicenter Post-infarction Research Group. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after myocardial infarction. *Am J Cardiol*;59:256–262.
- [43] Malik M., Farrell T., Cripps T.R., Camm A.J. (1989). Heart rate variability in relation to prognosis after myocardial infarction: Selection of optimal processing techniques. *Eur Heart J*;10:1060–1074.
- [44] Kobayashi M., Musha T. (1982). 1/f fluctuation of heartbeat period. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*29, 456–457. (doi:10.1109/TBME.1982.324972)

- [45] Voss, A. (2009). Methods derived from nonlinear dynamics for analysing heart rate variability. *Phil. Trans. R.Soc. A* 367, 277-296 DOI: 10.1098/rsta.2008.0232 · Source: PubMed
- [46] Saul J. P., Albrecht P., Berger R. D., Cohen R. J. (1987) Analysis of long term heart rate variability: methods, 1/f scaling and implications. *Comput. Cardiol.* 14, 419–422.
- [47] Peng C. K., Havlin S., Stanley H. E., Goldberger A. L. (1995) Quantification of scaling exponents and crossover phenomena in nonstationary heartbeat time series. *Chaos* 5, 82–87.(doi:10.1063/1.166141)
- [48] Mäkikallio T. H., Hoiber S., Kober L., Torp-Pedersen C., Peng C. K., Goldberger A. L., Huikuri H. V., TRACE investigators. (1999) Fractal analysis of heart rate dynamics as a predictor of mortality in patients with depressed left ventricular function after acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 83, 836–839. (doi:10.1016/S0002-9149(98)01076-5)
- [49] Ivanov P. C., Amaral L. A. N., Goldberger A. L., Havlin S., Rosenblum M. G., Struzik Z. H. E. (1999). Multifractality in human heartbeat dynamics. *Nature (Lond.)* 399, 461–465. (doi:10.1038/20924)
- [50] Pincus S. M. (1991) Approximate entropy as a measure of system complexity. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 88, 2297–2301. (doi:10.1073/pnas.88.6.2297)
- [51] Ho K. K., Moody G. B., Peng C. K., Mietus J. E., Larson M. G., Levy D., Goldberger A. L. (1997) Predicting survival in heart failure case and control subjects by use of fully automated methods for deriving nonlinear and conventional indices of heart rate dynamics. *Circulation* 96, 842–848.
- [52] Costa M., Goldberger A. L., Peng C.K. (2005) Multiscale entropy analysis of biological signals. *Phys. Rev. E* 71(Pt 1), 021 906. (doi:10.1103/PhysRevE.71.021906)
- [53] Baumert M., Baier V., Haueisen J., Wessel N., Meyerfeldt U., Schirdewan A., Voss A. (2004) Forecasting of life threatening arrhythmias using the compression entropy of heart rate. *Methods Inf. Med.* 43, 202–206.
- [54] Baumert M., Baier V., Voss A. (2005) Estimating the complexity of heart rate fluctuations—an approach based on compression entropy. *Noise Lett.* 4, L557–L563. (doi:10.1142/S0219477505003026)
- [55] Hadamard J. (1898) Les surfaces à courbures opposées et leurs lignes géodésiques. *J. Math. Pures Appl.* 4, 27–73
- [56] Voss A., Dietz R., Fiehring H., Kleiner H. J., Kurths J., Saporin P., Vossing H. J., Witt, A. (1993) High resolution ECG, heart rate variability and nonlinear dynamics: tools for high risk stratification. *In Computers in cardiology*, pp. 261–264. Los Alamitos, CA: IEEE Computer Society Press.
- [57] Voss A., Kurths J., Kleiner H. J., Witt A., Wessel N., Saporin P., Osterziel K. J., Schurath R., Dietz R. (1996) The application of methods of non-linear dynamics for the improved and predictive recognition of patients threatened by sudden cardiac death. *Cardiovasc. Res.* 31, 419–433.
- [58] Porta A., Guzzetti S., Montano N., Furlan R., Pagani M., Malliani A., Cerutti S. (2001) Entropy, entropy rate and pattern classification as tools to typify complexity in short heart period variability series. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 48, 1282–1291. (doi:10.1109/10.959324)
- [59] Porta A. (2007) An integrated approach based on uniform quantization for the evaluation of complexity of short-term heart period variability: application to 24 h Holter recordings in healthy and heart failure humans. *Chaos* 17, 015 117. (doi:10.1063/1.2404630)
- [60] Weiss J. N., Garfinkel A., Spano M. L., Ditto W. L. (1994) Chaos and chaos control in biology. *J. Clin. Invest.* 93, 1355–1360. (doi:10.1172/JCI117111)
- [61] Kamen P. W., Krum H., Tonkin A. M. (1996) Poincaré plot of heart rate variability allows quantitative display of parasympathetic nervous activity in humans. *Clin. Sci. (Lond.)* 91,201–208.
- [62] Brennan M., Palaniswami M., Kamen P. (2002) Poincaré plot interpretation using a physiological model of HRV based on a network of oscillators. *Am. J. Physiol. Heart Circ Physiol.* 283, H1873–H1886.

4. Kopula

Statistička istraživanja predstavljaju bitnu komponentu praktično svih naučnih istraživanja, što je doprinelo razvoju velikog broja metoda za analizu ponašanja promenljivih i njihovih međusobnih zavisnosti. Širok dijapazon različitih statističkih metoda proširen je, pedesetih godina prošlog veka, kopulom. Kopula omogućava sagledavanje karakteristika zavisne structure, ali nezavisno od strukture promenljivih koje čine tu strukturu, što joj je osnovna prednost. Fleksibilnost u modelovanju multivarijantnih procesa dovela je do ekspanzije istraživanja u ovoj oblasti i unapređenja kopule kao alata za rešavanje praktičnih problema u najrazličitijim oblastima.

Termin kopula se prvi put pojavio u literaturi 1959. godine, u radu koji je objavio Sklar [1]. Sama reč kopula je nastala iz latinske reči “copulare” i dovodi se u vezu sa engleskom rečju “couple” koja označava par, ali i vezu, uparivanje. Kopula se kao termin koristi i u gramatici kao pomoćni glagol jesam/biti u ličnom glagolskom obliku, koji omogućava formiranje imenskog ili priloškog kopulativnog predikata. Na taj način kopula i ovde ima ulogu spona između subjekta i predikata.

Teorema koju je objavio Sklar definiše vezu multivarijantne raspodele slučajnih promenljivih sa njenim marginalnim raspodelama. Narednih godina istraživanja su bila usmerena na teoriju metrike prostora u kojoj je distanca određivana funkcijama raspodele verovatnoće [2]. Sedamdesetih godina počinje da raste interes za kopule kao osnov za jednostavan proračun mera zavisnosti između slučajnih promenljivih [3,4]. Prva konferencija posvećena kopulama organizovana je 1990. pod nazivom “*Probability distributions with given marginals*” [5]. To je bila prva u nizu konferencija koje su značajno doprinele razvoju ove metode. Krajem devedesetih kopula postaje izuzetno popularna. U tom periodu su se pojavile knjige [6,7] koje su postavile osnove za razvoj metoda i aplikacija baziranih na kopulama. Međutim, najznačajniji uzrok ekspanzije u razvoju kopule jeste njena primena u oblasti finansija, gde se intenzivno razvijaju aplikacije za upravljanje rizicima u finansijama i osiguranju [8-11]. To je dovelo do opšteg unapređenja metoda i aplikacija baziranih na kopulama. Počela je primena kopule i u drugim naučnim oblastima, posebno u oblasti klimatskih istraživanja i hidrologije [12-14].

U oblasti biomedicine postoji rastući interes za razvoj statističkih modela bioprocasa. Kopule se do sada nisu mnogo koristile, iako postoji veliki potencijal za širu primenu. U dostupnoj literaturi se nalazi samo nekoliko primera primene, interesantni ali usamljeni radovi – na primer, model predikcije u studiji posvećenoj aortnoj regurgitaciji [15], procena rizika oboljevanja od raka [16],

statistička analizu multivarijantnih podataka pri obradi snimaka magnetne rezonance u svrhu dijagnoze neuropsihijatrijskih bolesti [17] i model osetljivosti na lekove [18].

Ova teza obrađuje primenu kopule u oblasti analize biosignala. Kopula je primenjena kao matematički alat za određivanje mere zavisnosti između karakterističnih kardiovaskularnih vremenskih nizova – sistolnog krvnog pritiska i pulsog intervala. Ova mera zavisnosti je i mera funkcionalnosti barorefleksa, koji na ovaj način, menjajući pulsni interval pod uticajem promena krvnog pritiska, ostvaruje negativnu povratnu sregu vraćajući organizam u stanje homeostaze. Prva istraživanja mogućnosti primene kopule u kardiovaskularnim signalima data su u radu [19]. Upravo su ti preliminarni rezultati i doveli do daljih istraživanja i izrade ove teze.

U prvom poglavlju dat je matematički okvir metode koja je primenjena u radu. Poglavlje sadrži definiciju kopule i njenih najvažnijih karakteristika kao što su gustina raspodele, uslovna raspodela i granice kopule. Poseban akcenat je stavljen na Sklarovu teoremu na kojoj je razvijena teorija kopula. U narednom poglavlju opisane su bazične kopule i kopule koje su korišćene u analizama u radu. Treće poglavlje je posvećeno tradicionalnim merama zavisnosti, korelacijama, i vezi korelacionih koeficijenata i parametara kopule. U četvrtom poglavlju opisana je repna zavisnost kao značajna karakteristika kopule. U petom poglavlju opisan je *CHI* plot, alat za analizu zavisnosti u okviru zavisne strukture, a koji se koristi pri analizi signala koja prethodi izboru kopule.

Sve teoreme, leme i definicije u ovom poglavlju preuzete su iz literature referencirane u tekstu.

4.1 Kopula kao alat za statističku analizu

U ovom poglavlju biće predstavljena kopula kao združena funkcija raspodele više slučajnih promenljivih. Upoznavanje sa kopulom je dato kroz definiciju kopule i njenih najznačajnijih karakteristika. Matematički okvir je dat u meri koja omogućuje razumevanje metode za analizu kardiovaskularnih signala. Pri izradi rada korišćena je opsežna literatura, ali se moraju istaći reference [6,7,20-22], gde se u slučaju potrebe može naći više detalja i dokaza.

4.1.1 Definicija kopule

Uvedimo u dalje razmatranje kopulu kao funkciju raspodele slučajnih promenljivih sa uniformnim marginalnim raspodelama:

Definicija 4.1. d -dimenzionalna kopula $C: [0,1]^d \rightarrow [0,1]$ je kumulativna funkcija raspodele sa uniformnim marginalima [21].

U daljem tekstu će se za kopulu koristiti oznaka $C(u) = C(u_1, \dots, u_d)$. Uslov da je C kopula označava sledeće:

- Kao kumulativna funkcija raspodele $C(u) = C(u_1, \dots, u_d)$ je uvek rastuća u svakoj komponenti u_i
- Marginal za komponentu i se dobija postavljanjem $u_j = 1$ za svako $j \neq i$ i mora da ima uniformnu raspodelu

$$C(1, \dots, 1, u_i, 1, \dots, 1) = u_i$$

- Za $a_i \leq b_i$ verovatnoća $P(U_1 \in [a_1, b_1], \dots, U_d \in [a_d, b_d])$ mora biti nenegativna, što vodi do takozvane pravougaone nejednakosti

$$\sum_{i_1=1}^2 \dots \sum_{i_d=1}^2 (-1)^{i_1+\dots+i_d} C(u_{1,i_1}, \dots, u_{d,i_d}) \geq 0$$

gde su $u_{j,1} = a_j$ i $u_{j,2} = b_j$.

Svaka funkcija koja zadovoljava ove osobine je kopula.

Ukoliko imamo d -dimenzionalnu kopulu, tada je i $C(1, u_1, \dots, u_{d-1})$ takođe kopula sa k -dimenzionalnim marginalima gde je $2 \leq k < d$, što omogućuje da se mnoga teorijska pitanja razmatraju kroz dvodimenzionalne kopule.

Ono što kopulu razlikuje od drugih združenih funkcija raspodele je njena sposobnost da razdvoji strukturu raspodele marginala i strukturu združene raspodele i da ih potpuno odvojeno i nezavisno analizira. Ključnu ulogu u ovom procesu ima transformacija verovatnoće (X) kojom se kumulativna funkcija raspodele marginala prevodi u uniformnu raspodelu.

Matematički okvir za ovu transformaciju [23] će biti dat kroz nekoliko lema, za koje će, zbog njihovog značaja, biti navedeni i dokazi.

Lema 4.1. Neka je X slučajna promenljiva sa kumulativnom funkcijom raspodele F . Tada je za $x \in \mathbb{R}$:

$$P(F(X) \leq F(x)) = F(x)$$

Dokaz: za svaku raspodelu koja nije opadajuća važi:

$$\{F(X) \leq F(x)\} = \{X \leq x\} \cup \{X > x, F(X) = F(x)\}$$

ovi događaji su uzajamno isključivi.

Kako je

$$P(X > x, F(X) = F(x)) = 0$$

sledi

$$P(F(X) \leq F(x)) = P(X \leq x) = F(x)$$

Lema 4.2. Pretpostavimo da slučajna promenljiva X ima kontinualnu raspodelu za koju je kumulativna funkcija raspodele F . Tada slučajna promenljiva U definisana kao

$$U = F(X)$$

ima uniformnu raspodelu. Dalje u tekstu ćemo promenljivu sa uniformnom raspodelom na jediničnom intervalu označavati sa $U \sim U[0,1]$.

Za datu slučajnu promenljivu X definišimo $U = F(X)$. Njena kumulativna funkcija je

$$\begin{aligned} F_U(u) &= P(U \leq u) \\ &= P(F(X) \leq u) \\ &= P(X \leq F^{-1}(u)) \\ &= F(F^{-1}(u)) \\ &= u \end{aligned}$$

F_U je kumulativna funkcija raspodele uniformne promenljive na intervalu $[0,1]$. Stoga je U promenljiva sa uniformnom raspodelom na intervalu $[0,1]$.

Lema 4.3. Neka je $U \sim [0,1]$, i neka je F kumulativna funkcija raspodele. Za $0 < y < 1$, definišemo generalizovanu inverznu funkciju F^{\leftarrow} na sledeći način:

$$F^{\leftarrow}(y) := \inf \{x: F(x) \geq y\}.$$

Potrebno je primetiti da je inf dostignut u minimumumu, s obzirom da je funkcija raspodele kontinualana sa desne strane. Tada je

$$X = F^{\leftarrow}(U) \sim F$$

Dokaz: Ako je $x \in \mathbb{R}$ i $U \leq F(x)$ tada je $X = F^{\leftarrow}(U) \leq x$. Sa druge strane, iz definicije F^{\leftarrow} je očigledno da je $U \leq F(F^{\leftarrow}(U))$. Posledično, ako je $F^{\leftarrow}(U) = X \leq x$, tada je

$$U \leq F(F^{\leftarrow}(U)) = F(X) \leq F(x)$$

Stoga su događaji $\{U \leq F(x)\}$ i $X \leq x$ identični, pa je

$$F(x) = P(U \leq F(x)) = P(X \leq x).$$

Lema 4.3 se naziva i simulaciona, jer se koristi pri simulaciji slučajnih promenljivih sa proizvoljnom kumulativnom funkcijom raspodele iz uniformne raspodele, što se naročito mnogo koristilo u telekomunikacionim istraživanjima s kraja prošlog veka. Više detalja o generalizovanim inverznim funkcijama može se naći u [24].

4.1.2 Sklarova teorema

Teorema 4.1. Razmatramo d -dimenzionalnu kumulativnu funkciju raspodele F sa marginalima F_1, \dots, F_d . Postoji kopula C takva da je:

$$F(x_1, \dots, x_d) = C(F_1(x_1), \dots, F_d(x_d)) \quad (2)$$

za svako x_i u $[-\infty, \infty]$, $i = 1, \dots, d$. Ako je F_i kontinualna za svako $i = 1, \dots, d$ onda je C jedinstvena; u suprotnom, C je jedinstveno određena samo u $\text{Ran } F_1 \times \dots \times \text{Ran } F_d$, gde $\text{Ran } F_i$ označava opseg kumulativne funkcije raspodele F_i [1].

Sa druge strane, razmotrimo kopulu C i univarijantne kumulativne funkcije raspodele F_1, \dots, F_d . Tada je C definisana u (2) multivarijantna kumulativna funkcija raspodele sa marginalima F_1, \dots, F_d .

Teorema 1 ima za posledicu da se odvojeno razmatra ponašanje univarijantnih komponenti i osobine njihove zavisnosti koje opisuje kopula, što je veoma važno pri konstrukciji statističkih modela.

Teorema 4.2. Ako su F_1, \dots, F_d univarijantne funkcije raspodele i ako je C bilo koja d -kopula, tada je funkcija $F: \mathbb{R}^d \rightarrow [0,1]$ definisana sa (2) d -dimenziona funkcija raspodele sa marginalima F_1, \dots, F_d

Drugim rečima, iz bilo koje d -varijantne funkcije raspodele F može se dobiti C korišćenjem formule (2).

Korišćenjem formule $F_i \circ F_i^{\leftarrow}(y) \geq u$, dobijamo

$$C(u_1, \dots, u_d) = F(F_1^{\leftarrow}(u_1), \dots, F_d^{\leftarrow}(u_d)) \quad (3)$$

Kopula je način za transformaciju slučajnih promenljivih (X_1, \dots, X_d) u druge slučajne promenljive $(U_1, \dots, U_d) = (F_1(X_1), \dots, F_d(X_d))$ koje imaju marginale uniformne na intervalu $[0,1]$ i koje čuvaju zavisnost između komponentata.

Bilo koja kopula može biti kombinovana sa različitim univarijantnim funkcijama raspodele u cilju dobijanja d -varijantne funkcije raspodele korišćenjem (2). Sa druge strane, kopulom se može modelovati zajednička raspodela za bilo koji tip raspodele marginala, čime se obezbeđuje alternativa za nekoliko klasičnih multivarijantnih funkcija raspodele, kao što je Gaussian, Pareto, Gamma i druge. Ova činjenica predstavlja jednu od glavnih prednosti ideje kopule, kako je naglasio Mikosh [25]:

„Ne postoji jednostavna alternativa za Gausovu raspodelu u ne-Gausovskom svetu. Posebno, ako je potreban multivarijantan model za portfolio sa različitim marginalnim raspodelama (uključujući različito repno ponašanje) i zavisnim strukturama koje nisu određene samo kovarijansama. Mnoge od dobro poznatih multivarijantnih raspodela nisu dovoljno fleksibilne da dozvole različito repno ponašanje za različite komponente. Zato kopule mogu biti dobar alat da isprave ove nedostatke; one generišu sve multivarijantne raspodele sa fleksibilnim marginalima“

4.1.3 Gustina kopule

Gustina raspodele kopule se vrlo često koristi u praksi za grafički prikaz karakteristika kopule. Razlog za to je što je sama kopula, kao monotono rastuća kumulativna funkcija raspodele, teža za interpretaciju. Uslov da kopula ima gustinu je da bude diferencijabilna, jer po definiciji:

$$c(u) := \frac{\partial^d C(u_1, \dots, u_d)}{\partial u_1 \cdots \partial u_d}$$

Za kopule izražene u formi (3) dobićemo gustinu kopule kao odnos zajedničke gustine i marginalnih gustina raspodele. Ako označimo zajedničku gustinu sa f i marginalne gustine sa $f_i, i = 1, \dots, d$, sledi da je [21]

$$c(u) := \frac{f(F_1^{-1}(u_1), \dots, F_d^{-1}(u_d))}{f_1(F_1^{-1}(u_1)) \cdots f_d(F_d^{-1}(u_d))}$$

Uslov za važenje ove jednakosti je da generalizovana inverzna funkcija raspodele F_i^{\leftarrow} bude jednaka inverznoj funkciji raspodele F_i^{-1} :

$$F_i^{\leftarrow} = F_i^{-1}$$

4.1.4 Uslovna raspodela

Uslovna raspodela predstavlja meru zavisnosti jedne komponente od drugih komponenti u procesu i omogućava nam da predvidimo njenu vrednost u situaciji kada su uslovi pojavljivanja drugih komponenti u procesu poznati. Kako bismo ilustrovali uslovnu raspodelu kada je u pitanju kopula, razmotrimo primer dve uniformne sekvence slučajnih promenljivih U_1 i U_2 sa poznatom kopulom C i vrednosti u_1 . Cilj je ustanoviti uslovnu verovatnoću koja će se zatim koristiti u predikciji ili estimaciji U_2 . Za uslovnu kumulativnu funkciju raspodele važi [21]:

$$\begin{aligned} P(U_2 \leq u_2 | U_1 = u_1) &= \lim_{\delta \rightarrow 0} \frac{P(U_2 \leq u_2, U_1 \in (u_1 - \delta, u_1 + \delta))}{P(U_1 \in (u_1 - \delta, u_1 + \delta))} \\ &= \lim_{\delta \rightarrow 0} \frac{C(u_1 + \delta, u_2) - C(u_1 - \delta, u_2)}{2\delta} \\ &= \frac{\partial}{\partial u_1} C(u_1, u_2) \end{aligned}$$

Proizilazi da uslovna kumulativna funkcija raspodele može da se dobije direktno iz same kopule. Uslovna funkcija gustine verovatnoće se dobija još jednim izvodom po u_2 . U najvećem broju slučajeva, najbolji estimatori U_2 se baziraju na uslovnim očekivanjima koja su direktno dobijena iz funkcije uslovne gustine verovatnoće.

4.1.5 Granice kopula

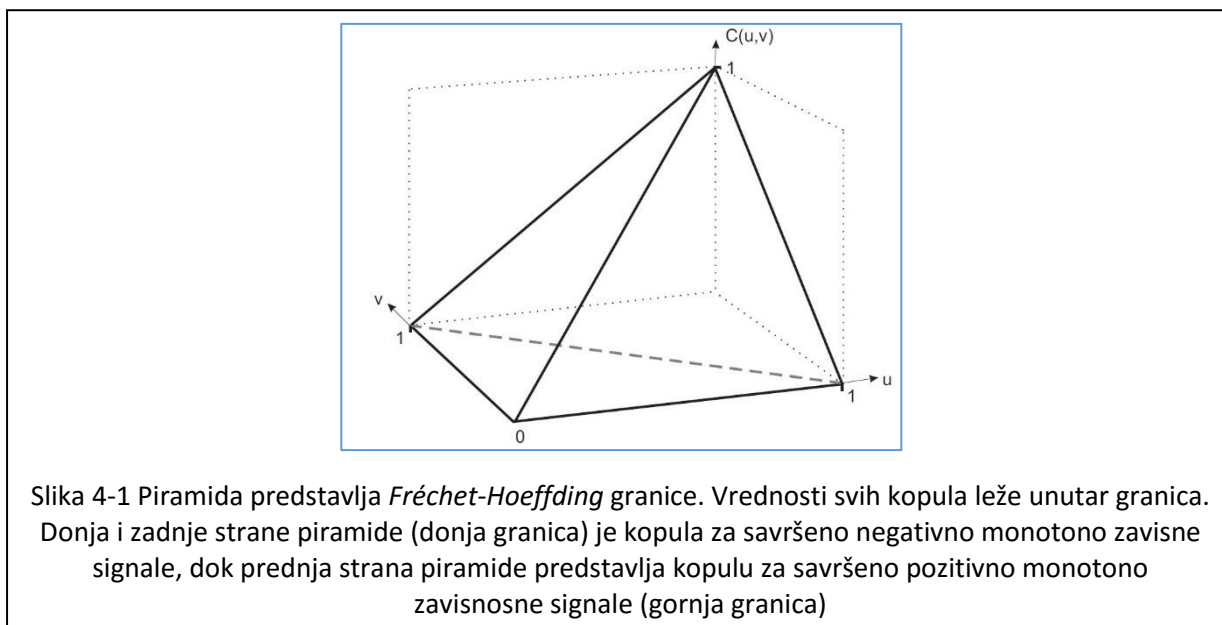
Hoeffding i Fréchet su nezavisno došli do zaključka da kopula uvek leži između izvesnih granica [26-28]. Ove granice su i same kopule, o čemu govori sledeća Lema.

Lema 4.4. Razmatramo slučajne promenljive X_1, \dots, X_d čija je zavisna struktura data kopulom C . Neka je $T_i : R \rightarrow R, i = 1, \dots, d$ strogo rastuća funkcija. Tada je zavisna struktura slučajne promenljive

$$T_i(X_1), \dots, T_i(X_d)$$

takođe data kopulom C .

Sve druge kopule uzimaju vrednosti koje se nalaze između ovih u svakoj tački jediničnog kvadrata, kako je to prikazano na slici 4-1. Razlog za to je postojanje ekstremnih slučajeva zavisnosti. Gornja *Fréchet-Hoeffding* –ova granica odgovara savršeno pozitivnoj zavisnosti, a donja granica odgovara savršenoj negativnoj zavisnosti.



Razmotrimo slučaj dve uniformne slučajne promenljive U_1 i U_2 . U slučaju $U_1=U_2$ ove dve promenljive su ekstremno zavisne jedna od druge. Tada je kopula data sa:

$$C(u_1, u_2) = P(U_1 \leq u_1, U_2 \leq u_2) = \min(u_1, u_2)$$

Kako se radi o slučajnim promenljivim, kopula se uvek dobija ako je $X_2 = T(X_1)$, gde je T monotona transformacija. Za slučajne promenljive ovog tipa se kaže da imaju savršeno pozitivnu monotonu zavisnost, jer se promene u vrednosti promenljivih uvek odvijaju u istom smeru (obe sinhronizovano ili rastu ili opadaju).

Ukoliko su promenljive potpuno nezavisne, kopula je jednaka $C(u_1, u_2) = u_1 \cdot u_2$.

Suprotni ekstrem nastaje u slučaju savršene negativne monotone zavisnosti promenljivih. U tom slučaju promene u vrednosti promenljivih odvijaju se uvek u suprotnim smerovima - ukoliko vrednost jedne promenljive raste, vrednost druge promenljive opada i obratno. Ovaj slučaj se dobija kada je $U_2=1-U_1$.

Odgovarajuća kopula za $1-u_2 < u_1$ je

$$\begin{aligned} C(u_1, u_2) &= P(U_1 \leq u_1, 1 - U_1 \leq u_2) \\ &= P(U_1 \leq u_1, 1 - u_2 \leq U_1) = u_1 + u_2 - 1 \end{aligned}$$

i 0 u drugim slučajevima.

Slučaj promenljivih sa savršeno pozitivnom monotonom zavisnošću se može proširiti na multidimenzionalni slučaj, pošto promenljive mogu biti na ovaj način međusobno zavisne ma u kojoj od d dimenzija da se nalaze. Međutim, slučaj promenljivih sa savršeno negativnom monotonom zavisnošću nije moguć kada je broj dimenzija veći od 2. Na primer, razmotrimo slučajne promenljive X_1, X_2, X_3 . Neka su X_1 i X_2 savršeno negativno monotono zavisne, kao i X_1 i X_3 . Ukoliko je X_1 opadajuća, promenljive X_2 i X_3 ne mogu da budu negativno zavisne, već između njih mora postojati pozitivna zavisnost. Sa druge strane, čak iako kopula sa savršeno negativnom monotonom zavisnošću ne postoji, Fréchet-Hoeffding granice i dalje važe.

Teorema 4.3 Razmotrimo kopulu $C(u) = C(u_1, \dots, u_d)$. Tada su vrednosti kopule između Fréchet-Hoeffding-ovih granica:

$$\max \left\{ \sum_{i=1}^d u_i + 1 - d, 0 \right\} \leq C(u) \leq \min \{u_1, \dots, u_d\}$$

4.2 Značajne kopule

Jedna od značajnih prednosti kopule je veliki broj familija kopula koje se međusobno razlikuju po svojim karakteristikama i pogodne su za primenu za različite zavisne strukture. U ovom poglavlju biće predstavljene samo neke od njih. Osim bazičnih kopula, iz klase kopula izvedenih iz raspodele i klase eksplicitnih kopula biće date osnovne karakteristike onih kopula koje su korišćene u analizi, a to su Gaussian, t, Clayton, Frank i Gumbel kopula.

4.2.1 Bazične kopule

Bazične kopule su kopule koje se zasnivaju na ekstremnim slučajevima zavisnosti između slučajnih promenljivih.

4.2.1.1 Nezavisna kopula

Nezavisna kopula odgovara vektoru slučajnih promenljivih $U = (U_1, \dots, U_d)$ čije su komponente nezavisne i sa uniformnom raspodelom na jediničnom intervalu $[0,1]$ i jednaka je

$$\Pi(u) = \prod_{i=1}^d u_i$$

Slučajne promenljive su nezavisne ako i samo ako je njihova kopula nezavisna kopula. Odgovarajuća gustina je konstantna.

4.2.1.2 Kopula sa savršeno pozitivnom monotonom zavisnošću promenljivih

Kopula sa savršeno pozitivnom monotonom zavisnošću promenljivih odgovara gornjoj Fréchet- Hoeffding-ovoj granici. Za vektor slučajnih promenljivih $U = (U_1, \dots, U_d)$ čije su komponente međusobno jednake $U_1 = \dots = U_d$ i imaju uniformnu raspodelu na jediničnom intervalu $[0,1]$, kopula se može napisati u obliku:

$$M(u) = \min \{u_1, \dots, u_d\}$$

Savršeno pozitivne zavisne monotone promenljive X_1, \dots, X_d su promenljive čiji su odnosi međusobno definisani tako da je $X_i = T_i(X_i)$, gde su T_1, \dots, T_d striktno rastuće transformacije.

4.2.1.3 Kopula sa savršeno negativnom monotonom zavisnošću promenljivih

Kopula sa savršeno pozitivnom monotonom zavisnošću promenljivih odgovara donjoj Fréchet- Hoeffding-ovoj granici. Za vektor slučajnih promenljivih $U = (U_1, U_2)$ za koje važi $U_1 = 1 - U_2$ pri čemu U_1 i U_2 imaju uniformnu raspodelu na jediničnom intervalu $[0,1]$, kopula se može napisati u obliku:

$$W(u_1, u_2) = \max \{u_1 + u_2 - 1, 0\}$$

Savršeno negativne zavisne monotone kopule postoje za slučajne promenljive X_1, X_2 čiji su odnosi međusobno definisani tako da je $X_2 = T(X_1)$, gde je T striktno opadajuća transformacija. Ova kopula postoji samo u dvodimenzionalnom domenu.

Kopule sa savršeno pozitivnom i savršeno negativnom monotonom zavisnošću nemaju gustinu kopule jer nisu diferencijabilne.

4.2.2 Kopule dobijene iz raspodele

Ovaj tip kopula se dobija iz multivarijantnih raspodela slučajnih promenljivih. Za rad interesantna multivarijantna normalna raspodela vodi ka Gaussian kopuli, dok multivarijantna Student t raspodela vodi ka t kopuli. Obe raspodele pripadaju grupi eliptičkih raspodela. Stoga su ove multivarijantne raspodele definisane na početku ovog poglavlja, a nakon toga su date osnove Gaussian i t kopule.

4.2.2.1 Eliptičke raspodele

Za vektor slučajnih promenljivih $\mathbf{X} = (X_1, \dots, X_d)$ se kaže da ima eliptičku distribuciju sa srednjom vrednošću vektora $\mu \in \mathbb{R}^d$, matricu kovarijansi $\Sigma = (\sigma_{ij})$ i generatorom $g = [0, +\infty[\rightarrow [0, +\infty[$, i može se napisati $\mathbf{X} \sim \mathcal{E}(\mu, \Sigma, \sigma)$, ukoliko može biti izražen u sledećoj formi:

$$\mathbf{X} = \mu + RAU,$$

gde je $AA^T = \Sigma$ Cholesky dekompozicija [29], U je d-dimenzionalni slučajni vektor uniformo raspodeljen po sferi $\mathbb{S}^{d-1} = \{u \in \mathbb{R}^d : u_1^2 + \dots + u_d^2 = 1\}$, i R je pozitivna slučajna promenljiva nezavisna od U , čija je gustina, za svako $r > 0$ data izrazom

$$f_g(r) = \frac{2\pi^{\frac{d}{2}}}{\Gamma\left(\frac{d}{2}\right)} r^{d-1} g(r^2).$$

Funkcija gustine eliptičke raspodele je data za svako $x \in \mathbb{R}^d$ sa

$$h_g(x) = |\Sigma|^{-\frac{1}{2}} g((x - \mu)^T \Sigma^{-1} (x - \mu)).$$

Detaljnije je ova raspodela objašnjena u [30,31].

Za generator

$$g(t) = (2\pi)^{\frac{d}{2}} \exp\left(-\frac{t}{2}\right)$$

vektor \mathbf{X} ima Gaussian raspodelu.

Generator

$$g(t) = c \left(1 + \frac{t}{v}\right)^{-\frac{d+v}{2}}$$

za odgovarajuću konstantu c generiše multivarijantnu Student t raspodelu sa v stepena slobode.

Jedna od karakteristika eliptičke raspodele je da su skalirane komponente $\frac{X_1}{\sqrt{\sigma_{11}}}, \dots, \frac{X_d}{\sqrt{\sigma_{dd}}}$ identično distribuirane prema funkciji raspodele F_g .

4.2.2.2 Gaussian kopula

Razmotrimo dve normalno raspodeljene slučajne promenljive X_1 i X_2 čija je združena raspodela takođe normalna. Njihova korelacija je

$$\text{Corr}(X_1, X_2) := \frac{\text{Cov}(X_1, X_2)}{\sqrt{\text{Var}(X_1) \cdot \text{Var}(X_2)}}. \quad (4)$$

Za familiju eliptičkih funkcija, korelacija kompletno opisuje zavisnu strukturu. Međutim, izvan ove familije ovo pravilo ne važi. Primena pravila van familije eliptičkih raspodela dovodi do grešaka u proceni zavisne strukture [32].

Primenom jednačine (3) dobijamo dvodimenzionalnu Gaussian kopulu [6,7]:

$$C_{\rho}^{Ga}(u_1, u_2) = \Phi_{\Sigma}(\Phi^{-1}(u_1), \Phi^{-1}(u_2)),$$

gde je Σ matrica dimenzija 2×2 sa vrednošću 1 na dijagonali i ρ drugde, i eksplicitno je izražena kao

$$\Sigma = \begin{pmatrix} 1 & \rho \\ \rho & 1 \end{pmatrix}.$$

Φ predstavlja kumulativnu funkciju raspodele standardne normalne raspodele, dok je Φ_{Σ} kumulativna funkcija raspodele bivarijantne normalne raspodele sa srednjom vrednošću 0 i matricom kovarijansi Σ . Izraz (4) se može napisati i na sledeći način:

$$C_{\rho}^{Ga}(u_1, u_2) = \int_{-\infty}^{\Phi^{-1}(u_1)} \int_{-\infty}^{\Phi^{-1}(u_2)} \frac{1}{2\pi\sqrt{1-\rho^2}} \exp\left(-\frac{s_1^2 - 2\rho s_1 s_2 + s_2^2}{2(1-\rho^2)}\right) ds_1 ds_2.$$

Za normalnu i druge raspodele iz familije eliptičkih raspodela nezavisnost se izjednačava sa nulatom korelacijom. Stoga je za $\rho = 0$, Gaussian kopula jednaka nezavisnoj kopuli.

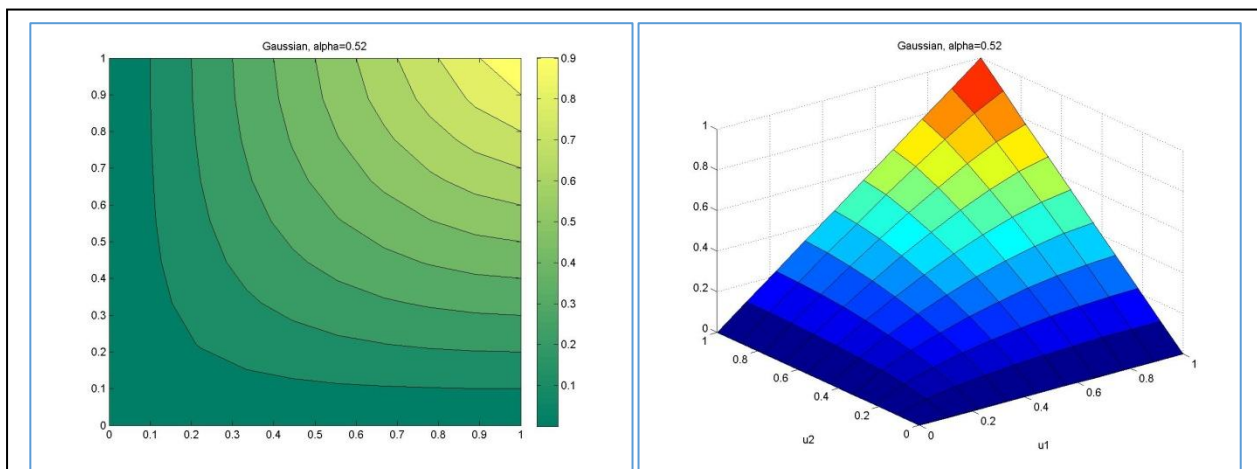
Ukoliko je $\rho = 1$, dobijamo kopula sa savršeno pozitivnom monotonom zavisnošću promenljivih, dok se za $\rho = -1$ dobija kopula sa savršeno negativnom monotonom zavisnošću promenljivih. Gaussian kopula se kreće između ove dve granične zavisne strukture zahvaljujući samo jednom parametru, korelacionom ρ .

U multivarijantnom slučaju Gaussian kopula za matricu kovarijansi Σ je data na sledeći način

$$C_{\rho}^{Ga}(\mathbf{u}) = \Phi_{\Sigma}(\Phi^{-1}(u_1), \dots, \Phi^{-1}(u_{2d})).$$

Na slici 4-2 prikazana je Gaussian kopula za parametar kopule 0,52. Kopula je kumulativna funkcija, tako da je monotono rastuća i uzima vrednosti u intervalu [0,1]. Linije na levom panelu slike 4-2 odgovaraju jednakim vrednostima kopule na jediničnom u - v kvadratu. Trodimenzionalna

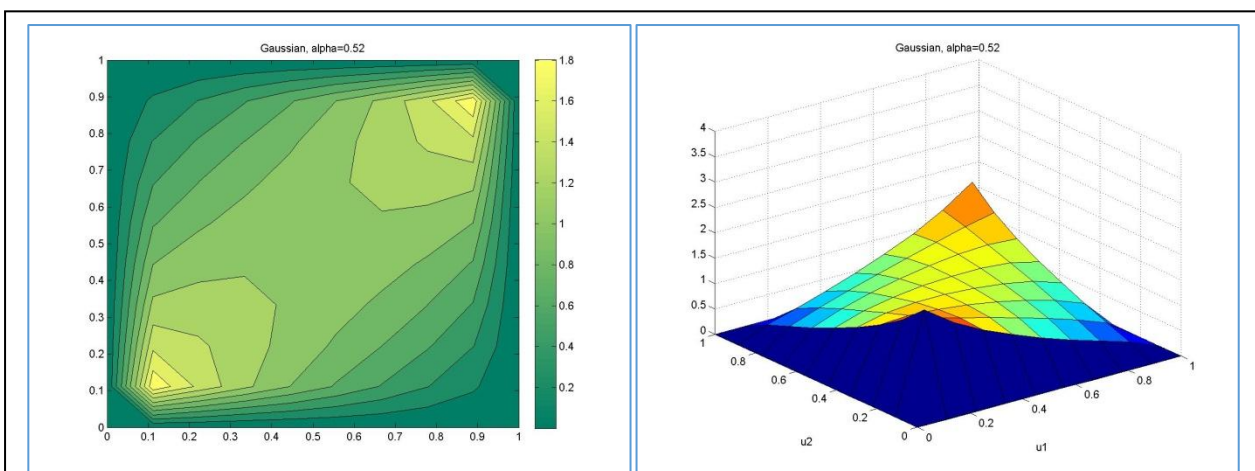
predstava kopule na desnom panelu slike 4-2 vizuelno upotpunjuje sliku kopule nad jediničnim $u-v$ kvadratom.



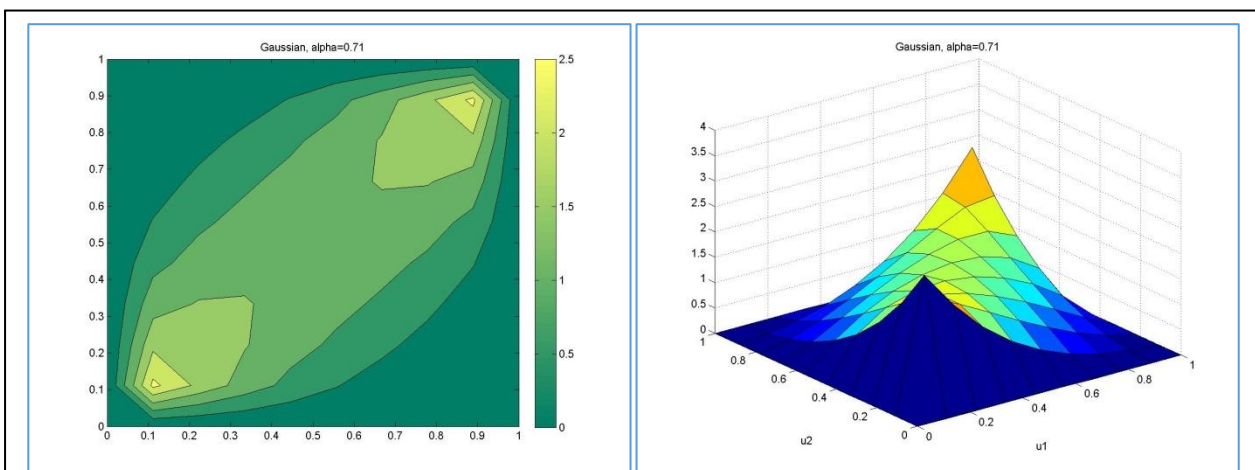
Slika 4-2 Bivarijantna Gaussian kopula za parametar kopule $\alpha = 0,52$; na levom panelu je dvodimenzionalni prikaz kopule u $u-v$ osnom sistemu u kome nijanse boje odgovaraju vrednosti kopule; na desnom panelu je trodimenzionalni prikaz kopule u $u-v-\alpha$ osnom sistemu

Na slici 4-3 prikazana je gustina raspodele za Gaussian kopulu sa parametrom 0,52. Na levom panelu slike je dvodimenzionalna predstava gustine raspodele i krive na njoj spajaju tačke $u-v$ kvadrata za koje je gustina raspodele jednaka. Trodimenzionalna predstava gustine raspodele na desnom panelu slike 4-3 je vizuelno efektivnija i daje bolju sliku gustine raspodele kopule nad jediničnim $u-v$ kvadratom. Interesantno je primetiti da je gustina raspodele potpuno osno simetrična oko dijagonala, kao i da je najviše koncentrisana u centralnom delu $u-v$ kvadrata. Postoje slabo izraženi vrhovi u donjem levom i gornjem desnom uglu $u-v$ kvadrata koji ukazuju na slabiju repnu zavisnost Gaussian kopule. U gornjem levom i donjem desnom uglu gustina raspodele kopule ima minimalne vrednosti.

Radi poređenja kako na gustinu raspodele utiče vrednost parametra, na slici 4-4 prikazana je gustina raspodele kopule za vrednost parametra $\rho = 0,71$. Očigledno je da se oblast viših vrednosti gustine raspodele sužava oko dijagonale, čime se ujedno uvećava verovatnoća da par (u,v) uzme vrednost u tim područjima $u-v$ kvadrata. U skladu sa tim oblik zavisne strukture promenljivih imaće značajno pravilniju formu u pravcu dijagonale.



Slika 4-3 Gustina raspodele bivarijantne Gaussian kopule za parametar kopule $\alpha = 0,52$; na levom panelu je dvodimenzionalni prikaz gustine raspodele kopule u u - v osnom sistemu u kome nijanse boje odgovaraju vrednosti gustine raspodele; na desnom panelu je trodimenzionalni prikaz kopule u u - v - α osnom sistemu



Slika 4-4 Gustina raspodele bivarijantne Gaussian kopule za parametar kopule $\alpha = 0,71$; na levom panelu je dvodimenzionalni prikaz gustine raspodele kopule u u - v osnom sistemu u kome nijanse boje odgovaraju vrednosti gustine raspodele; na desnom panelu je trodimenzionalni prikaz kopule u u - v - α osnom sistemu

4.2.2.3 t kopula

Student t-raspodela počiva na konceptu testova srednje vrednosti normalno raspodeljene slučajne promenljive kada varijansa nije poznata ali treba da bude sračunata. Student t raspodela se naziva i mešavina normalnih raspodela. Kod normalne raspodele postoji jedan parametar koji je definiše. Međutim, mešavina normalnih raspodela nastaje kada je parametar glavne raspodele sam

po sebi slučajan. Parametar u vidu slučajne promenljive η za t-raspodelu sa v stepena slobode može da se predstaviti na sledeći način:

$$\eta = \frac{\sqrt{v}X_1}{\sqrt{\xi/v}} = \frac{\sqrt{v}X_1}{\sqrt{Y_1^2 + \dots + Y_v^2}}$$

gde su X_1 kao i Y_1^2, \dots, Y_v^2 standardno normalne, dok ξ koja se naziva i promenljiva mešanja, ima χ_v^2 raspodelu. X_1 i Y su nezavisne. χ_v^2 raspodela proizilazi iz sume kvadrata normalnih slučajnih promenljivih.

