Εθνικό Μετσόβιο Πολυτεχνείο
Σχολή Ηλεκτρολόγων Μηχανικών
και Μηχανικών Υπολογιστών
Τομέας Συστημάτων Μετάδοσης Πληροφορίας και
Τεχνολογίας Υλικών

Εκτίμηση της ευαισθησίας των τασεοϋποδοχέων μόνο από το σήμα της αρτηριακής πίεσης και γενικότερη μοντελοποίηση του καρδιαγγειακού συστήματος

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΡΩΜΑΝΟΣ ΦΑΣΟΥΛΗΣ

Επιβλέπων : Δημήτριος-Διονύσιος Κουτσούρης
Καθηγητής Ε.Μ.Π.

Αθήνα, Μάρτιος 2019

Εθνικό Μετσόβιο Πολυτεχνείο
Σχολή Ηλεκτρολόγων Μηχανικών
και Μηχανικών Υπολογιστών
Τομέας Συστημάτων Μετάδοσης Πληροφορίας και
Τεχνολογίας Υλικών

Εκτίμηση της ευαισθησίας των τασεοϋποδοχέων μόνο από το σήμα της αρτηριακής πίεσης και γενικότερη μοντελοποίηση του καρδιαγγειακού συστήματος

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΡΩΜΑΝΟΣ ΦΑΣΟΥΛΗΣ

Επιβλέπων : Δημήτριος-Διονύσιος Κουτσούρης
Καθηγητής Ε.Μ.Π.

Εγκρίθηκε από την τριμελή εξεταστική επιτροπή την 12η Μαρτίου 2019.

Δημήτριος-Διονύσιος Κουτσούρης Καθηγητής Ε.Μ.Π.	Γιώργος Ματσόπουλος Καθηγητής Ε.Μ.Π.	Θεόδωρος Παπαϊωάννου Αν. Καθηγητής Ε.Κ.Π.Α.

Αθήνα, Μάρτιος 2019

Ρωμανός Φασούλης

Διπλωματούχος Ηλεκτρολόγος Μηχανικός και Μηχανικός Υπολογιστών Ε.Μ.Π.

Copyright © Ρωμανός Φασούλης, 2019.
Με επιφύλαξη παντός δικαιώματος. All rights reserved.

Απαγορεύεται η αντιγραφή, αποθήκευση και διανομή της παρούσας εργασίας, εξ ολοκλήρου ή τμήματος αυτής, για εμπορικό σκοπό. Επιτρέπεται η ανατύπωση, αποθήκευση και διανομή για σκοπό μη κερδοσκοπικό, εκπαιδευτικής ή ερευνητικής φύσης, υπό την προϋπόθεση να αναφέρεται η πηγή προέλευσης και να διατηρείται το παρόν μήνυμα. Ερωτήματα που αφορούν τη χρήση της εργασίας για κερδοσκοπικό σκοπό πρέπει να απευθύνονται προς τον συγγραφέα.

Οι απόψεις και τα συμπεράσματα που περιέχονται σε αυτό το έγγραφο εκφράζουν τον συγγραφέα και δεν πρέπει να ερμηνευθεί ότι αντιπροσωπεύουν τις επίσημες θέσεις του Εθνικού Μετσόβιου Πολυτεχνείου.

Περίληψη

Η εξαγωγή μετρικών που αντικατοπτρίζουν την λειτουργία του καρδιαγγειακού συστήματος, όπως και η γενικότερη μοντελοποίησή του, αποτελεί σημαντικό παράγοντα για την κατανόηση του ανθρώπινου οργανισμού, όπως και για την πρόβλεψη μελλοντικών καταστάσεων, οι οποίες μπορεί να είναι επιβλαβής για αυτόν. Για την επίτευξη του παραπάνω, έχει γίνει μια πολύπλευρη μελέτη, η οποία ουσιαστικά χωρίζεται σε 2 μέρη, όπου το πρώτο μέρος ασχολείται με την εξαγωγή μετρικών με εναλλακτικούς, φτηνότερους και πιο άμεσους τρόπους, και το δεύτερο, με την γενικότερη μαθηματική μοντελοποίηση του καρδιαγγειακού συστήματος.