Multivarijantna t-raspodela u d dimenzija sa v stepena slobode se dobija iz $\mathbf{X} = X_1, \dots, X_d \sim \mathcal{N}(0, \Sigma)$ kroz

$$\eta_1, \dots, \eta_d = \left(\frac{X_1}{\sqrt{\xi/v}}, \dots, \frac{X_d}{\sqrt{\xi/v}} \right),$$

gde ξ ima χ_v^2 raspodelu, nezavisnu od \mathbf{X} .

Kopula koja se dobija iz Student t multivarijantne raspodele je t kopula [6,7,10,33], koja se može izraziti na sledeći način [6,7]:

$$C_{v,\Sigma}^t(u) = t_{v,\Sigma}(t_v^{-1}(u_1), \dots, t_v^{-1}(u_d))$$

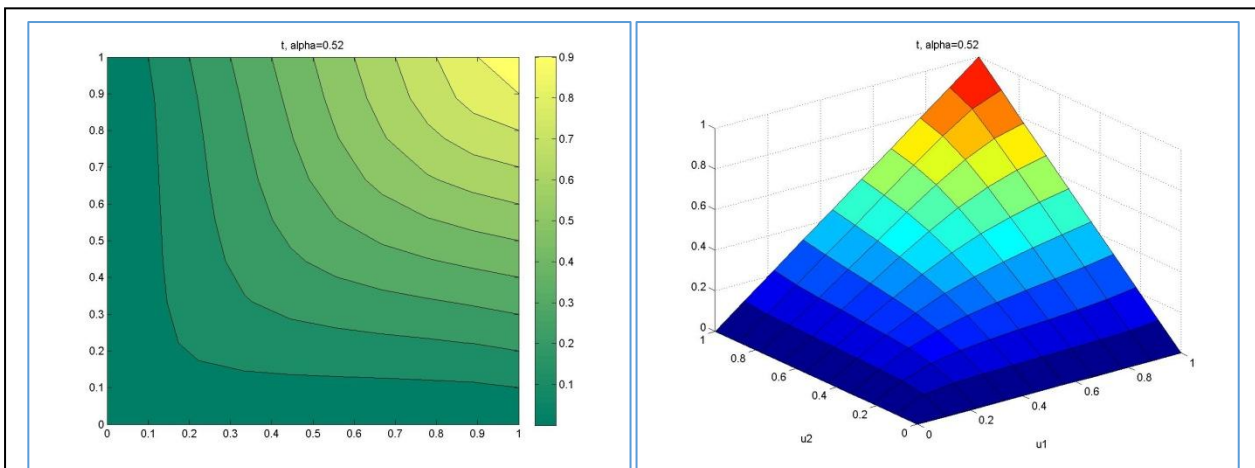
gde je Σ korelaciona matrica, t_v je kumulativna funkcija raspodele jednodimenzionalne t_v raspodele i $t_{v,\Sigma}$ je kumulativna funkcija raspodele multivarijantne $t_{v,\Sigma}$ raspodele. Korelaciona matrica je dobijena iz proizvoljne matrice kovarijansi skaliranjem svake komponente $(\Sigma_{ij} / \sqrt{\Sigma_i \Sigma_j})$ za $i, j = 1, \dots, d$.

Za bivarijantni slučaj t kopula može da se napiše na sledeći način:

$$C_{v,\Sigma}^t(u_1, u_2) = \int_{-\infty}^{t_v^{-1}(u_1)} \int_{-\infty}^{t_v^{-1}(u_2)} \frac{1}{2\pi\sqrt{1-\Sigma^2}} \left(1 + \frac{s_1^2 - 2\Sigma s_1 s_2 + s_2^2}{2(1-\Sigma^2)} \right)^{-\frac{v+2}{2}} ds_1 ds_2,$$

pri čemu je Σ korelaciona matrica u kojoj po dijagonali figuriše koeficijent ρ . Za slučaj $\rho = 1$, dobijamo kopulu sa savršeno pozitivnom monotonom zavisnošću promenljivih, dok se za $d=2$ i $\rho = -1$ dobija kopula sa savršeno negativnom monotonom zavisnošću promenljivih. Značajno je da za $\rho = 0$ ne dobijamo nezavisnost slučajnih promenljivih, jer se neka vrednost zavisnosti uvodi sa ξ .

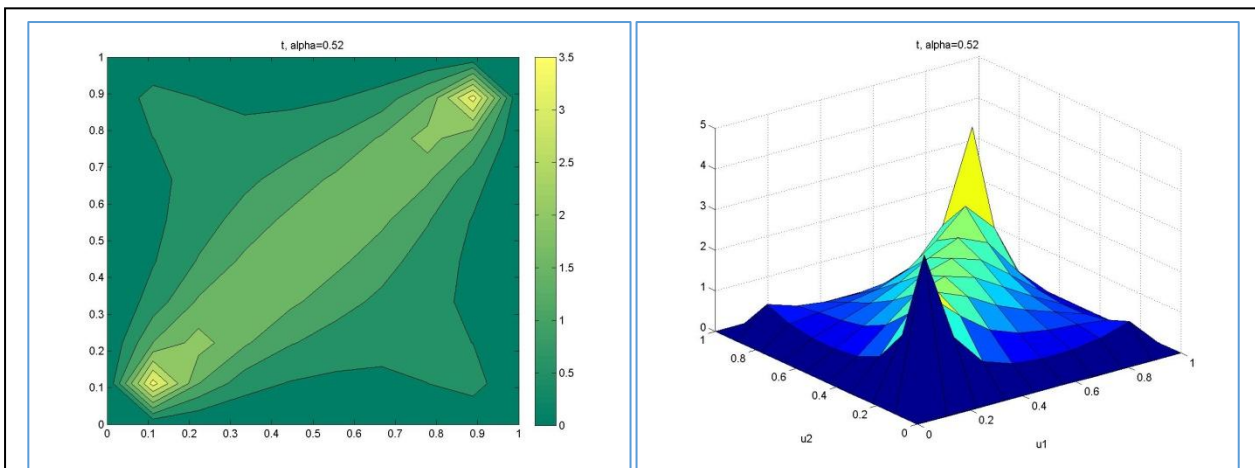
Na slici 4-5 prikazana je t kopula za parametar kopule 0,52. Kopula je kumulativna funkcija, tako da je monotono rastuća i uzima vrednosti u intervalu $[0,1]$. Linije na levom panelu slike 4-5 odgovaraju jednakim vrednostima kopule na jediničnom u - v kvadratu. Trodimenzionalna predstava kopule na desnom panelu slike 4-5 vizuelno upotpunjuje sliku kopule nad jediničnim u - v kvadratom.



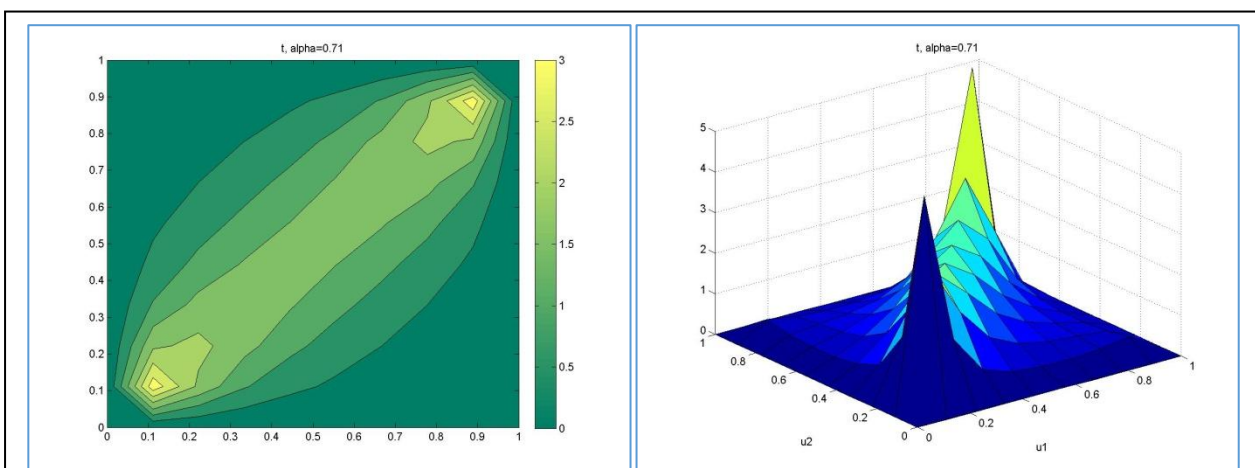
Slika 4-5 Bivarijantna t kopula sa dva stepena slobode za parametar kopule $\alpha = 0,52$; na levom panelu je dvodimenzionalni prikaz kopule u u - v osnom sistemu u kome nijanse boje odgovaraju vrednosti kopule; na desnom panelu je trodimenzionalni prikaz kopule u u - v - α osnom sistemu

Na slici 4-6 prikazana je gustina raspodele za t kopulu sa parametrom 0,52. Na levom panelu slike je dvodimenzionalna predstava gustine raspodele i krive na njoj spajaju tačke u - v kvadrata za koje je gustina raspodele jednaka. Trodimenzionalna predstava gustine raspodele na desnom panelu slike 4-6 je vizuelno efektivnija i daje bolju sliku gustine raspodele kopule nad jediničnim u - v kvadratom. Interesantno je primetiti da je gustina raspodele potpuno osno simetrična oko dijagonala. Za razliku od Gaussian kopule, t kopula ima visoke vrednosti u uglovima u - v kvadrata. One su mnogo izraženije u donjem levom i gornjem desnom uglu $(0,0)$ i $(1,1)$, ali ističu se i u gornjem levom i donjem desnom uglu $(0,1)$ i $(1,0)$, što je značajna osobina t kopule.

Radi poređenja kako na gustinu raspodele utiče vrednost parametra, na slici 4-7 prikazana je gustina raspodele kopule za vrednost parametra kopule 0,71. Kao i kod Gaussian kopule, očigledno je da se oblast viših vrednosti gustine raspodele značajno sužava oko dijagonale, a da je vrednost gustine raspodele u gornjem levom i donjem desnom uglu opala do minimalne. Primetno je da se gustina raspodele sužava u centralnom delu brže nego pri repovima i da postoji vrlo velika vrednost gustine raspodele u donjem levom i gornjem desnom uglu, što ukazuje na visoku verovatnoću da par (u,v) uzme vrednost u ovim uglovima. U skladu sa tim oblik zavisne strukture promenljivih imaće značajno pravilniju formu u pravcu dijagonale, i izraženu koncentraciju na mestima ekstremnih vrednosti obe promenljive, što odgovara u - v parovima u donjem levom i gornjem desnom uglu.



Slika 4-6 Gustina raspodele bivarijantne t kopule sa dva stepena slobode za parametar kopule $\alpha = 0,52$; na levom panelu je dvodimenzionalni prikaz gustine raspodele kopule u $u-v$ osnom sistemu u kome nijanse boje odgovaraju vrednosti gustine raspodele; na desnom panelu je trodimenzionalni prikaz gustine raspodele kopule u $u-v-\alpha$ osnom sistemu



Slika 4-7 Gustina raspodele bivarijantne t kopule sa dva stepena slobode za parametar kopule $\alpha = 0,71$; na levom panelu je dvodimenzionalni prikaz gustine raspodele kopule u $u-v$ osnom sistemu u kome nijanse boje odgovaraju vrednosti gustine raspodele; na desnom panelu je trodimenzionalni prikaz gustine raspodele kopule u $u-v-\alpha$ osnom sistemu

4.2.3 Kopule date eksplicitno

Suprotno od kopula koje se dobijaju iz multivarijantne raspodele, postoje brojne kopule koje su date kroz definisanu matematičku formu (eksplicitno). Među najpopularnijim iz ove klase kopula su Archimedean kopule koje su korišćene u ovoj tezi. Stoga je u ovom poglavlju dato kratko upoznavanje sa Archimedean kopulama: Clayton, Frank i Gumbel kopulom i njihovim osnovnim

karakteristikama. Ove kopule su vrlo zastupljene u literaturi, a u radu su najviše korišćeni [7,10,22,34].

4.2.3.1 Archimedean kopule

Archimedean kopula je definisana na sledeći način [30]:

$$C(u_1, \dots, u_d) = \begin{cases} \Phi^{-1}(\Phi(u_1) + \dots + \Phi(u_d)) & \text{ako je } \Phi(u_1) + \dots + \Phi(u_d) \leq \Phi(0), \\ 0 & \text{drugde} \end{cases},$$

gde je Φ kontinualna i striktno opadajuća funkcija $\Phi: [0,1] \rightarrow [0, \infty]$ sa $\Phi(1) = 0, \Phi'(u) < 0$ i $\Phi''(u) > 0$ za svako $0 \leq u \leq 1$. $\Phi(u)$ se naziva generator kopule, dok je Φ^{-1} pseudo-inverzna funkcija generator sa sledećim karakteristikama:

$$\Phi_{u,\theta}^{-1} = \begin{cases} \Phi_{u,\theta}^{-1}, & \text{za } 0 \leq u \leq \Phi(0, \theta) \\ 0 & \text{za } \Phi(0, \theta) \leq u \leq \infty \end{cases}$$

pri čemu je Φ^{-1} d-monotona na $[0, \infty]$.

Kako su u radu korišćene bivarijantne kopule, kratko upoznavanje u nastavku biće usmereno na slučaj $d = 2$.

Archimedean kopule su lake za proračun i vrlo popularne zbog svojih osobina:

- Kopula je simetrična za u i v , tako da je $C(u, v) = C(v, u)$
- Kao i za sve kopule, marginalne raspodele U i V su uniformne na intervalu $[0,1]$. $C(u, 1) = u$ za svako $0 \leq u \leq 1$.
- Raspodela je podržana za $\{(u, v): \Phi(u) + \Phi(v) \leq \Phi(0)\}$, što je jedinični kvadrat za $\Phi(0) = \infty$
- Ako je $c > 0$ bilo koja konstanta, Φ i $c\Phi$ generišu istu kopulu
- U i V su nezavisne ako i samo ako je $\Phi(t) = -c \log(t)$, gde je $c > 0$ proizvoljno

4.2.3.2 Clayton kopula

Generator Clayton kopule je

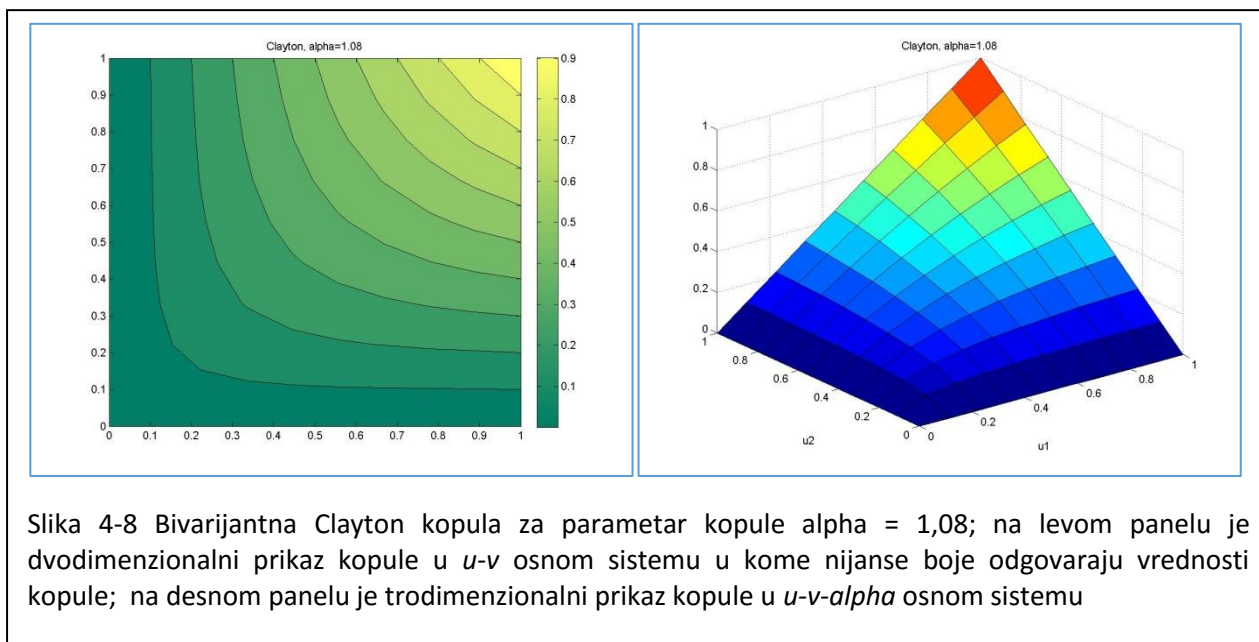
$$\Phi_{Cl}(u) = \frac{1}{\theta}(u^{-\theta} - 1)$$

Gde je $\theta \in [-1, \infty) \setminus \{0\}$, gde je θ parameter zavisnosti. Za granicu $\theta \rightarrow 0$ dobijamo nezavisnu kopulu, dok za $\theta \rightarrow \infty$ Clayton kopula postaje kopula sa savršeno pozitivnom monotonom zavisnošću. Za $\theta = -1$ dobijamo *Fréchet-Hoeffdingovu* donju granicu i Clayton kopula postaje kopula sa savršeno negativnom monotonom zavisnošću.

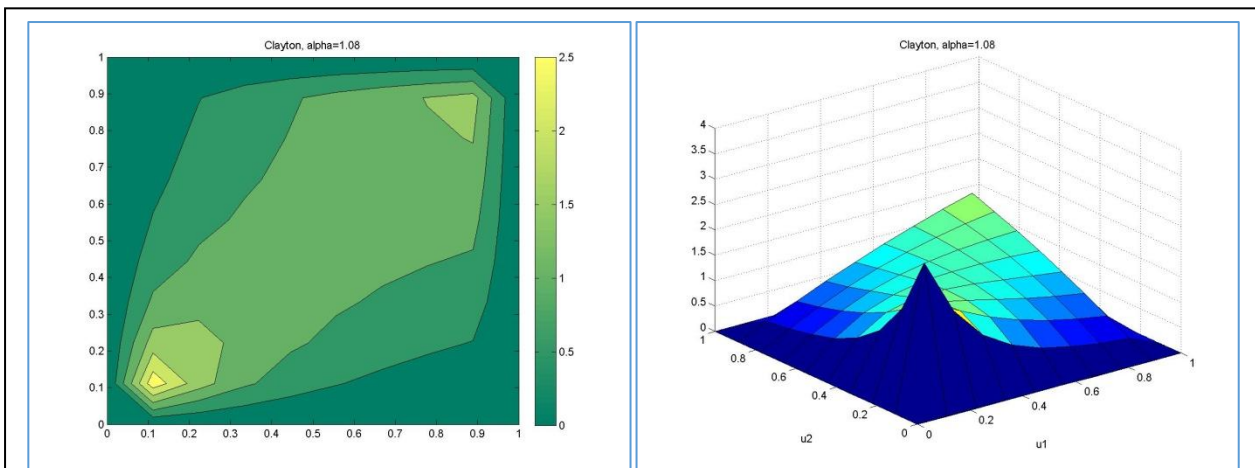
Clayton kopula se može izraziti na sledeći način:

$$C_{\theta}^{Cl}(u_1, u_2) = (\max\{u_1^{-\theta} + u_2^{-\theta} - 1, 0\})^{-\frac{1}{\theta}}$$

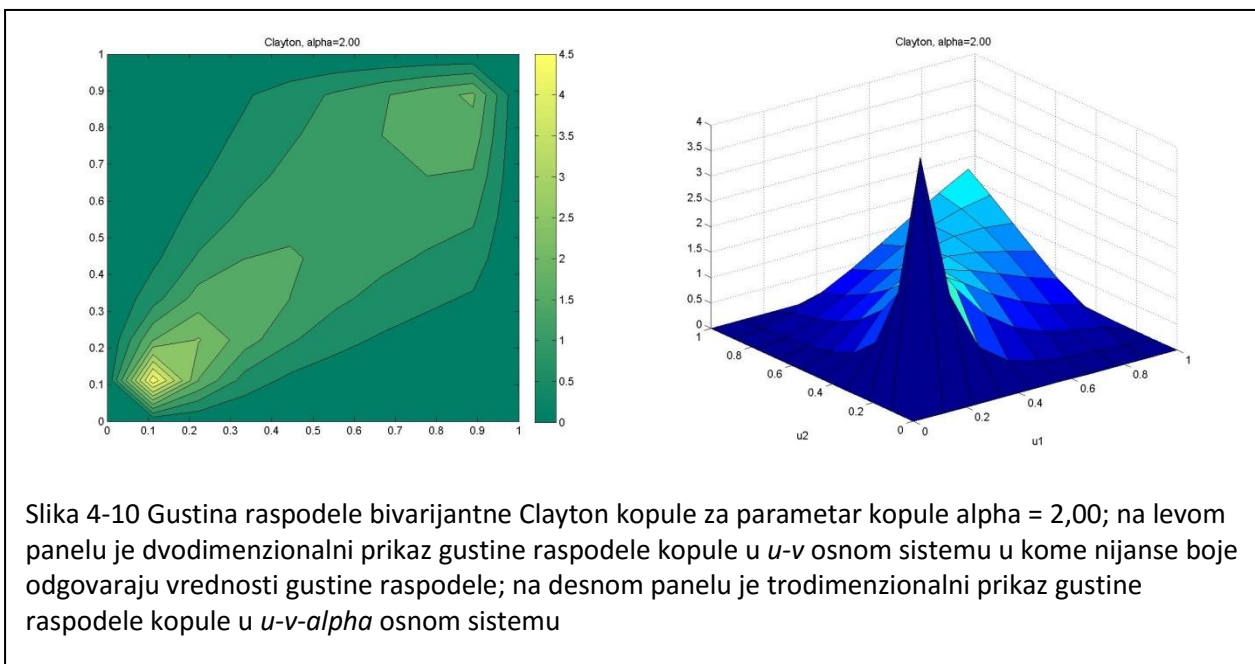
Na slici 4-8 prikazana je Clayton kopula za parametar kopule 1,08. Kopula je kumulativna funkcija, tako da je monotono rastuća i uzima vrednosti u intervalu [0,1]. Linije na levom panelu slike 4-8 odgovaraju jednakim vrednostima kopule na jediničnom u - v kvadratu. Trodimenzionalna predstava kopule na desnom panelu slike 4-8 vizuelno upotpunjuje sliku kopule nad jediničnim u - v kvadratom.



Na slici 4-9 prikazana je gustina raspodele za Clayton kopulu sa parametrom 1,08. Na levom panelu slike je dvodimenzionalna predstava gustine raspodele i krive na njoj spajaju tačke u - v kvadrata za koje je gustina raspodele jednaka. Trodimenzionalna predstava gustine raspodele na desnom panelu slike 4-9 je vizuelno efektnija i daje bolju sliku gustine raspodele kopule nad jediničnim u - v kvadratom. Interesantno je primetiti da je gustina raspodele osno simetrična oko jedne dijagonale (0,0)-(1,1). Za razliku od Gaussian i t kopule, Clayton kopula ima visoku vrednost u donjem levom uglu u - v kvadrata i širi se ka gornjem desnom uglu. U gornjem levom i donjem desnom uglu (0,1) i (1,0) gustina raspodele ima minimalne vrednosti.



Slika 4-9 Gustina raspodele bivarijantne Clayton kopule za parametar kopule $\alpha = 1,08$; na levom panelu je dvodimenzionalni prikaz gustine raspodele kopule u $u-v$ osnom sistemu u kome nijanse boje odgovaraju vrednosti gustine raspodele; na desnom panelu je trodimenzionalni prikaz gustine raspodele kopule u $u-v-\alpha$ osnom sistemu



Slika 4-10 Gustina raspodele bivarijantne Clayton kopule za parametar kopule $\alpha = 2,00$; na levom panelu je dvodimenzionalni prikaz gustine raspodele kopule u $u-v$ osnom sistemu u kome nijanse boje odgovaraju vrednosti gustine raspodele; na desnom panelu je trodimenzionalni prikaz gustine raspodele kopule u $u-v-\alpha$ osnom sistemu

Radi poređenja kako na gustinu raspodele utiče vrednost parametra, na slici 4-10 prikazana je gustina raspodele kopule za vrednost parametra kopule 2,00. Sada je još očitljivija visoko izražena vrednost gustine raspodele u donjem levom uglu (0,0), mnogo niža vrednost gustine raspodele u gornjem desnom uglu (1,1) i minimalna u uglovima (0,1) i (1,0). To ukazuje na visoku verovatnoću da par (u,v) uzme vrednost u donjem levom uglu. U skladu sa tim oblik zavisne strukture promenljivih imaće značajno pravilniju formu u pravcu dijagonale, ali i izraženu koncentraciju na mestima ekstremno niskih vrednosti obe promenljive.

4.2.3.3 Frank kopula

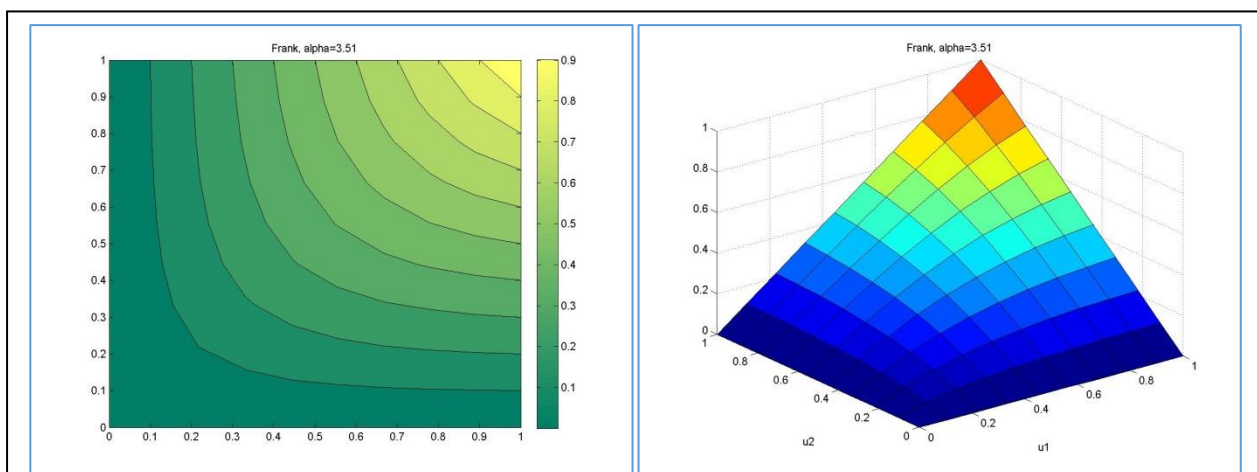
Generator Frank kopule je:

$$\Phi_{Fr}(u) = -\log \frac{(e^{-\theta u} - 1)}{(e^{-\theta} - 1)}$$

$\theta \in \mathbb{R} \setminus \{0\}$, gde je θ parameter zavisnosti. Za granicu $\theta \rightarrow 0$ dobijamo nezavisnu kopulu, dok za $\theta \rightarrow \infty$ Frank kopula postaje kopula sa savršeno pozitivnom monotonom zavisnošću. Za $\theta \rightarrow -\infty$ Frank kopula postaje kopula sa savršeno negativnom monotonom zavisnošću.

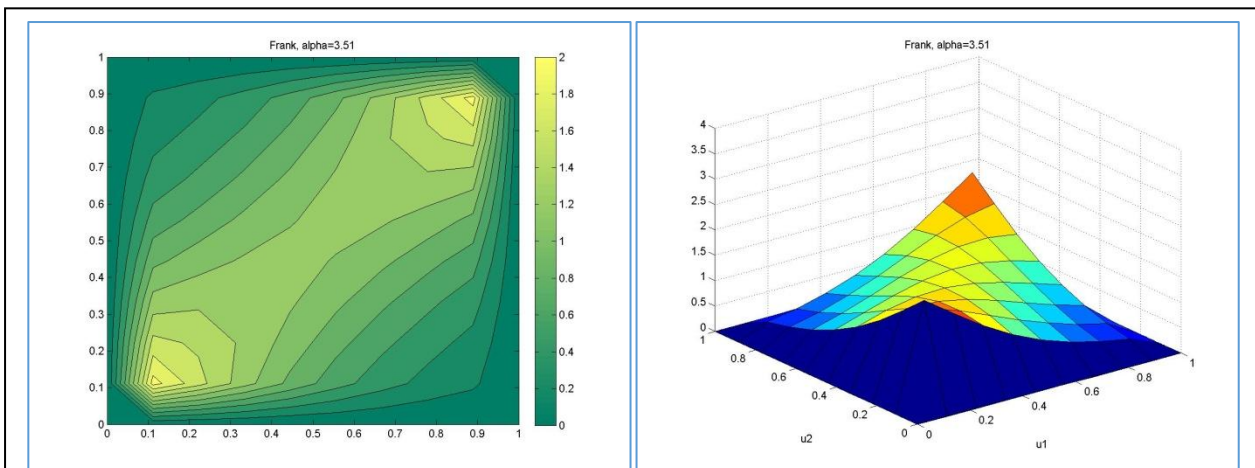
Frank kopula je definisana kao

$$C_{\theta}^{Fr}(u_1, u_2) = -\frac{1}{\theta} \ln \left(1 + \frac{(e^{-\theta u_1} - 1) \cdot (e^{-\theta u_2} - 1)}{e^{-\theta} - 1} \right).$$

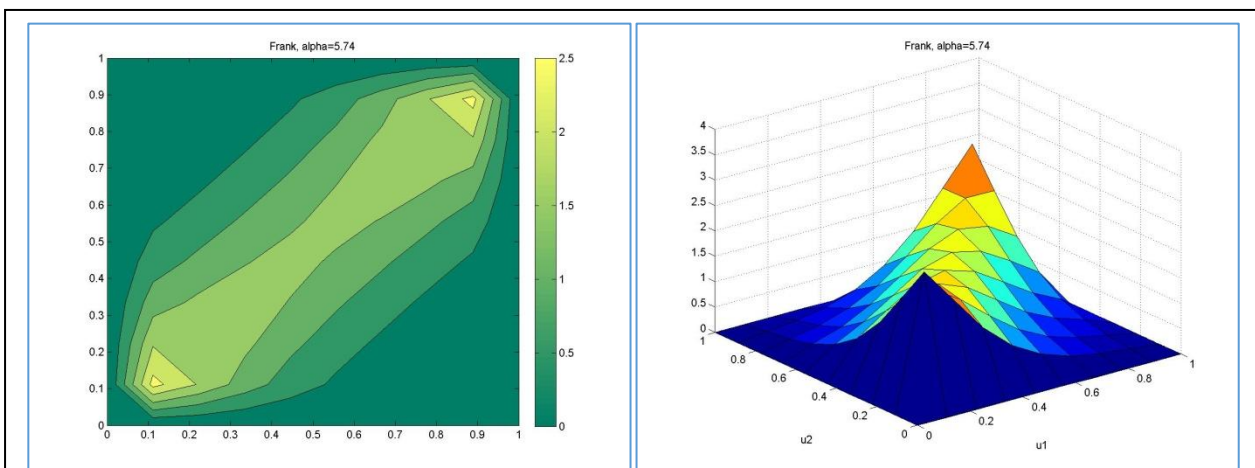


Slika 4-11 Bivarijantna Frank kopula za parametar kopule alpha = 3,51; na levom panelu je dvodimenzionalni prikaz kopule u u - v osnom sistemu u kome nijanse boje odgovaraju vrednosti kopule; na desnom panelu je trodimenzionalni prikaz kopule u u - v - $alpha$ osnom sistemu

Na slici 4-11 prikazana je Frank kopula za parametar kopule 3,51. Kopula je kumulativna funkcija, tako da je monotono rastuća i uzima vrednosti u intervalu $[0,1]$. Linije na levom panelu slike 4-11 odgovaraju jednakim vrednostima kopule na jediničnom u - v kvadratu. Trodimenzionalna predstava kopule na desno panelu slike 4-11 vizuelno upotpunjuje sliku kopule nad jediničnim u - v kvadratom.



Slika 4-12 Gustina raspodele bivarijantne Frank kopule za parametar kopule $\alpha = 3,51$; na levom panelu je dvodimenzionalni prikaz gustine raspodele kopule u $u-v$ osnom sistemu u kome nijanse boje odgovaraju vrednosti gustine raspodele; na desnom panelu je trodimenzionalni prikaz gustine raspodele kopule u $u-v-\alpha$ osnom sistemu



Slika 4-13 Gustina raspodele bivarijantne Frank kopule za parametar kopule $\alpha = 5,74$; na levom panelu je dvodimenzionalni prikaz gustine raspodele kopule u $u-v$ osnom sistemu u kome nijanse boje odgovaraju vrednosti gustine raspodele; na desnom panelu je trodimenzionalni prikaz gustine raspodele kopule u $u-v-\alpha$ osnom sistemu

Na slici 4-12 prikazana je gustina raspodele za Frank kopulu sa parametrom 3,51. Na levom panelu slike je dvodimenzionalna predstava gustine raspodele i krive na njoj spajaju tačke $u-v$ kvadrata za koje je gustina raspodele jednaka. Trodimenzionalna predstava gustine raspodele na desnom panelu slike 4-12 je vizuelno efektnija i daje bolju sliku gustine raspodele kopule nad jediničnim $u-v$ kvadratom. Interesantno je primetiti da je gustina raspodele osno simetrična oko obe dijagonale. U odnosu na ostale kopule, čak i Gaussian kopulu, ima manje izražene vrednosti u donjem levom i gornjem desnom uglu, dok su u gornjem levom i donjem desnom uglu te vrednosti minimalne. Ima vrlo izraženu vrednost gustine raspodele u centralnom delu $u-v$ kvadrata.

Radi poređenja kako na gustinu raspodele utiče vrednost parametra, na slici 4-13 prikazana je gustina raspodele kopule za vrednost parametra kopule 5,74. Sada su još očiglednije visoko izražene vrednosti gustine raspodele oko dijagonale (0,0)-(1,1). I pored vrlo visokog nivoa zavisnosti promenljivih, gustina raspodele nema tako izražene vrednosti u donjem levom uglu (0,0) i gornjem desnom uglu (1,1) kao ostale vrste kopula, dok su vrednosti u centralnom delu vrlo izražene. To ukazuje na visoku verovatnoću da par (u,v) uzme vrednost u centralnom delu $u-v$ kvadrata i na manje verovatnoće da $u-v$ parovi imaju ekstremne vrednosti.

4.2.3.4 Gumbel kopula

Generator Gumbel kopule je:

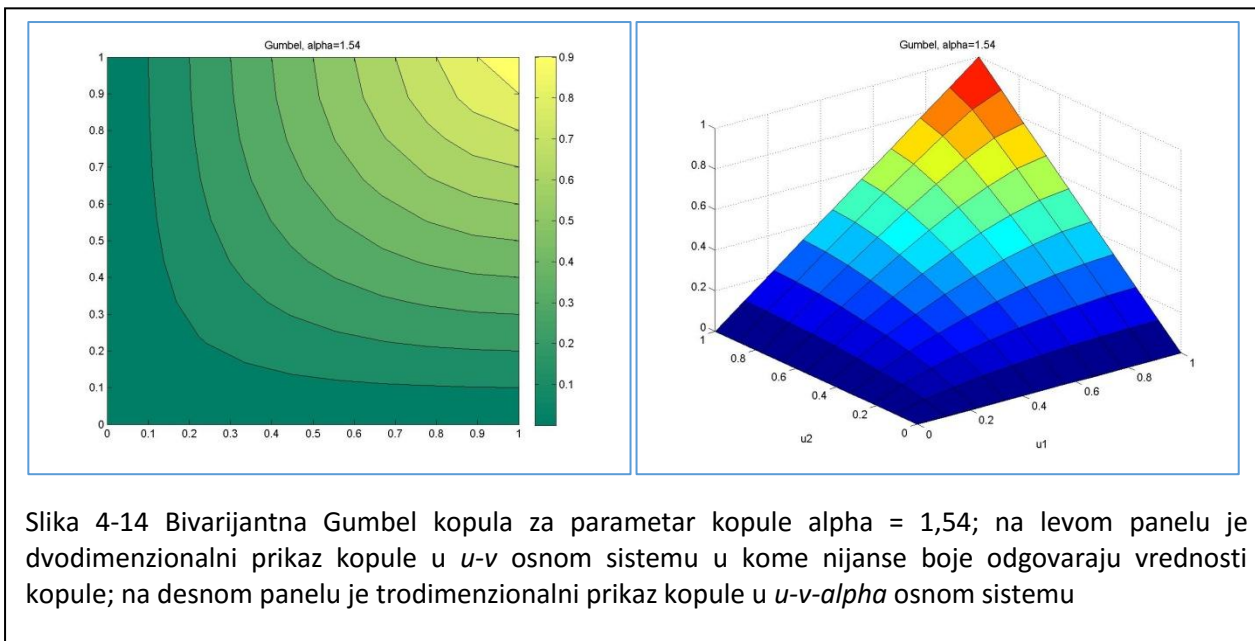
$$\Phi_{Gu}(u) = (-\log u)^\theta$$

$\theta \geq 1$, gde je θ parameter zavisnosti. Za granicu $\theta = 1$ dobijamo nezavisnu kopulu, dok za $\theta \rightarrow \infty$ Gumbel kopula postaje kopula sa savršeno pozitivnom monotonom zavisnošću. Gumbel kopula ne može da izrazi savršeno negativnu monotonu zavisnost promenljivih. Ona varira između nezavisnosti i savršeno pozitivne zavisnosti između promenljivih.

Gumbel kopula je definisana kao

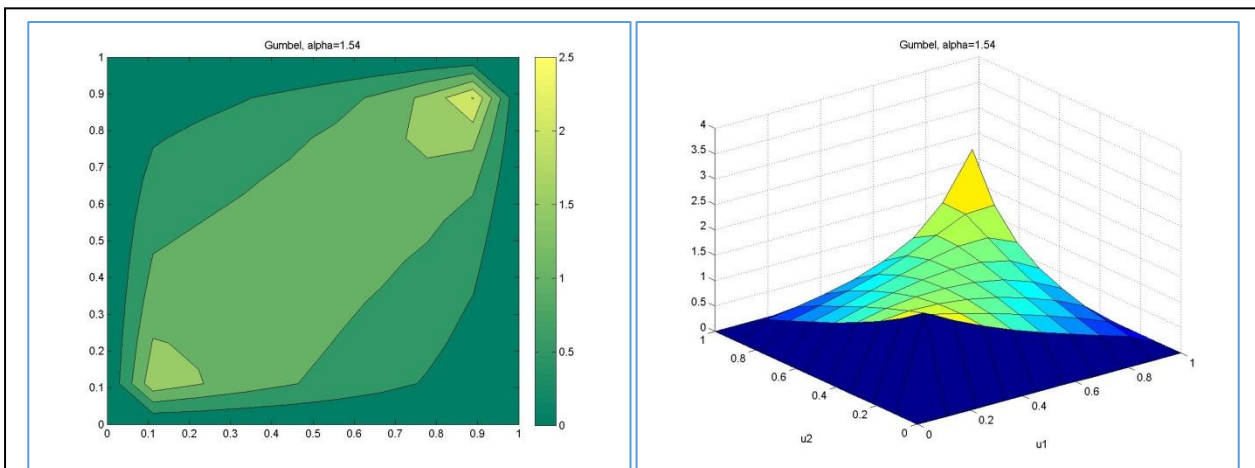
$$C_\theta^{Gu}(u_1, u_2) = \exp \left[- \left((-\log u_1)^\theta + (-\log u_2)^\theta \right)^{\frac{1}{\theta}} \right]$$

Na slici 4-14 prikazana je Gumbel kopula za parametar kopule 1,54. Kopula je kumulativna funkcija, tako da je monotono rastuća i uzima vrednosti u intervalu [0,1]. Linije na levom panelu slike 4-14 odgovaraju jednakim vrednostima kopule na jediničnom $u-v$ kvadratu. Trodimenzionalna predstava kopule na desnom panelu slike 4-14 vizuelno upotpunjuje sliku kopule nad jediničnim $u-v$ kvadratom.

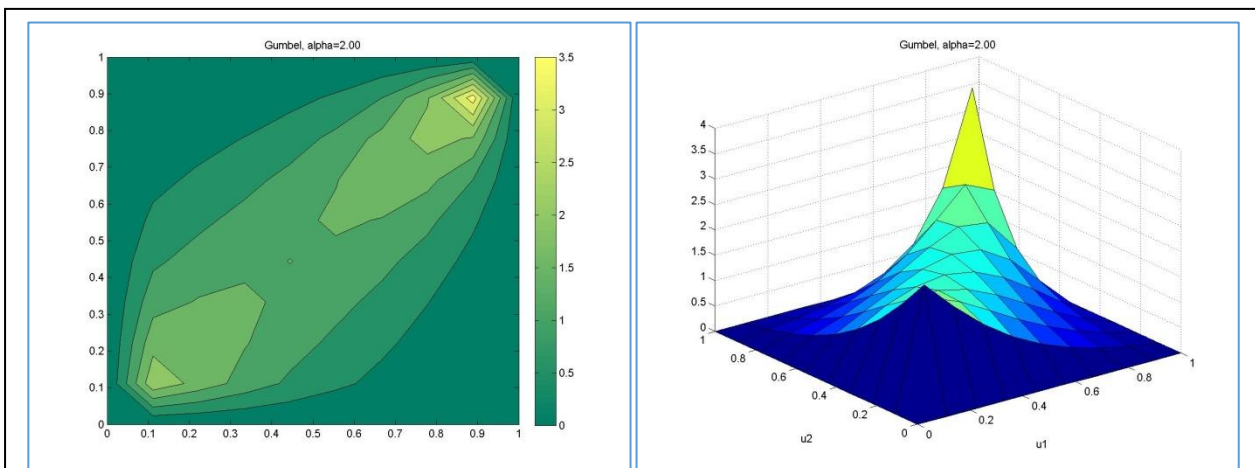


Na slici 4-15 prikazana je gustina raspodele za Gumbel kopulu sa parametrom 1,54. Na levom panelu slike je dvodimenzionalna predstava gustine raspodele i krive na njoj spajaju tačke $u-v$ kvadrata za koje je gustina raspodele jednaka. Trodimenzionalna predstava gustine raspodele na desnom panelu slike 4-15 je vizuelno efektivnija i daje bolju sliku gustine raspodele kopule nad jediničnim $u-v$ kvadratom. Interesantno je primetiti da je gustina raspodele osno simetrična oko jedne dijagonale $(0,0)-(1,1)$. Za razliku od Gaussian, t i Frank kopule, Gumbel kopula ima visoku vrednost u gornjem desnom uglu $u-v$ kvadrata i mnogo manje koncentrisan oblik nižeg intenziteta u donjem levom uglu. U gornjem levom i donjem desnom uglu $(0,1)$ i $(1,0)$ gustina raspodele ima minimalne vrednosti.

Radi poređenja kako na gustinu raspodele utiče vrednost parametra, na slici 4-16 prikazana je gustina raspodele kopule za vrednost parametra kopule 2,00. Sada je još očiglednija visoko izražena vrednost gustine raspodele u gornjem desnom uglu $(1,1)$, mnogo niža vrednost gustine raspodele u gornjem desnom uglu $(0,0)$ i minimalna u uglovima $(0,1)$ i $(1,0)$. To ukazuje na visoku verovatnoću da par (u,v) uzme vrednost u gornjem desnom uglu. U skladu sa tim oblik zavisne strukture promenljivih imaće značajno pravilniju formu u pravcu dijagonale, ali i izraženu koncentraciju na mestima ekstremno visokih vrednosti obe promenljive.



Slika 4-15 Gustina raspodele bivarijantne Gumbel kopule za parametar kopule $\alpha = 1,54$; na levom panelu je dvodimenzionalni prikaz gustine raspodele kopule u $u-v$ osnom sistemu u kome nijanse boje odgovaraju vrednosti gustine raspodele; na desnom panelu je trodimenzionalni prikaz gustine raspodele kopule u $u-v-\alpha$ osnom sistemu



Slika 4-16 Gustina raspodele bivarijantne Gumbel kopule za parametar kopule $\alpha = 2,00$; na levom panelu je dvodimenzionalni prikaz gustine raspodele kopule u $u-v$ osnom sistemu u kome nijanse boje odgovaraju vrednosti gustine raspodele; na desnom panelu je trodimenzionalni prikaz gustine raspodele kopule u $u-v-\alpha$ osnom sistemu

4.2.4 Empirijska kopula

Kako se za testiranje dobijenih podataka u radu više puta koristi empirijska kopula, u ovom poglavlju je dat način njene estimacije. Prema definiciji [35], za parove bivarijantnih slučajnih odbiraka $\{(x_i^1, x_i^2), i = 1, \dots, n\}$, empirijska kopula je definisana na sledeći način:

$$C_n(u_1, u_2) = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \mathbf{1}\{F_{1,n}(X_i^1) \leq u_1, F_{1,n}(X_i^1) \leq u_2\} \quad (5)$$

gde $\mathbf{1}$ označava indikatorsku funkciju i $F_{j,n}$ je $n/(n+1)$ puta empirijska funkcija raspodele za $\{(X_i^1), i = 1, \dots, n\}$ za $j = 1, 2$. Empirijska kopula je funkcija ranga parova analiziranih signala.

Bivarijantna empirijska kopula, koja u svojoj osnovi predstavlja kumulativnu funkciju raspodele, može da se napiše i na sledeći način:

$$C_n\left(\frac{i}{n}, \frac{j}{n}\right) = \frac{\text{broj parova } (x^1, x^2) \text{ takvih da je } x^1 \leq x^1_{(i)}, x^2 \leq x^2_{(j)}}{n}$$

gde su $x^1_{(i)}$ i $x^2_{(j)}$ statistike poretka iz uzorka. Uvodimo pojam empirijske kopule frekvencije c_n date sa: ukoliko je (x^1, x^2) element iz uzorka

$$c_n\left(\frac{i}{n}, \frac{j}{n}\right) = \begin{cases} \frac{1}{n} & \text{ukoliko je } (x^1, x^2) \text{ element iz uzorka} \\ 0 & \text{drugde} \end{cases}$$

Empirijska kopula i empirijska kopula frekvencije su povezane kroz sledeću jednakost:

$$C_n\left(\frac{i}{n}, \frac{j}{n}\right) = \sum_{p=1}^i \sum_{q=1}^j c_n\left(\frac{p}{n}, \frac{q}{n}\right)$$

Empirijska kopula može da se koristi za procenu mere zavisnosti, a teoremom iz [7] uspostavljena je veza sa koeficijentima korelacije. U analizama u daljem radu za potrebe proračuna vrednosti empirijske kopule korišćena je jednačina (5).

4.3 Tradicionalne mere zavisnosti

Tema zavisnosti između slučajnih promenljivih, iako stara, ne gubi na značajnosti. Niz istraživanja doveo je do razvoja velikog broja metoda statističke analize sa ciljem da se ustanovi mera zavisnosti između promenljivih. Kopula se može svrstati u red tih metoda, mada se mora istaći da su njeni dometi u modelovanju stohastičkih procesa značajno širi. Međutim, tradicionalno, mere zavisnosti se dobijaju putem korelacionih metoda i razvijene su mnogo ranije od kopule. U ovom poglavlju biće predstavljene Pearson-ova, Spearman-ova i Kendall-ova korelaciona metoda, koje se ujedno i najčešće koriste u praksi za procenu mere linearne, odnosno, monotone saglasnosti između slučajnih promenljivih. Ove metode koriste različite koncepte analiza, te će biti ukazano na ograničenja u njihovom korišćenju u zavisnosti od tipa zajedničke raspodele slučajnih promenljivih.

Biće uspostavljena veza Spearman-ovih i Kendall-ovih koeficijenata korelacije sa parametrima kopula. U analizama sprovedenim u radu korišćene su navedene korelacione metode u cilju analize signala, ali i u cilju poređenja karakteristika kopula.

4.3.1 Pearson-ova korelacija

Pearsonov korelacioni koeficijent je mera linearne zavisnosti promenljivih.

Definicija 4.3.1 Za bilo koje slučajne promenljive X i Y sa konačnim srednjim vrednostima i varijansama, produkt moment korelacija je definisana kao:

$$\rho(X, Y) = \frac{\text{cov}(X, Y)}{\sigma_X \sigma_Y},$$

gde je σ_X standardna devijacija X , σ_Y standardna devijacija Y , dok je kovarijansa definisana izrazom:

$$\text{cov}(X, Y) = E[(X - \mu_X)(Y - \mu_Y)],$$

u kome je E očekivana vrednost, μ_X srednja vrednost promenljive X i μ_Y srednja vrednost promenljive Y .

Koeficijent ρ se naziva Pearson-ov korelacioni koeficijent ili koeficijent linearne produkt moment korelacije [36,37].

Pearson-ovi koeficijenti korelacije se nalaze u širokoj upotrebi zbog lakog izračunavanja. Njihove karakteristike su:

- Opseg koeficijenta je $-1 \leq \rho \leq 1$
- Daju linearni oblik zavisnosti između slučajnih promenljivih
- Koeficijent korelacije $\rho = 1$ znači savršeno pozitivnu linearnu zavisnost promenljivih X i Y , tako da je $Y = aX + b$ za $a > 0, b \in \mathbb{R}$
- Koeficijent korelacije $\rho = -1$ znači savršeno negativnu linearnu zavisnost promenljivih X i Y , tako da je $Y = -aX + b$ za $a > 0, b \in \mathbb{R}$
- Koeficijent korelacije je invarijantan za strogo rastuće linearne transformacije: $\rho(aX + b, Y) = \rho(X, Y)$ ako je $a > 0$ i $\rho(aX + b, Y) = -\rho(X, Y)$ ako je $a < 0$
- Ukoliko su promenljive X i Y nezavisne koeficijent korelacije je $\rho = 0$. Međutim, suprotan iskaz ne važi. Generalno je pogrešno proceniti nizak stepen zavisnosti iz male vrednosti korelacije. Čak i slučajne promenljive sa visokim stepenom zavisnosti mogu da imaju nultu korelaciju: Školski primer je $X_1 \sim \mathcal{N}(0, 1)$, i $X_2 = X_1^2$. Tada je

$$\text{Cov}(X_1, X_2) = E(X_1(X_1^2 - 1)) = E(X_1^3) - E(X_1) = 0$$

Kovarijansa 0 implicira nultu korelaciju, dok, sa druge strane poznavanje X_1 omogućuje potpuno poznavanje X_2 . Iskaz da nulta korelacija znači da su slučajne promenljive nezavisne je tačan u slučaju eliptičkih raspodela za koje važi:

$$X \perp Y \Leftrightarrow \rho(X, Y) = 0$$

Pearson-ova korelacija je pogodna samo za eliptične raspodele. Ova klasa uključuje normalnu raspodelu i mešavinu normalnih raspodela kao što je Student t bivarijantna raspodela. Korišćenje Pearson-ovih koeficijenata korelacije kao mera zavisnosti između slučajnih promenljivih pri drugim klasama raspodele može dovesti do pogrešnih zaključaka.

4.3.2 Spearman-ova korelacija

Spearman-ova korelacija ne operiše direktno nad samim podacima, već nad rangovima podataka [38,39]. Ova karakteristika čini je vrlo pogodnom za rad sa kopulama. Kada se podsetimo procesa analize podataka putem kopule, ona počinje transformacijom marginalnih funkcija raspodele u odgovarajuće kumulativne funkcije raspodele. Ovaj proces transformacije može da se uporedi sa rangiranjem podataka pri Spearman-ovoj korelaciji. Korelacija transformisanih slučajnih promenljivih je paralela korelaciji rangova samih po sebi. Spearman-ovo rho pokazuje jačinu monotone zavisnosti (sinhronizovanost) promenljivih, koje ne moraju biti linearno povezane kao u slučaju Pearson-ove korelacije.

Vrednost Spearman-ovog korelacionog koeficijenta rho, označenog dalje u radu sa ρ_S , jednaka je Pearson-ovom korelacionom koeficijentu za korelaciju između rangova podataka.

Definicija 4.3.2. Za X i Y sa kumulativnim funkcijama raspodele F_X i F_Y Spearman-ova rang korelacija [40] je definisana sa:

$$\rho_S := \rho(F_X(X), F_Y(Y)).$$

Najznačajnije osobine Spearman-ovog rho su:

- Uvek postoji,
- Nezavisno je od marginalnih raspodela

- Invarijantno je pod uslovima nelinearne strogo rastuće transformacija $\rho_s(X, Y) = \rho_s(G(X), Y)$ ako je $G: \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}$ je strogo rastuća, i $\rho_s(X, Y) = -\rho_s(G(X), Y)$ ako je $G: \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}$ strogo opadajuća funkcija.
- Opseg ρ_s je $-1 \leq \rho_s \leq 1$
- Ako je $\rho_s(X, Y) = 1$ tada postoji strogo rastuća funkcija $G: \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}$ tako da je $X = G(Y)$
- Ako je $\rho_s(X, Y) = -1$ tada postoji strogo opadajuća funkcija $G: \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}$ tako da je $X = G(Y)$
- $\rho_s(X, Y) = 0$ ne znači nezavisnost X i Y

Do vrednosti Spearman-ove korelacije može se doći i na drugi način, ukoliko se primeni definicija korelacije. Kako se koeficijenti korelacije računaju za rangove podataka, potrebno je formirati rangove tako što će se vrednosti promenljivih poređati u nizove i numerisati, tako da najniži imaju vrednost 1, naredni vrednost 2, itd. Za podatke $(x_1, y_1), \dots, (x_d, y_d)$ definišu se rangovi $r_i = \text{rang}(x_i)$ i $s_i = \text{rang}(y_i)$. Tada je

$$\rho_s = \frac{\sum_{i=1}^d (r_i - r)(s_i - s)}{\sqrt{\sum_{i=1}^d (r_i - r)^2} \sqrt{\sum_{i=1}^d (s_i - s)^2}} = 1 - \frac{6}{n(n^2 - 1) \sum_{i=1}^d (r_i - s_i)^2}$$

gde je $r = s = \frac{n+1}{2}$

Koeficijent korelacije može direktno da budu dobijen iz jedinstvene kopule C koja opisuje zavisnost između X i Y na sledeći način:

$$\rho_s(X, Y) = 12 \int_0^1 \int_0^1 (C(u, v) - uv) du dv$$

4.3.3 Kendall-ova korelacija

Slično kao Spearman-ova rang korelacija, Kendall-ova korelacija je dizajnirana da izrazi monotone zavisnosti (sinhronizovanost) dve promenljive [41]. Ovaj koeficijent kvantifikuje nesklad između usaglašenih i neusaglašenih parova dve slučajne promenljive.

Razmotrimo dve slučajne promenljive X i Y . Za poređenje uzećemo dve dodatne slučajne promenljive X' i Y' , obe nezavisne od prvih slučajnih promenljivih ali sa istom združenom raspodelom. Na grafičkom prikazu povezujemo tačke (x, y) i (x', y') i povezujemo ih linijom. U slučaju pozitivne zavisnosti očekivaćemo da linija raste i obratno, da linija opada. Uzevši u obzir da

množimo $(X - X')$ i $(Y - Y')$ pozitivan znak se odnosi na rastući slučaj, a negativan na slučaj opadanja. To sve vodi do sledeće definicije:

Definicija 4.3.3. Razmotrimo dve slučajne promenjive X i Y i obeležimo X' i Y' sa istom zajedničkom raspodelom, ali nezavisne od X i Y . Tada se Kendall-ovo τ definiše sa

$$\rho_\tau(X, Y) := E[\text{sign}(X - X') \cdot (Y - Y')]$$

ili, alternativno

$$\rho_\tau(X, Y) = P((X - X') \cdot (Y - Y') > 0) - P((X - X') \cdot (Y - Y') < 0)$$

Kendall-ovo tau može biti izraženo i na sledeći način:

$$\rho_\tau = \frac{\sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^n \text{sgn}(x_i - x_j) \text{sgn}(y_i - y_j)}{n(n-1)}$$

Gde su:

$$\text{sgn}(x_i - x_j) = \begin{cases} 1 & \text{ako je } (x_i - x_j) > 0 \\ 0 & \text{ako je } (x_i - x_j) = 0 \\ 0 & \text{ako je } (x_i - x_j) < 0 \end{cases}$$

$$\text{sgn}(y_i - y_j) = \begin{cases} 1 & \text{ako je } (y_i - y_j) > 0 \\ 0 & \text{ako je } (y_i - y_j) = 0 \\ 0 & \text{ako je } (y_i - y_j) < 0 \end{cases}$$

Bilo koja dva para (x_i, y_i) i (x_j, y_j) su saglasna ukoliko je $x_i < x_j$ i $y_i < y_j$, ili kada je $x_i > x_j$ i $y_i > y_j$, odnosno kada je $(x_i, y_i)(x_j, y_j) > 0$. Suprotno, bilo koja dva para (x_i, y_i) i (x_j, y_j) su nesaglasna ukoliko je $x_i < x_j$ i $y_i > y_j$, ili kada je $x_i > x_j$ i $y_i < y_j$, odnosno kada je $(x_i, y_i)(x_j, y_j) < 0$.

Najznačajnije osobine Kendall-ovog tau su:

- Uvek postoji,
- Nezavisno je od marginalnih raspodela
- Simetričan je $\rho_\tau(X, Y) = \rho_\tau(Y, X)$
- Opseg ρ_τ je $-1 \leq \rho_\tau \leq 1$
- Ako je $\rho_s(X, Y) = 1$ tada postoji strogo rastuća funkcija $G: \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}$ tako da je $X = G(Y)$
- Ako je $\rho_s(X, Y) = -1$ tada postoji strogo opadajuća funkcija $G: \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}$ tako da je $X = G(Y)$
- Ako je $X \perp Y$ tada je $\rho_\tau(X, Y) = 0$

Koeficijent korelacije može direktno da bude dobijen iz jedinstvene kopule C koja opisuje zavisnost između X i Y na sledeći način:

$$\rho_{\tau}(X, Y) = 4 \int_0^1 \int_0^1 C(u, v) dC(u, v) - 1$$

4.4 Repna zavisnost

Veoma značajna karakteristika zavisne strukture je njeno ponašanje na repovima, odnosno u slučajevima kada se, usled ekstremnih vrednosti marginala, parovi dve slučajne promenljive nađu u uglovima dijagrama koji prikazuje zavisnu strukturu. Setimo se da gustine Gaussian i t kopule pokazuju drugačije ponašanje u donjem levom i gornjem desnom uglu (slike 4-3 i 4-6). Gornji desni ugao se odnosi na gornju repnu zavisnost, dok se donji levi ugao odnosi na donju repnu zavisnost. Ponašanje zajedničke funkcije raspodele u tim ekstremnim situacijama je od velikog značaja u praktičnim aplikacijama i stoga je ovoj temi posvećen veliki broj naučnih radova, od kojih su neki korišćeni u ovom radu [42,43].

U svrhu procene repne zavisnosti definišu se koeficijenti repne zavisnosti (*tail dependence coefficients, TDC*), koji se proračunavaju samo za bivarijantni slučaj [44].

Razmotrimo dve uniformne slučajne promenljive U_1 i U_2 sa kopulom C . Gornja repna zavisnost znači da se sa velikim vrednostima U_1 pojavljuje i velika vrednost U_2 . Preciznije, kada je u pitanju gornja repna zavisnost, razmatra se uslovna verovatnoća da će u slučaju da vrednost U_1 premaši dati prag q , i vrednost U_2 prevazići isti nivo q za $q \rightarrow 1$. Koeficijent repne zavisnosti je proporcionalan uslovnoj verovatnoći, i za njene male vrednosti slučajna promenljiva nema repnu zavisnost. U suprotnom postoji repna zavisnost. Za procenu donje repne zavisnosti, razmatra se uslovna verovatnoća da će u slučaju da vrednost U_1 bude ispod vrednosti praga q , i vrednost U_2 biti ispod praga za q za koje važi $q \rightarrow 0$.

Definicija 4.4. Za slučajne promenljive X_1 i X_2 sa kumulativnim funkcijama raspodele F_i , za $i = 1, 2$, definišemo koeficijente gornje repne zavisnosti kao

$$\lambda_u: \lim_{q \rightarrow 1} P(X_2 > F_2^{\leftarrow}(q) | X_1 > F_1^{\leftarrow}(q))$$

pri čemu je $\lambda_u \in [0, 1]$.

Koeficijent donje repne zavisnosti je definisan po analogiji, kao:

$$\lambda_l: \lim_{q \rightarrow 0} P(X_2 \leq F_2^{\leftarrow}(q) | X_1 \leq F_1^{\leftarrow}(q))$$

pri čemu je $\lambda_l \in [0, 1]$.

Ako je $\lambda_u > 0$, kažemo da X_1 i X_2 imaju gornju repnu zavisnost, dok za $\lambda_u = 0$ kažemo da su asimptotski nezavisni u gornjem repu. Analogno važi za λ_l .

Za kontinualne kumulativne funkcije raspodele koeficijenti se dobijaju iz uslovne raspodele koja je opisana u poglavlju 4.1.4, odnosno, Bayes-ovih pravila [45], tako da je koeficijent donje repne zavisnosti:

$$\begin{aligned}\lambda_l &= \lim_{q \rightarrow 0} \frac{P(X_2 \leq F_2^-(q), X_1 \leq F_1^-(q))}{P(X_1 \leq F_1^-(q))} \\ &= \lim_{q \rightarrow 0} \frac{C(q, q)}{q}\end{aligned}$$

i koeficijent gornje repne zavisnosti:

$$\lambda_u = \lim_{q \rightarrow 1} \frac{1 - 2q + C(q, q)}{1 - q}$$

Clayton kopula nema gornju repnu zavisnost, već se samo proračunava koeficijent donje repne zavisnosti. Koeficijent donje repne zavisnosti se dobija iz jednakosti:

$$\begin{aligned}\frac{(2q^{-\theta} - 1)^{-\frac{1}{\theta}}}{q} &= (2 - q^\theta)^{-\frac{1}{\theta}} \\ &\rightarrow 2^{-\frac{1}{\theta}} = \lambda_l\end{aligned}$$

Za $\theta > 0$, Clayton kopula ima donju repnu zavisnost. Sa porastom θ , kada $\theta \rightarrow \infty$ koeficijent konvergira ka vrednosti 1. Ovo je stoga što Clayton kopula teži kopuli sa savršenom pozitivnom zavisnošću kako θ teži beskonačnosti.

Gumbel kopula nema donju repnu zavisnost. Koeficijent gornje repne zavisnosti je:

$$\lambda_u = 2 - 2^{\frac{1}{\theta}}$$

tako da Gumbel kopula pokazuje gornju repnu zavisnost za $\theta > 0$.

Frank kopula nema gornju i donju repni zavisnost.

Kako Gaussian i t kopula nisu date eksplicitno kao Clayton i Gumbel kopula, izračunavanje repne zavisnosti je komplikovanije. Gaussian kopula je asimptotski nezavisna u donjem i gornjem repu. To znači da ma koliko da je visoka korelacija, neće postojati repna zavisnost za Gaussian kopulu. Za bivarijantnu t kopulu $C_{v,\rho}^t$ koeficijenti repne zavisnosti su [10]:

$$\lambda_l = \lambda_u = 2t_{v+1} \left(-\sqrt{\frac{(v+1)(1-\rho)}{1+\rho}} \right)$$

za $\rho > -1$.

t kopula ima gornju i donju repnu zavisnost koje imaju jednaku vrednost. I u slučaeovima nulte korelacije t kopula pokazuje repnu zavisnost.

Izrazi za koeficijente repne zavisnosti izražene preko parametara kopula analiziranih u ovom radu su dati u tabeli 4-1.

Tabela 4-1 Koeficijenti donje i gornje repne zavisnosti izraženi preko parametara kopule		
Kopula	λ_l	λ_u
Gaussian	0	0
t	$2t_{\nu+1} \left(-\sqrt{\frac{(\nu+1)(1-\rho)}{1+\rho}} \right)$	
Clayton	$2^{-\frac{1}{\theta}}$	0
Frank	0	0
Gumbel	0	$2 - 2^{-\frac{1}{\theta}}$

Koeficijenti repne zavisnosti daju asimptotsku aproksimaciju ponašanja kopule na repovima raspodele, ali ne daju sliku ponašanja kopule. Stoga se za vizuelizaciju ponašanja kopule u repnom i subrepnom delu koristi pomoćna funkcija koja se naziva funkcija repna koncentracije [46] definisana u domenu $r_c : (0,1) \rightarrow \mathbb{I}$ i data sa:

$$r_c(q) = \frac{C(q,q)}{q} \mathbf{1}_{(0,0.5]} + \frac{1-2q+C(q,q)}{1-q} \mathbf{1}_{(0.5,1]}$$

Za ilustraciju funkcije repne koncentracije, na slici 4-17 prikazane su ove funkcije za 5 tipova kopula koje će biti korišćene u daljem radu. Parametri kopula su definisani eksplicitno tako da odgovaraju istoj vrednosti koeficijenta korelacije, Kendall tau =0,35.

Slika 4-17 ilustruje sve one osobine kopula koje su već naglašavane u tekstu. Funkcija repne koncentracije za Gaussian, t i Frank kopulu je potpuno osno simetrična, tako da je ponašanje funkcije u donjem levom i gornjem desnom uglu jednako. Clayton kopula pokazuje izraženu donju repnu zavisnost, te za $q \rightarrow 0$, funkcija ima vrlo izraženu vredost. Gumbel kopula pokazuje izraženu gornju

repnu zavisnost, te za $q \rightarrow 1$, funkcija ima vrlo izraženu vredost. Gaussian i Frank kopula ne pokazuju repnu zavisnost i potpuno su simetrične, što se vidi na osnovu vrednosti funkcije koja za $q \rightarrow 0$ i $q \rightarrow 1$ teži 0. Interesantno je uočiti da Frank kopula ima čak manje izraženu repnu zavisnost od Gaussian kopule, ali različito ponašanje (različiti nagib funkcije repne koncentracije) za centralne vrednosti q . t kopula ima vrlo izraženo simetrično ponašanje funkcije repne koncentracije.

Postupak za aproksimaciju funkcije repne koncentracije koji se koristi u praksi dat je u [47,48]. Za slučajne promenljive $\{(X_i, Y_i): i = 1, \dots, n\}$ za slučajne parove (X, Y) sa kopulom C , potrebno je prvo definisati empirijsku formu marginalnih raspodela:

$$F_n = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \mathbf{1}(X_i \leq q)$$

$$G_n = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \mathbf{1}(Y_i \leq q)$$

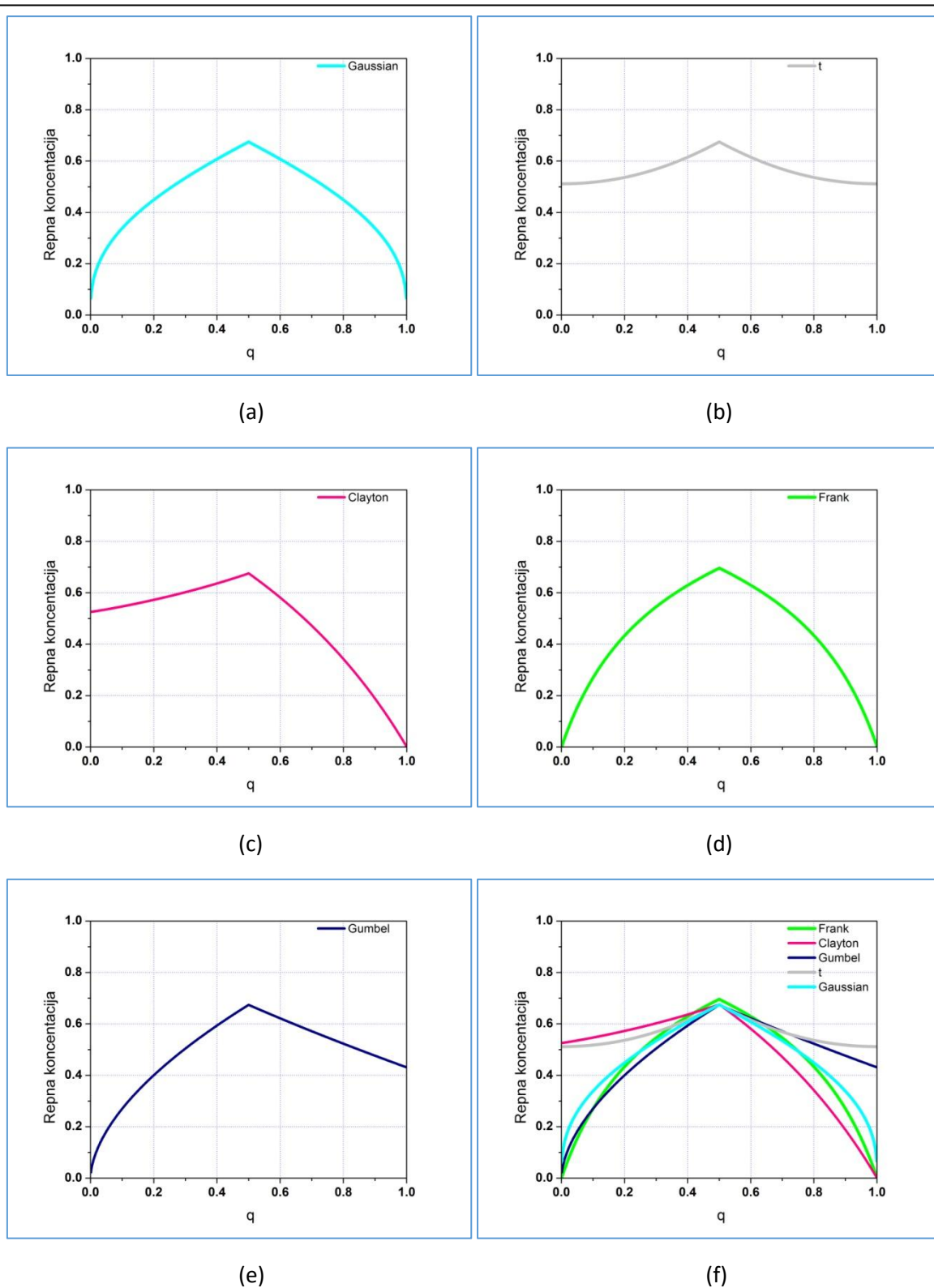
Zatim se proračunava empirijska kopula C_n za svako $(u, v) \in \mathbb{I}^2$ na sledeći način:

$$C_n(u, v) = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \mathbf{1}(U_i \leq u, V_i \leq v)$$

gde je za svako $i = 1, \dots, n$, $U_i = F_n(X_i)$ i $V_i = G_n(Y_i)$. Za svako $t > 0$ empirijska funkcija repne koncentracije data sa:

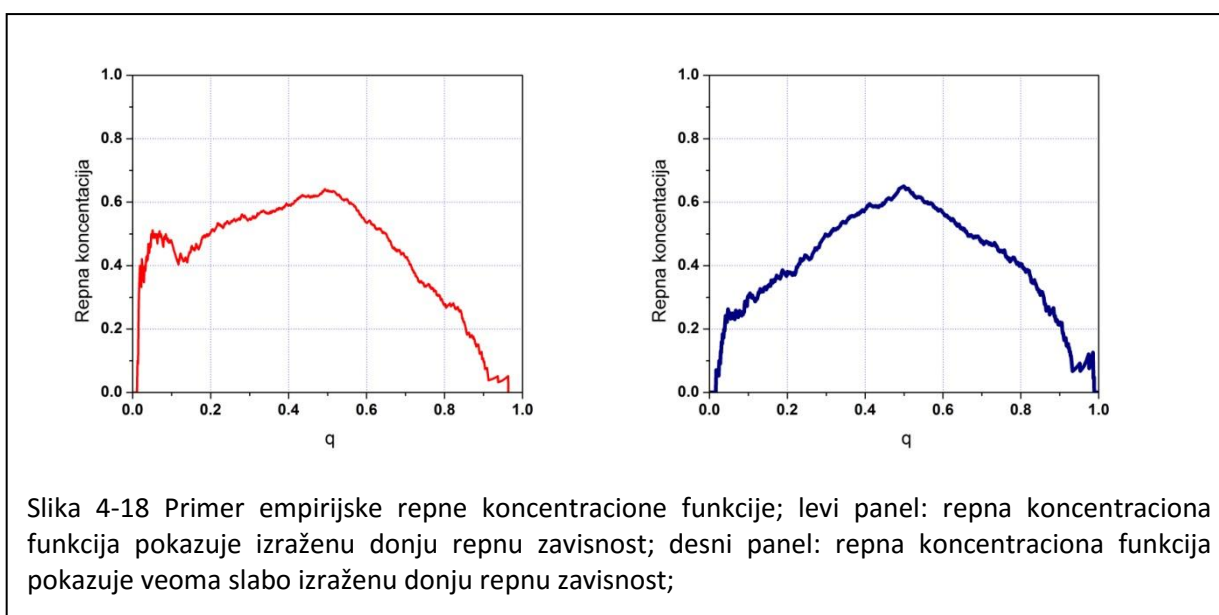
$$r_{emp}(q) = \frac{C_n(q, q)}{q} \mathbf{1}_{[0, 0.5)} + \frac{1 - 2q + C_n(q, q)}{1 - q} \mathbf{1}_{(0.5, 1]}$$

Značajno je uočiti da vrednost C_n zavisi od broja odbiraka. Stoga je za dobru procenu vrednosti $C_n(q, q)$ potrebno obezbediti dovoljan broj odbiraka na intervalu $[0, q]$. Za tačnije vrednosti empirijske repne koncentracione funkcije može se vršiti proračun i na manjim intervalima od intervala $[0, 1]$, na intervalima $[0, \varepsilon]$ i $[\varepsilon, 0]$, gde je $0 \leq \varepsilon < 0.5$, a koji ima dovoljan broj odbiraka za tačniji proračun funkcije repne koncentracije.



Slika 4-17 Funkcije repne koncentracije za Gaussian (a), t (b), Clayton (c), Frank (d), Gumbel (e) kopulu i na zajedničkom dijagramu (f); Parametri svih kopula su proračunati za Kendall tau = 0,35

Na slici 4-18 data su dva primera empirijske funkcije repne koncentracije. Na levom panelu prikazana je funkcija kod koje se uočava da ima značajan pik u oblasti koja je bliska nuli, što odgovara visokom nivou repne zavisnosti u donjem levom uglu na dijagramu zavisne strukture. U oblasti $q \rightarrow 1$ primetna je mala vrednost funkcije repne zavisnosti, što odgovara niskom nivou repne zavisnosti u gornjem desnom uglu na dijagramu zavisne strukture. Na desnom panelu slike 4-18 prikazana je empirijska funkcija repne koncentracije koja pokazuje nizak nivo repne zavisnosti, ali, ipak nešto izraženiji u donjem levom uglu (oblast $q \rightarrow 0$). Dodatne analize treba da pokažu koja familija kopula najviše odgovara za modelovanje prikazane strukture podataka.



4.5 CHI PLOT

Kako je u analizi kardiovaskularnih signala korišćen i *CHI* plot, u ovom poglavlju su kratko izložene teorijske osnove za njegovo uvođenje.

CHI plot je baziran na transformaciji n parova (X_i, Y_i) u n parova (λ_i, χ_i) sa ciljem prikazivanja više podataka o zavisnoj strukturi, od onih koji se mogu dobiti posmatranjem *scatter* dijagrama. χ_{n_i} predstavlja indikator sinhronizovanosti, za svaku od tačaka (X_i, Y_i) posebno, dok λ_{n_i} predstavlja meru distance svakog para (X_i, Y_i) od centralne tačke seta podataka (bivarijantna medijan vrednost) [48-50]. Kada su promenljive nezavisne, parovi (λ_i, χ_i) variraju u uskom opsegu oko horizontalne linije $\chi = 0$, dok udaljavanje od horizontalne linije znači postojanje zavisnosti između promenljivih.

Neka su $(X_1, Y_1), \dots, (X_n, Y_n)$ za $n \geq 2$ slučajne promenljive kontinualne bivarijantne raspodele N . Neka su F i G marginalne raspodele X , odnosno, Y . Za svaku tačku (X_i, Y_i) definišemo:

$$H_i = H(X_i, Y_i) = \sum_{j \neq i} I(X_j \leq X_i, Y_j \leq Y_i) / (n - 1)$$

$$F_i = F(X_i) = \sum_{j \neq i} I(X_j \leq X_i) / (n - 1)$$

$$G_i = G(Y_i) = \sum_{j \neq i} I(Y_j \leq Y_i) / (n - 1)$$

gde je $I(E)$ definisano kao 1 ako se događaj E desi, i kao 0 u suprotnom slučaju.

Ukoliko su X i Y nezavisne promenljive, očekivano je da je $H_i = F_i G_i$. Pod nultom hipotezom nezavisnosti dobijamo:

$$\chi_{n_i} = \frac{H_i - F_i G_i}{\sqrt{F_i(1 - F_i)G_i(1 - G_i)}}$$

koje za $i = 1, 2, \dots, n$ asimptotski prati normalnu raspodelu sa srednjom vrednošću nula i varijansom $1/n$. χ_{n_i} je korelacioni koeficijent između dihotomizovanih X i Y , i stoga se sve vrednosti χ_{n_i} nalaze u intervalu $[-1, 1]$.

Definišemo:

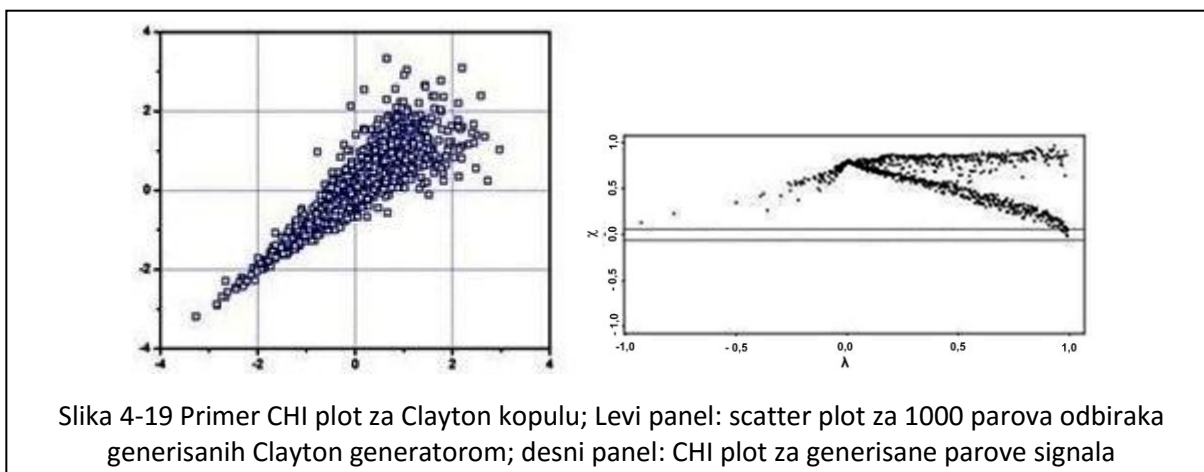
$$\lambda_{n_i} = 4S_i \max \left\{ \left(F_i - \frac{1}{2} \right)^2, \left(G_i - \frac{1}{2} \right)^2 \right\}$$

gde je:

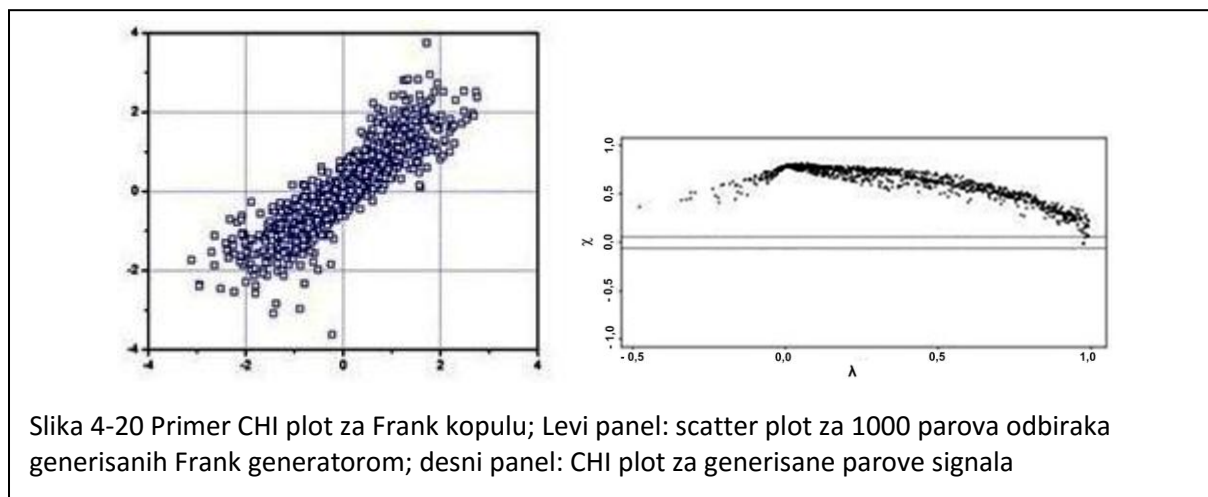
$$S_i = \text{sign} \left\{ \left(F_i - \frac{1}{2} \right) \left(G_i - \frac{1}{2} \right) \right\}$$

$\lambda_{n_i} \in [-1, 1]$ meri distancu tačke (X_i, Y_i) od centra seta podataka, i ima tendenciju grupisanja kada su X i Y sinhronizovani. λ_{n_i} će biti pozitivno kada su X i Y pozitivno korelisani, i negativno kada su X i Y negativno korelisani.

Na slici 4-19 prikazan je set od 1000 parova podataka generisan Clayton kopula generatorom i odgovarajući *CHI* plot. Za Clayton kopulu je poznato da ima donju levu repnu zavisnost, što je očigledno na *scatter* dijagramu. Očigledna je pozitivna vrednost korelacije, jer je $\chi > 0$ za sve parove (λ_i, χ_i) .



Vrednost λ je negativna za tačke koje leže u gornjem levom i donjem desnom kvadrantu *scatter* dijagrama. Broj ovih tačaka nije veliki i ne postoji repna zavisnost u gornjem levom i donjem desnom uglu. Vrednost λ je pozitivna za tačke koje leže u donjem levom i gornjem desnom kvadrantu *scatter* dijagrama. Interesantno je uočiti da se jasno izdvajaju dva kraka *CHI* dijagrame. Sa porastom rastojanja λ jedan krak teži vrednosti $\chi = 0$. Očigledno je da on odgovara gornjoj repnoj zavisnosti. Drugi krak za $\lambda \rightarrow 1$ teži značajno visokoj vrednosti χ i očigledno odgovara zavisnosti promenljivih u donjem levom uglu.



Na slici 4-20 prikazan je set od 1000 parova podataka generisan Frank kopula generatorom i odgovarajući *CHI* plot. Frank kopula nema repnu zavisnost, što je očigledno na *scatter* dijagramu. Stoga na *CHI* dijagramu postoji samo jedan krak za koji sa porastom λ teži ka $\chi = 0$. Pozitivna vrednost korelacije postoji za sve parove (λ_i, χ_i) što se vidi iz vrednosti χ koja je uvek pozitivna.

Reference

- [1] Sklar A. (1959). Fonctions de repartition dimensions et leurs marges, *Publ Inst Statist Univ Paris* 8:229-231
- [2] Schweizer B., Sklar A. (1983). Probabilistic Metric Spaces. North-Holland Series in Probability and Applied Mathematics. *North-Holland Publishing Co.*, New York, NY
- [3] Rényi, A. (1959). On measures of dependence. *Acta Math. Acad. Sci. Hungar.* 10, 441–451
- [4] Schweizer B., Wolff, E.F. (1981) On nonparametric measures of dependence for random variables. *Ann. Stat.* 9(4), 879–885
- [5] Dall'Aglio G., Kotz S., Salinetti G. (1991). Advances in Probability Distributions with Given Marginals. *Mathematics and Its Applications*, vol. 67. Kluwer Academic Publishers, *Dordrecht*
- [6] Joe H. (1997) Multivariate Models and Dependence Concepts. Monographs on Statistics and Applied Probability, vol. 73. *Chapman & Hall, London*
- [7] Nelsen R.B. (1999). An Introduction to Copulas. Lecture Notes in Statistics, vol. 139. *Springer, New York, NY*
- [8] Cherubini U., Luciano E., Vecchiato W. (2004). CopulaMethods in Finance. *Wiley Finance Series. Wiley, Chichester*
- [9] Malevergne Y., Sornette D. (2006). Extreme Financial Risks. *Springer, Berlin*
- [10] McNeil A.J., Frey R., Embrechts P. (2005). Quantitative risk management. Concepts, techniques and tools. *Princeton Series in Finance. Princeton University Press, Princeton, NJ*
- [11] Schönbucker P. (2003). Credit Derivatives Pricing Models: Models, Pricing, Implementation. *Wiley Finance Series. Wiley, Chichester*
- [12] Genest C., Favre A.C. (2007). Everything you always wanted to know about copula modeling but were afraid to ask. *J. Hydrol. Eng.* 12(4), 347–368
- [13] Salvadori G., DeMichele C., Kottegoda N.T., Rosso R. (2007). Extremes in Nature. An Approach Using Copulas. *Water Science and Technology Library*, vol. 56. *Springer, Dordrecht (NL)*
- [14] Vandenberghes S., Verhoest N. E. C., De Baets B. (2010) *Fitting bivariate copulas to the dependence structure between storm characteristics: A detailed analysis based on 105 year 10 min rainfall*, *Water Resources Research* Volume 46, Issue 1, Version of Record online: 27, DOI: 10.1029/2009WR007857
- [15] Kumar P., Shoukri M.M. (2007). Copula based prediction models: an application to an aortic regurgitation study, *BMC Medical Research Methodology*. Vol. 7, p21-29. 9p.
- [16] Escarela G, Carrière J.F. (2003). Fitting competing risks with an assumed copula. *Stat Methods Med Res.* Aug;12(4):333-49.
- [17] Bansal R., Hao X.J., Liu J., Peterson B.S. (2014). Using Copula distributions to support more accurate imaging-based diagnostic classifiers for neuropsychiatric disorders. *Magnetic Resonance imaging*. NOV, 2014; 32; 9; p1102-p1113. doi: 10.1016/j.mri.2014.07.011
- [18] Haider S., Rahman R., Ghosh S., Pal R. (2015) A Copula Based Approach for Design of Multivariate Random Forests for Drug Sensitivity Prediction, *PloS ONE* 10(12): e0144490. doi:10.1371/journal.pone.0144490
- [19] Bajic D., Loncar-Turukalo T., Skoric T., Japundzic-Zigon N. (2015). Blood pressure and pulse interval coupling: A copula approach. 37th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, EMBC 2015, Milan, Italy, August 25-29, vol. br. , str. 7696-7699. doi: 10.1109/EMBC.2015.7320175
- [20] McNeil, A., R. Frey, Embrechts P. (2005). Quantitative Risk Management: Concepts, Techniques and Tools. *Princeton University Press.*
- [21] Schmidt T. (2006). *Coping with copulas. in Copulas: From Theory to Application in Finance 1st ed. J. Rank, Ed. London: Risk Books, 2006*
- [22] Jaworski, P., F. Durante, W. Härdle, and T. Rychlik (2010). Copula Theory and Its Applications: *Proceedings of the Workshop Held in Warsaw, 25-26 September 2009. Lecture Notes in Statistics. Berlin: Springer.*
- [23] Krieger H. (2008). The Probability Transformation and Simulation, *Mathematics* 156, Harvey Mudd College
- [24] Adi Ben A., Greville N.E.T. (2003). *Generalized inverses. Theory and applications* (2nd ed.). *New York, NY: Springer. ISBN 0-387-00293-6.*
- [25] Mikosch T. (2006). Copulas: tales and facts. *Extremes* 9(1), 3–20
- [26] Fréchet M. (1951) Sur les tableaux de corrélation dont les marges sont données. *Ann. Univ. Lyon.Sect. A.* 14(3), 53–77

- [27] Hoeffding W. (1940). Maßstabinvariante Korrelationstheorie. *Schriften des Mathematischen Instituts und des Instituts für Angewandte Mathematik der Universität Berlin* 5(3), 179–233 (1940). (Reprinted as “Scale-invariant correlation theory” in Fisher, N.I., Sen, P.K. (eds.)
- [28] Rüschendorf L. (1981). Sharpness of Fréchet-bounds. *Z. Wahrsch. Verw. Gebiete* 57(2), 293–302
- [29] Dereniowski, Dariusz; Kubale, Marek (2004). "Cholesky Factorization of Matrices in Parallel and Ranking of Graphs". *5th International Conference on Parallel Processing and Applied Mathematics (PDF). Lecture Notes on Computer Science. Springer-Verlag. pp. 985–992. doi:10.1007/978-3-540-24669-5_127. ISBN 978-3-540-21946-0.*
- [30] Fang H.B., Fang K.T., Kotz S. (2002). The meta-elliptical distributions with given marginals. *J. Multivar. Anal.* 82(1), 1–16
- [31] Fang K.T., Kotz S., Ng K.W. (1990). Symmetric multivariate and related distributions. Monographs on Statistics and Applied Probability. vol. 36. *Chapman and Hall Ltd., London*
- [32] Embrechts P., Lindskog F., McNeil A. (2003). Modelling dependence with copulas and applications to risk management. In S. Rachev (Ed.), *Handbook of Heavy Tailed Distributions in Finance*, pp. 331–385. Elsevier.
- [33] Frahm G., Junker M., Szimayer A. (2003). Elliptical copulas: applicability and limitations. *Stat. Probab. Lett.* 63(3), 275–286
- [34] Genest C., MacKay J. (1986). The joy of copulas: Bivariate distributions with uniform marginals, *American Statistician*, 40, 280–283
- [35] Deheuvels P. (1979) La fonction de dépendance empirique et ses propriétés. *Acad. Roy. Belg. Bull. Cl. Sci.* (5), 65, 274–292.
- [36] Galton F. (1888) Co-relations and their measurement, chiefly from anthropometric data. *Proc R Soc London* 45: 135–45.
- [37] Pearson K. (1920) Notes on the history of correlation. *Biometrika*, 13:25–45.
- [38] Székely G., Rizzo M., Bakirov N. (2007). Measuring and testing independence by correlation of distances. *Ann Stat* 35:2769–94.
- [39] Heller Y., Heller R., Gorfine M. (2012) A consistent multivariate test of association based on ranks of distances. *Biometrika* doi:10.1093/biomet/ass070 (Advance Access publication 4 December 2012).
- [40] Spearman C. (1904). ‘General intelligence’, objectively determined and measured. *AmJ Psychol* ;15:201–92.
- [41] Kendall M. (1938). A new measure of rank correlation. *Biometrika*; 30:81–9.
- [42] Joe H. (1993). Parametric families of multivariate distributions with given margins, *J. Multivar. Anal.* 46 (2) 262–282
- [43] Durante F., Juan Fernández-Sánchez J., Pappadà R. (2015). Copulas, diagonals, and tail dependence, *Fuzzy Sets and Systems*, Volume 264, 1 April 2015, Pages 22–41
- [44] Sibuya M. (1960) Bivariate extreme statistics I. *Ann. Inst. Stat. Math. Tokyo* 11 pp.195–210. Definisani koeficijenti
- [45] Stuart A.; Ord K. (1994) Kendall's Advanced Theory of Statistics: Volume I—Distribution Theory, *Edward Arnold*, §8.7.
- [46] Venter G.G. (2001). Tails of copulas. In: *Proceedings ASTIN Washington, USA*, pp.68–113.
- [47] Patton A.J. (2013). Copula methods for forecasting multivariate time series. In: G. Elliott, A. Timmermann (Eds.), *Handbook of Economic Forecasting, vol.2*, Elsevier, Oxford, pp.899–960.
- [48] Patton A.J. (2012). A review of copula models for economic time series, *J. Multivar. Anal.* 110 4–18.
- [48] Fisher N.I., Switzer P. (1985). *Chi-plots* for assessing of dependence. *Biometrika* 72:253–265
- [49] Boero G., Silvapulle P., Tursunalieva A. (2011). Modelling the Bivariate Dependence Structure of Exchange Rates Before and After the Introduction of the Euro: a Semi-Parametric Approach. *International Journal of Finance & Economics* 16(4):357 – 374, DOI: 10.1002/ijfe.434
- [50] Marchi V. A. A., Rojas F.A.R., Louzada F. (2012) The *Chi-plot* and Its Asymptotic Confidence Interval for Analyzing Bivariate Dependence: An Application to the Average Intelligence and Atheism Rates across Nations Data, *Journal of Data Science* 10, pp.711-722

5. Analiza zavisne strukture kardiovaskularnih signala

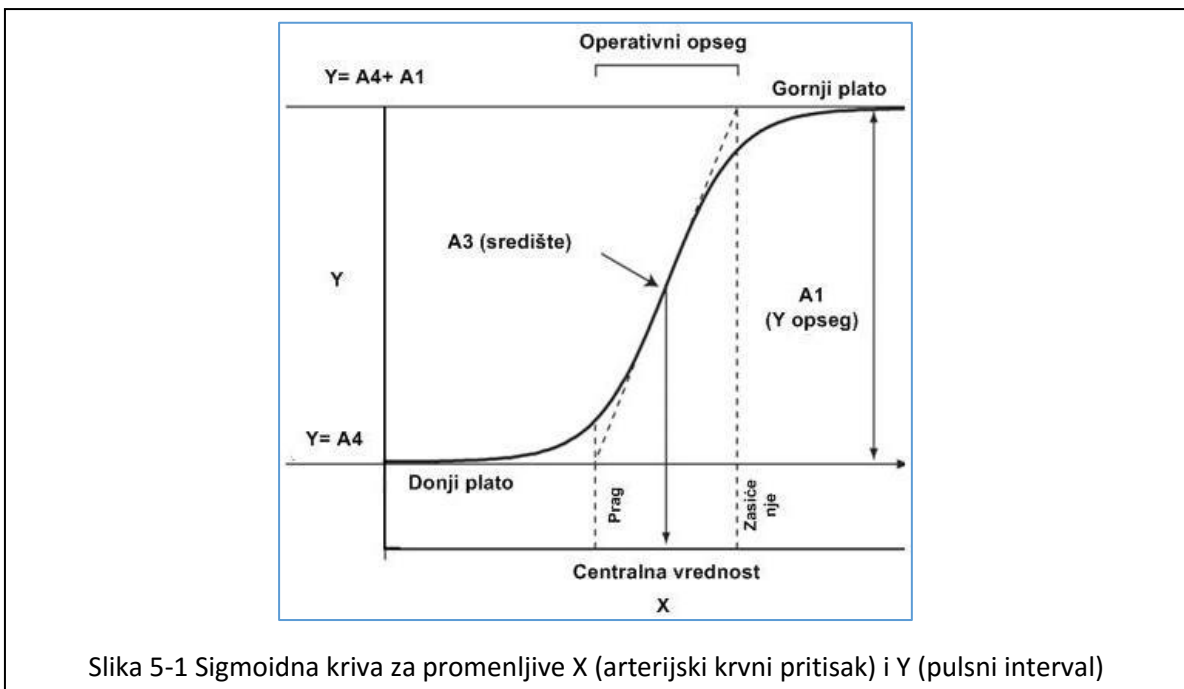
Sa ciljem da se istraže nove tehnike i napravi analiza njihovih mogućnosti u pogledu sagledavanja kontrolnih mehanizama regulacije kardiovaskularnog sistema, primenjena je kopula za modelovanje zajedničke funkcije raspodele sistoličkog krvnog pritiska (*Systolic Blood Pressure*), u daljem tekstu SBP, i pulsog intervala (*Pulse Interval*), u daljem tekstu PI. Iskorišćena je fleksibilnost koju pruža kopula da modeluje zavisnu strukturu promenljivih nezavisno od njihovih marginalnih raspodela.

Izbor kopule koja će biti korišćena pri modelovanju je jedna od ključnih aktivnosti u procesu analize. Postoji veliki broj familija kopula i potrebno je izabrati onu koja svojim karakteristikama najviše odgovara vremenskim serijama ulaznih SBP i PI podataka i modeluje njihovu međusobnu zavisnost. Neke familije kopula bolje modeluju simetrične, odnosno, asimetrične zavisnosti, neke su pogodne za modelovanje zavisnosti sa izraženim repovima itd. Stoga su, pre izbora familije kopula, urađene analize zavisne strukture signala SBP i PI i opisan model njihove sigmoidne zavisnosti. Konvencionalne metode za određivanje barorefleksne osetljivosti koriste se za analizu SBP-PI parova koji leže u linearnom segmentu ove krive zavisnosti. Međutim, poslednjih godina razvijene nelinearne metode uzimaju u obzir nelinearnu prirodu zavisnosti kardiovaskularnih signala. Primenjene analize obuhvataju proračun skalarnih vrednosti korelacionih koeficijenata koji izražavaju tradicionalnu meru zavisnosti promenljivih, ali ne govore o tome kako se zavisnost menja duž zavisne strukture. Primenjene grafičke analize omogućile su vizuelni uvid u zavisnu strukturu, a uobičajeni prikaz putem *scatter* dijagrama upotpunjen je *CHI* plotovima zavisnih signala. Na kraju, primenjena je analiza repne zavisnosti proračunom funkcije repne zavisnosti. Sve ove analize, urađene pre i nakon davanja lekova Scopolamin, Atenolol, Prazosin i Hexamethonium ukazale su na izmene u obliku zavisne strukture nakon prijema lekova iako signali potiču od istog subjekta, promene zavisne strukture sa povećanjem kašnjenja PI signala za SBP signalom i razliku u nivou zavisnosti između SBP-PI parova u centralno raspoređenim oblastima i između parova u područjima sa ekstremnim vrednostima promenljivih.

5.1 Model zavisnosti kardiosignala

Razmotrimo zavisnost PI i SBP signala. Opšte prihvaćen matematički model barorefleksne funkcije kao sigmoidne krive [1,2] prikazan je na slici 5.1 gde je Y zavisna izlazna promenljiva (pulsni interval), X je nezavisna promenljiva (arterijski krvni pritisak), A_1 je opseg Y promenljive (razlika vrednosti

između gornjeg i donjeg platoa), A_2 je težinski koeficijent, A_3 je vrednost X u centralnoj tački u kojoj je i nagib krive najveći i A_4 je vrednost Y na donjem platou. Operativni opseg za barorefleks je definisan tačkama praga i zasićenja. Ove vrednosti su određene prirodom senzornog mehanizma baroreceptora. Kada vrednost pritiska padne ispod vrednosti praga, baroreceptori bivaju inhibirani, tako da se naglo smanjuje njihov odziv na dalji pad pritiska, te se može reći da barorefleksna funkcija više nije aktivna. Slično je i sa tačkom zasićenja, iznad koje baroreceptori ne reaguju, te, iako dolazi do porasta pritiska, ne dolazi do reakcije u vidu smanjenja srčanog pulsa, odnosno, porasta vrednosti pulsog intervala. Ova sigmoidna funkcija zavisnosti ne uzima u obzir vremensku komponentu interakcije kardiovaskularnih signala.



Slika 5-1 Sigmoidna kriva za promenljive X (arterijski krvni pritisak) i Y (pulsni interval)

Linearne metode za procenu barorefleksne osetljivosti pretpostavljaju da sistem radi u opsegu linearne zavisnosti SBP i PI. Tradicionalne metode za proračun barorefleksne osetljivosti, kako je rečeno u poglavlju 4, spadaju u red linearnih metoda. Nelinearne metode uvode nelinearnu prirodu interakcije SBP i PI signala u proračune regulacije sistema. Velika prednost kopula je što različite familije kopula mogu biti pogodne za interpretaciju različite prirode zavisnosti SBP i PI signala. Proces proračuna parametara kopule kao zajedničke funkcije raspodele podrazumeva najbolje moguće usklađivanje izabrane kopule sa karakteristikama zajedničke raspodele SBP i PI signala. Pošto analiziramo sistem negativne povratne sprege u kome kontrolisana promenljiva SBP varira oko ravnotežne tačke, očekivano je da najveći broj SBP-PI parova vrednosti bude skoncentrisan u uskom opsegu oko ravnotežne tačke. Osim ove oblasti linearne zavisnosti postoji i manji broj vrednosti parova SBP-PI koje će uzeti ekstremne granične vrednosti, koje odgovaraju nelinearnim

delovima sigmoidne krive. Analize treba da pokažu i koliko izbor familije kopula utiču na krajnje rezultate proračuna interakcije.

5.2 Skalarne mera zavisnosti

U poglavlju 4 opisani su Pearsonov koeficijent produkt moment korelacije i Spearmanov, odnosno Kendallov koeficijent rang korelacije. Ovi korelacioni koeficijenti predstavljaju tradicionalnu meru zavisnosti između promenljivih. Pearsonov koeficijent korelacije govori o meri linearne zavisnosti i zavisi od marginalnih raspodela promenljivih, dok Spearmanov i Kendallov koeficijent korelacije govore o monotonj zavisnosti, odnosno o sinhronizovanosti promenljivih i ne zavise od marginalnih raspodela. Jedna od najznačajnijih karakteristika kopule je da ukupna priroda zavisnosti ne zavisi od marginalnih funkcija raspodele slučajnih promenljivih koje se analiziraju, već je isključivo povezana sa izborom familije kopula i vrednošću parametra zavisnosti date kopule. U tom smislu su u daljoj analizi najznačajniji Kendall-ov i Spearman-ov koeficijent korelacije, kako je opisano u poglavlju 4, kao funkcije kopule i parametra zavisnosti kopule, nezavisno od forme margina. Pearsonov koeficijent korelacije izražava linearnu zavisnost promenljivih, i proračunat je da bi ukazao na nivo linearne zavisnosti promenljivih SBP i PI.

Kako bi uporedili korelacione koeficijente koji kvantifikuju zavisnost SBP i Pi signala u različitim statusima organizma, izvršena su izračunavanja i poređenja njihovih vrednosti. Signali koji su prikazani u ovom poglavlju potiču od referentnog pacova R14. Signali su prethodno obrađeni tako što su vizuelnom inspekcijom uklonjeni artefakti. Niskofrekventna komponenta u fluktuaciji signala uklonjena je primenom detrend analize signala. U tabeli 5-1 prikazane su vrednosti koeficijenata korelacije za različita fiziološka stanja organizma, za one vrednosti kašnjenja PI signala u odnosu na SBP signal za koje su koeficijenti imali najveću, odnosno, najmanju vrednost.

5-1 Koeficijenti korelacije kardiovaskularnih signala pre i nakon administracije lekova

Status pacova u trenutku snimanja SBP signala	Pearsonov koeficijent korelacije	Kendallov koeficijent korelacije	Spearmanov koeficijent korelacije
Baseline, kašnjenje 3 bita	0.431703	0.271567	0.392243
Baseline, kašnjenje 25 bita	0.00104	0.007718	0.011958
Scopolamin, bez kašnjenja	-0.13795	-0.10371	-0.15328
Scopolamin, kašnjenje 12 bita	0.146682	0.100209	0.146777
Atenolol, kašnjenje 3 bita	0.296706	0.205141	0.300298
Atenolol, kašnjenje 25 bita	0.016627	-0.00214	-0.00343
Prazosin, kašnjenje 6 bita	0.246454	0.228646	0.332882
Prazosin, kašnjenje 25 bita	0.007964	0.000483	-0.00122
Hexamethonium, kašnjenje 6 bita	0.218295	0.149615	0.221331
Hexamethonium, kašnjenje 25 bita	-0.06454	-0.03855	-0.05666

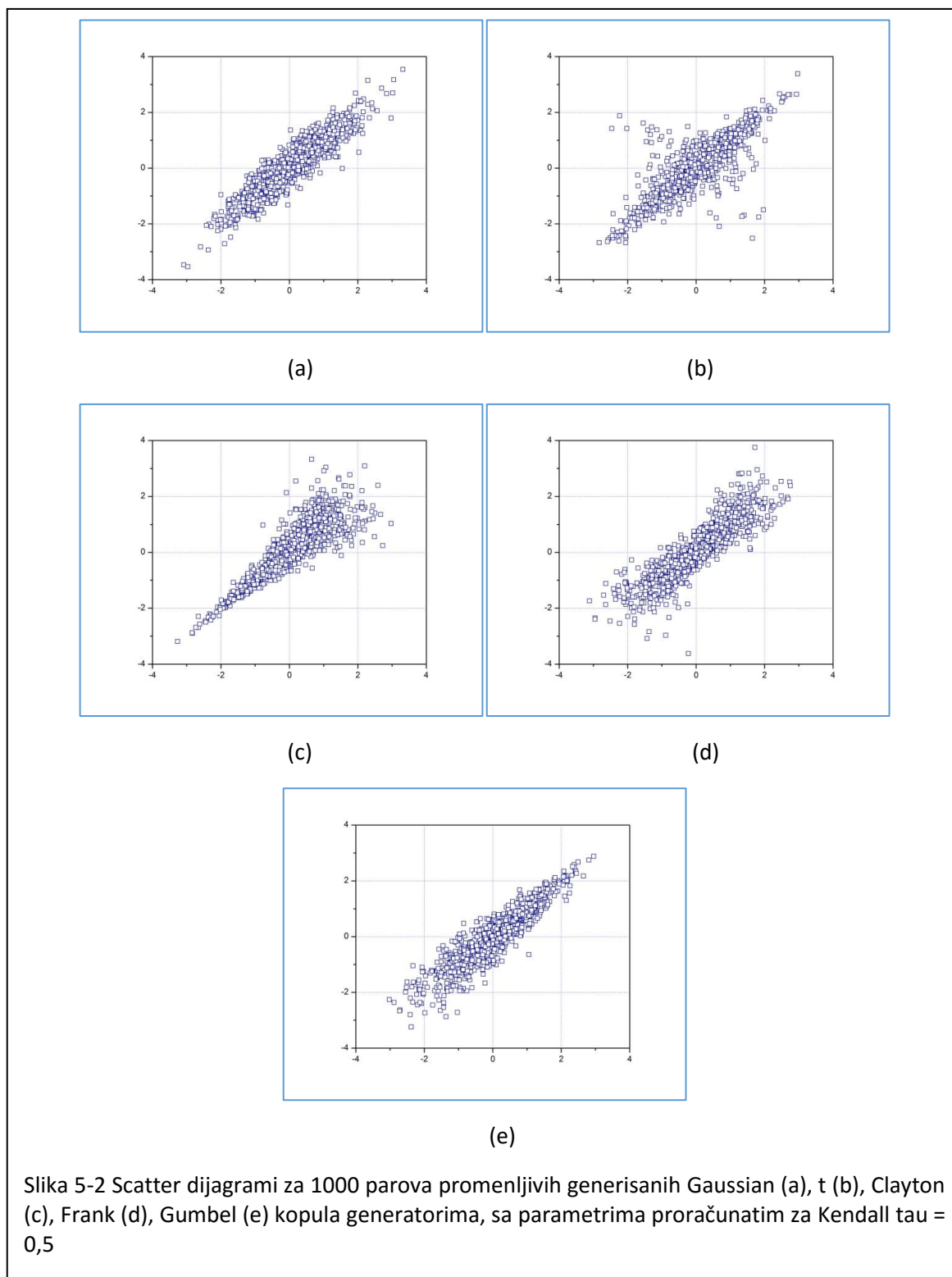
Tabela 5-1 pokazuje da postoji zavisnost signala SBP i PI, ali, generalno, koeficijenti korelacije nemaju izraženo visoku vrednost. Očigledno je da se maksimalna vrednost koeficijenata postiže do 6 bita, dok su najniže vrednosti, raspoređene oko 25. bita vrlo bliske nultoj vrednosti koeficijenata. Dok su u *baseline* stanju, nakon leka Atenolola i Prazosina uočljive nešto više vrednosti koeficijenata korelacije, nakon Hexamethoniuma ova vrednost je niža a nakon Scopolamina vrednosti su negativne.

Korelacioni koeficijenti su značajan pokazatelj generalne zavisnosti. Međutim, oni ne omogućuju uvid u promenu vrednosti zavisnosti duž zavisne strukture. Stoga je pri izboru kopule potrebno analizu upotpuniti i nekim drugim metodama.

5.3 Vizuelna analiza zavisne strukture

Vizuelna inspekcija strukture zavisnosti može biti dobar pokazatelj u procesu izbora odgovarajuće familije kopula. Iz tog razloga, izvršeno je poređenje *scatter* dijagrama signala generisanih kopula generatorima (očekivana struktura) i *scatter* dijagrama kardiosignala. Prilikom poređenja uzeto je u obzir da se izgled zavisne strukture kardiosignala menja sa promenom kašnjenja signala PI za signalom SBP.

Za potrebe vizuelizacije zavisne strukture koje odgovaraju kopulama izgenerisano je 1000 parova slučajnih promenljivih sa uniformnom raspodelom. Za generisanje parova su korišćeni kopula generatori koji su izabrani za statističku analizu u ovom radu, Gaussian, t, Clayton, Frank i Gumbel. Izabrane su vrednosti parametra zavisnosti θ koje odgovaraju vrednosti Kendallovog tau od 0,5 kako bi jasnije bile prikazane zavisne strukture slučajnih promenljivih. Iz dobijenih promenljivih sa uniformnom raspodelom, primenom inverzne transformacije $Y_1 = \Phi^{-1}U(1)$ i $Y_2 = \Phi^{-1}U(2)$ dobijene su promenljive sa normalnom raspodelom čija je zavisna struktura prikazana na *scatter* dijagramima na slici 5-2.



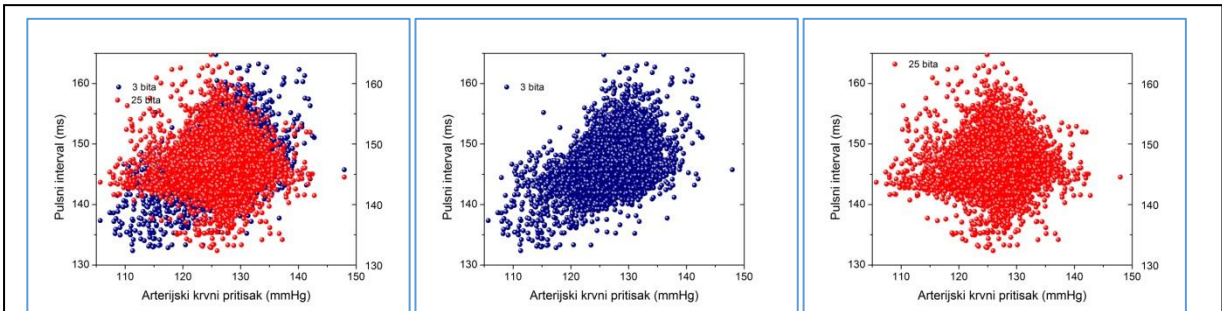
Na slici 5-2 su uočljive karakteristike oblika zavisne strukture u zavisnosti od izbora familije kopula generatora. U tabeli 5-2 sistematizovane su najznačajnije karakteristike zavisnih struktura [3].

Tabela 5-2 Vizuelne karakteristike zavisne strukture generisane kopula generatorima

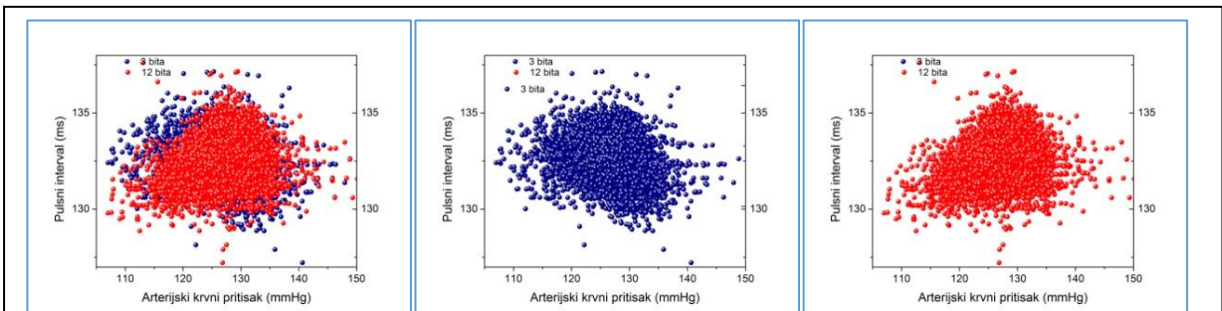
Kopula	Karakteristike zavisne strukture
Gaussian	Radijalno simetrična, slaba zavisnost na repovima, leva gore i desna dole zavisnost na repovima teži nuli za ekstremne vrednosti
t	Radijalno simetrična, veća zavisnost na repovima, leva gore i desna dole zavisnost na repovima ima niže vrednosti od levo dole i gore desno zavisnosti
Clayton	Radijalno asimetrična, jaka zavisnost na repu levo dole i slaba na repu desno koja teži nuli za ekstremne vrednosti
Gumbel	Radijalno asimetrična, slaba zavisnost na repu levo koja teži nuli za ekstremne vrednosti, jaka zavisnost na repu desno
Frank	Radijalno simetrična, veoma slaba zavisnost na repovima, leva i desna zavisnost na repu teži nuli za ekstremne vrednosti

Za signale za koje su proračunati koeficijenti korelacije prikazani u tabeli 5-1 izvršeno je poređenje odgovarajućih zavisnih struktura generisanjem *scatter* dijagrama.

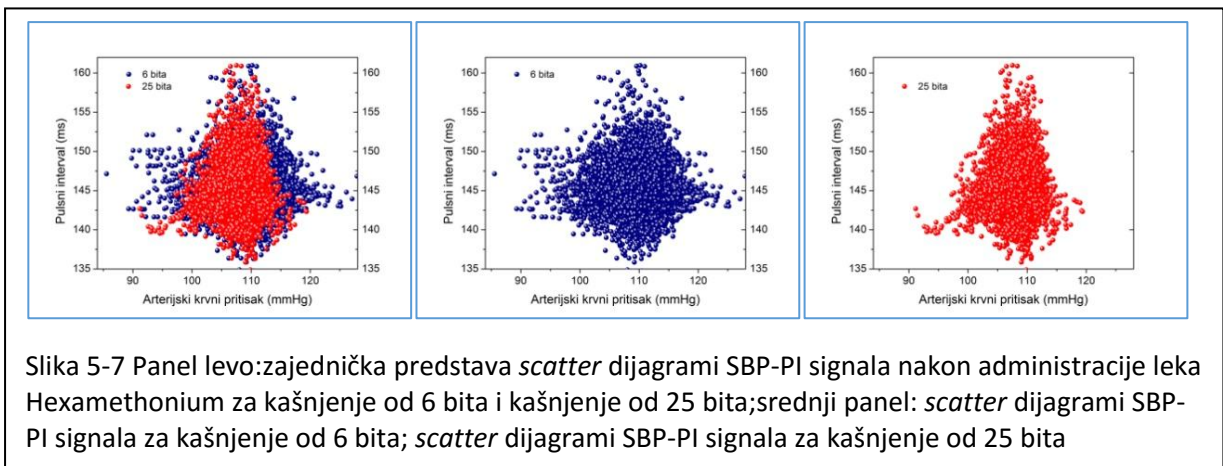
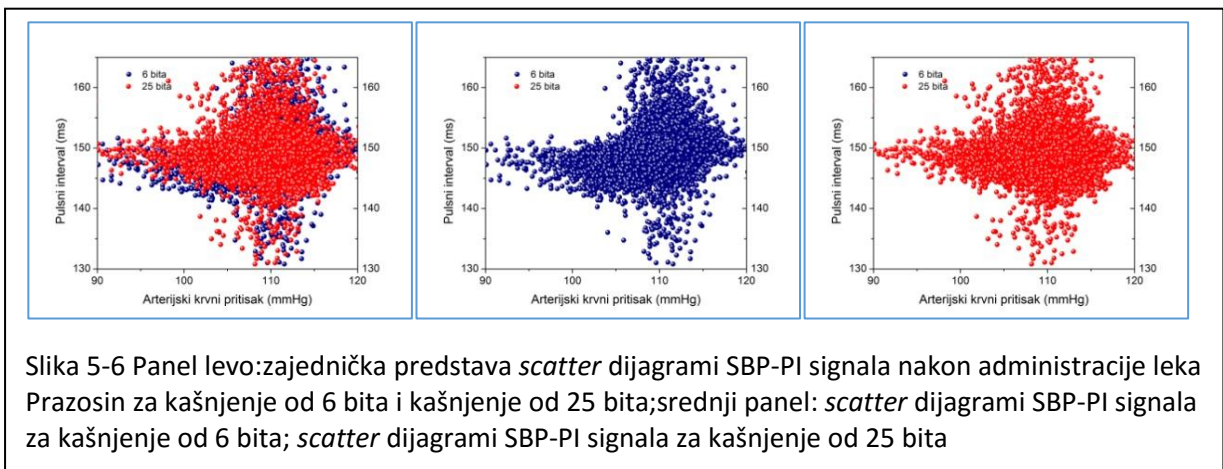
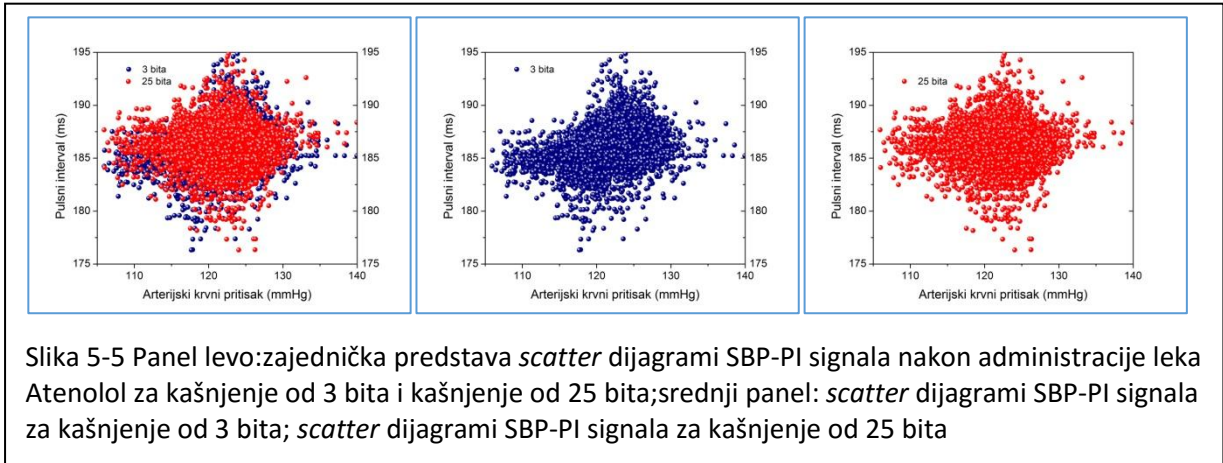
Analizom je uočeno da se zavisna struktura signala menja povećanjem kašnjenja PI signala za SBP signalom. Na slikama 5-3 do 5-7 predstavljeni su *scatter* dijagrami za signale u *baseline* statusu i nakon administracije lekova za one vrednosti kašnjenja za koje su uočene najveće promene u izgledu zavisne strukture.



Slika 5-3 Panel levo: zajednička predstava *scatter* dijagrami SBP-PI signala u baseline statusu za kašnjenje od 3 bita i kašnjenje od 25 bita; srednji panel: *scatter* dijagrami SBP-PI signala za kašnjenje od 3 bita; *scatter* dijagrami SBP-PI signala za kašnjenje od 25 bita



Slika 5-4 Panel levo: zajednička predstava *scatter* dijagrami SBP-PI signala nakon administracije leka Scopolamin za kašnjenje od 3 bita i kašnjenje od 12 bita; srednji panel: *scatter* dijagrami SBP-PI signala za kašnjenje od 3 bita; *scatter* dijagrami SBP-PI signala za kašnjenje od 12 bita



Na slici 5-3 prikazani su *scatter* dijagrami signala u baseline statusu. Ono što je najuočljivije u izgledu zavisne strukture je njena iskrenutost u pravcu donji levi ugao – gornji desni ugao za kašnjenje od 3 bita. Sa povećanjem kašnjenja PI signala za SBP signalom, zavisna struktura gubi na svojoj usmerenosti, što znači da se smanjuje zavisnost između signala. To je uočljivo i na *scatter* dijagramu signala za kašnjenje od 25 bita.

Na slici 5-4 prikazani su *scatter* dijagrami signala nakon administracije leka Scopolamin. Interesantno je uočiti iskretanje zavisne strukture u pravcu desni levi ugao – gornji levi ugao za signale bez kašnjenja. Sa povećanjem kašnjenja PI signala za SBP signalom menja se oblik zavisne strukture, tako da je za kašnjenje od 12 bita primetno blago iskretanje zavisne strukture u suprotnom pravcu, u pravcu donjeg levog ugla ka gornjem desnom uglu.

Scatter dijagrami na slici 5-5 imaju slične karakteristike kao *scatter* dijagrami na prvom panelu. Oni su nastali analizom signala nakon administracije leka Atenolol. Zavisna struktura za kašnjenje od 3 bita, u nešto izmenjenom obliku, iskrenuta je u pravcu donji levi ugao – gornji desni ugao, dok su zavisne strukture za 25 bita vrlo slične, manje koncentrisane i bez jasno definisanog usmerenja.

Scatter dijagrami na slici 5-6, nastali nakon administracije leka Prazosin, ne razlikuju se puno za kašnjenja 6 i za 25 bita, pokazujući veću koncentrisanost parova zavisnih promenljivih za kašnjenje od 25 bita. Zavisna struktura pokazuje iskrenutost u pravcu donji levi ugao – gornji desni ugao, ali je vrlo očigledno nepostojanje tačaka u uglovima kvadranta.

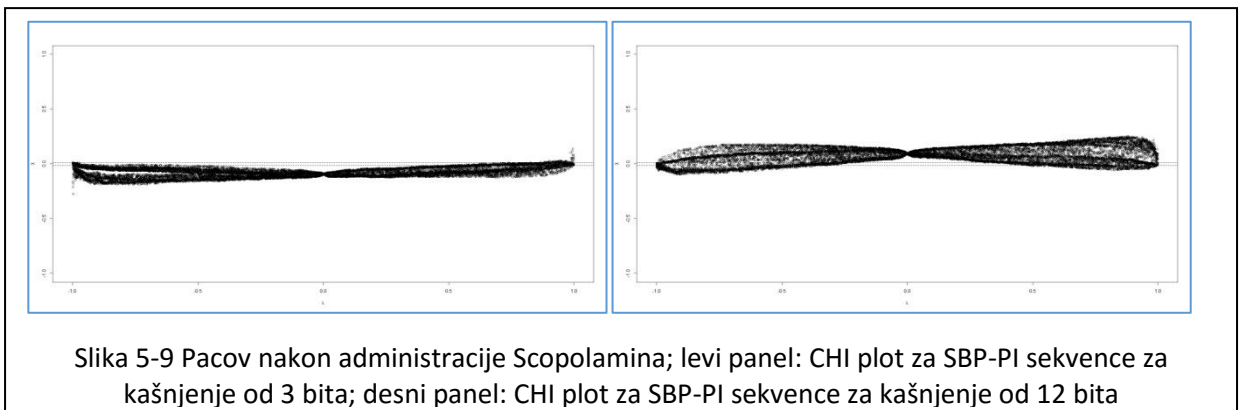
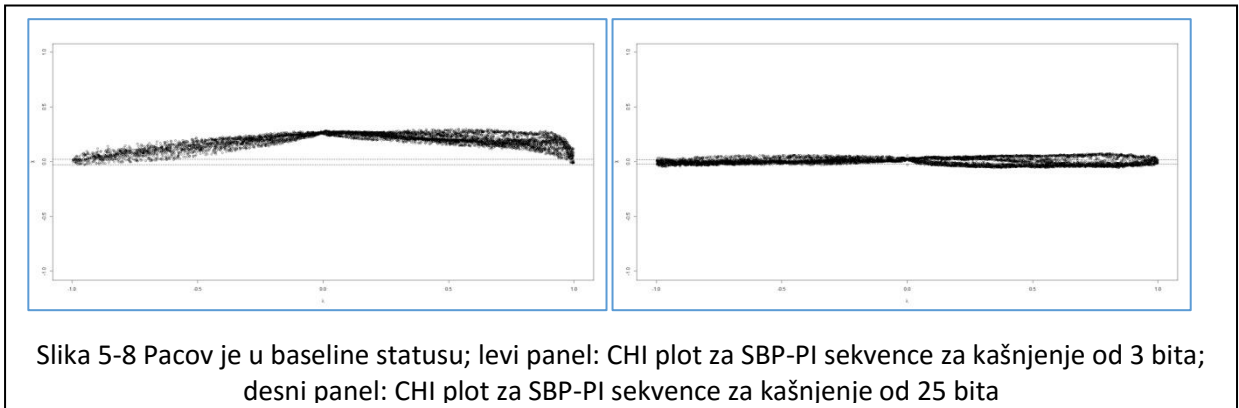
Scatter dijagrami na slici 5-7 nastali su nakon administracije leka Hexamethonium i neznatno se razlikuju za kašnjenja od 6 i 25 bita. Struktura za kašnjenje od 6 bita pokazuje vrlo blagu usmerenost u pravcu donji levi ugao – gornji desni ugao.

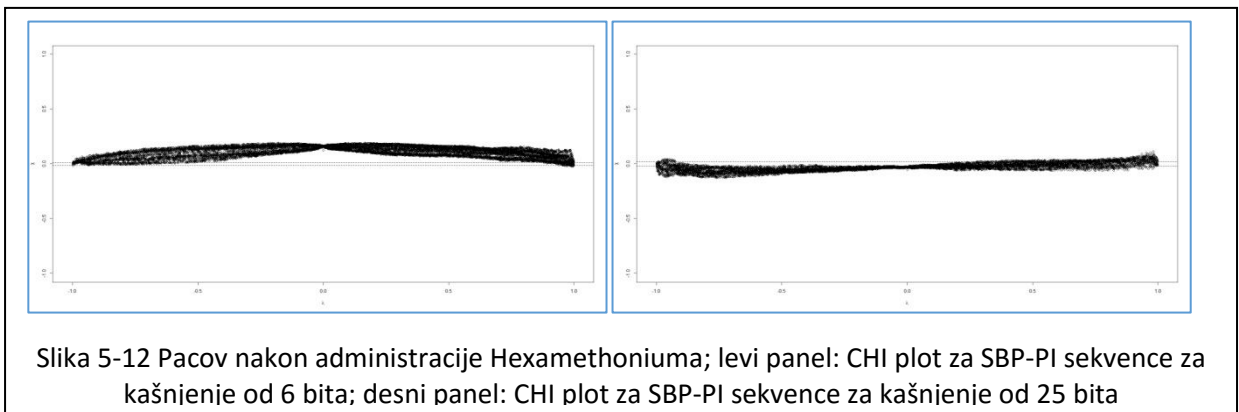
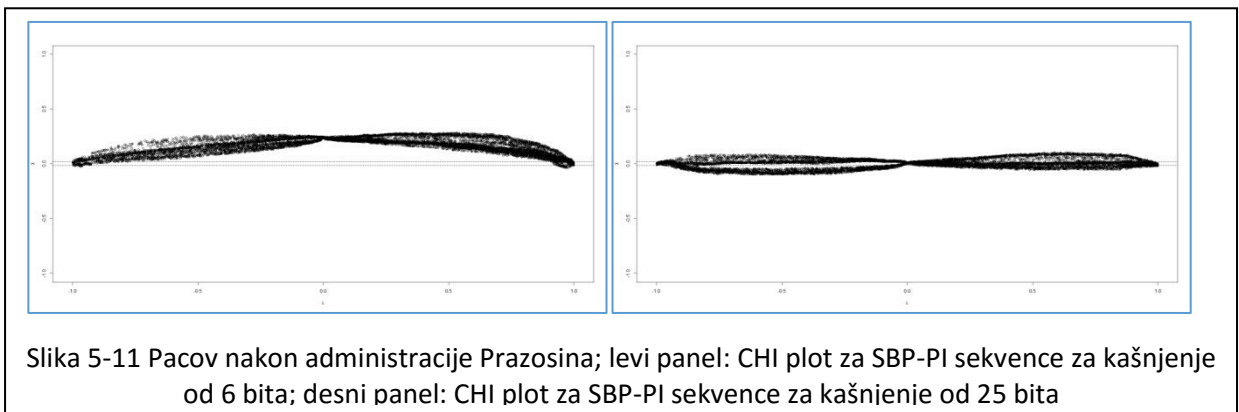
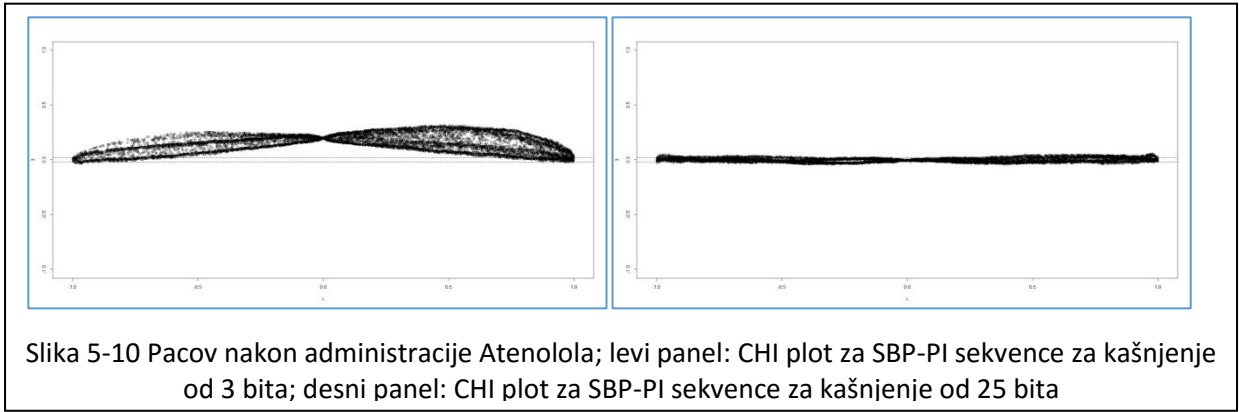
Zajedničko za sve zavisne strukture je visok nivo koncentracije i ujedno najveća gustina u središnjem delu kvadranta, dok je usmerenost strukture i ponašanje u uglovima kvadranta različito nakon administracije različitih lekova. Najviši stepen usmerenosti i koncentracije strukture uočljiv je u baseline stanju. Poređenjem sa *scatter* dijagramima na slici 5-3 uočljivo je da nakon lekova, a za kašnjenje koje odgovara maksimalnoj zavisnosti, zavisna struktura ima organizovan oblik koji je najviše sličan strukturi koja potiče od Frank generatora. Za baseline signal postoji sličnost sa strukturom koja potiče od Clayton generatora, međutim koncentracija u donjem levom uglu nije tako izražena kao u Clayton strukturi na slici 5-3, pa su potrebne dodatne analize.

Scatter dijagrami su dobar alat za analizu podataka. Međutim, oni imaju svoja ograničenja, jer se isključivo oslanjaju na mogućnost ljudskog oka da uoči pravilnosti i nepravilnosti u formi zavisne strukture. Posebno je ovaj problem evidentan za slučaj nezavisnih promenljivih kada su tačke *scatter* dijagrama slučajne veličine. Zato je poželjno imati pomoćni grafički alat u kome će se neke osobine zavisne strukture, a posebno nezavisnost, manifestovati na karakterističan način. Grafički alat, *CHI* plot opisan u poglavlju 4 može da razreši neke od ovih problema. *CHI* plot se bazira na na rangovima podataka i obezbeđuje jasniji prikaz osobina zavisne strukture na kome se može uočiti da li su promenljive zavisne, stepen njihove monotone zavisnosti i kompleksnost zavisne strukture.

5.4 Analiza zavisne strukture putem *CHI* plota

CHI plot SBP i PI signala referentnog pacova za karakteristična kašnjenja SBP za PI signalom prikazana su na slikama 5-10 do 5-14. *CHI* plot je *scatter* dijagram parova (λ_i, χ_i) . Ukoliko je y_i strogo rastuća funkcija od x_i tada je $\chi_i = 1$. Ukoliko je y_i strogo opadajuća funkcija od x_i tada je $\chi_i = -1$. Ukoliko su promenljive nezavisne, λ_i je uniformno distribuirana u intervalu $\pm 4((1/(n-1)) - 0.5)$, a dok je χ_i uniformno distribuirana oko nule. Ukoliko je y_i rastuće u odnosu na x_i , tada je $\lambda_i > 0$. Ukoliko je y_i opadajuće u odnosu na x_i , tada je $\lambda_i < 0$. Na ovaj način su promenljive x_i, y_i dihotomizovane, a χ_i predstavlja koeficijent njihove korelacije.





CHI plotovi dopunjuju *scatter* dijagrame, te ih prilikom tumačenja treba međusobno povezati. Zavisnoj strukturi na slici 5-3 koja odgovara baseline statusu za kašnjenja PI signala od 3 bita, odgovara *CHI* plot na slici 5-18. Za koncentrisanu i blago iskrenutu strukturu kojoj odgovara vrednost korelacionog koeficijenta Kendallovog tau od 0.271567, χ je uvek pozitivno, što govori o pozitivnoj monotonij zavisnosti dihotoizovanih promenljivih SBP i PI. Nagib krive je izražen. Za $\lambda \rightarrow -1$ važi da

$\chi \rightarrow 0$, što znači da ne postoji repna zavisnost u gornjem desnom i donjem levom uglu. Za $\lambda \rightarrow 1$ ne uzimaju svi parovi (λ_i, χ_i) vrednosti u kojima $\chi \rightarrow 0$, već se krak širi pri kraju, što ukazuje na nešto izraženiju repnu zavisnost. Na osnovu *scatter* dijagrama može se zaključiti da je repna zavisnost više izražena u donjem levom uglu. Međutim, *CHI* plot ne ukazuje na visok stepen repne zavisnosti.

CHI plot na desnom panelu slike 5-18 ukazuje da ne postoji zavisnost između signala SBP i PI za kašnjenje PI signala od 25 bita i najveći broj (λ_i, χ_i) parova je koncentrisan u uskom opsegu oko $\chi \rightarrow 0$ oivičenom linijama.

CHI plot na levom panelu slike 5-9 ukazuje na malu vrednost negativne monotone zavisnosti, o čemu govori i zavisna struktura blago okrenuta duž dijagonale od gornjeg levog ka donjem desnom uglu. Nešto izraženija debljina kraka za $\lambda \rightarrow -1$ ukazuje na blaži nivo repne zavisnosti u uglovima. Iz *scatter* dijagrama očigledno je da je repna zavisnost izraženija u donjem desnom uglu. *CHI* plot vrlo slično izgleda i na desnom panelu slike, za kašnjenje PI signala od 12 bita. Međutim, zavisnost između signala je pozitivna, a nešto je izraženija repna zavisnost u donjem levom uglu.

CHI plot na levom panelu slike 5-10 ukazuje na pozitivnu vrednost monotone zavisnosti i na eventualnu blagu repnu zavisnost za kašnjenja PI signala od 6 bita. *CHI* plot na desnom panelu slike 5-10 ukazuje da ne postoji zavisnost između promenljivih za kašnjenje od 25 bita.

CHI plotovi na slici 5-11 je gotovo istih osobina kao *CHI* plotovi na slici 5-10.

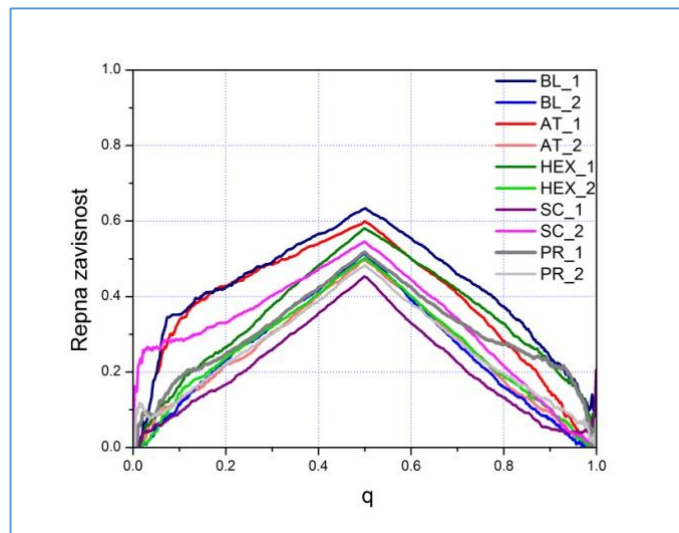
CHI plot na slici 5-12 takođe ukazuje pozitivnu vrednost monotone zavisnosti, ali sa mnogo manje izraženim stepenom pozitivne zavisnosti nego kod signala na slici 5-8, 5-10 i 5-11.. Signal prikazan na desnom panelu slike 5-12 ukazuje da ne postoji zavisnost između promenljivih za kašnjenje od 25 bita.

CHI plotovi su potvrdili zaključke koji su doneti na osnovu vizuelne inspekcije *scatter* dijagrama. Potvrdili su pozitivnu zavisnost za signale u baseline statusu i nakon administracije lekova, izuzev za sekvence sakašnjenjem od 6 bita nakon administracije Scopolamina.

Zajedničko za sve zavisne strukture je visok nivo koncentracije i ujedno najveća gustina u središnjem delu kvadranta, dok je usmerenost strukture i ponašanje u uglovima kvadranta različito nakon administracije različitih lekova. Najviši stepen usmerenosti i koncentracije strukture uočljiv je u baseline stanju gde postoji i određeni nivo repne zavisnosti. Viši nivo zavisnosti uočen je i nakon administracije Atenolola i Prazosina, ali bez uočene repne zavisnosti. Nakon administracije Scopolamina nivo zavisnosti je nizak bez obzira na vremensko kašnjenje, i postoji negativna zavisnost za niže vrednosti kašnjenja. Kod Hexamethoniuma je uočen niži nivo pozitivne zavisnosti u odnosu na druge strukture, izuzev strukture nakon administracije Scopolamina.

5.5 Analiza repne zavisnosti

Prilikom izbora kopule potrebno je imati u vidu repno ponašanje zavisne strukture, jer se kopule značajno razlikuju po načinu modelovanja zavisnosti ekstremnih vrednosti. Vizuelna inspekcija signala je pokazala kod nekih signala postoji određeni nivo repne zavisnosti. Stoga je, u skladu sa teorijskim osnovama iz poglavlja 4, proračunata funkcija repne koncentracije za sve signale



Slika 5-13 Funkcija repne koncentracije za signale u baseline statusu: BL_1 (kašnjenje od 3 bita) i BL_2 (kašnjenje od 25 bita); nakon administracije Atenolola AT_1 (kašnjenje od 3 bita) i AT_2 (kašnjenje od 25 bita); nakon administracije Hexamethoniuma HEX_1 (kašnjenje od 6 bita) i HEX_2 (kašnjenje od 25 bita); nakon administracije Scopolamina SC_1 (kašnjenje od 3 bita) i SC_2 (kašnjenje od 12 bita); nakon administracije Prazosina (kašnjenje od 6 bita) i AT_2 (kašnjenje od 25 bita)

referentnog pacova i prikazana na slici 5-13. Analiza je vršena na signalima za koje je u tabeli 5-1 izvršen proračun koeficijentata korelacije.

Funkcija repne koncentracije pokazuje postojanje nešto veće donje repne zavisnosti za signale u baseline statusu i Atenolol za kašnjenja za koje postoji značajna pozitivna monotona zavisnost signala, kao i za Scopolamin za kašnjenje od 12 bita koje odgovara pozitivnoj monotonj zavisnosti. Za ostale signale očigledno je nepostojanje repne zavisnosti.

5.6 Zaključak analize

Analize zavisne strukture pokazale su da je nivo zavisnosti signala SBP i PI promenljiv sa promenom kašnjenja PI signala u odnosu na SBP signal kao i nakon administracije lekova. Generalno nivo zavisnosti nije izrazito visok. Analize koje omogućuju da se promena zavisnosti posmatra kroz vreme a koje su prikazane u narednom poglavlju pokazaće visoku dinamiku promene parametra

zavisnosti kroz vreme. Koeficijenti korelacije koji su ukazali na nivo zavisnosti su skalarne veličine i nisu dovoljan pokazatelj karakteristika zavisne strukture. Interesantno je da Pearsonovi korelacioni koeficijenti imaju istu tendenciju promena kao Kendallovi i Spearmanovi koeficijenti korelacije. Kroz dalja istraživanja razmotrićemo da li je to posledica pretežno linearne prirode zavisnosti SBP i PI signala.

Repna zavisnost je izraženija za signal u baseline stanju. Fiziološka ograničenja, osim kad je u pitanju stanje sistema nakon administracije Scopolamina, utiču na broj SBP-PI parova u gornjem levom i donjem desnom kvadrantu *scatter* dijagrama, jer nižim vrednostima pritiska ne odgovara visoka vrednost pulsnog intervala, odnosno, visokim vrednostima arterijskog krvnog pritiska odgovara visoka vrednost pulsnog intervala. Repna zavisnost se može uočiti u donjem desnom uglu, ali, generalno nivo izraženosti nije visok.

Sve ovo upućuje da je izbor Gaussian i t kopule i familija Arhemedean kopula: Clayton, Frank i Gumbel odgovarajući za naše signale. Gaussian i t kopule potiču iz pretpostavke eliptičke bivarijantne raspodele promenljivih pogodne za modelovanje zavisnih promenljivih sa linearnim oblikom zavisnosti, dok su Arhemedean kopule pogodne za modelovanje različitih oblika zavisnih struktura. Svaka od pomenutih familija kopula je pogodna za modelovanje centralnog područja u kome je i najveća koncentracija tačaka koje odgovaraju SBP-PI parovima, a uticaj relativno niskog nivoa repne zavisnosti će se sagledati kroz dalji proces analize. U skladu sa tim, teško je predvideti mogućnost različitih familija kopula kao zajedničkih funkcija raspodele da modeluju zavisnost promenljivih, a analize treba da pokažu koja od familija kopula će dati najbolje rezultate.

Reference

- [1] Bertinieri G., Di Rienzo M., Cavallazzi A., Ferrari A. U., Pedotti A., Mancia G. (1988) Evaluation of baroreceptor reflex by blood pressure monitoring in unanesthetized cats *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*, Published 1 February 1988 Vol. 254 no. 2, H377-H383
- [2] Parlow J., Viale J.P., Annat G., Hughson R. Quintin L. (1997.) *Frontiers of Blood Pressure and Heart Rate Analysis*, (editor M. Di Rienzo), *IOS Press*, H 199-218, isbn=9051993129
- [3] Bhat C.R., Eluru N. (2009).A copula-based approach to accommodate residential self-selection effects in travel behavior modeling. *Transportation Research Part B: Methodological*, Volume 43, Issue 7, August 2009, Pages 749–765

6. Eksperimantalna procedura i model analize

Pacovi se vrlo često koriste u eksperimentima koji se izvode u laboratorijskim uslovima. Kada su u pitanju analize kardiovaskularnog sistema, rezultati sprovedenih studija sugerišu da su dinamičke karakteristike kontrole srčanog ritma vrlo slične kod pacova i većih sisara [1]. I ovaj rad se zasniva na analizi signala koji su dobijeni tokom eksperimenata na pacovima. U prvom delu ovog poglavlja dat je opis primenjene eksperimentalne procedure. U drugom delu poglavlja dat je opis predloženog modela analize i pregled tehnika koje su primenjene tokom obrade signala.

6.1 Eksperimantalna procedura

Eksperimenti čiji su rezultati analizirani u radu, izvedeni su u Laboratoriji za kardiovaskularnu farmakologiju Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu [2]. Sve eksperimentalne procedure u studiji su usaglašene sa direktivom Saveta Evropske Unije od 24. novembra 1986 (86/609/EEC). Eksperimentalni protokoli su odobreni od strane Etičkog odbora Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu.

Eksperimenti su izvedeni na muškim, 12 nedelja starim Wistar pacovima, težine 310-360g. Pacovi su držani u posebnim kavezima, u kontrolisanom okruženju: 12h/12h ciklus svetlo-tama, temperatura u opsegu 21 ± 2 °C i vlažnost 60 ± 5 % sa pristupom standardnoj, peletiranoj hrani (0.2 % w/v sadržaj natrijuma, Veterinarski zavod, Subotica) i vodi iz česme *ad libitum*. Broj pacova u protokolu je izračunat statistički uzimajući u obzir varijabilnost unutar grupe, korišćenjem „Power Sample Size Calculation“ softvera dostupnog na adresi: <http://biostat.mc.vanderbilt.edu/twiki/bin/view/Main/PowerSampleSize> za snagu od 90% i verovatnoće greške tipa I od 0.05.

Pacovi su anestetizirani kombinovanjem ketamina (100 mg • kg⁻¹, i.m.) i xylazine (10 mg • kg⁻¹, i.m.). Načinjen je 3 cm dug medijalno abdominalni rez i razotkrivena je abdominalna aorta. Vrh katetera radiotelemetrijske sonde (TA11 PA C40, DSI, St. Paul, MN, SAD) je ubačen u aortu korišćenjem 21G igle. Odašiljač je pričvršćen za prednji trbušni zid, a rana je zatvorena koncem. Kako bi se sprečila bakterijska infekcija topikalno su prskani neomycin i bacitracin, a pacovi su tretirani gentamicinom (25 mg • kg⁻¹, i.m.) tri dana pre, i ponovo na dan operacije. Za smanjenje bolova pacovi su dobili carprofen (5 mg • kg⁻¹ dnevno, SC) na dan operacije i naredna dva dana. Svaki pacov

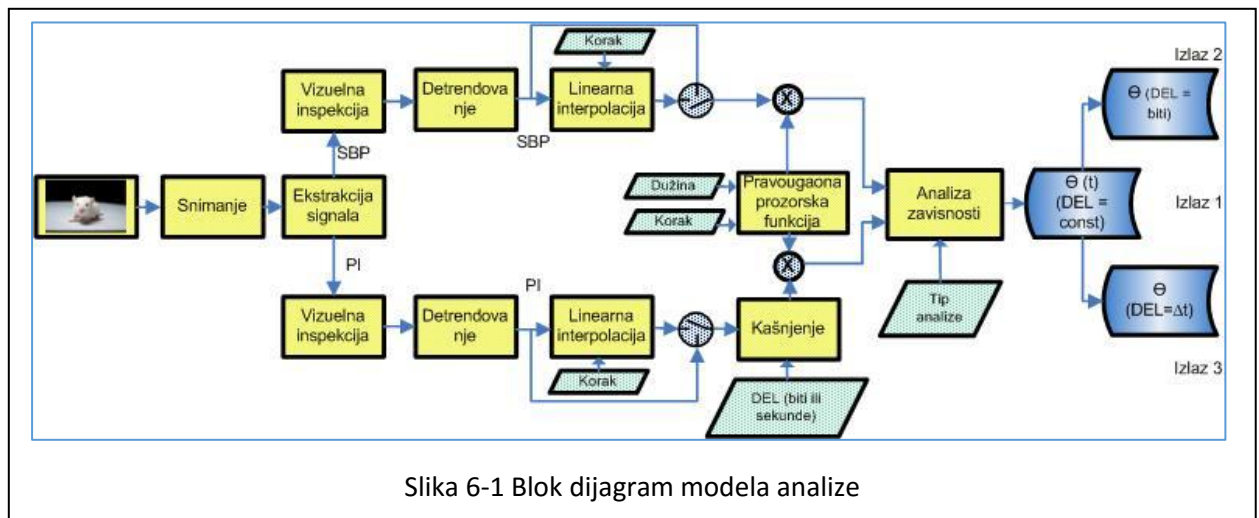
je smešten u kavez od pleksiglasa (30 cm k 30 cm k 30 cm) i ostavljen 10 dana da se u potpunosti oporavi.

Kroz još jednu brzu operativnu proceduru venski kateter je ubačen u levu jugularnu venu pacova za potrebe administracije lekova kroz infuziju. Pacovi su ostavljeni da se oporave 48 sati tokom kojih je kateter ispiran sa heparinizovanim fiziološkim rastvorom dva puta dnevno.

Protokol: Eksperiment je započinjao u 10h svakog dana na pacovima (n=10) koji su čuvani zasebno u kavezima od pleksiglasa (25 x 25x 25 cm) u laboratorijskim uslovima. Nakon inicijalnog beleženja arterijskog krvnog pritiska, pacovi su dobili fiziološki rastvor (0.1 ml/kg, i.v.) i vršeno je merenje u trajanju od 20minuta. Zatim je intravenozno davan kroz inekciju: scopolamine (1 mg/kg i.v.) ili atenolol (2 mg/kg i.v.) ili prazosin (1 mg/kg i.v.) ili hexamethonium (20 mg/kg i.v.). Nakon toga je vršeno snimanje signala arterijskog krvnog pritiska u trajanju od 30 minuta.

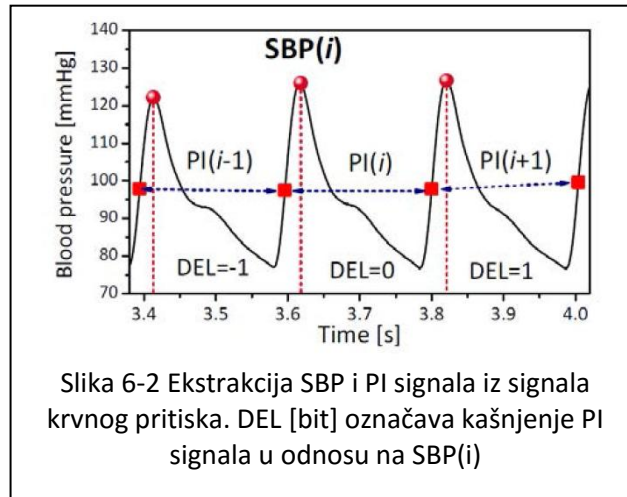
6.2 Model analize

Blok dijagram modela analize prikazan je na slici.

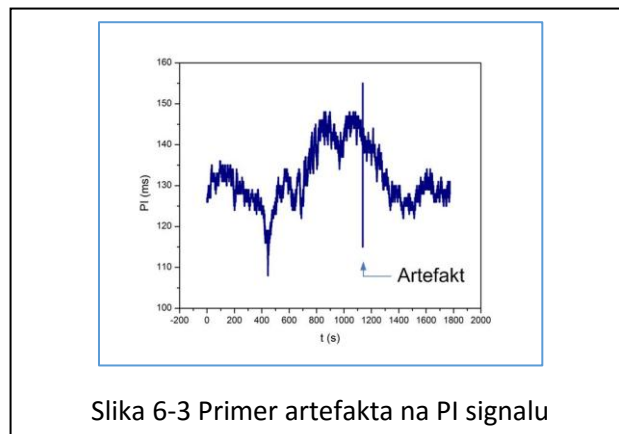


Slika 6-1 Blok dijagram modela analize

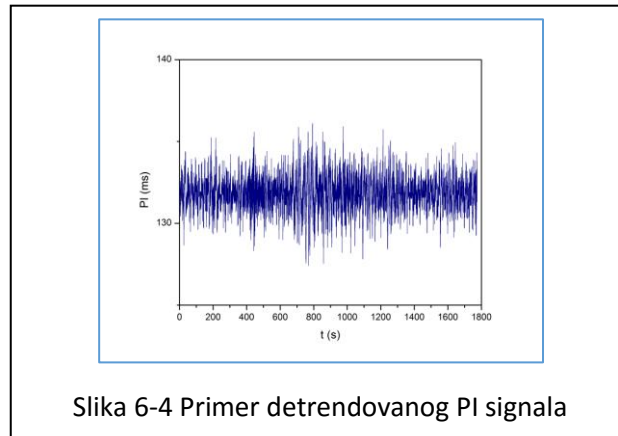
Krvni pritisak je digitalizovan korišćenjem Dataquest A.R.T. 4.0 software (DSI, St. Paul, MN, USA), sa frekvencijom odbiraka $f_s = 1000\text{Hz}$ i odgovarajućim intervalom između odbiraka $\Delta T = 1\text{ms}$. Sistolički krvni pritisak se određuje na osnovu lokalnih maksimuma, dok je pulsni interval definisan kao interval između uzastopnih trenutaka sa maksimalnim nagibom dp/dt_{max} (Slika 6-2).



Nakon ekstrakcije signali sistoličkog krvnog pritiska i pulsnog intervala su vizuelno pregledani. Tokom vizuelnog pregleda izvršeno je korigovanje artefakata. Artefakti su odbirci signala koji značajno odstupaju po svojoj vrednosti od ostalih vrednosti u okruženju. Jedan primer artefakta za PI signal prikazan je na slici 6-3. Oni nastaju kao posledica naglih pokreta životinja, nesavršenosti merne aparature i drugih uzroka. Mogu negativno uticati na rezultate analize. I pored postojanja brojnih tehnika za automatsko uklanjanje artefakata, još uvek je jedna od najzastupljenijih metoda vizuelna inspekcija signala. Prilikom automatizacije je teško postaviti adekvatne kriterijume, tako da može doći do grešaka u vidu izuzimanja korisnih odbiraka ili neuklanjanja artefakata iz signala.



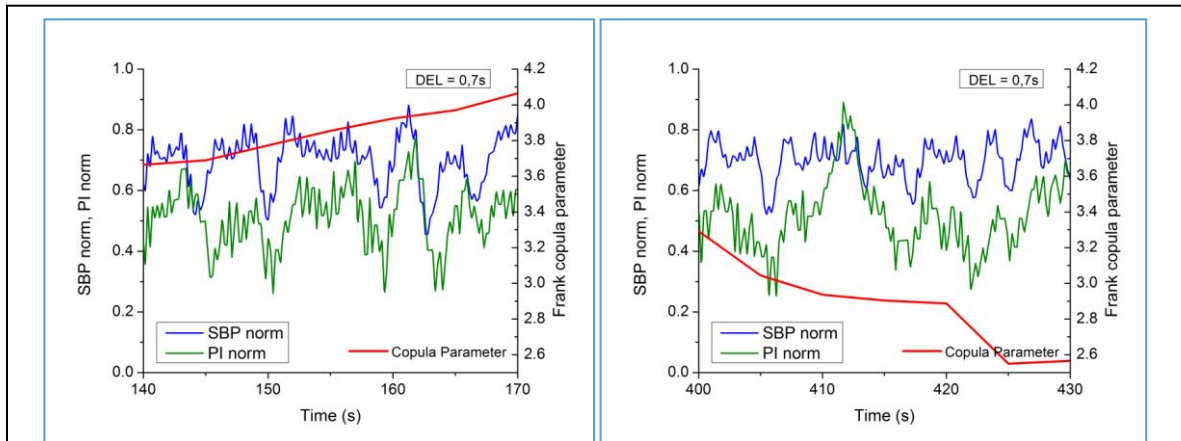
Sporopromenljiva komponenta (trend) je uklonjena iz signala korišćenjem filtra specijalno dizajniranog za biomedicinske signale [3]. Nakon primene ovog filtra signal prikazan na slici 6-3 dobija formu prikazanu na slici 6-4.



Procedura omogućuje analizu signala koji je prikazan u vidu niza originalnih odmeraka (otkucaj-po-otkucaj) ili odbiraka prikazanih u ekvidistantnim trenucima sa $\Delta t = 100\text{ms}$ dobijenim linearnom interpolacijom koja se odvija u bloku "Linearna Interpolacija". Blok "Kašnjenje" postoji samo u PI grani blok dijagrama. Taj blok omogućuje praćenje zavisne strukture u funkciji od kašnjenja PI signala u odnosu na SBP. Kašnjenje može biti izraženo u broju otkucaja (bita), ili u slučaju primenjene linearne interpolacije, u jedinici vremena.

Preklapajuća pravougaona prozorska funkcija je primenjena kao multiplikativna funkcija. Njena uloga je smanjivanje efekata šuma i zaostalih artefakata usrednjavanjem rezultata dobijenih tokom analize velikog broja uzastopnih preklapajućih segmenata. Prozorska funkcija omogućuje praćenje dinamičkih promena u vremenu u zajedničkoj funkciji raspodele koje bi inače bile "izglačane". Na kraju, omogućuje poređenje rezultata nastalih analizom kraćih i dužih sekvenci signala. Izbor dužine prozorske funkcije je inženjerski kompromis. Segment signala koji definiše prozorska funkcija treba da sadrži dovoljno odbiraka da osigura pouzdanu statističku analizu, ali, u isto vreme, treba da sačuva varijabilnost u ritmu i prirodi signala koja se izgubi ukoliko je signal predugačak. Testovi su rađeni sa dužinama prozora $10\text{s} < \text{Win} < 120\text{s}$ ukoliko se radilo sa linearno interpoliranim signalima, odnosno $200 < \text{Win} < 2400$ bita kada je signal izražen u bitima. Prozorske funkcije su preklapane sa korakom od 2.5s, odnosno, 50 bita.

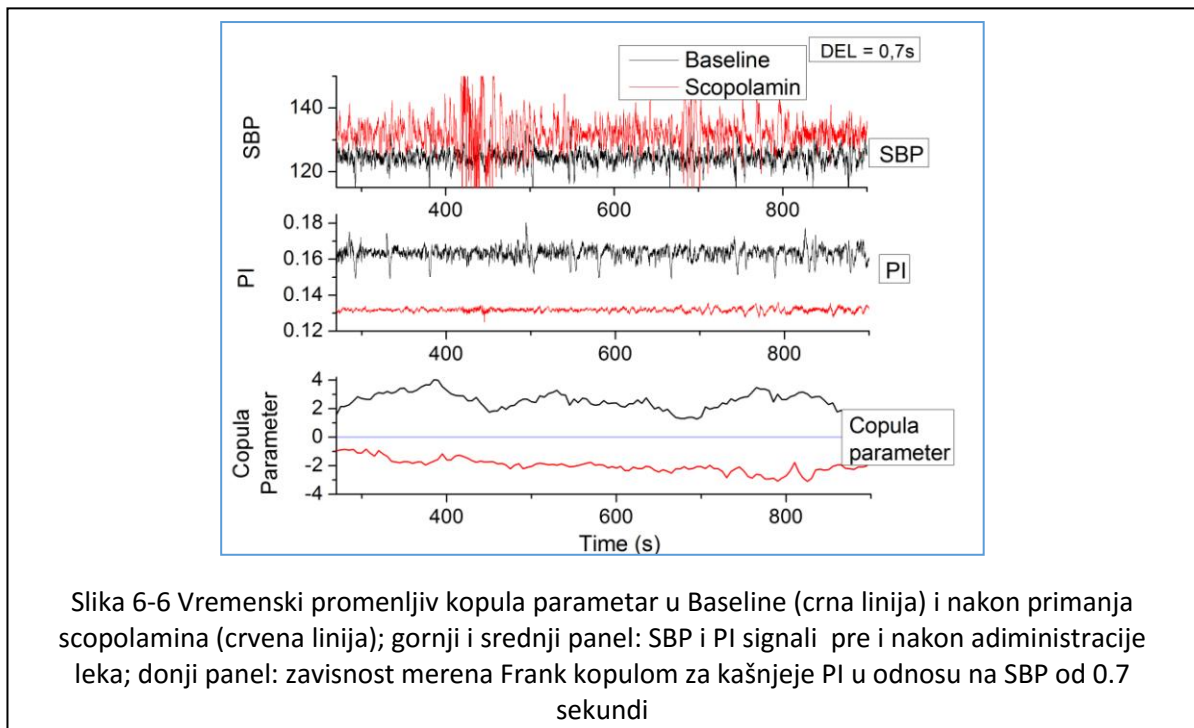
Nakon prozorske funkcije za proračun mere zavisnosti signala primenjivana je jedna od devet analitičkih metoda – 5 kopula 4 korelacije. Od kopula je omogućeno korišćenje implicitnih Gaussian i t kopule i eksplicitnih Clayton, Frank i Gumbel kopule. Od korelacionih metoda omogućeno je korišćenje Pearsonove, Kendallove i Spearmanove metode i autokorelacija. Primene metode mere nivo usaglašenosti između SBP i PI sekvenci. Na slici 6-5 dat je ilustrativan primer pada vrednosti kopula parametra kada se u signalu pojavi značajna neusaglašenost. Na slici su prikazani signali SBP i PI normalizovani na opseg [0,1] kako bi njihova sinhronizovanost bila uočljivija.



Slika 6-5 Parametar zavisnosti $\theta(t)$ za Frank kopulu (crvena linija); levi deo slike: SBP i PI signali su "usaglašeni"; desni deo slike: vidljiva nestacionarnost u PI signalu, tako da PI ne prati SBP idealno, što je uslovalo pad vrednosti kopula parametra

Procedura omogućava tri različita izlazna signala:

- Izlaz (1) – signal koji odgovara parametru zavisnosti prikazanom kao funkcija vremena $\theta(t)$. U ovom slučaju se podrazumeva stacionarnost signala u okviru prozora i proračunava parametar zavisnosti kao skalarna veličina. Kako prozor klizi duž signala, dobija se niz



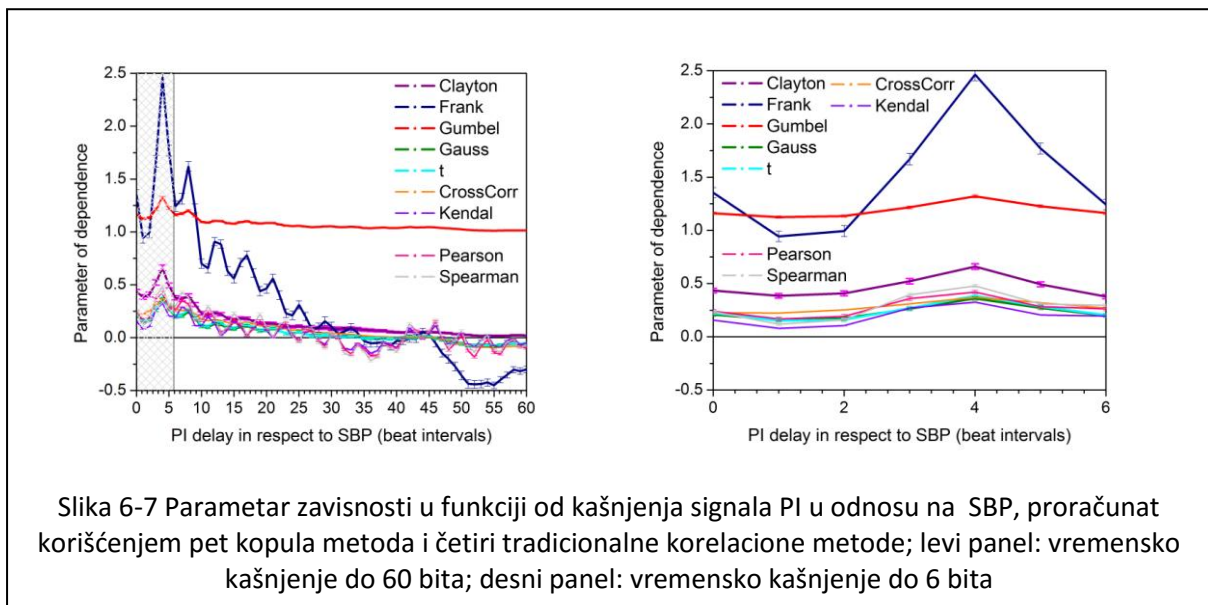
Slika 6-6 Vremenski promenljiv kopula parametar u Baseline (crna linija) i nakon primanja scopolamina (crvena linija); gornji i srednji panel: SBP i PI signali pre i nakon administracije leka; donji panel: zavisnost merena Frank kopulom za kašnjenje PI u odnosu na SBP od 0.7 sekundi

parametara zavisnosti koji odgovaraju trenutku u kome je postavljen centar prozorske funkcije. Ovakav način analize omogućuje uvid u promene parametra zavisnosti u vremenu.

Signal na Izlaz (1) je prikazan na ilustrativnom primeru na donjem panelu slike 6-6. Dva gornja panela slike predstavljaju SBP i PI signale referentnog pacova pre i nakon dejstva leka Scopolamina. Donji panel predstavlja promene parametra zavisnosti u vremenu na Izlaz (1).

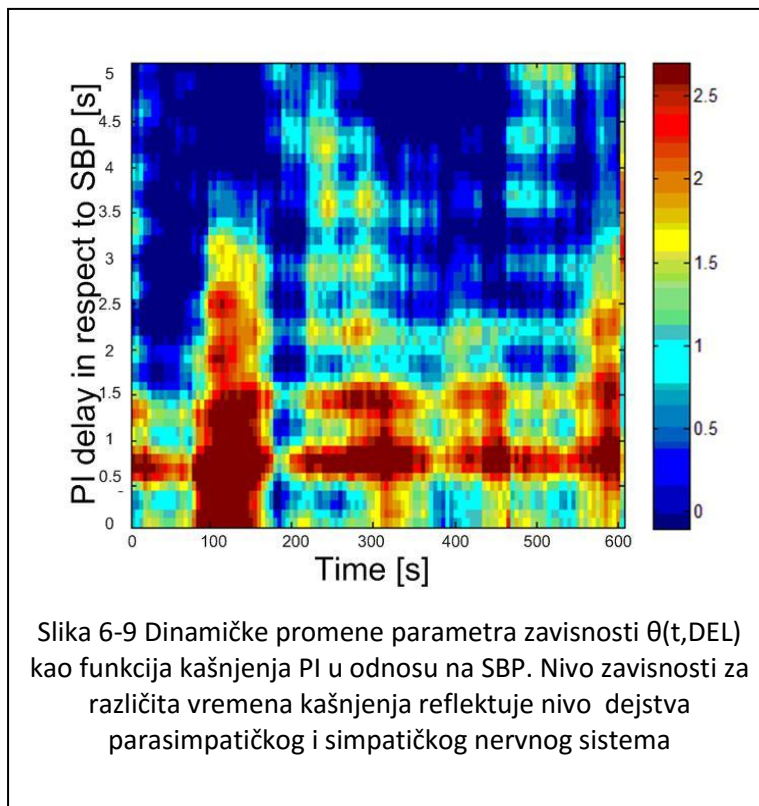
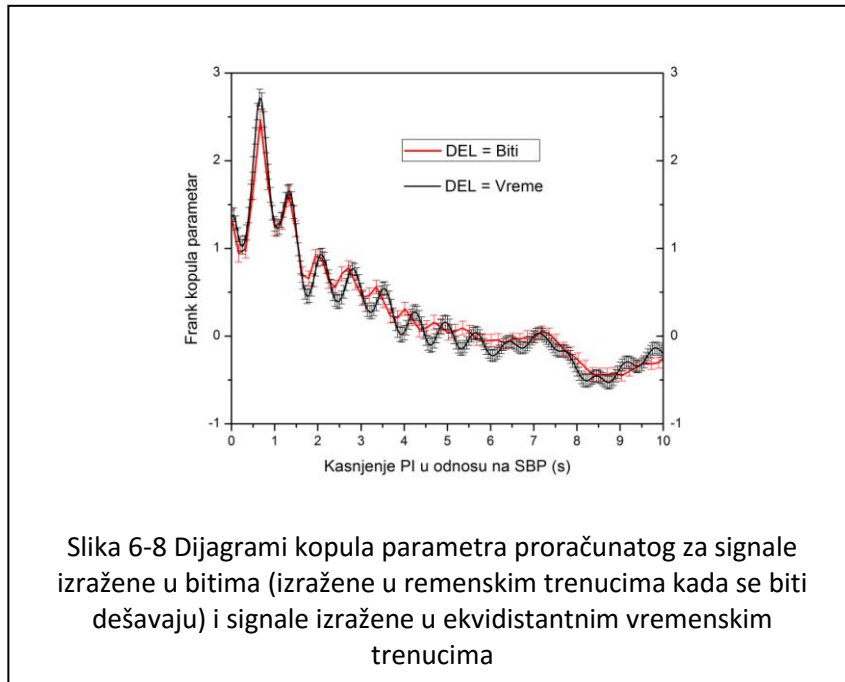
- Izlaz (2) – signal koji nastaje usrednjavanjem parametara zavisnosti proračunatim u okviru prozorskih funkcija za fiksni interval kašnjenja kada su signali izraženi u bitima. Promenom vrednosti razmaka DEL između sekvenci signala omogućen je proračun parametra zavisnosti u funkciji kašnjenja između signala.
- Izlaz (3) – signal koji nastaje usrednjavanjem parametara zavisnosti proračunatim u okviru prozorskih funkcija za fiksni interval kašnjenja kada su signali izraženi u ekvidistantnim trenucima vremena (izvršena linearna interpolacija). Promenom vrednosti razmaka DEL između sekvenci signala omogućen je proračun parametra zavisnosti u funkciji kašnjenja između signala.

Jedan ilustrativni primer analize za referentnog pacova R13 prikazan je na slici 6-7. Sekvence SBP i PI signala snimljene su prvog dana eksperimenta na referentnom pacovu R13 u baseline statusu. Parametar zavisnosti u funkciji kašnjenja signala PI za signalom SBP je proračunavan na signalima izraženim u bitima (srčanim otkucajima) tako da je ovo signal na Izlaz (2). Na levom panelu slike predstavljeni su koeficijenti zavisnosti za kašnjenje do 60 bita (orijentaciono odgovara vremenu kašnjenja do 10 s). Desni panel slike uveličava ponašanje parametra zavisnosti do 6 bita (kašnjenje koje orijentaciono odgovara jednoj sekundi). Pri analizi je korišćen prozor širine 200 bita koji je klizio duž signala sa korakom od 50 bita. Parametri zavisnosti nastali su primenom svih tehnika analize.



Na slici 6-8 dat je ilustrativan primer proračuna parametra kopule za signale izražene u bitima i u ekvidistantnim vremenskim ternucima. Izlazni signali parametra kopule su prikazani na istom

dijagramu. Biti su izraženi u vremenskim trenucima kada se dešavaju. Vidljivo je da postoji velika usaglašenost vrednosti parametra kopule kada su signali izraženi u bitima i kada su izraženi u ekvidistantnim vremenskim trenucima.



Predložena metoda omogućuje dvodimenzionalnu predstavu promene parametra zavisnosti. Na slici 6-9 je prikazana vremenska fluktuacija parametra zavisnosti za različita vremenska kašnjenja, $\theta(t, DEL)$. Ukoliko se u paraleli posmatra i snima ponašanje subjekta, moguće je uočiti koje to fizičke reakcije dovode do promene u odzivu autonomnog nervnog sistema.

Reference

- [1] Mizuno M., Kawada T., Kamiya A., Miyamoto T., Shimizu S., Shishido T., Scott A. Smith S.A., Sugimachi M. (2010). Dynamic characteristics of heart rate control by the autonomic nervous system in rats, *Exp Physiol* 95.9 pp 919–925
- [2] Lozić M. (2015). Doktorska disertacija: "Oksitocinski receptori u paraventricularnom jedru hipotalamusa u autonomnoj kontroli kardiovaskularnog sistema " / „ The hypothalamic oxytocin receptors in the paraventricular nucleus (PVN) in autonomic cardiovascular control “, *Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu*
- [3] Tarvainen M.P., Ranta-Aho P.O., Karjalainen P.A. (2002). An advanced detrending approach with application to HRV analysis, *IEEE Trans. Biomed. Eng.* Vol. 42(2) pp 172–174

7. Rezultati

Tokom eksperimenata realizovanih prema eksperimentalnim procedurama opisanim u poglavlju 6.1, snimljene su vremenske serije SBP i PI signala i obrađene prema modelu na slici 6-1. Ukupno je na raspolaganju bilo 80 sekvenci (tabela 7-1).

Tabela 7-1 Broj raspoloživih sekvenci za analizu

	SBP i PI sekvenca u basline statusu pre leka	SBP i PI sekvenca u basline statusu pre leka Scopolamin	SBP i PI sekvenca u basline statusu pre leka Atenolol	SBP i PI sekvenca u basline statusu pre leka Prazosin	SBP i PI sekvenca u basline statusu pre leka Hexamethonimu
Broj sekvenci	4	1	1	1	1
Dužina sekvence	20min	30min	30 min	30 min	30 min
Broj pacova	10	10	10	10	10
Ukupno sekvenci	80				

Analize su vršene sa različitim parametrima i svim tehnikama za utvrđivanje nivoa zavisnosti predviđenim modelom na slici 6-1. Jedan od najznačajnijih ciljeva analize je bio odabir optimalne kopule za analizu kardiovaskularnih signala, te je ovom problemu posvećen veći deo istraživanja. Kroz ovo poglavlje biće opisan način na koji su analizirani dobijeni rezultati različitim GoF (*Goodness of Fit*) tehnikama, upoređivanjem empirijskih podataka i podataka dobijenih iz odabrane kopule. U daljim analizama korišćeni su kopula generatori za generisanje sekvenci parova signala, te su vršene analize raspodele originalnih i generisanih sekvenci. Urađena je analiza dinamičkog opsega parametra zavisnosti za različite tehnike, osetljivosti sistema i analiza uticaja različite širine prozora na parametar osetljivosti. Na kraju, izvršen je izbor kopule koja je korišćena u farmakološkoj verifikaciji modela.

7.1 Izbor optimalne kopule

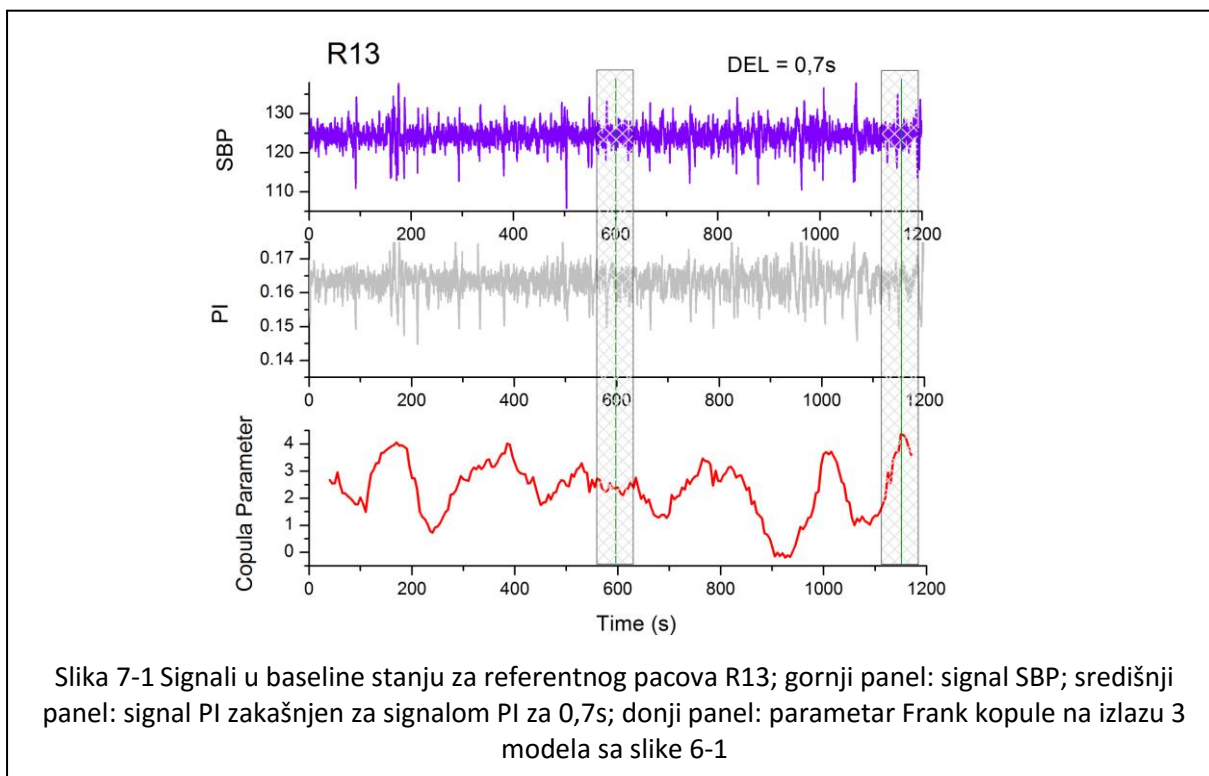
Rezultati obrade SBP i PI sekvence snimljene prvog dana eksperimenta za jednog referentnog pacova u baseline statusu, dobijeni na Izlazu 2 modela analize (slika 6-1), prikazani su na

slici 6-7. Ukoliko upoređujemo parametre zavisnosti kao funkcije kašnjenja signala PI za signalom SBP prikazane na slici, uočljivo je da se krive zavisnosti ponašaju potpuno sinhronizovano, sa jednim, jasno izraženim maksimumom. Uočljivo je veća vrednost parametra zavisnosti za vrednosti kašnjenja do 6 bita, što odgovara vremenskom intervalu od 1s. U opsegu kašnjenja od 12 bita uočljiv je još jedan, manje izražen maksimum, a nakon toga vrednost parametra zavisnosti opada. Ovakvi rezultati su fiziološki očekivani, jer se u vremenskom intervalu koji odgovara pomenutim vrednostima kašnjenja očekuje najintenzivnija reakcija barorefleksa. Sinhronizovanost vrednosti parametra proračunatog korišćenjem kopule i tradicionalnih korelacionih metoda potvrdila je da kopule mogu da se koriste u svrhu procene nivoa zavisnosti kardiovaskularnih signala. Međutim, da bismo došli do optimalne familije kopula i shvatili njene prednosti u odnosu na klasične korelacione metode, urađen je čitav niz analiza čiji će rezultati biti predstavljeni dalje u radu.

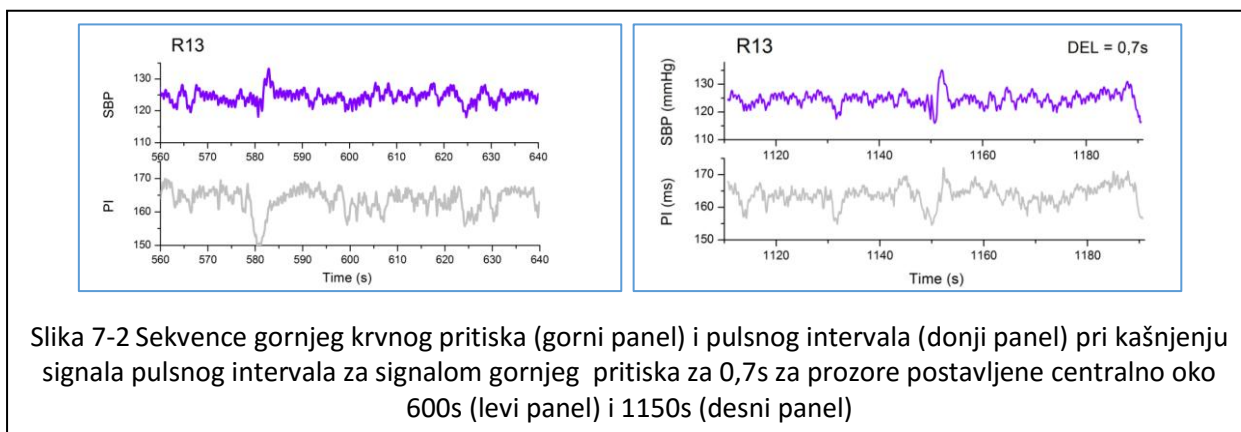
7.1.1 Izbor sekvence za analizu

Ukoliko se podsetimo modela analize, parametar zavisnosti se određuje za svako kašnjenje tako što se sekvence međusobno razmaknu za dati broj bita ili ekvidistantnih vremenskih trenutaka (PI kasni za SBP), a zatim se primenjuje prozorska funkcija koja klizi duž tako pomerenih sekvenci. U okviru svakog prozora se vrši proračun parametra zavisnosti. Krajnji rezultat za dato kašnjenje se dobija tako što se proračunava srednja vrednost parametara dobijenih u okviru prozora. Za GoF analize trebalo je definisati sekvence na kojima će se analiza uraditi, jer se realni proračun ne odvja na čitavom signalu, već na sekvencama signala. Odabran je način analize u okviru sekvence jednog prozora. Analize su vršene na više sekvenci u različitim fiziološkim stanjima organizma pacova, pre i nakon administracije lekova. Međutim, za detaljniji prikaz analize koja je imala za cilj izbor kopule koja najviše odgovara signalima SBP i PI izabrane su dve sekvence od 800 odbiraka za koje je proračunat najviši parametar zavisnosti.

Na slici 7-1 prikazani su signali SBP i PI sa unetim kašnjenjem od 0,7s signala PI za signalom SBP. Na istoj slici prikazan je i parametar Frank kopule koji se dobija na izlazu 3 modela na slici 6-1, gde su signali nakon linearne interpolacije izraženi u ekvidistantnim vremenskim trenucima. Primetna je značajna varijacija parametra kopule, koji se u velikom rasponu menja u vremenu. Centralne vrednosti prozorskih funkcija postavljene su na 600s i 1150s. Na slici 7-1 ove vrednosti su obeležene zelenom linijom, a šrafirani prozori prikazuju granice izabranih sekvenci. Ovakav izbor sekvenci istog signala imao je za cilj da prikaže primenu GoF tehnika, ali i analizu promena zavisne strukture u vremenu i poređenje zavisnih struktura u slučaju nižeg i višeg nivoa zavisnosti.

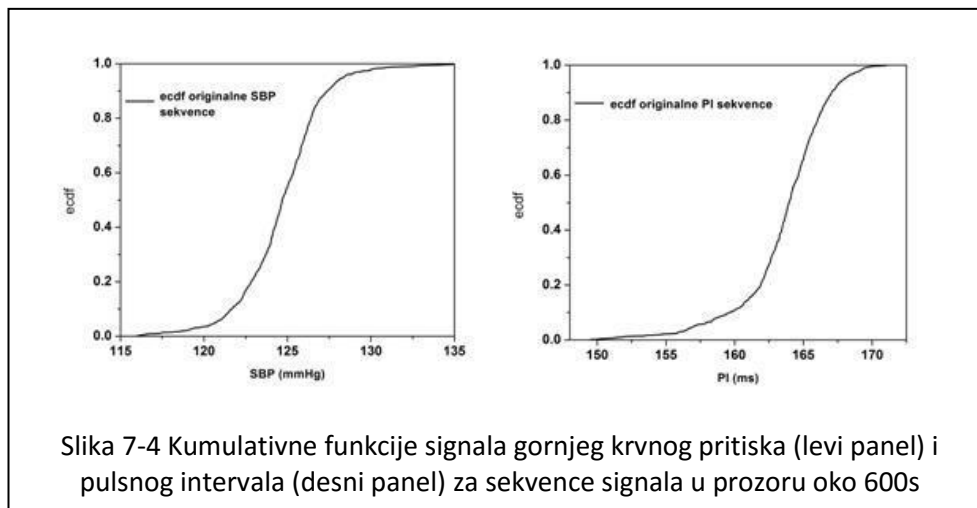
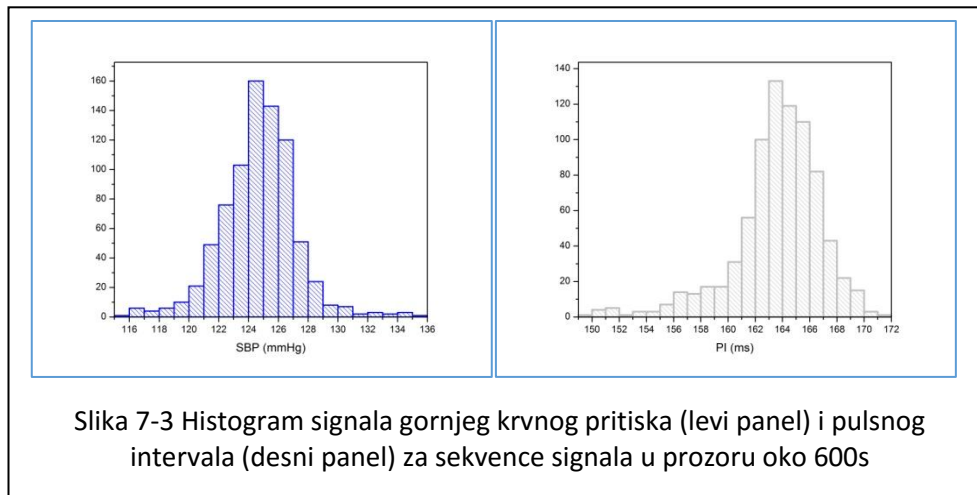


Izabrane sekvence u okviru prozora postavljenih centralno oko 600s i 1150s, dužina od 80s (šrafirane oblasti na slici 7-1) sa po 800 odbiraka prikazane su na slici 7-2. Na slikama je uočljiva manja sinhronizacija/saglasnost sekvenci za signale u prozoru oko 600s nego u prozoru oko 1150s.



Statistička priroda raspodele signala SBP i PI za sekvencu u prozoru oko 600s može se uočiti na histogramima na slici 7-3. Problem modelovanja raspodele koja najviše odgovara svakom od pojedinačnih signala rešen je korišćenjem njihove empirijske raspodele. Problem modelovanja zavisnosti koja postoji između ulaznih signala u ovoj realnoj situaciji rešavan je u skladu sa teorijom kopula. Svaka od vremenskih sekvenci promenljivih SBP i PI je opisana kumulativom funkcijom

raspodele. Na slici 7-4 prikazane su empirijske kumulativne funkcije signala SBP i PI za sekvencu oko 600s. Ove funkcije ne daju informacije o zajedničkom ponašanju promenljivih i ovu osobinu kumulativnih funkcija će iskoristiti i teorija kopula. Kako je u pitanju ilustrativni prikaz, histogram i kumulativna funkcija su prikazane samo za sekvencu u prozoru oko 600s

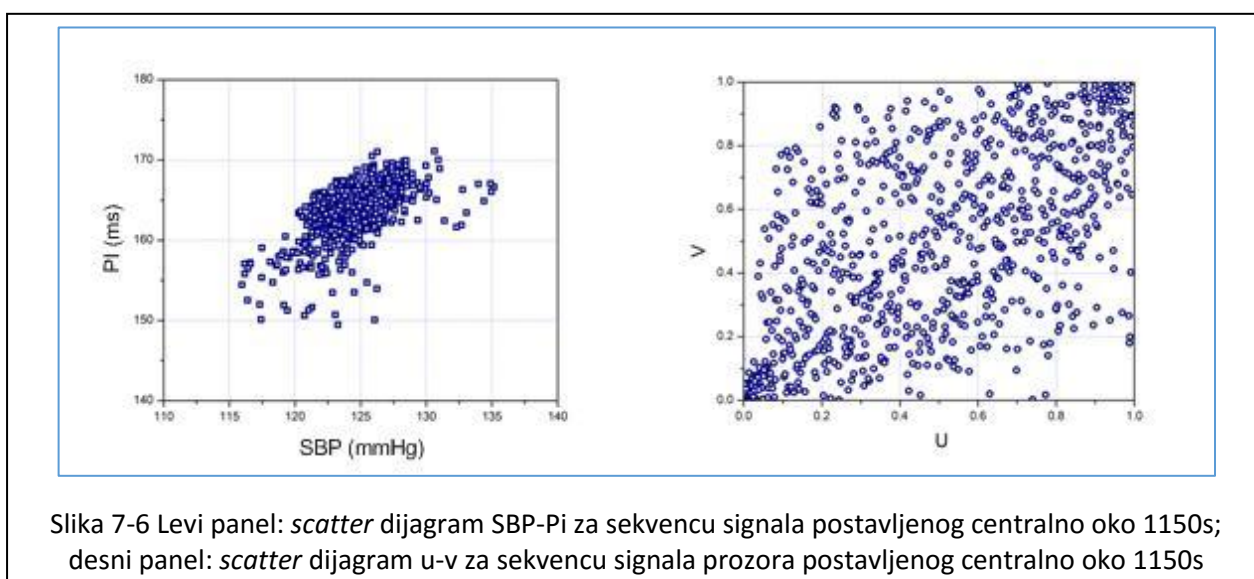
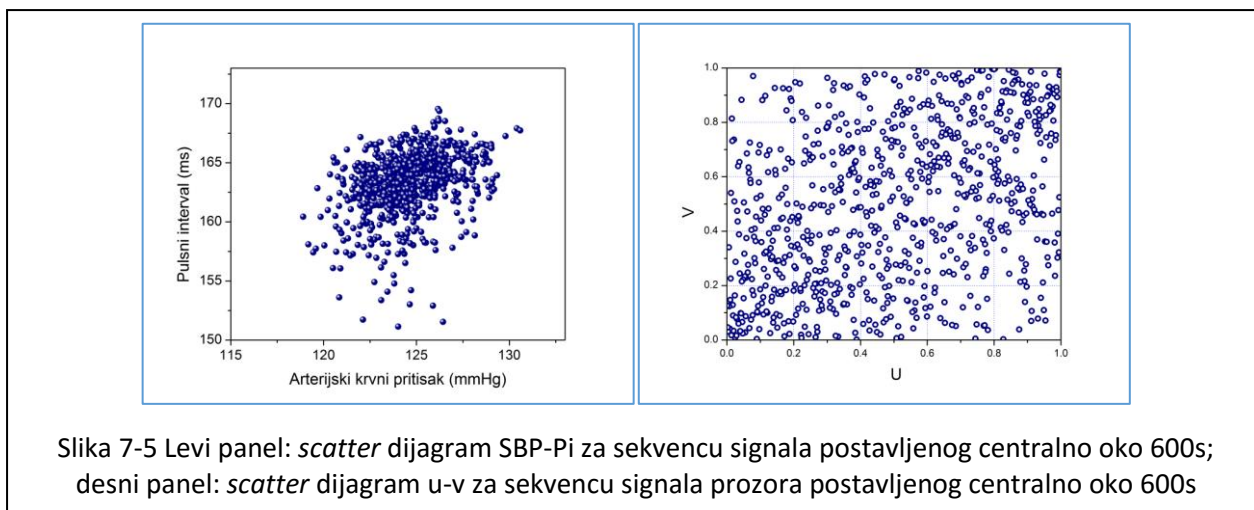


Za potrebe dobijanja zajedničke funkcije raspodele, teorija kopula razdvaja marginalne raspodele promenljivih od raspodele njihovog zajedničkog ponašanja. Da bi se to omogućilo primenjuje se integralna transformacija verovatnoće kojom se kumulativne funkcije (zbog uniformnosti sa prikazanom teorijom kopula, x i y) koje sadrže podatke o raspodeli SBP i PI signala prevode u sekvence slučajnih promenljivih u i v sa uniformnom raspodelom na jediničnom intervalu $[0,1]$:

$$\begin{cases} u = F_X(x) \\ v = F_Y(y) \end{cases} \Leftrightarrow \begin{cases} x = F_X^{-1}(u) \\ y = F_Y^{-1}(v) \end{cases}$$

Ova transformacija je detaljnije opisana u poglavlju 4.1.

Nakon ovako primenjene transformacije, moguće je opisati zajedničko ponašanje X i Y na osnovu analize zajedničkog ponašanja U i V, koje je mnogo jednostavnije za analizu zbog uniformne raspodele marginala. Na levom panelu slike 7-5 prikazan je *scatter* dijagram SBP-Pi za sekvencu signala prozora postavljenog centralno oko 600s. Dijagram prikazuje zavisnu strukturu koja oslikava i tip marginalnih raspodela SBP i PI signala i njihove zajedničke raspodele. Na desnom panelu slike 7-5 prikazan je *scatter* dijagram promenljivih u i v sa zavisnom strukturom koja je potpuno nezavisna od tipa pojedinačne raspodele SBP i PI signala i potpuno oslikava njihovu zajedničku funkciju raspodele. To znači da neki drugi parovi signala sa potpuno drugačijom marginalnom raspodelom od one koju prikazuju histogrami na slici 7-3, mogu da grade zajedničku funkciju raspodele sa zavisnom strukturom prikazanom na desnom panelu slike 7-5. Na slici 7-6 prikazani su *scatter* dijagram signala i *scatter* dijagram u-v signala za sekvencu signala prozora postavljenog centralno oko 1150s, za koju je proračunat viši nivo zavisnosti. Uočljivija je mnogo organizovanija zavisna struktura, više koncentrisana oko dijagonale u-v kvadrata.



Na ovaj način problem bivarijantne analize signala SB i PI i utvrđivanje njihove zavisnosti postaje problem analize njihove zajedničke raspodele i selekcije zajedničke funkcije raspodele koja je najbolje opisuje. Kako je već opisano u poglavlju 4 teorija kopula nudi veliki broj različitih familija kopula specifičnih po načinu na koji opisuju zajedničku strukturu zavisnih promenljivih. Stoga je značajan deo svake analize eksperimentisanje sa različitim kopulama iz brojnih familija kopula kako bi se definisao model sa najvećom osetljivošću za realno ponašanje signala. Selektovane kopule primenjene u ovom radu su iz familije eliptičkih kopula Gaussian i t, i iz familije Archimedean kopula Clayton, Frank i Gumbel.

7.1.2 Poređenje parametara kopule

Kopule su funkcije koje su definisane svojim parametrima. Familija bivarijantne Gaussian kopule je parametrizovana linearnom korelacionom matricom $\Sigma = \begin{pmatrix} 1 & \rho \\ \rho & 1 \end{pmatrix}$. U1 i U2 su idealno linearno zavisne za $\rho = \mp 1$, i potpuno nezavisne za $\rho = 0$. t kopula je takođe parametrizovana korelacionom matricom sa parametrom ρ , ali i stepenom slobode, dok su Archimedean kopule parametrizovane jednim parametrom. Kao metod za estimaciju parametra kopule u radu je korišćen ML metod (*maximum likelihood*) metod [1] koji spada u red parametrijskih metoda. Korišćenjem eksplicitne veze između kopula parametara i Kendall-ovog tau (poglavlje 4.3.3.), parametar svake od kopula je izražen preko ovog parametra. U tabeli 7-2 date su vrednosti parametara zavisnosti i njima odgovarajuće vrednosti parametra Kendall tau za sekvencu signala prozora postavljenog centralno oko 600s, dok su u tabeli 7-3 date vrednosti proračunate za sekvencu signala prozora postavljenog centralno oko 1150s.

Tabela 7-2 Tabela parametara kopule i njihova vrednost izražena preko Kendall-ovog tau za sekvencu signala prozora postavljenog centralno oko 600s

	Gaussian	t	Clayton	Frank	Gumbel
Parametar kopule	0.39072	0.4145819	0.522079	2.678597	1.326835
Kendall tau	0.255548	0.272144	0.207003	0.278556	0.246326

Tabela 7-3 Tabela parametara kopule i njihova vrednost izražena preko Kendall-ovog tau za sekvencu signala prozora postavljenog centralno oko 600s

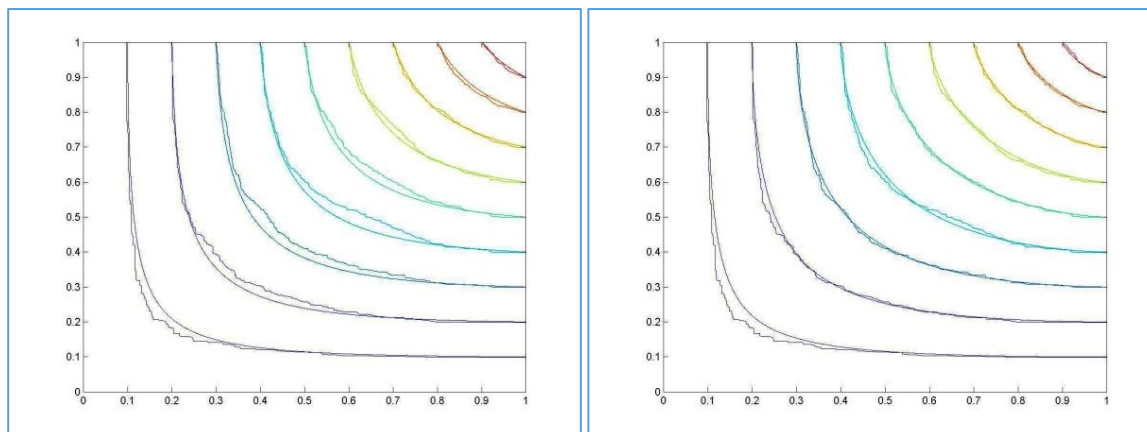
	Gaussian	t	Clayton	Frank	Gumbel
Parametar kopule	0.59787	0.602133	1.08677	4.371035	1.615552
Kendall tau	0.407972	0.411365	0.352074	0.414973	0.381016

Poređenjem rezultata u tabeli, može se uočiti da Frank, t i Gaussian kopula imaju više vrednosti Kendall-ovog tau od Clayton i Gumbel kopule, a da Frank kopula ima malu prednost u odnosu na Gaussian i t kopulu.

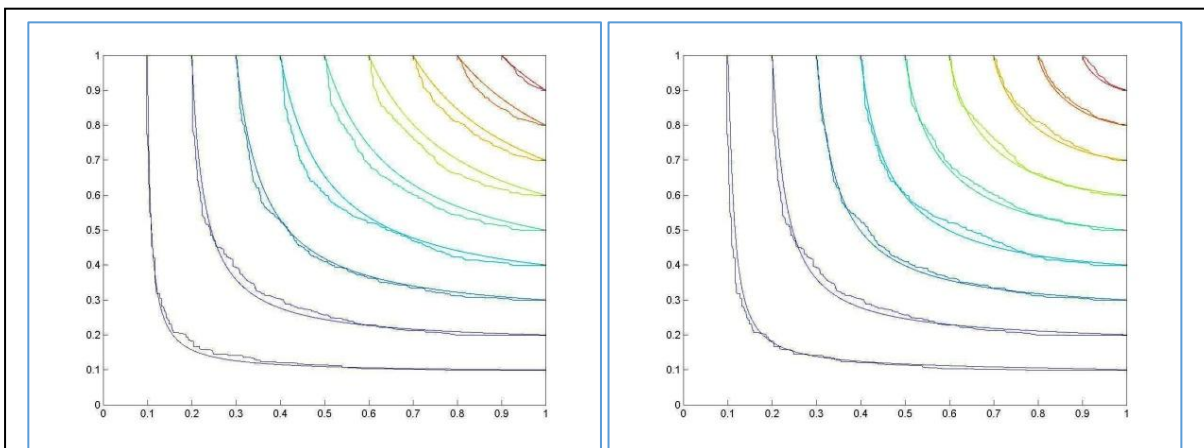
7.1.3 Poređenje kopula sa empirijskom kopulom

Kako bi proverili koja kopula najviše odgovara zavisnoj strukturi promenljivih SBP i PI kada signal PI kasni za signalom SBP za vremenski interval od 0,7s, proračunali smo vrednost empirijske kopule. Empirijska kopula je funkcija ranga parova analiziranih signala. Proračunava se prema formuli (5) u poglavlju 4.2.4.

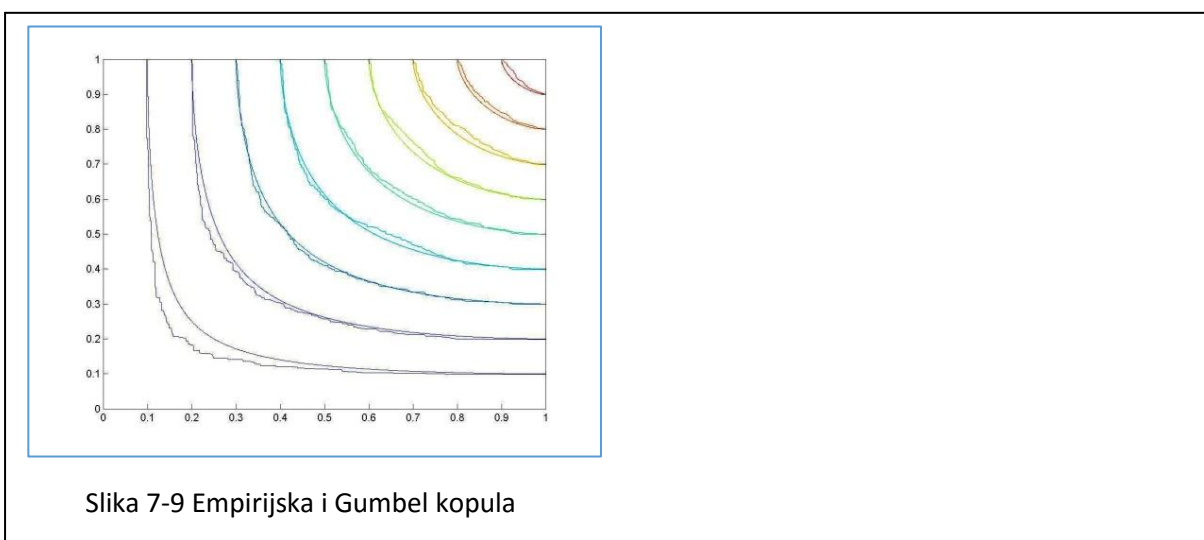
Empirijska kopula i svaka od selektovanih kopula sa parametrima prikazanim u tabelama 7-2 i 7-3, proračunate su za set tačaka 800x800 na jediničnom $u-v$ kvadratu. Radi ilustracije i poređenja, na istom dijagramu slika 7-7, 7-8 i 7-9 su prikazane dvodimenzionalne predstave selektovane kopule i empirijske kopule za sekvencu signala u prozoru centralno postavljenom oko 1150s. Kopula je kumulativna funkcija, tako da je monotono rastuća i uzima vrednosti u intervalu $[0,1]$. Linije odgovaraju jednakim vrednostima kopule na jediničnom $u-v$ kvadratu. Vizuelno se može potvrditi veliko poklapanje vrednosti kopula, ali ipak, mala prednost se uočava kod Frank i t kopule.



Slika 7-7 Levi panel: empirijska kopula i Gaussian kopula; desni panel: empirijska i t kopula



Slika 7-8 Levi panel: empirijska i Clayton kopula; desni panel: empirijska i Frank kopula



Slika 7-9 Empirijska i Gumbel kopula

Za procenu koja kopula najbolje modeluje zajedničku funkciju raspodele signala SBP i signala PI zakasnelog 0,7s, primenjena je jedna od GoF (*Goodness of Fit*) metoda, koja se svodi na proračun korena srednje kvadratne greške (*root-mean-square error*, RMSE) na proračunate vrednosti svake od selektovanih i empirijske kopule. Proračun je rađen za svaku iz seta 800x800 tačaka jediničnog u-v kvadrata, na sledeći način:

$$RMSE = \sqrt{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (C(u_i, v_i) - C_n(u_i, v_i))^2}$$

gde je n broj tačaka u kojima se vrši proračun, C je selektovana kopula za koju je vršena estimacija parametra, dok je C_n empirijski dobijena kopula. Tabela 7-4 prikazuje proračunate vrednosti korena srednje kvadratne greške za sekvencu prozora postavljenog centralno oko 600s i oko 1150s. Prikazani rezultati pokazuju vrlo blagu prednost Frank kopule nad t kopulom i Gaussian kopulom, dok je ta prednost nešto izraženija kad su u pitanju Clayton i Gumbel kopula.

Tabela 7-4 RMSE odstupanja kopule od empirijske kopule

	Gaussian	t	Clayton	Frank	Gumbel
RMSE (sekvencu oko 600s)	0.036321	0.034240	0.0402750	0.031647	0.038372
RMSE (sekvencu oko 1150s)	0.008777	0.007179	0.011444	0.007032	0.009529

7.1.4 Poređenje repne zavisnosti kopula i empirijske kopule

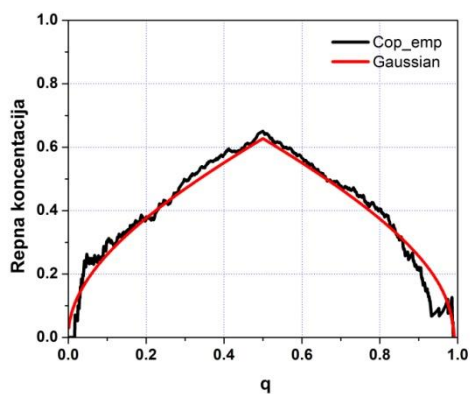
U poglavlju 4.4 definisani su koeficijenti repne zavisnosti i funkcija repne koncentracije. Kroz analizu koja će biti prikazana, proračunata je funkcija repne zavisnosti i izvršeno poređenje empirijski dobijenih rezultata i rezultata dobijenih primenom metode bazirane na kopulama. Repna koncentracija proističe iz uslovne verovatnoće da će u slučaju da jedna promenljiva uzima vrednost iznad praga, i druga promenljiva uzeti vrednost iznad praga, u slučajevima kada prag postavimo blizu uglova u-v jediničnog kvadrata. Repna zavisnost ukazuje na repno ponašanje strukture zavisnosti za ekstremne vrednosti promenljivih.

Dijagrami funkcije repne koncentracije za empirijsku i sve analizirane kopule za sekvence signala u prozoru oko 600s predstavljeni su na slici 7-10, a za sekvencu signala u prozoru oko 1150s na slici 7-11. Na slici 7-10 uočljivo je da empirijska kopula nema repnu zavisnost, i da funkcije repne koncentracije Gaussian, Frank i t kopule imaju najveće preklapanje sa empirijskom funkcijom repne koncentracije. Na slici 7-11 primetna je pojava donje repne koncentracije. Međutim, i pored toga, očigledno je njeno bolje preklapanje sa simetričnom Gaussian, Frank i t kopulom.

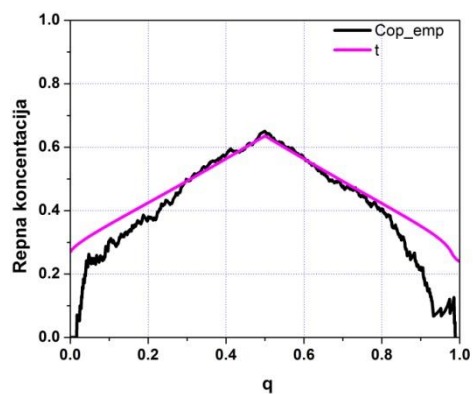
Za procenu kopule koja najviše odgovara empirijskim podacima proračunata je srednja kvadratna greška funkcije repne koncentracije za svaku od selektovanih i empirijske kopule. Rezultati su prikazani u tabeli 7-5. Za sekvencu signala u prozoru oko 600s najmanja greška je proračunata za funkciju repne koncentracije Frank kopule, dok je za sekvencu signala u prozoru oko 1150s najmanja greška proračunata za Gaussian kopulu.

Tabela 7-5 RMSE funkcija repnih koncentracija date kopule i empirijske kopule

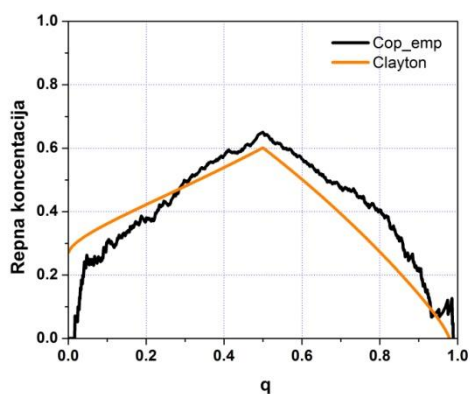
	Gaussian	t	Clayton	Frank	Gumbel
RMSE (sekvencu oko 600s)	0.007179	0.008777	0.011444	0.00703	0.009529
RMSE (sekvencu oko 1150s)	0.009003	0.009791	0.0124441	0.00913	0.011292



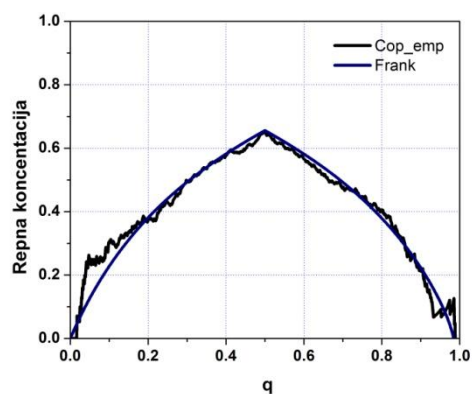
(a) Empirijska i Gaussian kopula



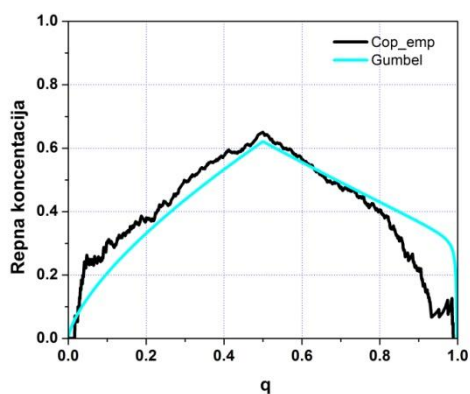
(b) Empirijska i t kopula



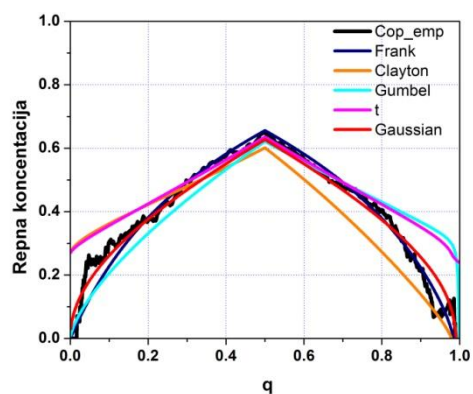
(c) Empirijska i Clayton kopula



(d) Empirijska i Frank kopula

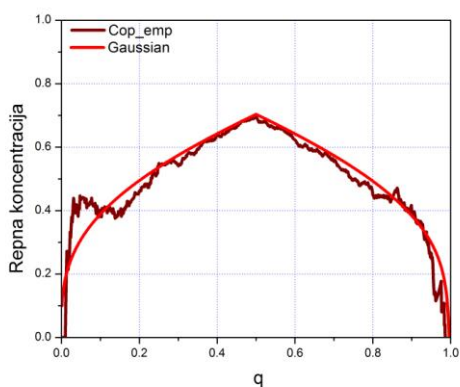


(e) Empirijska i Gumbel kopula

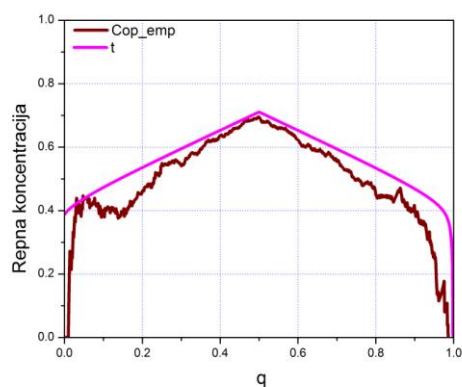


(f) Empirijska i sve kopule

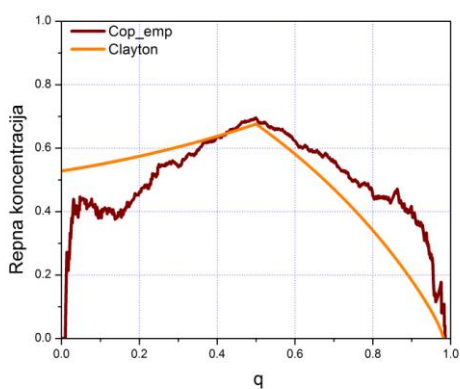
Slika 7-10 Dijagram sa zajedničkom predstavom repne koncentracione funkcije za empirijsku i Gaussian (a), t (b), Clayton (c), Frank (d), Gumbel (e) i sa vim kopulama (f) za sekvencu signala u prozoru postavljenom oko 600s



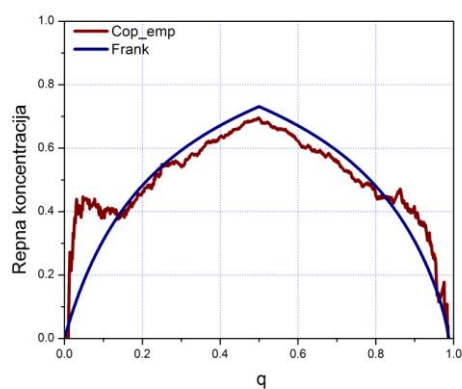
(a) Empirijska i Gaussian kopula



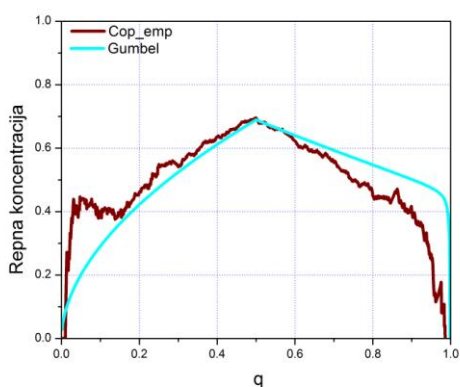
(b) Empirijska i t kopula



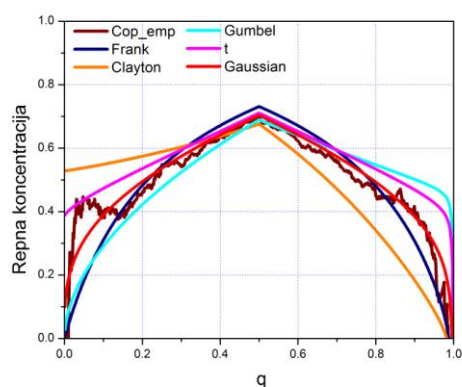
(c) Empirijska i Clayton kopula



(d) Empirijska i Frank kopula



(e) Empirijska i Gumbel kopula



(f) Empirijska i sve kopule

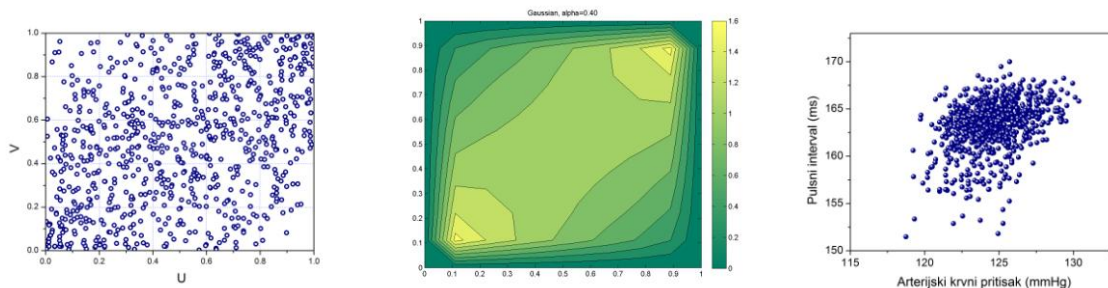
Slika 7-11 Dijagram sa zajedničkom predstavom repne koncentracione funkcije za empirijsku i Gaussian (a), t (b), Clayton (c), Frank (d), Gumbel (e) i sa vim kopulama (f) za sekvencu signala u prozoru postavljenom oko 600s

7.1.5 Generisanje sekvenci kopula generatorima

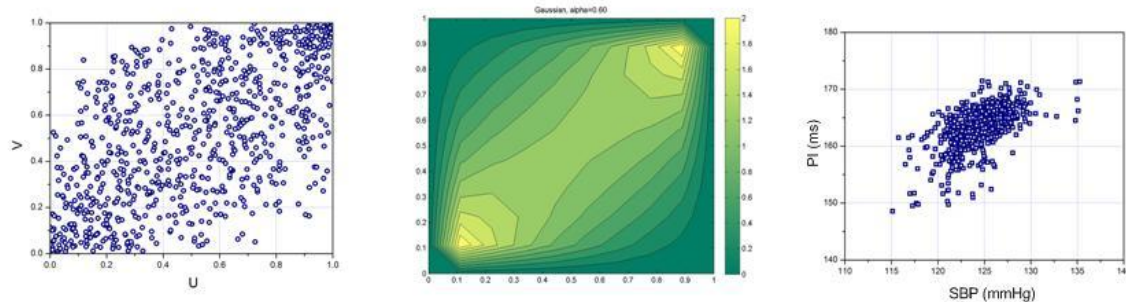
Za potrebe dalje analize vršeno je poređenje originalne sekvence SBP-PI signala i sekvenci koje se dobijaju korišćenjem kopula generatora. Odgovarajućim kopula generatorom generisani su parovi u-v slučajnih promenljivih. Dužine generisanih sekvenci su identične sa dužinama originalnih sekvenci SBP-PI signala, 800 parova odbiraka.

Na slikama 7-12 do 7-21 za svaku od primenjenih kopula prikazani su redom *scatter* dijagrami generisanih u-v signala, gustina raspodele za kopulu sa parametrom čija je vrednost data u tabeli 7-2 za sekvencu signala u prozoru centralno postavljenom oko 600s i u tabeli 7-3 za sekvencu signala u prozoru centralno postavljenom oko 1150s, kao i *scatter* dijagram SBP-PI signala koji se dobija nakon inverzne transformacije iz u-v signala. Interesantno je izvršiti poređenje ovih *scatter* dijagrama sa *scatter* dijagramima u-v i SBP-PI originalnog signala (slike 7-5 i 7-6), gde je vizuelno uočljiva prednost Frank, t i Gaussian kopule nad Clayton i Gumbel kopulom. Takođe, oblici struktura na *scatter* dijagramima SBP-PI pokazuju svojstva odgovarajućih zavisnih struktura prikazanih na slikama 7-5 i 7-6. Potrebno je primetiti da gustina raspodele kopule svojim vrednostima donekle prati oblik zavisne strukture. To znači da je najveća verovatnoća pojavljivanja parova slučajnih promenljivih u oblastima najviše vrednosti gustine verovatnoće kopule, koje su jasno označene konturama na dijagramu. Cilj istraživačkog postupka je pronaći onu kopulu i onu vrednost parametra kopule koja omogućuje da najveći broj parova originalnih vremenskih sekvenci, odnosno, njihovih transformacija, bude u okvirima kontura sa najvećom vrednošću gustine verovatnoće kopule. Treba napomenuti da generator generiše slučajne promenljive, tako da se generisane sekvence razlikuju među sobom, ali njihove generalne osobine su saglasne. Na slikama 7-12 do 7-21 prikazana je jedna opservacija generisanih sekvenci.

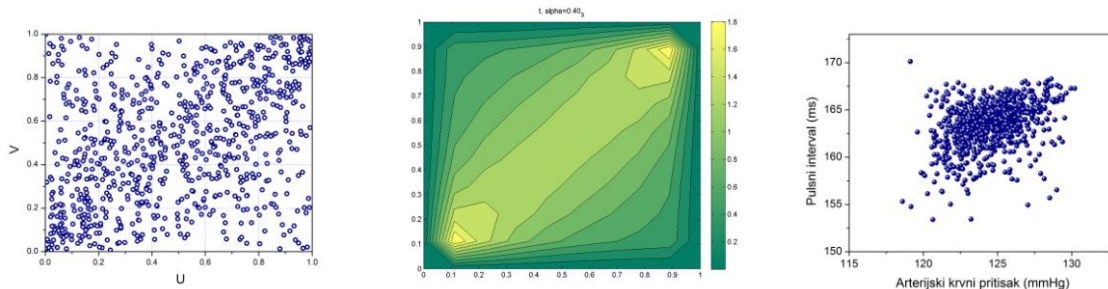
Slike su sugestivno stavljene jedna ispod druge za svaku od familija kopula za sekvencu signala u prozoru oko 600ms i oko 1150ms. Na slikama je očigledno kako sa porastom nivoa zavisnosti raste i uređenost zavisne strukture, dok gustina raspodele postaje sve veća u oblasti oko dijagonale.



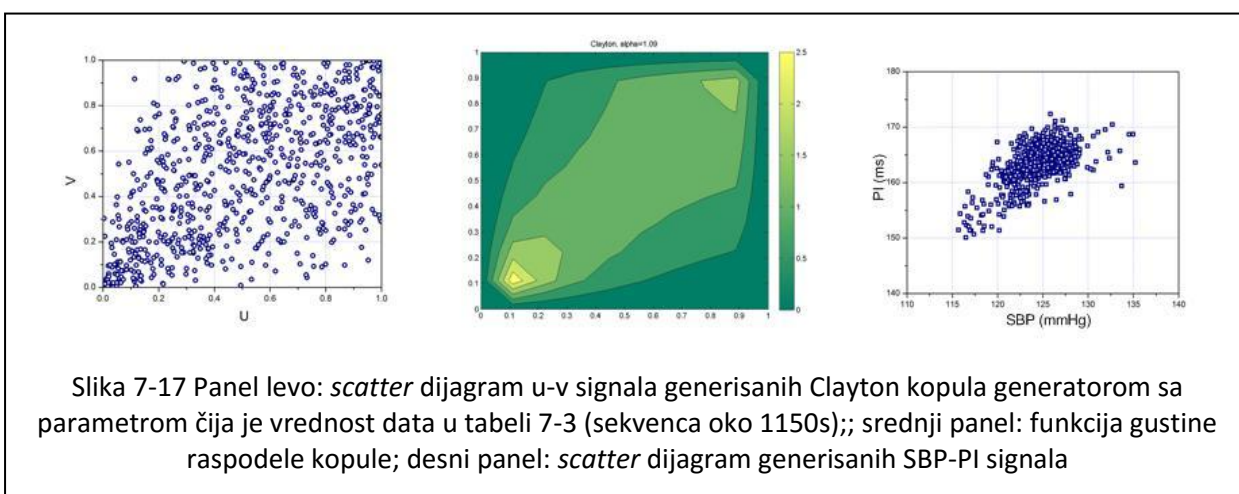
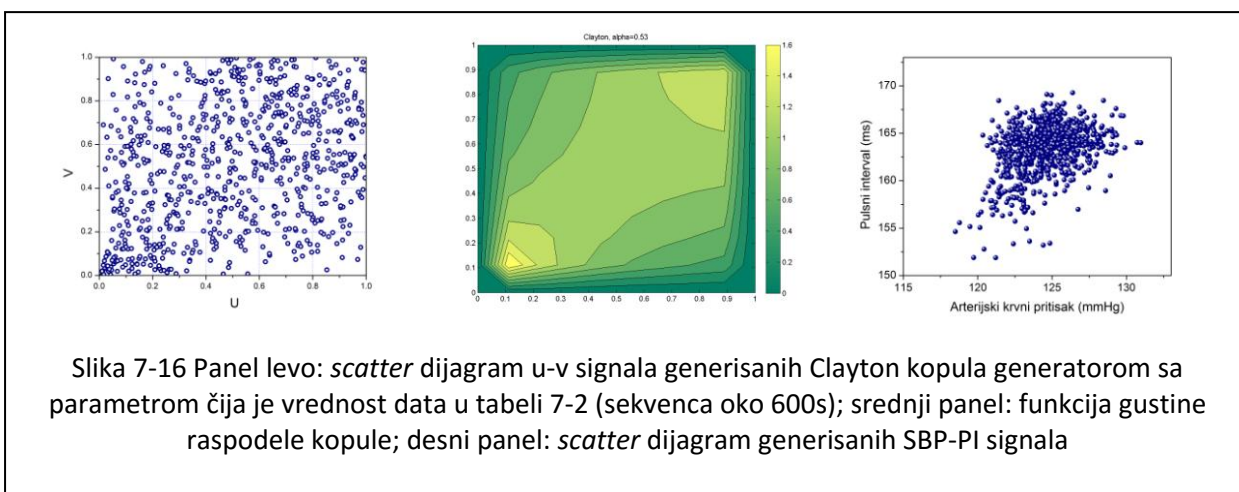
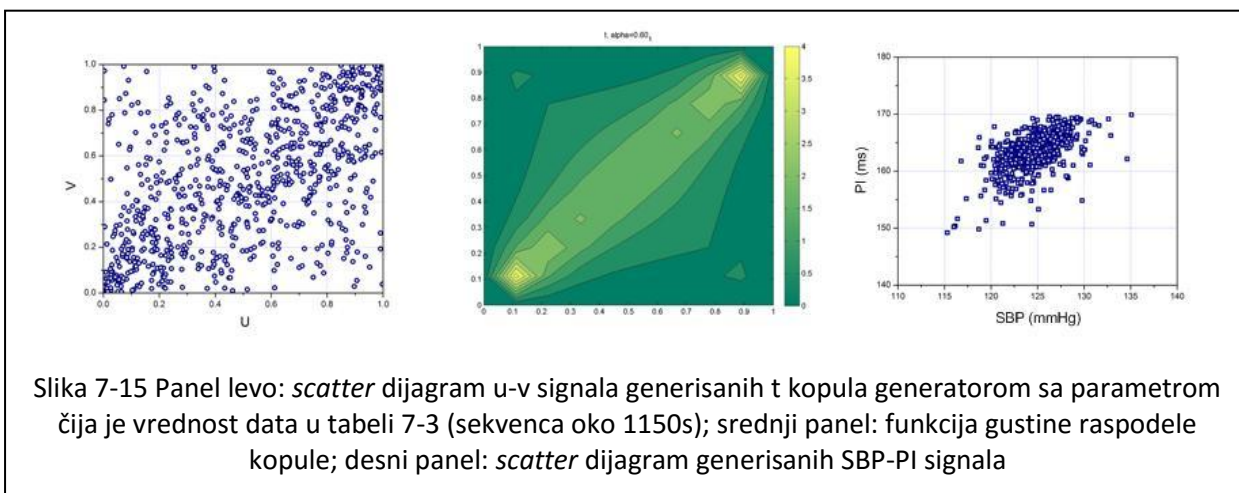
Slika 7-12 Panel levo: *scatter* dijagram u-v signala generisanih Gaussian kopula generatorom sa parametrom čija je vrednost data u tabeli 7-2 (sekvenca oko 600s); srednji panel: funkcija gustine raspodele kopule; desni panel: *scatter* dijagram generisanih SBP-PI signala

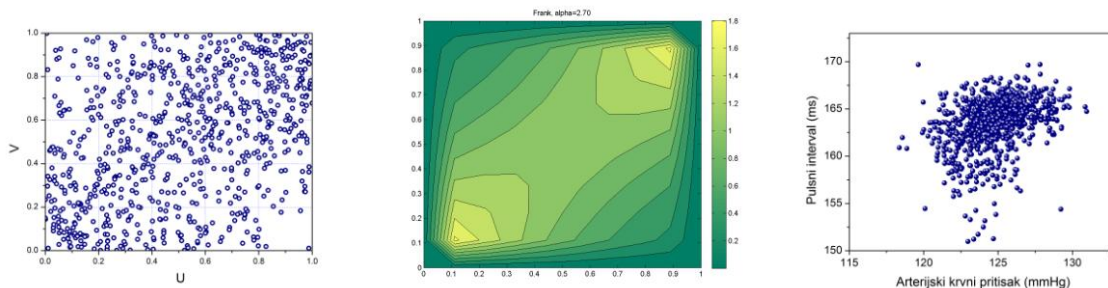


Slika 7-13 Panel levo: *scatter* dijagram u-v signala generisanih Gaussian kopula generatorom sa parametrom čija je vrednost data u tabeli 7-3 (sekvenca oko 1150s); srednji panel: funkcija gustine raspodele kopule; desni panel: *scatter* dijagram generisanih SBP-PI signala

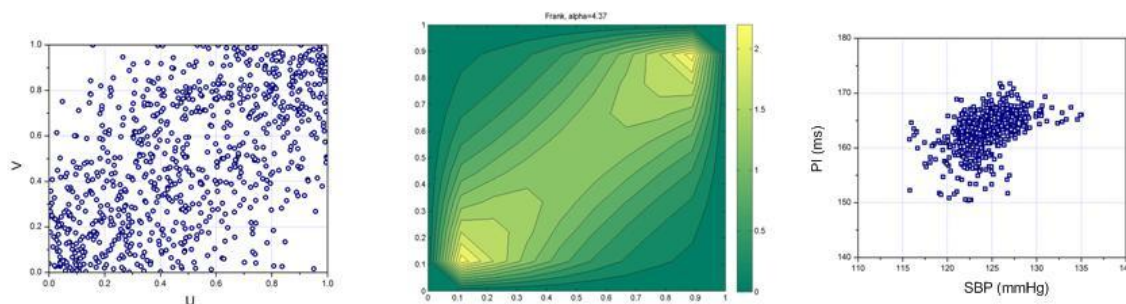


Slika 7-14 Panel levo: *scatter* dijagram u-v signala generisanih t kopula generatorom sa parametrom čija je vrednost data u tabeli 7-2 (sekvenca oko 600s); srednji panel: funkcija gustine raspodele kopule; desni panel: *scatter* dijagram generisanih SBP-PI signala

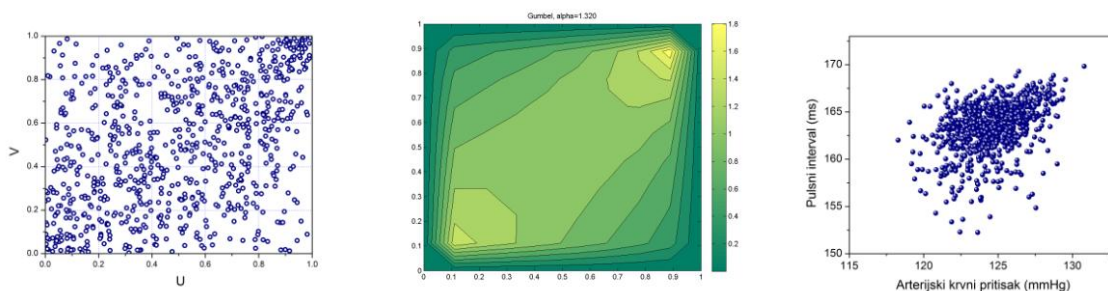




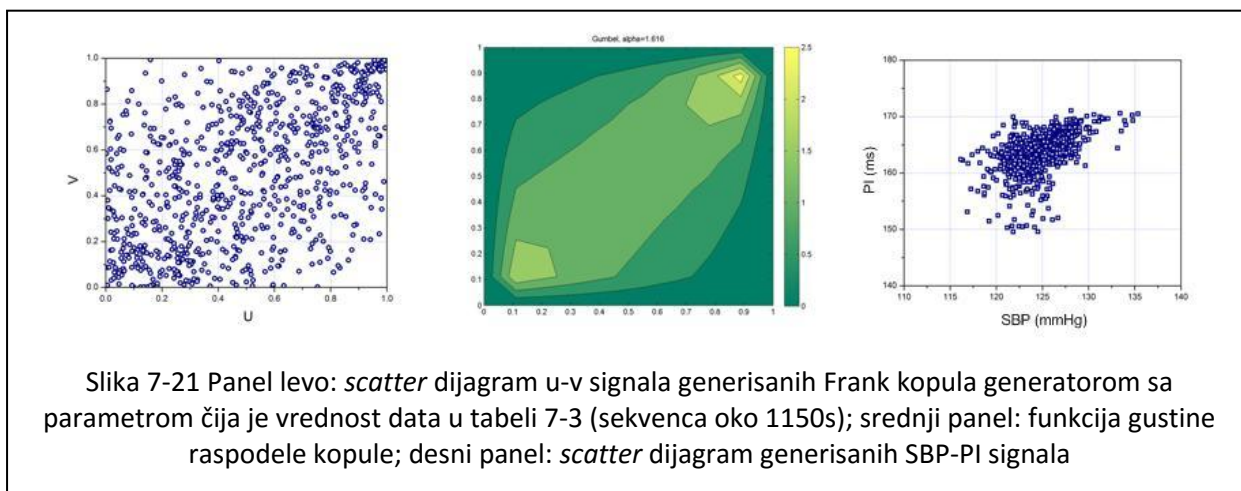
Slika 7-18 Panel levo: *scatter* dijagram u-v signala generisanih Frank kopula generatorom sa parametrom čija je vrednost data u tabeli 7-2 (sekvenca oko 600s); srednji panel: funkcija gustine raspodele kopule; desni panel: *scatter* dijagram generisanih SBP-PI signala



Slika 7-19 Panel levo: *scatter* dijagram u-v signala generisanih Frank kopula generatorom sa parametrom čija je vrednost data u tabeli 7-3 (sekvenca oko 1150s); srednji panel: funkcija gustine raspodele kopule; desni panel: *scatter* dijagram generisanih SBP-PI signala

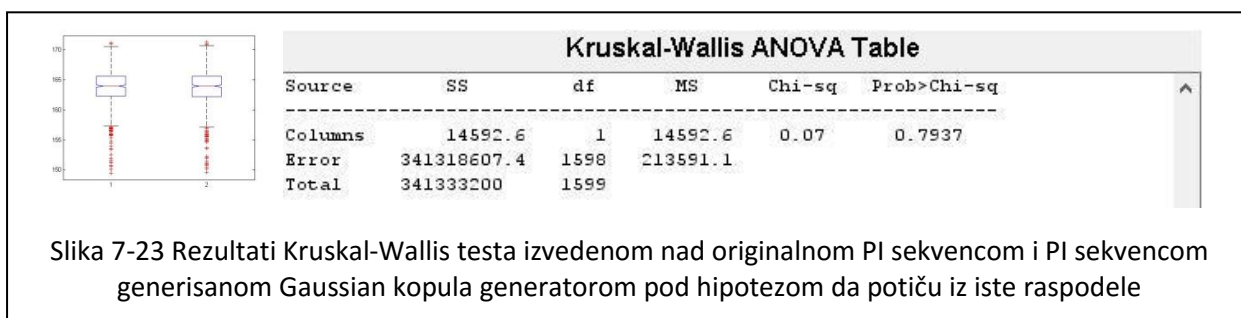
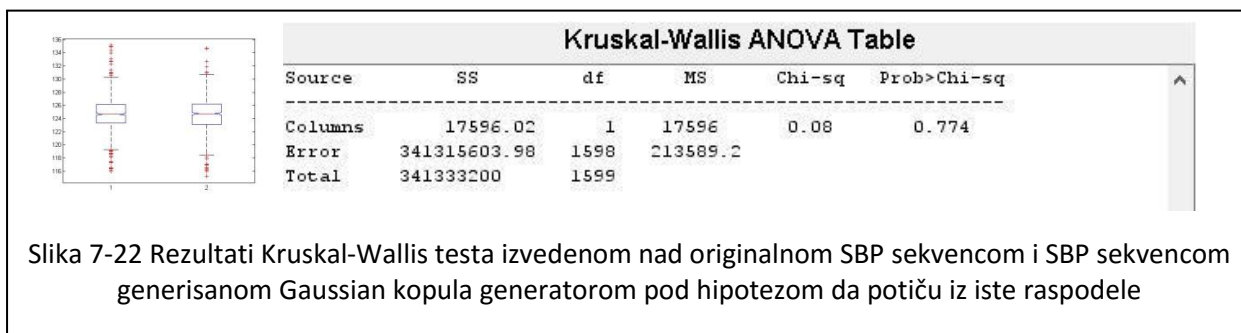


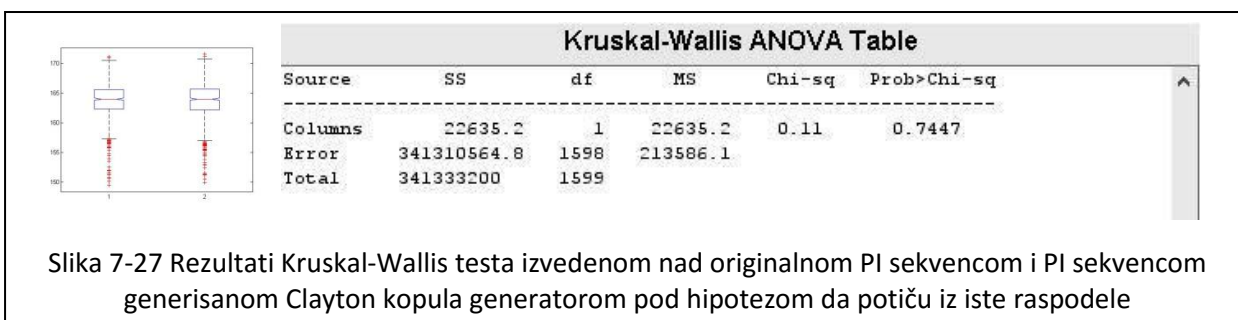
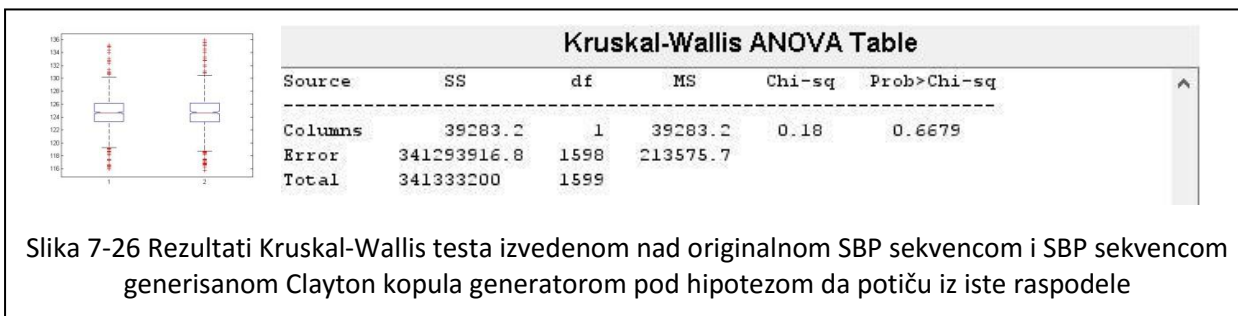
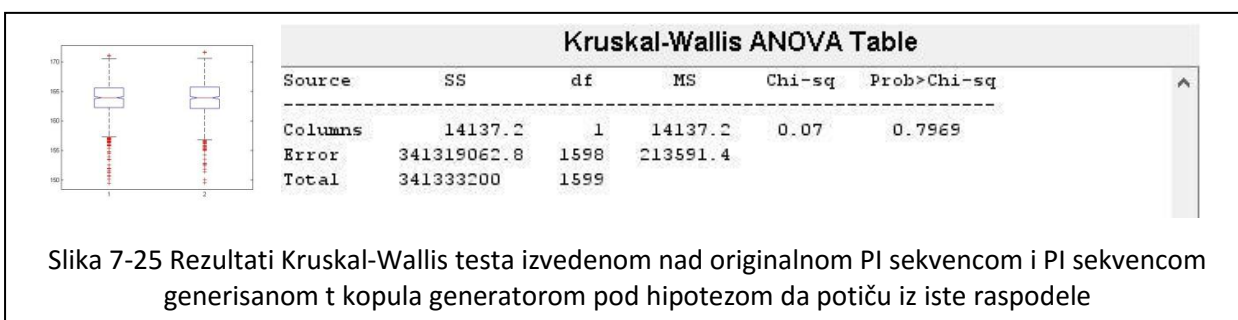
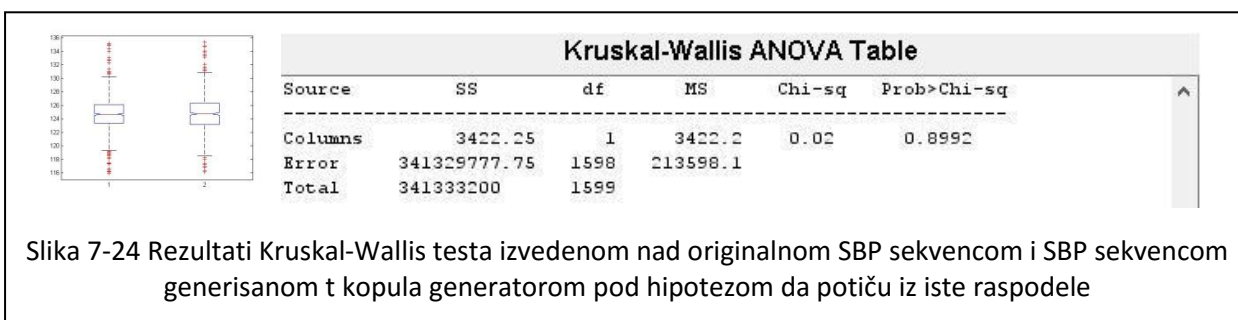
Slika 7-20 Panel levo: *scatter* dijagram u-v signala generisanih Frank kopula generatorom sa parametrom čija je vrednost data u tabeli 7-2 (sekvenca oko 600s); srednji panel: funkcija gustine raspodele kopule; desni panel: *scatter* dijagram generisanih SBP-PI signala

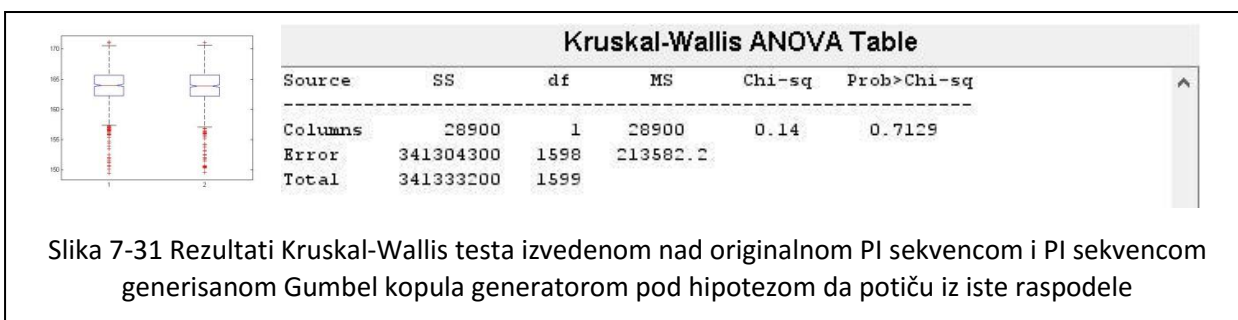
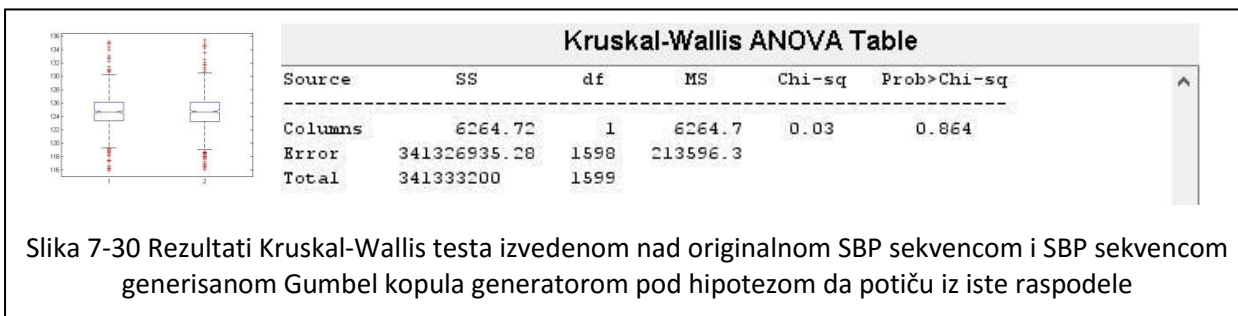
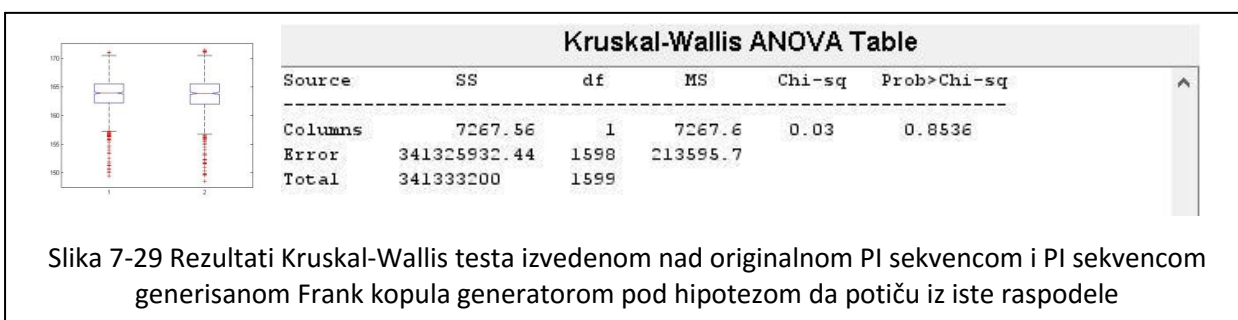
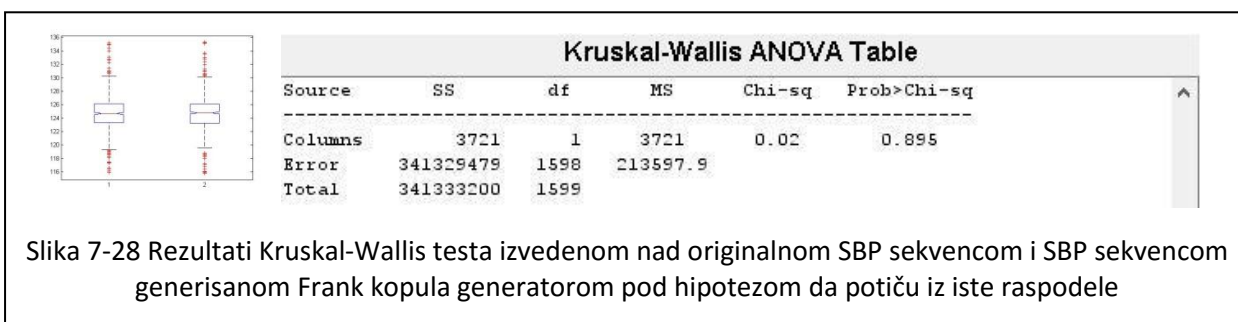


7.1.6 Poređenje raspodele sekvence generisane kopula generatorom i originalne sekvence

Za potrebe statističke analize generisanih u-v sekvenci na koje je primenjena inverzna transformacija izveden je Kruskal-Wallis test, pod hipotezom da originalni i generisani signali potiču iz iste raspodele. Na slikama 7-22 do 7-31 prikazani su rezultati jedne od analiza za sekvencu signala u prozoru oko 1150s.







Iz primera prikazanih na slikama vidljivo je da je hipoteza prihvaćena i da prilično visoke vrednosti parametra p ukazuju na veliku verovatnoću sa nivoom značajnosti od 1% da signali potiču iz

iste raspodele. Kopula generatori generišu slučajne sekvence parova i modulišu ih u skladu sa predefinisanim vrednostima parametara kopule. To ujedno znači da će se generisane sekvence istog generatora razlikovati među sobom. Stoga je, u cilju dobijanja statistički značajnih vrednosti, postupak ponavljen 50 puta. Dobijeni rezultati su prikazani u tabeli 7-6. Rezultati poređenja raspodele originalne i generisanih SBP sekvenci daju blagu prednost t kopuli, dok je za PI signale konstatovana blaga prednost Frank kopule.

Tabela 7-6 Rezultati Kruskal-Wallis testa: Vrednost parametra p za hipotezu da originalne sekvence i sekvence generisane kopula generatorima (tabela 7-3) potiču iz iste raspodele sa nivoom značajnosti od 1%; test je ponavljan 50 puta

	<i>p</i> -vrednost testa	
	za SBP sekvence	za PI sekvence
Klayton	0.61 ± 0,21	0.58 ± 0,14
Frank	0.81 ± 0,12	0.76 ± 0,13
Gumbel	0.75 ± 0,18	0.62 ± 0,18
Gauss	0.77 ± 0,13	0.71 ± 0,17
t	0.83 ± 0,11	0.75 ± 0,15

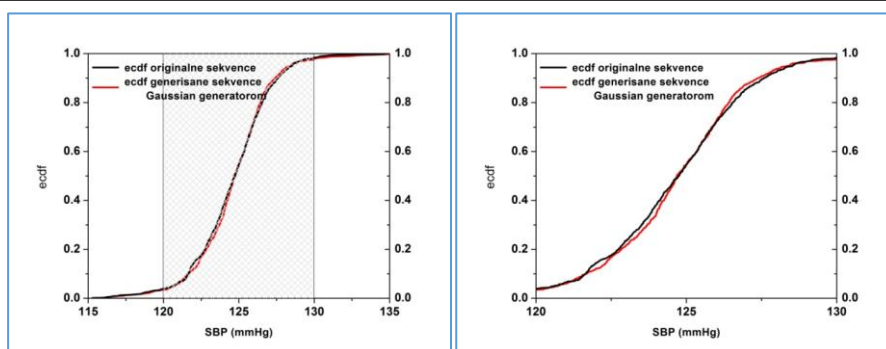
Ista vrsta analize rađena je i za sekvence generisane kopula generatorima sa vrednostima parametra iz tabele 7-2 (sekvenca signala prozora na 600s). Rezultati analize su prikazani u tabeli 7-7. Rezultati poređenja raspodele originalne i generisanih SBP sekvenci pokazuju ujednačenost Frank i t kopule, dok daju blagu prednost t kopuli, dok je za PI signale konstatovana blaga prednost Gaussian kopule.

Tabela 7-7 Rezultati Kruskal-Wallis testa: Vrednost parametra p za hipotezu da originalne sekvence i sekvence generisane kopula generatorima (tabela 7-2) potiču iz iste raspodele sa nivoom značajnosti od 1%; test je ponavljan 50 puta

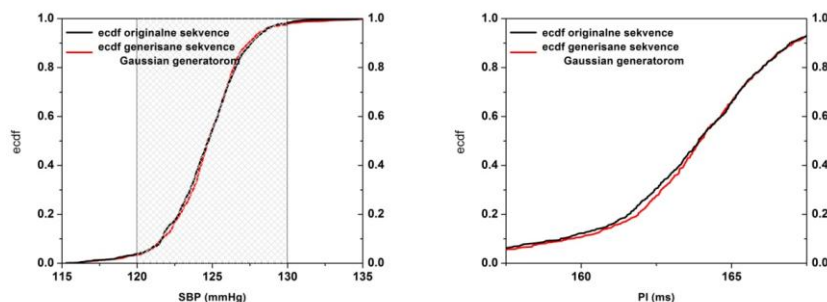
	<i>p</i> -vrednost testa	
	za SBP sekvence	za PI sekvence
Klayton	0.45 ± 0,21	0.52 ± 0,14
Frank	0.68 ± 0,12	0.68 ± 0,13
Gumbel	0.61 ± 0,18	0.65 ± 0,18
Gauss	0.64 ± 0,13	0.70 ± 0,17
t	0.68 ± 0,11	0.71 ± 0,15

7.1.7 Poređenje kumulativne funkcije raspodele sekvence generisane kopula generatorom i originalne sekvence

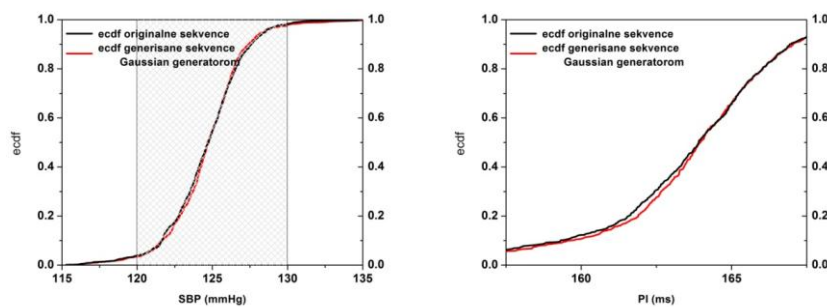
Još jedna vrsta analize je urađena nad sekvencama generisanim kopula generatorima sa parametrima datim u tabeli 7-3 (sekvence oko 1150s), tako što je izvršeno poređenje kumulativnih funkcija raspodele originalnih i generisanih sekvenci. Na slikama od 7-32 do 7-41 prikazane su na zajedničkom dijagramu obe kumulativne funkcije raspodele SBP i PI signala za svaku od kopula. Na desnom panelu prikazan je uvećan središnji, osenčeni deo funkcija s levog panela, kako bi jasnije bile uočene njihove razlike. Na slikama se može uočiti visok stepen saglasnosti kumulativne funkcije raspodele originalne i sekvenci generisanih kopula generatorima.



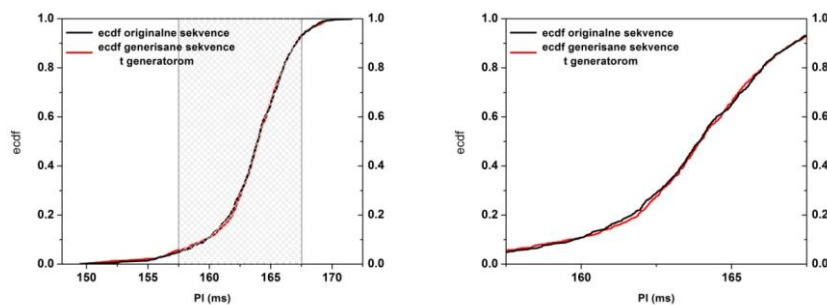
Slika 7-32 Kumulativna funkcija raspodele za SBP sekvencu generisanu Gaussian kopula generatorom; levi panel: kriva prikazana za čitav SBP opseg; desni panel: uvećan osenčeni opseg sa panela levo



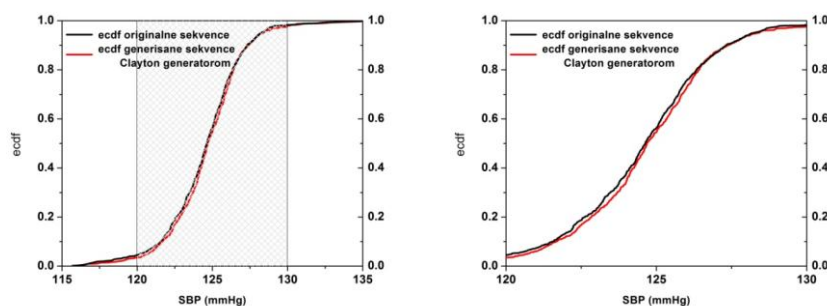
Slika 7-33 Kumulativna funkcija raspodele za PI sekvencu generisanu Gaussian kopula generatorom; levi panel: kriva prikazana za čitav PI opseg; desni panel: uvećan osenčeni opseg sa panela levo



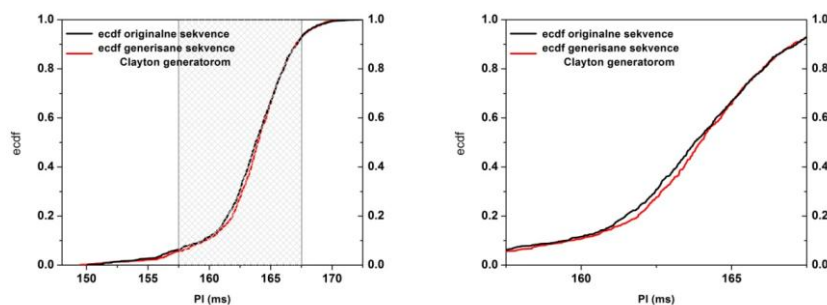
Slika 7-34 Kumulativna funkcija raspodle za SBP sekvencu generisanu t kopula generatorom; levi panel: kriva prikazana za čitav SBP opseg; desni panel: uveličan osenčeni opseg sa panela levo



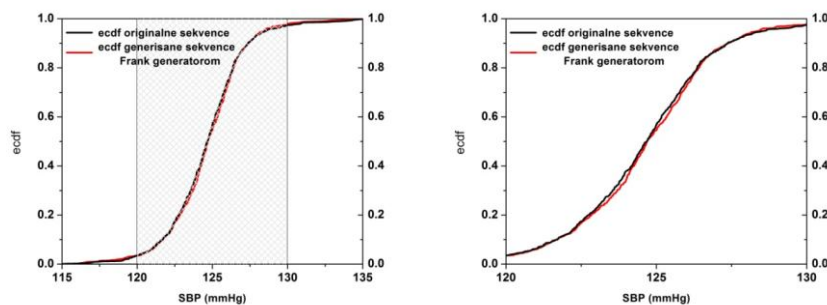
Slika 7-35 Kumulativna funkcija raspodle za PI sekvencu generisanu t kopula generatorom; levi panel: kriva prikazana za čitav PI opseg; desni panel: uveličan osenčeni opseg sa panela levo



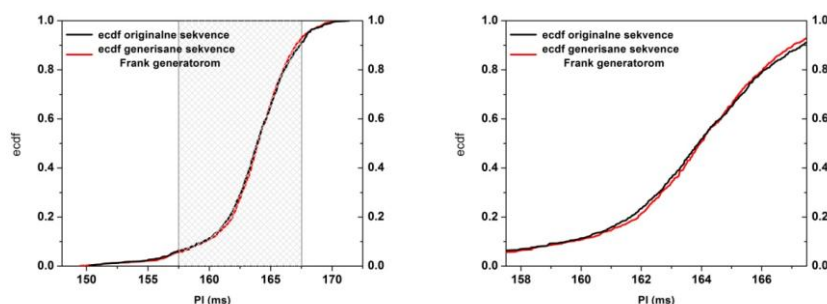
Slika 7-36 Kumulativna funkcija raspodele za SBP sekvencu generisanu Clayton kopula generatorom; levi panel: kriva prikazana za čitav SBP opseg; desni panel: uveličan osenčeni opseg sa panela levo



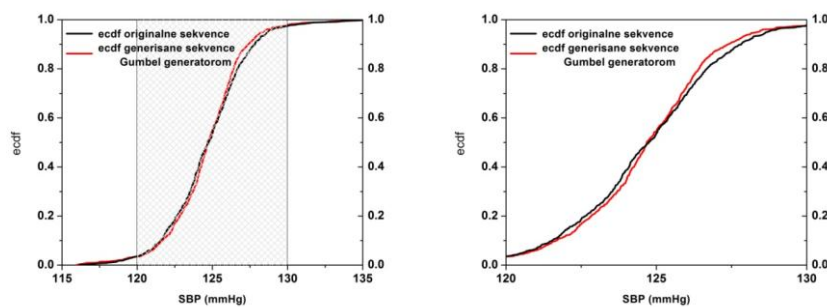
Slika 7-37 Kumulativna funkcija raspodele za PI sekvencu generisanu Clayton kopula generatorom; levi panel: kriva prikazana za čitav PI opseg; desni panel: uveličan osenčeni opseg sa panela levo



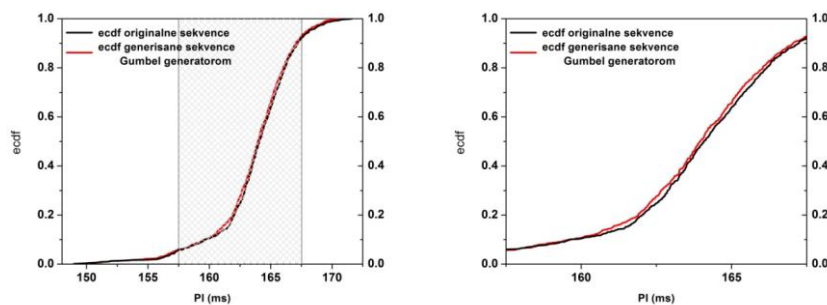
Slika 7-38 Kumulativna funkcija raspodele za SBP sekvencu generisanu Frank kopula generatorom; levi panel: kriva prikazana za čitav SBP opseg; desni panel: uveličan osenčeni opseg sa panela levo



Slika 7-39 Kumulativna funkcija raspodele za PI sekvencu generisanu Frank kopula generatorom; levi panel: kriva prikazana za čitav PI opseg; desni panel: uveličan osenčeni opseg sa panela levo



Slika 7-40 Kumulativna funkcija raspodele za SBP sekvencu generisanu Gumbel kopula generatorom; levi panel: kriva prikazana za čitav SBP opseg; desni panel: uveličan osenčeni opseg sa panela levo



Slika 7-41 Kumulativna funkcija raspodele za PI sekvencu generisanu Gumbel kopula generatorom; levi panel: kriva prikazana za čitav PI opseg; desni panel: uveličan osenčeni opseg sa panela levo

U tabeli 7-8 dat je proračun RMSE za kumulativne funkcije raspodele originalnih SBP i PI sekvenci i sekvenci generisanih kopula generatorima.

Tabela 7-8 RMSE kumulativnih funkcija raspodele originalnih sekvenci i sekvenci generisanih kopula generatorima

	Gaussian	t	Clayton	Frank	Gumbel
RMSE (sekvenca oko 600s)	0.107±0.023	0.089±0.028	0.114±0.035	0.096±0.032	0.987±0.026
RMSE (sekvenca oko 1150s)	0.098±0.028	0.092±0.018	0.122±0.038	0.089±0.020	0.103±0.023

7.1.8 Analiza dinamičkog opsega parametra zavisnosti

Za potrebe daljeg poređenja karakteristika kopula, analiziran je dinamički opseg u kome se menja parametar kopule. Analize su rađene za signal na izlazu 1, gde je parametar zavisnosti prikazan kao funkcija kašnjenja, a signali izraženi u bitima. Rezultati analize su prikazani u tabeli 7-9. Poslednje dve kolone predstavljaju dinamički opseg parametra zavisnosti dobijen u okviru maksimalnog kašnjenja od 60 bita, što odgovara periodu od oko 10s. Apsolutna vrednost dinamičkog opsega je definisana kao ukupan opseg, odnosno, razlika maksimalne i minimalne vrednosti parametra zavisnosti. Relativna vrednost dinamičkog opsega je dobijena tako što je apsolutna vrednost dinamičkog opsega normalizovana kvadratnim korenom proizvoda standardnih devijacija na mestu maksimalne i minimalne vrednosti parametra zavisnosti. Maksimalna vrednost parametra zavisnosti je dobijena za kašnjenje od 4 bita, bez obzira na primenjeni metod proračuna. Kada se posmatra pozicija minimalne vrednosti parametra zavisnosti, Kendall-ova i Spearman-ova metoda daju vrednosti koje se razlikuju od vrednosti dobijenih drugim metodama.

Tabela 7-9 Dinamički opseg parametra zavisnosti za predložene analitičke metode u okviru posmatranog vremenskog kašnjenja od 60 bita (10 sekundi);

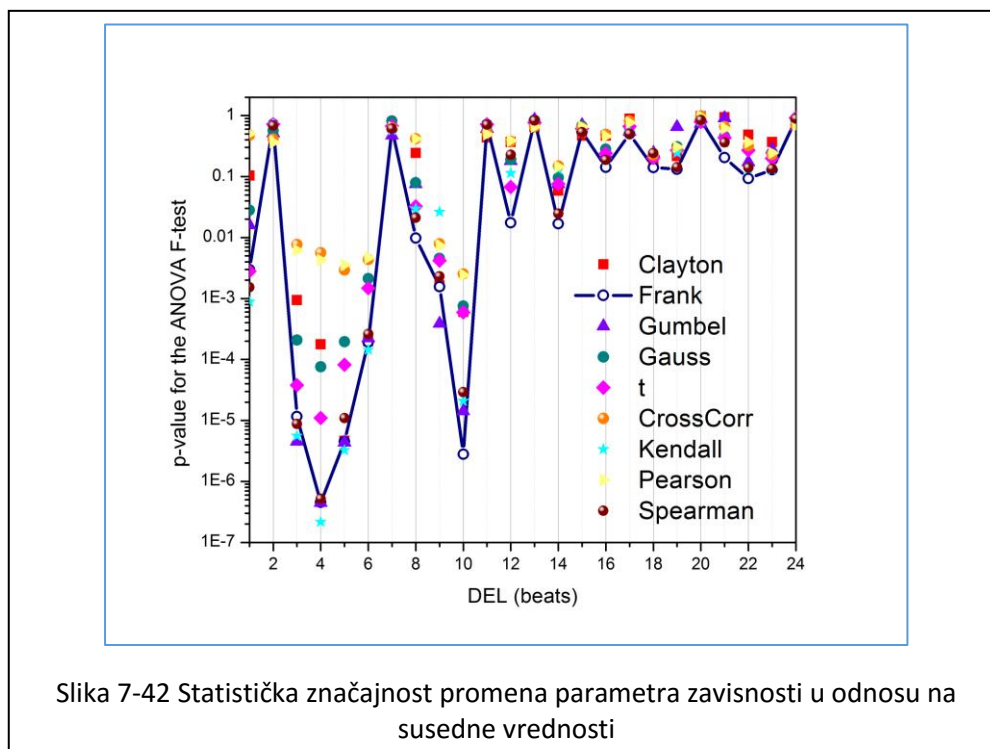
METODA	Pozicija MAX (bit)	MAX	σ_{MAX}	Pozicija MIN (bit)	MIN	σ_{MIN}	MAX-MIN	$\frac{MAX - MIN}{\sqrt{\sigma_{MAX} \cdot \sigma_{MIN}}}$
Clayton	4	0.660	0.309	54	0.018	0.019	0.642	1.120981
Frank	4	2.464	0.812	55	-0.451	0.257	2.914	2.818387
Gumbel	4	1.321	0.179	55	1.010	0.256	0.310	0.470021
Gauss	4	0.360	0.199	55	-0.078	0.144	0.438	0.747872
t	4	0.386	0.215	55	-0.084	0.158	0.470	0.769562
CrossCorr	4	0.369	0.120	55	-0.096	-0.070	0.465	2.079543
Kendal	4	0.325	0.010	36	-0.148	0.057	0.473	1.827358
Pearson	4	0.421	0.192	52	-0.183	0.129	0.604	1.066067
Spearman	4	0.478	0.170	36	-0.217	0.126	0.696	1.279273

7.1.9 Analiza osetljivosti sistema za različite familije kopula

Sledeća analiza razmatra osetljivost sistema u zavisnosti od primenjene metode za proračun nivoa zavisnosti. Ukoliko ista pobuda dovede do veće reakcije sistema, smatra se da je sistem osetljiviji. Kako je delovanjem istog mehanizma došlo do promene u nivou zavisnosti kardiovaskularnih signala bez obzira na primenjenu metodu analize, razmatrana je promena zavisnosti SBP-PI signala za susedne vrednosti kašnjenja izražene u otkucajima (bitima).

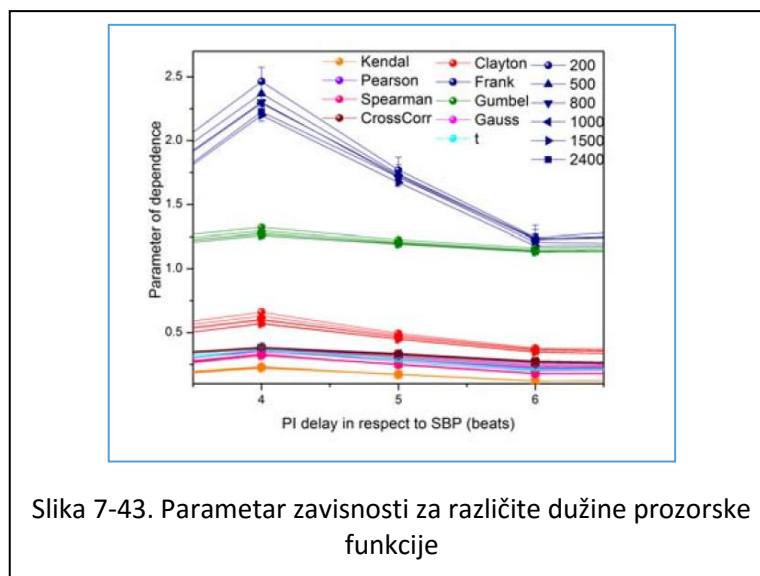
Postavljena je nulta hipoteza da ne postoji statistička značajnost promena vrednosti između susednih odbiraka parametra zavisnosti. Verovatnoća da je hipoteza prihvaćena dobijena je ANOVA F testom i prikazana je na slici 7-42. Očigledno je da je hipoteza odbačena za kašnjenja od 2 do 6 bita koja odgovaraju prvoj sekundi kašnjenja (uticaj parasimpatičkog nervnog sistema), a odmah zatim i za kašnjenja od osmog do 12 bita koja odgovaraju drugoj sekundi kašnjenja (jači uticaj simpatičkog nervnog sistema). Ovakva statistička značajnost promena odgovara i vremenu za koje se procesuiraju informacije kroz autonomni nervni sistem.

Važno je napomenuti da su sve verovatnoće prihvaćenih hipoteza ovičene Frank kopulom sa donje strane, što znači da je sistem najosetljiviji kada se kao metoda za merenje zavisnosti primeni Frank kopula. Ovakav rezultat je u saglasnosti sa dobijenim vrednostima dinamičkog opsega.



Slika 7-42 Statistička značajnost promena parametra zavisnosti u odnosu na susedne vrednosti

7.1.10 Uticaj promenljive dužine prozorske funkcije na vrednost parametra kopule



Efekti različitih dužina prozorskih funkcija prikazani su na slici 7-43 i u tabeli 7-10. Na slici 7-43 je uočljivo da dužina prozora utiče na parametar zavisnosti. Mogući razlog je nedovoljan broj odbiraka u histogramu (tj. nedovoljan broj odbiraka za procenu raspodele) za kraće prozore, ili “glačajući” efekti koji filtriraju vremenski promenljive strukture i nestacionarnosti za duže prozorske funkcije. Ipak, razmatrane promene nisu uticale na položaj maksimuma parametra zavisnosti. Da bi se sprečile nekoenzistentnost u rezultatima, fiksna dužina prozora je korišćena u svim eksperimentima.

Za kašnjenja od 4 bita, primetni su među kopulama najbolji rezultati Gaussian kopule, gde se prelaskom na dužine klizećeg prozora od 200 bita na 2400 bita, procenat vrednosti parametra menja za 1,49%. Kod Gumbel kopule je taj procenat nešto veći i kreće se do 4,73%. Za t kopulu se procenat za sekvence od 500 do 2400 bita gotovo ne menja, ali je u odnosu na parametar kada se analiza vrši na sekvencama dužine 200 bita menja oko 5%. Frank ima nešto lošije rezultate i varijacija parametra ide do 8,76%, dok je najveći procenat varijacije parametra zavisnosti zabeležen za Clayton kopulu. Od korelacionih metoda Pearson ima najmanju varijaciju koeficijenta korelacije i ide do 1,54%, Spearman do 2,38%, autokorelacioni koeficijent do oko 3,5% i Kendall do oko 4%.

Tabela 7-10 Vrednosti parametra zavisnosti za različite širine klizeće prozorske funkcije

	Promena parametra zavisnosti (%)									
	Promena širine prozora (biti):									
	200/500	200/800	200/1000	200/1500	200/2400	200/500	200/800	200/1000	200/1500	200/2400
	Kašnjenje 4 bita					Kašnjenje 6 bita				
Clayton	4.51	8.38	9.42	12,01	13.19	2.21	3.58	3.84	5.32	7.35
Frank	3.81	6.60	6.93	8.76	9.67	0.92	1.03	1.12	1.88	3.05
Gumbel	1.99	3.38	3.49	4.37	4.57	1.35	2.01	2.53	2.74	3.51
Gauss	0.99	1.03	1.08	1.49	1.53	-8.94	-10.88	-11.96	-12.99	-13.88
t	4.08	4.88	5.01	5.01	5.08	-3.37	-4.61	-5.83	-6.24	-6.61
CrossCorr	-2.12	-2.28	-3.04	-3.48	-3.70	-8.33	-12.12	-13.38	-13.05	-15.54
Kendall	1.89	3.21	3.15	4.01	4.29	-1.69	-3.10	-4.64	-5.41	-5.58
Pearson	-1.35	-1.24	-1.44	-1.54	-1.75	-6.91	-9.51	-11.46	-11.83	-12.05
.	1.62	2.58	2.38	2.96	3.17	-1.69	-3.03	-4.60	-4.83	-5.50

Ista vrsta analize ponovljena je i za nešto veće kašnjenje od 6 bita za koje je zavisnost među signalima manja. Rezultati su ovde potpuno drugačiji nego kada se radi analiza za kašnjenja od 4 bita. Najveći procenat promene parametra zavisnosti sa povećanjem dužine sekvence je zabeležen kod Gaussian kopule i ide do skoro 14%. Najmanja varijacija parametra je zabeležena kod Frank kopule, do 3%.

Poređenje rezultata ne može dati njihovo jasno tumačenje. Ono što je naznačajnije je nepromenljivost mesta maksimalne zavisnosti (4 bita) kod svih metoda. Može se smatrati da metoda pokazuje osetljivost na dužinu prozora, ali da ona ne utiče generalno na kvalitet analize. Za generalne zaključke potrebno bi bilo opsežnije istraživanje.

7.1.11 Izbor kopule

Već prve slike signala na izlazu 1 modela na slici 6-1, pokazale su da su parametri zavisnosti svih tipova kopula i korelacija prilično sinhronizovani, posebno u opsezima njihove više vrednosti. Primenjene korelacione metode za procenu mere interakcije SBP i PI signala su metode proverene u praksi, tako da je sinhronizovanost parametara samo potvrdila da izabrane familije kopula odgovaraju karakteristikama zavisnosti analiziranih signala.

Za analizu su izabrane dve sekvence istog signala snimane na referentnom pacovu R13, sa različitim nivoom zavisnosti. Poređenje parametra kopule izraženog preko Kendall tau za obe sekvence pokazalo je prednost Frank kopule. Kroz naredne analize izvršeno je poređenje

proračunatih vrednosti kopule i empirijski dobijenih rezultata. Poređenje svake od kopula sa vrednostima empirijske kopule nad jediničnim u-v kvadratom dalo je prednost Frank kopuli. Poređenje funkcija repnih koncentracija sa empirijskom funkcijom repne koncentracije za sekvence signala u prozoru postavljenom na 600s je ukazalo na prednost Frank kopule, dok je za sekvence signala u prozoru postavljenom na 1150s neznatno bolji rezultat imala Gaussian kopula.

Za potrebe dalje analize vršeno je poređenje originalnih sekvenci SBP-PI signala i sekvenci koje su dobijene korišćenjem kopula generatora. U prvoj analizi generisanih sekvenci izvršena je inverzna transformacija dobijenih u i v sekvenci, tako da su dobijene SBP i PI sekvence kao produkt rada kopula generatora i inverzne transformacije. Urađen je Kruska-Waliss test sa hipotezom da originalna i generisana sekvenca potiču iz iste raspodele. Analize su rađene 50 puta i proračunata je srednja vrednost i standardna devijacija parametra p za SBP i za PI sekvence. Rezultati za sekvence signala u prozoru postavljenom na 600s pokazali da je ova hipoteza prihvaćena, a da je najveći stepen istovetnosti za SBP sekvencu postignut sa Frank i t kopulom, dok je za PI sekvencu konstatovano da je nabolje rezultate dala t kopula, dok su odmah iza nje po rezultatu Gaussian i Frank kopula. Rezultati za sekvence signala u prozoru postavljenom na 1150s pokazali da je ova hipoteza prihvaćena, a da je najveći stepen istovetnosti za SBP sekvencu postignut sa t kopulom dok je odmah iza nje Frank kopula, dok je za PI sekvencu konstatovano da je nabolje rezultate dala Frank kopula, iza koje je po rezultatima t kopula.

U drugoj analizi generisanih sekvenci izvršeno je poređenje empirijske kumulativne funkcije raspodele originalne i generisanih sekvenci. Rezultati za sekvence signala u prozoru postavljenom na 600s dali su blagu prednost t kopule, dok su za sekvence signala u prozoru postavljenom na 1150s dali blagu prednost Frank kopuli. Rezultat analiza su prilično ujednačeni, ali se ipak malo izdvajaju Frank, t i Gaussian kopula.

Analize dinamičkog opsega i osetljivosti sistema prilikom primene različitih metoda za proračun zavisnosti pokazale su prednost Frank kopule.

Na osnovu dobijenih rezultata Frank kopula je izabrana kao optimalna zajednička funkcija raspodele kardiovaskularnih signala i dalje je korišćena u farmakološkoj validaciji prezentovanog modela analize baziranom na kopuli.

7.2 Farmakološka validacija i surogat testovi

Farmakološka validacija je izvedena kako bi se dokazalo da promene u zajedničkoj funkciji raspodele, koje je moguće pratiti primenom kopula metode, zaista potiču od promena u kontrolnom mehanizmu kardiovaskularnog sistema i mogu li dobiti validno fiziološko tumačenje. Iz tog razloga su

primenjena 4 tipa farmakološke blokade. Analize su izvedene korišćenjem Frank kopule na linearno interpoliranim SBP i PI signalima sa ekvidistantnim odbircima na $\Delta t = 100\text{ms}$, sa prozorskom funkcijom dužine 10 s i korakom preklapanja prozora od 2.5 s.

Tabela 7-11 Signali sistoličkog krvnog pritiska i pulsog intervala u baseline statusu i nakon administracije lekova; rezulteti su prikazani u vidu srednja vrednost \pm standardna devijacija

	Baseline		Pharmacological Blockade	
	SBP [mmHg]	PI [ms]	SBP [mmHg]	PI [ms]
Scopolamine	117.78 \pm 9,24	169,41 \pm 17,93	127.26 \pm 10,69	143,95 \pm 13,70
Atenolol	120.91 \pm 7,55	166,64 \pm 20,0	114.77 \pm 8,48	189,01 \pm 5,00
Prazosin	118.52 \pm 7,80	166,95 \pm 24,31	110.90 \pm 9,75	147,22 \pm 12,31
Hexamethonium	118.35 \pm 10,07	168,50 \pm 27,2	100.19 \pm 12,95	146,56 \pm 33,60

U tabeli 7-11 prikazane su vrednosti sistoličkog krvnog pritiska i pulsog intervala u vidu srednjih vrednosti i standardnih devijacija dobijenim merenjem signala svih pacova, pre i nakon administracije lekova.

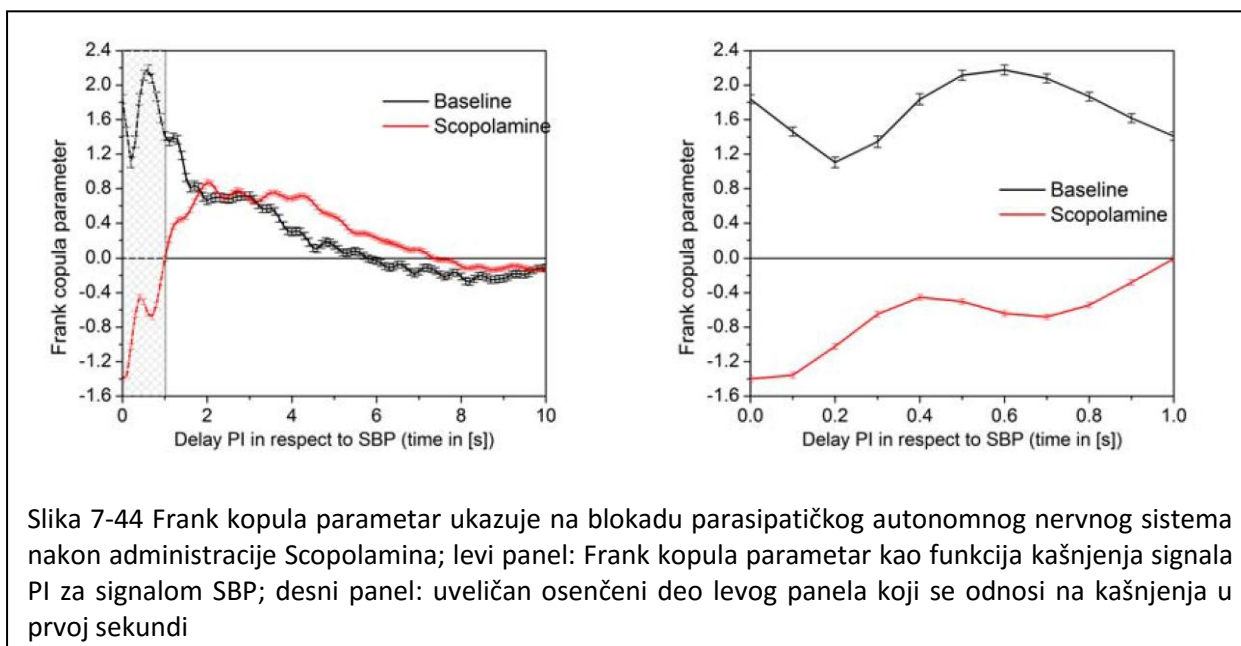
7.2.1 Validacija dejstva Scopolamina

Scopolamin je muskarinski receptor antagonist (MRA). U poglavlju 2.3.3.2.1 detaljno je opisano dejstvo Scopolamina na organizam, sa čim su saglasni i rezultati u tabeli 7-11, koji govore o pojavi tahikardije kod pacova. Ovaj lek unosi slabljenje u jednu granu sistema negativne povratne sprege prikazanog na slici 2-18, tako što inhibira dejstvo parasimpatičkog autonomnog nervnog sistema na srčani mišić.

Dobijeni rezultati prikazani su na slici 7-44. Frank kopula parametar je dobijen usrednjavanjem rezultata za sve životinje i prikazan na dijagramu kao srednja vrednost \pm standardna greška. Maksimalno dozvoljeno kašnjenje signala PI u odnosu na SBP je podešeno na 10 sekundi (levi panel). Osenčeni deo levog panela je uvećan na desnom panelu, kako bi dao jasniji uvid u ponašanje kopula parametra tokom prve sekunde kašnjenja PI za SBP signalom. Analize su praćene analizama nad pridruženim surogatima, a rezultati su bez izuzetaka potvrdili statističku nezavisnost surogat podataka, ali i potvrdili da za random pojave ne postoji statistička zavisnost koju bi kopula proračunala.

Za signal u baseline statusu na dijagramu je vidljiv veoma intenzivan kopula parametar tokom prve sekunde kašnjenja, koji zatim postepeno opada, da bi oko pete sekunde pao na vrednost oko nule. Na dijagramu parametra kopule dobijenom nakon administracije Scopolamina vrednost parametra kopule u prvoj sekundi ne samo da je vidljivo niža, već je i negativna. Nakon te prve

sekunde kašnjenja, parametar kopule raste i oko druge sekunde se po vrednosti izjednačava sa kopula parametrom proračunatim u baseline statusu. Nakon toga, on pada nešto manjim intenzitetom nego u baseline statusu, ali oko pete sekunde počinje njegov intenzivan pad ka nultoj vrednosti. Ovakvo ponašanje kopula parametra je potpuno očekivano [2, 3]. Kako su efekti parasimpatičkog nervnog sistema najjači za kašnjenja manja od jedne sekunde, Scopolamin indukuje blokadu sprečavajući reakciju u tom kratkom vremenskom intervalu i dovodeći do toga da kopula parametar ima negativnu i nisku vrednost. Nakon prve sekunde dolazi do izražaja reakcija simpatičkog autonomnog nervnog sistema, koja oko druge sekunde dolazi do izražaja kada se vrednosti kopula parametra izjednačavaju u baseline statusu i nakon administracije Scopolamina.



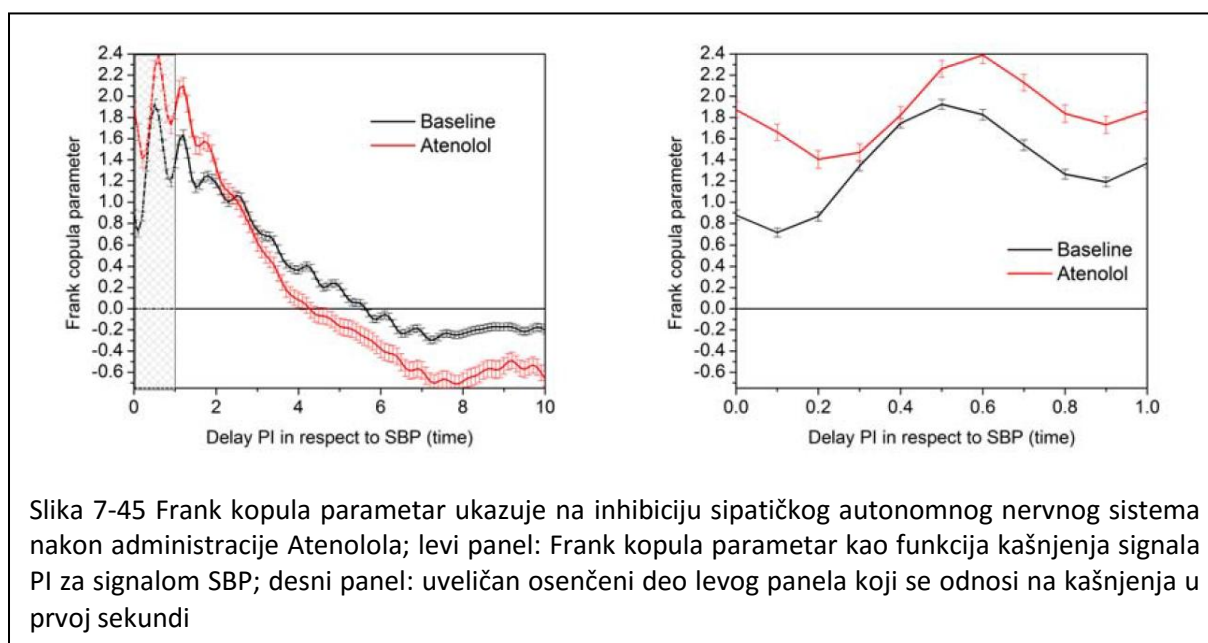
Slika 7-44 Frank kopula parametar ukazuje na blokadu parasimpatičkog autonomnog nervnog sistema nakon administracije Scopolamina; levi panel: Frank kopula parametar kao funkcija kašnjenja signala PI za signalom SBP; desni panel: uveličan osenčeni deo levog panela koji se odnosi na kašnjenja u prvoj sekundi

7.2.2 Validacija dejstva Atenolola

Atenolol je β_1 adrenergični antagonist U poglavlju 2.3.3.2.2 detaljno je opisano dejstvo Atenolola na organizam, sa čim su saglasni i rezultati u tabeli 7-11, koji govore o padu vrednosti sistoličkog krvnog pritiska i rastu vrednosti pulsog intervala. Ovaj lek unosi slabljenje u jednu granu sistema negativne povratne sprege prikazanog na slici 2-18, tako što inhibira dejstvo simpatičkog autonomnog nervnog sistema na srčani mišić.

Dobijeni rezultati prikazani su na slici 7-45. Frank kopula parametar je dobijen usrednjavanjem rezultata za sve životinje i prikazan na dijagramu kao srednja vrednost \pm standardna greška. Analize su praćene analizama nad pridruženim surogatima, a rezultati su bez izuzetaka potvrdili statističku nezavisnost surogat podataka.

Frank kopula parametar u baseline statusu prikazan na slici 7-45 ima gotovo identičnu formu kao i u baseline statusu pre administracije Scopolamina. Nakon administracije Atenolola, kopula parametar u prvoj sekundi kašnjenja ima vrlo visok intenzitet koji govori o aktivnosti vagala, viši nego u baseline statusu. Nakon prve sekunde, parametar zavisnosti opada i oko druge sekunde se izjednačava sa vrednošću parametra u baseline statusu. Nakon toga, vrednost kopule pada značajno brže nego vrednost parametra u baseline statusu, što govori o slabijoj aktivnosti simpatičke grane autonomnog nervnog sistema, koja ipak nije u potpunosti inhibirana, što je i očekivano ponašanje [2, 3].



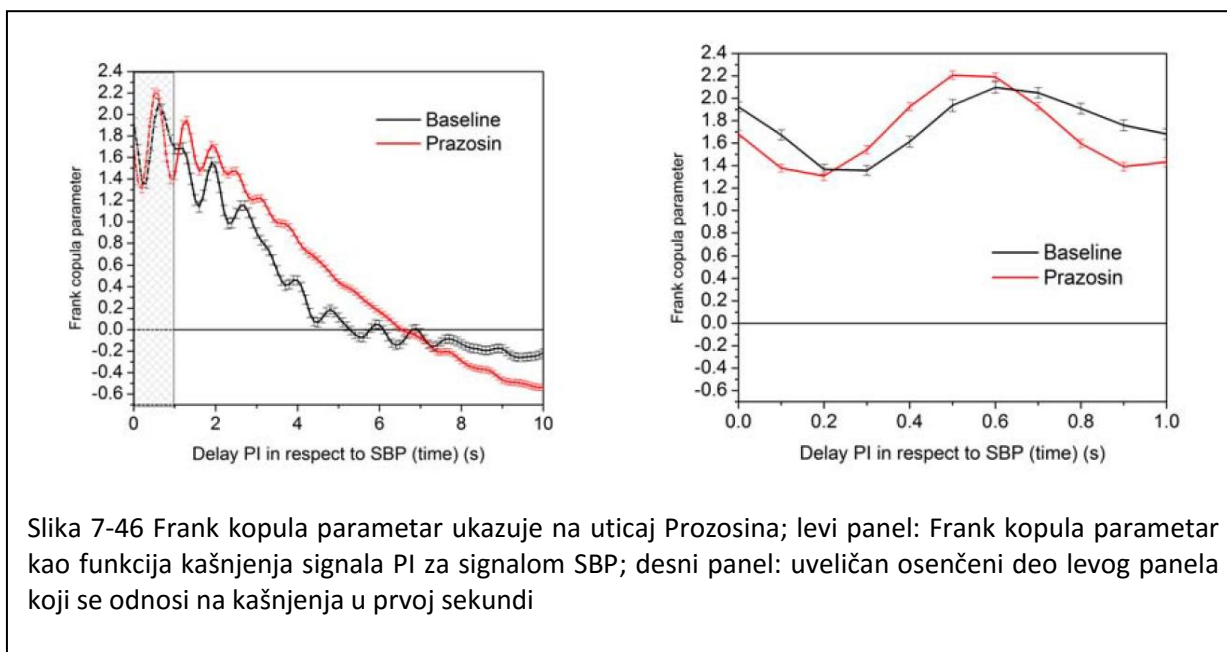
7.2.3 Validacija dejstva Prazosina

Prazosin je α_1 -adrenergični bloker. U poglavlju 2.3.3.2.3 detaljno je opisano dejstvo Prazosina na organizam, sa čim su saglasni i rezultati u tabeli 7-9, koji govore o padu vrednosti sistoličkog krvnog pritiska i padu vrednosti pulsog intervala. Kako je već pojašnjeno, ovaj pad pulsog intervala, odnosno, porast vrednosti pulsa, očekivan je u početnom periodu uzimanja leka. Prazosin ne inhibira dejstvo autonomnog nervnog sistema na srčani mišić, ali inhibira dejstvo simpatičkog nervnog sistema na glatke mišićne zidove krvnih sudova, tako da onemogućava vazokonstrikciju i samim tim, dovodi do pada krvnog pritiska [4, 5].

Dobijeni rezultati prikazani su na slici 7-46. Frank kopula parametar je dobijen usrednjavanjem rezultata za sve životinje i prikazan na dijagramu kao srednja vrednost \pm standardna

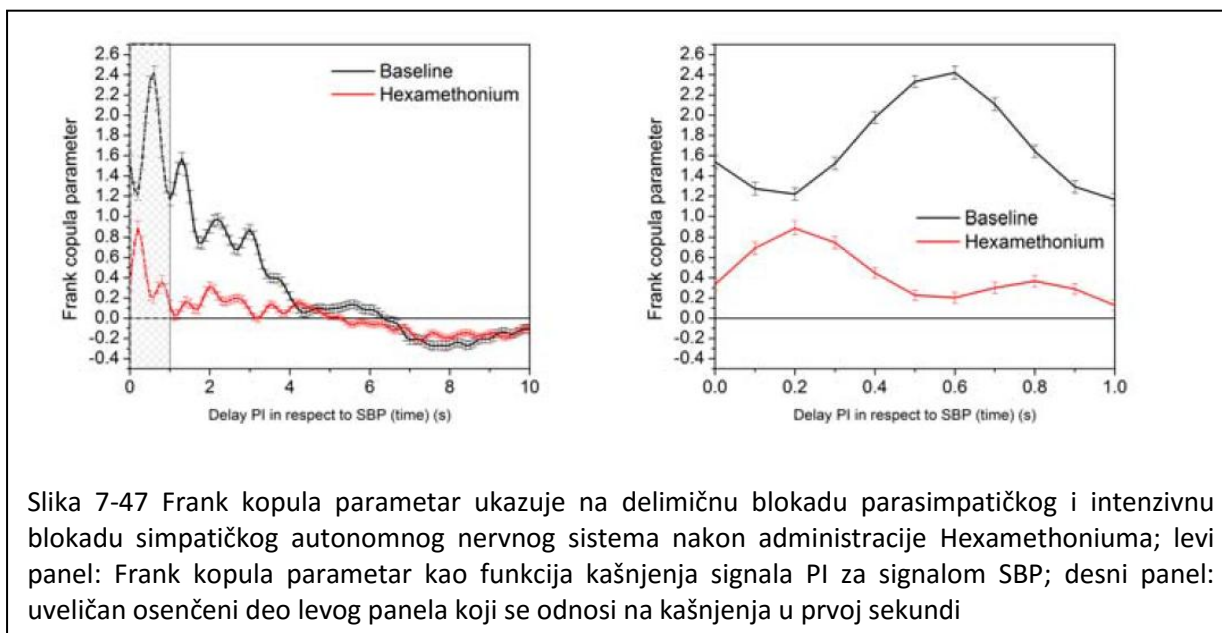
greška. Analize su praćene analizama nad pridruženim surogatima, a rezultati su bez izuzetaka potvrdili statističku nezavisnost surogat podataka.

Na dijagramima na slici 7-46 parametar zavisnosti nakon administracije Prazosina gotovo idealno prati vrednosti u baseline statusu tokom prve dve sekunde. Tokom naredne četiri sekunde zavisnost je neznatno veća nego u baseline statusu, što zahteva dodatno fiziološko tumaćenje: Prazosin širi arteriole i smanjuje periferijski pritisak delujući na alfa receptore locirane u glatkim mišićima arterija. Prazosin ne utiče direktno na rad srčanog mišića, ali indukuje refleksni porast simpatičkog odziva što se ogleda u porastu vrednosti srčanog ritma.



7.2.4 Validacija dejstva Hexamethoniuma

Hexamethonium je medikament sa antagonističkim efektima na nikotinske receptore neurotransmitera acetilholina. U poglavlju 2.3.3.2.4 detaljno je opisano dejstvo Hexamethoniuma na organizam, sa čim su saglasni i rezultati u tabeli 7-11, koji govore o padu vrednosti sistoličkog krvnog pritiska i padu vrednosti pulsno intervala. Hexamethonium je ganglionički bloker koji inhibira prenos nervnog impulsa između preganglioničkih i postganglioničkih neurona u autonomnom nervnom sistemu i time izaziva kompletnu simpatetičku blokadu i delimičnu parasimpatičku blokadu čime slabi ili potpuno raskida granu sistema negativne povratne sprege koja se realizuje preko autonomnog nervnog sistema.

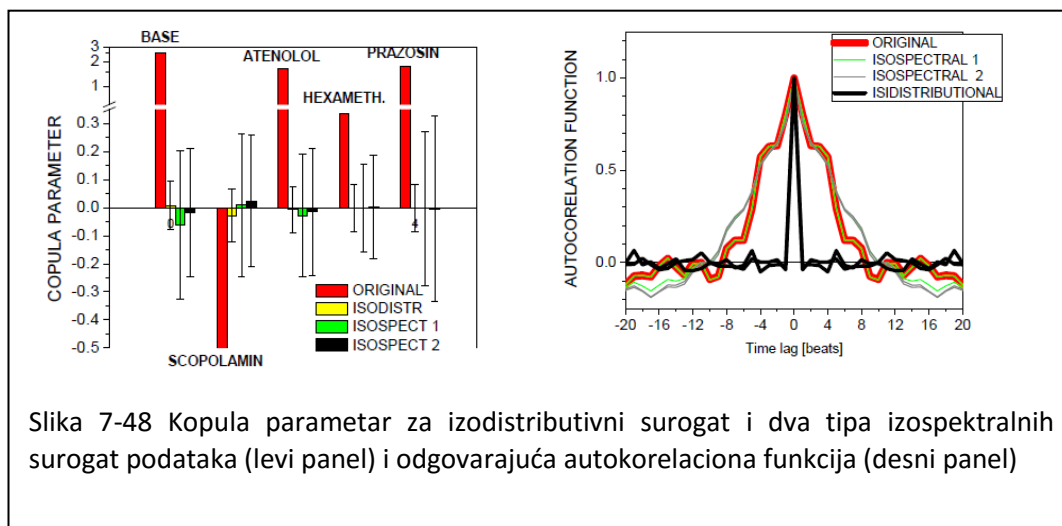


Dobijeni rezultati prikazani su na slici 7-47. Frank kopula parametar je dobijen usrednjavanjem rezultata za sve životinje i prikazan na dijagramu kao srednja vrednost \pm standardna greška. Analize su praćene analizama nad pridruženim surogatima, a rezultati su bez izuzetaka potvrdili statističku nezavisnost surogat podataka.

Primetan je znatno niži nivo parametra kopule nakon administracije leka, u prvoj sekundi, što govori o značajno nižoj funkcionalnosti vagala. Parametar je još nižeg intenziteta nakon prve sekunde i govori o vrlo niskom nivou međusobne zavisnosti kardiovaskularnih signala, što ukazuje na visok nivo inhibiranosti simpatičkog nervnog sistema. Ovakvi rezultati su očekivani i u skladu sa rezultatima istraživanja dejstva Hexamethoniuma [6].

7.2.5 Surogat test

Za potrebe surogat testova svakom od SBP-PI parova signala je pridružen kontrolni set od 50 izodistribucionih surogatnih parova signala (signali kod kojih je vremenska zavisnost uništena slučajnom permutacijom originalnih odbiraka) [7], i 50 izospektralnih surogatnih parova signala na kojima je primenjena Furijeova transformacija a zatim izvršena slučajna preraspodela faza i nakon toga inverzna Furijeova transformacija [8, 9]. Dobijeni signal je sačuvao originalnu spektralnu gustinu snage, i prema Wiener-Khinchin teoremi, autokorelacionu funkciju [9]. Dva tipa slučajne raspodele faza koja su primenjena su supstitucija nezavisnim i identično raspodeljenim belim šumom [8] i permutacija postojećih faza signala [10].



Slika 7-48 Kopula parametar za izodistributivni surogat i dva tipa izospektralnih surogat podataka (levi panel) i odgovarajuća autokorelaciona funkcija (desni panel)

Dobijeni rezultati su prikazani na slici 7-48, gde levi panel pokazuje kopula parametre za originalne signale i tri tipa surogata, dok je na desnom panelu prikazana odgovarajuća autokorelaciona funkcija. Izodistributivni surogati imaju permutovan vremenski sled podataka, tako da autokorelaciona funkcija nema bočne lobove, dok je kopula parametar blizu nule. Izospektralni surogati su sačuvali autokorelacionu funkciju i, posledično, zavisnost među uzorcima u okviru PI i u okviru SBP vremenskih serija. Međutim, zavisnost među uzorcima je uništena, i kopula parametar je ponovo blizak nuli mada sa značajno višom standardnom devijacijom.

7.3 Pregled rezultata

Istraživanje mogućnosti kopule kao zajedničke funkcije raspodele SBP i PI signala, započelo je analizom zavisne strukture kardiovaskularnih signala sa ciljem izbora optimalne familije kopula. Ova analiza je podrazumevala vizuelnu analizu *scatter* dijagrama upotpunjenu *CHI* plotovima, određivanje tradicionalnih korelacionih mera zavisnosti i repnih zavisnosti. Dobijeni rezultati ukazali su da nivo zavisnosti postoji, ali da nije izuzetno visok, i da je zavisna struktura relativno uređena. Rezultati su ukazali na niži nivo zavisnosti nakon lekova, u odnosu na baseline status, posebno nakon administracije Hexamethoniuma-a. Takođe, ukazali su na slabiju repnu zavisnost SBP i PI signala, čiji je uticaj dalje razmatran kroz izbor kopula. Na osnovu ove analize izabrane su Gaussian i t kopula, i najčešće korišćene eksplicitne Archimedean kopule, Clayton, Frank i Gumbel kopula.

Usledilo je poređenje rezultata dobijenih prema prezentovanom modelu, primenom različitih kopula. Analize su vršene na referentnim sekvencama referentnog pacova. Primenjene GoF (*Goodnes of fit*) tehnike odvijale su se u pravcu poređenja rezultata izabranih kopula sa rezultatima empirijske kopule i u pravcu poređenja sekvenci generisanih kopula generatorima sa originalnim sekvencama. Analize su pokazale da empirijski rezultati i rezultati dobijenim proračunima imaju visok stepen saglasnosti. Analizom sekvenci generisanih kopula generatorom pokazalo se i da kopule mogu da modeluju zavisnost kardiovaskularnih signala.

Kako se ova metoda može primeniti kao dopuna tradicionalnih metoda za određivanje barorefleksne osetljivosti, ali i za određivanje nivoa zavisnosti signala prilikom narušene barorefleksne funkcionalnosti, veoma značajna osobina kopule je osetljivost sistema koja se ogleda u intenzitetu odgovora sistema na promene. Stoga je u daljim analizama izračunat dinamički opseg svake od kopula i sagledana osetljivost sistema. Ovog puta su poređeni rezultati svih tehnika, uključujući i korelacione metode. Ubedljivo najveći dinamički opseg i osetljivost sistema su konstatovani kod Frank kopule.

Uticaj dužine izabrane sekvence na vrednost parametra zavisnosti analiziran je kroz promenljivu veličinu prozora. Jedna od značajnijih primedbi na nelinearne metode bila je velika dužina stacionarnih signala koji su potrebni za analizu. U primenjenoj metodi stacionarnost se podrazumeva na kratkim segmentima, na kojim se vrši analiza. Stoga je vršena ova vrsta analize, koja je pokazala da postoji uticaj dužine prozora na rezultate. Međutim, ne može se dati potpuno jasno tumačenje tog uticaja, posebno velika razlika u rezultatima dobijena za kašnjenja koja odgovaraju visokom stepenu zavisnosti i nešto manjem stepenu zavisnosti. Ono što je naznačajnije je nepromenljivost mesta maksimalne zavisnosti (4 bita) kod svih metoda. Može se smatrati da metoda

pokazuje osetljivost na dužinu prozora, ali da ona ne utiče značajno na kvalitet analize. Za generalne zaključke potrebno bi bilo opsežnije istraživanje.

Nakon što je na osnovu rezultata izabrana Frank kopula kao optimalna za određivanje nivoa zavisnosti kardiovaskularnih signala, pristupilo se analizi sekvenci signala snimljenih na pacovima nakon administracije lekova. Farmakološka validacija je data kroz jasno fiziološko tumačenje dobijenih rezultata nakon administracije Scopoloamina Atenolola, Prazosina i Hexamethoniuma.

Dokaz da promene u merenoj zavisnosti nisu posledica slučajnih promena dobijen je analizom izodistributivnih signala tako što je izvršena slučajna permutacija odbiraka. Farmakološka validacija pokazuje da parametar zavisnosti zaista reflektuje ponašanje autonomnog nervnog sistema: parametar zavisnosti meren nakon farmakološke blokade odgovara očekivanoj reakciji.

Prezentovan model ima još jednu značajnu karakteristiku. Uprkos mišljenju da je kopula statički parametar, primenjena procedura sa klizajućim prozorima omogućuje dinamičko praćenje parametra zavisnosti.

Sprovedene analize su potvrdile pretpostavku da kopule mogu biti koristan alat za procenu dinamičke zavisnosti multivarijantnih vremenskih serija SBP i PI signala. Izbor Frank kopule kao optimalne za modelovanje zavisnosti kardiovaskularnih signala nije neočekivan, jer biosignali usled fizioloških ograničenja nemaju izrazito ekstremne vrednosti, tako da zajedničke raspodele nemaju izražene repove. Rezultati su pokazali da slabo izraženi rep empirijske kopule koji je uočen na signalu sa višim nivoom zavisnosti promenljivih, takođe najbolje modeluje Frank kopula. To znači da broj parova ekstremnih vrednosti SBP i PI signala nije tako veliki da utiče na izbor kopula sa koje dobro modeluju repne zavisnosti. Dobri rezultati za Gaussian i t kopulu su očekivani, jer su u pitanju zdravi organizmi pacova, za koje se vrednosti SBP i PI kreću u linearnom opsegu sigmoidalne krive.

Reference

- [1] Choroś B., Ibragimov R., Permiakova E. (2010). Chapter Copula Estimation in Copula Theory and Its Applications, Volume 198 of the series Lecture Notes in Statistics pp 77-91
- [2] Coleman, T.G. (1980), Arterial baroreflex control of heart rate in the conscious rat. *Am J Physiol.* 238(4): H515-20, PMID: 7377322
- [3] Head G.A., McCarty R. (1988) Vagal and sympathetic components of the heart rate range and gain of the baroreceptor-heart rate reflex in conscious rats. *Journal of the Autonomic Nervous System* 01/1988; 21(2-3):203-13. doi: 10.1016/0165-1838(87)90023-3
- [4] Atkinson J., Luthi P., Sonnay M., Boillat N. (1986) Effect of acute administration of prazosin on blood pressure, heart rate and plasma renin level in the conscious normotensive rat. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 1986 Jul 13(7):535-41.
- [5] Sanders K.H., Jurna I. (1985) Effects of urapidil, clonidine, prazosin and propranolol on autonomic nerve activity, blood pressure and heart rate in anaesthetized rats and cats. *Eur J Pharmacol* Apr 2;110(2):181-90.
- [6] Castiglioni P., Di Rienzo M., Radaelli A. (2013) Effects of autonomic ganglion blockade on fractal and spectral components of blood pressure and heart rate variability in free-moving rats. *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical* 178 (2013) 44–49
- [7] Faes L., Pinna G. D., Porta A., Maestri R., Nollo G. (2004) Surrogate data analysis for assessing the significance of the transfer function", *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 2004 Jul;51(7):1156-66
- [8] Porta A., Furlan R., Rimoldi O., Pagani M., Malliani A., van de Borne P. (2002) Quantifying the strength of the linear causal coupling in closed loop interacting cardiovascular variability signals, *Biol. Cybern.* 86, 241–251 (2002) DOI 10.1007/s00422-001-0292-z
- [9] Engelberg S. (2007). Random signals and noise: a mathematical introduction. *CRC Press.* p. 130. ISBN 978-0-8493-7554-5.
- [10] Blaber A. P., Yamamoto Y., Hughson R. L. (1995) Methodology of spontaneous baroreflex relationship assessed by surrogate data analysis, *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology* April 1995 Vol. 268 no. 4, H1682-H1687

8. Zaključak

Aktuelnost teme barorefleksa potvrđuje izuzetno veliki broj naučnih radova i kliničkih istraživanja u ovoj oblasti. Definitivno je dokazan dijagnostički i prognostički značaj procene njegove funkcionalnosti. Ubrzano se razvijaju nove metode koje uvode nove tehnike i modele kako bi do kraja razjasnile sve, još uvek ne potpuno razjašnjene, aspekte barorefleksa. Pokazalo se da tradicionalne metode koje se koriste za kvantifikaciju promene signala pulsog intervala u odnosu na signal srčanog pritiska nisu dovoljne za procenu barorefleksne funkcionalnosti, posebno u slučajevima njene narušenosti. Stoga se tradicionalne metode dopunjuju metodama koje ukazuju na prirodu zavisnosti ovih signala, uvodeći parametre koji daju uvid u kvalitet te interakcije. Ove metode uzimaju u obzir nelinearni odnos kardiovaskularnih signala.

Metoda bazirana na kopulama, predložena u ovom radu, spada u red metoda koje analiziraju kvalitativne karakteristike zavisnosti kardiovaskularnih signala. Međutim, metoda ne prejudicira linearnost, odnosno, nelinearnost zavisnosti promenljivih. Ona pruža mogućnost da se uporede rezultati različitih familija kopula, koje u svojoj osnovi mogu biti i linearne i nelinearne, te da se proverí koja od njih po svojim karakteristikama najviše odgovara zavisnoj strukturi signala. Ono što je izdvaja od drugih metoda je mogućnost uvida u samu zavisnu strukturu kardiovaskularnih signala, analiza prisutnosti ekstremnih vrednosti signala i perspektiva njenog daljeg korišćenja u multivarijantnim analizama.

8.1 Pregled rada

Rad je metodološki postavljen u skladu sa zahtevima naučno-istraživačkog rada. Nakon postavljanja hipoteze o mogućnostima korišćenja kopule u svrhu analize zavisnosti kardiovaskularnih signala, dat je njen teorijski osnov. Imajući u vidu multidisciplinarnost teme, obrazložen je fiziološki mehanizam negativne povratne sprege koji reaguje na poremećaj krvnog pritiska i teži da očuva homeostazu. Organi i organski sistemi prikazani su kao elementi tog sistema međusobno spojeni nervnim vlaknima kao provodnicima. Nakon opisa mehanizma kratkotrajne regulacije krvnog pritiska, dat je pregled postojećih metoda za njegovu analizu i obrazložena potreba daljeg istraživanja. Dat je teorijski osnov za korišćenje matematičkog alata kopule zajedničke funkcije raspodele i njene

možnosti da modeluje zavisnu strukturu signala. Osim kopule dat je pregled tradicionalnih korelacionih mera zavisnosti koje su korišene u daljem radu.

Kroz eksperimentalnu proceduru koja je primenjena na pacovima u laboratoriji medicinskog fakulteta u Beogradu, dobijeni su kardiovaskularni signali nad kojima su izvršene analize. U radu je predstavljen model analize koji omogućava proračun zavisnosti kardiovaskularnih signala kao funkcije kašnjenja signala pulsog intervala za signalom sistoličkog krvnog pritiska. Za proračun mere zavisnosti signala primenjivana je jedna od devet analitičkih metoda – 5 kopula i 4 korelacije. Od kopula je omogućeno korišćenje implicitnih Gaussian i t kopule i eksplicitnih Clayton, Frank i Gumbel kopule. Od korelacionih metoda omogućeno je korišćenje Pearsonove, Kendallove i Spearmanove metode i autokorelacije. Primenjene metode mere nivo usaglašenosti između SBP i PI sekvenci. Omogućeno je da se analiza vrši nad signalima izraženim u bitima i u ekvidistantnim vremenskim trenucima. Proračun parametra zavisnosti se može primeniti na malom broju odbiraka, što je omogućilo uvođenje prozorske funkcije koja klizi duž signala. Ovakva vrsta analize dala je uvid u ponašanje zavisnosti tokom vremena za konstantnu vrednost kašnjenja. Osim parametra zavisnosti, predstavljeni su i matematički alati bazirani na kopuli koji omogućavaju sagledavanje zavisne strukture kardiovaskularnih signala.

Primenom različitih GoF tehnika i matematičkih alata baziranih na kopuli, ustanovljeno je da kopule sa visokim stepenom preciznosti modeluju ponašanje kardiovaskularnih signala. Rezultati dobijeni GoF tehnikama i dodatne analize osetljivosti sistema pokazale su da Frank kopula ima najoptimalnije karakteristike zajedničke funkcije raspodele. Sekvence generisane kopula generatorima pokazale su visok stepen saglasnosti sa originalnim sekvencama. Validacija metode je data kroz jasno fiziološko tumačenje dobijenih rezultata nakon administracije lekova koji su doveli do delimičnog ili potpunog prekida barorefleksne negativne povratne sprege.

8.2 Doprinosi i dalji pravci razvoja

Model predstavljen u ovom radu predstavlja originalan način primene kopule u obradi kardiovaskularnih signala u cilju procene funkcionalnosti barorefleksnog mehanizma.

Parametar kopule predstavlja odličan pokazatelj nivoa međusobne zavisnosti SBP i PI signala i kao takav se može koristiti za određivanje kašnjenja PI signala za SBP signalom za koji postoji najviši nivo zavisnosti. U slučaju zdravog organizma, barorefleksna reakcija na poremećaj krvnog pritiska je intenzivna i lakše je detektovati kašnjenja za koja se postiže maksimalna zavisnost signala. Međutim, ukoliko je barorefleksni mehanizam narušen, tako da reakcija nervnog sistema kasni i nije dovoljno jasno izražena, problem detekcije kašnjenja za koje se ostvaruje maksimalna zavisnost signala dobija

na značaju. Iz ovog razloga je jedna od analiza bila posvećena dinamičkom opsegu parametra kopule. Dobijena visoka vrednost osetljivosti parametra Frank kopule pokazuje da je on vrlo pogodan kao dopuna tradicionalnih metoda za proračun barorefleksne osetljivosti.

Tradicionalne mere zavisnosti, kao što su korelacione tehnike koje su takođe predstavljene u ovom radu, mogu se koristiti za određivanje nivoa zavisnosti. Međutim, korelacioni koeficijenti su skalarne vrednosti koje ne daju sliku o unutrašnjoj strukturi zavisnosti kardiovaskularnih signala. Za razliku od njih, kopula je matematički alat koji omogućuje uvid u ponašanje nivoa zavisnosti duž zavisne strukture, kako pri središnjim, tako i pri ekstremnim vrednostima signala. U radu je u ove svrhe korišćena funkcija repne koncentracije koja daje uvid u ponašanje zavisne strukture u uglovima jediničnog u-v kvadrata, odnosno, na mestima ekstremnih vrednosti parova signala sistoličkog krvnog pritiska i pulsog intervala. I sam izbor familije kopula, a zatim primena GoF metoda ukazuje na oblik zavisne strukture, pošto su različite familije kopula pogodne za različite oblike zavisnosti.

Ova vrsta analize može da se svrsta u red nelinearnih metoda koje uzimaju u obzir nelinearnu prirodu odnosa promenljivih koje se analiziraju i razmatra njihovu monotonu zavisnost. Da li će metoda biti linearna ili ne, zavisi od izbora familije kopula. U primerima koje smo razmatrali, eliptičke kopule koje su u osnovi linearne, dale su odlične rezultate. Međutim, pacovi na kojim se vršeni eksperimenti su zdravi i barorefleksni mehanizam nije narušen. Stoga se najveći broj SBP-PI parova nalazi u okviru linearnog opsega sigmoidne krive SBP-PI zavisnosti, te su ovakvi rezultati očekivani. Međutim, nelinearnost dolazi više do izražaja kada je funkcija barorefleksa narušena, te je tu još značajniji izbor kopule kojom će se vršiti analiza.

Još jedan doprinos ove metode je što omogućava uvid u promene zavisnosti tokom vremena. U modelu je iskorišćena mogućnost kopule da radi na kratkim sekvencama signala. Uvođenje klizećeg prozora u analizu omogućilo je da se dobiju rezultati u uzastopnim vremenskim intervalima koji odgovaraju pomeraju prozora. Na taj način omogućeno je praćenje nivoa zavisnosti tokom vremena.

Ono što je izuzetno značajno je dalja perspektiva korišćenja i razvoja metode za analizu biosignala baziranoj na kopulama. Kopula je veoma poznata kao matematički alat za analizu multivarijantnih zavisnosti. Mogućnost da zajedničku funkciju raspodele analizira nezavisno od raspodele marginala, čini je vrlo pogodnom alatom za takvu vrstu analize. Stoga ona otvara dalje perspektive analize biosignala, poput kardiovaskularnih i respiratornih biosignala, ali i drugih biosignala čiju je zavisnost potrebno analizirati.

Jedna od mogućih daljih primena je analiza uticaja aritmija na zavisnu strukturu kardiovaskularnih signala. Obzirom na mogućnost kopule da analizira kako se nivo zavisnosti menja duž zavisne strukture, a imajući u vidu prirodu aritmija koje prouzrokuje učestalu pojavu ekstremnih

vrednosti kardiovaskularnih signala, rezultati ove analize bi mogli dati dublji uvid ponašanje barorefleksa pri ovom patofiziološkom poremećaju.

Raspodele generisanih SBP i PI sekvenci kopula generatorima su pokazale visok nivo sličnosti sa originalnim sekvencama. Stoga je moguće u daljem radu razmotriti mogućnost korišćenja kopule u aplikacijama koje podrazumevaju korišćenje modela kardiovaskularnih signala.

Metoda omogućuje uvid u promene nivoa zavisnosti kardiovaskularnih signala tokom vremena. Tokom narednih istraživanja moglo bi se uskladiti snimanje ponašanja subjekta i vreme snimanja i obrade kardiovaskularnih signala. Poređenje rezultata može dati odgovore na uzroke u visokoj dinamici promene aktivnosti barorefleksa tokom vremena.

Ipak, ova analiza ima svoja ograničenja. Ona posmatra kardiovaskularni sistem kao sistem otvorene petlje, ne uzimajući u obzir povratni uticaj signala pulsnog intervala na signal donjeg krvnog pritiska (*Starling i Windkessel efekt*). Stoga u ukupnoj meri zavisnosti ostaje nejasno koji deo zavisnosti kardiovaskularnih signala potiče od ovog povratnog uticaja. Takođe, metoda ne uzima u obzir postojanje interakcije svih kontrolnih mehanizama barorefleksa, a ni barorefleksa i drugih mehanizama regulacije, kao što su kardiopulmoralni refleks i arterijski hemorefleks. Ova ograničenja mogu biti predmet daljih unapređenja predložene metode.