Η ευαισθησία των ταση̈οποδοχέων είναι ένας σημαντικός δείκτης της λειτουργίας των ταση̈οποδοχέων, και η εκτίμηση του μπορεί να έχει σημαντικές κλινικές επιπτώσεις. Ένα σημαντικό δεδομένο για την ποσοτικοποίησή της είναι η συνεχής καταγραφή του ηλεκτροκαρδιογραφήματος, με σκοπό την εξαγωγή της χρονοσειράς RR Interval, έχοντας επίσης παράλληλη μέτρηση της αρτηριακής πίεσης. Στο πρώτο κομμάτι της εργασίας αυτής, στόχος είναι η ακριβής εκτίμησης του RR Interval σήματος χρησιμοποιώντας αποκλειστικά το σήμα της αρτηριακής πίεσης, χρησιμοποιώντας διάφορες τεχνικές ανάλυσης των κυματομορφών, με σκοπό την εκτίμηση της ευαισθησίας των ταση̈οποδοχέων, και την στατιστική ανάλυση αναφορικά με το πόσο κοντά βρίσκεται σε άλλες gold-standard μεθόδους εκτίμησης που χρησιμοποιούν την χρονοσειρά RR Interval.

Στο δεύτερο κομμάτι, ασχολούμαστε με την μοντελοποίηση του καρδιαγγειακού συστήματος μέσω μεθόδων πρόβλεψης χρονοσειρών. Σε ιατρικές εφαρμογές, η πρόβλεψη χρονοσειρών έχει χρησιμοποιηθεί εκτενώς για την πρόβλεψη ασθενειών, την ποσοτικοποίηση του ρίσκου, όπως και την θνησιμότητα. Παρόλα αυτά, η πληθώρα διαφόρων τεχνικών κάνει την επιλογή του κατάλληλου μοντέλου δύσκολη. Δεδομένου λοιπόν του ηλεκτροκαρδιογραφήματος και της αρτηριακής πίεσης, χρησιμοποιούμε διάφορα γραμμικά, μη-γραμμικά και υβριδικά μαθηματικά μοντέλα, για την πρόβλεψη του καρδιαγγειακού παλμού στο επόμενο βήμα, αναλύοντας πιο μοντέλο μοντελοποιεί τα δεδομένα μας καλύτερα και για ποιον λόγο.

Λέξεις κλειδιά

ταση̈οποδοχείς, Ευαισθησία των ταση̈οποδοχέων, Βιοσήματα, Πρόβλεψη χρονοσειράς, Μηχανική μάθηση, Μοντελοποίηση συστήματος

Abstract

The extraction of metrics that reflect the functionality of the cardiovascular system, as well as its general modeling, is a major factor for understanding how the human organism works, in addition to predicting future states, that may be harmful for the organism itself. For achieving the above, a multi-sided study has been conducted, that is composed of 2 parts. The first part deals with the extraction of metrics with alternative, cheaper and more direct ways, while the second part revolves around the mathematical modeling of the cardiovascular system.

Baroreflex sensitivity (BRS) is an important indicator of the functionality of the arterial baroreceptors, and its assessment may have major research and clinical implications. An important requirement for its quantification is the continuous recording of electrocardiography (ECG) signal, so as to extract the RR interval, in parallel with continuous beat-to-beat blood pressure recording. In this first part of the study, we aimed to accurately calculate the RR Interval from pressure wave recordings per se, using various arterial pulse wave analysis algorithms, with the sole purpose being the evaluation of the BRS values, as well as the statistical analysis that compares these values with the values estimated with "gold-standard" methods using the RR Interval timeseries.

In the second part, we deal with cardiovascular system modeling through time series forecasting techniques. In clinical applications, time series forecasting has been used extensively for cardiovascular diseases (CVD) prediction, risk quantification, as well as mortality rate prediction. Nevertheless, the variety of different techniques makes the choice of the proper model very difficult. Using the ECG and arterial pressure waves, we employ different models, of linear, non-linear and hybrid type, for one-step forecast, while simultaneously analyzing which model gives the best results and for what reason.

Key words

Baroreceptors, Baroreflex Sensitivity, Biosignals, Time series prediction, Machine Learning, System Modeling

Ευχαριστίες

Με την παρούσα εργασία κλείνει και επίσημα ένας μεγάλος, αλλά και πολύ δημιουργικός κύκλος σπουδών. Πρώτα απ'όλα, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον καθηγητή κύριο Θεόδωρο Παπαιωάννου, για 3 λόγους: πρώτον, για το πολύ ενδιαφέρον θέμα που μου πρότεινε να ασχοληθώ, δεύτερον για την τεράστια υπομονή του όσον αφορά την συγγραφή της διπλωματικής, και τρίτον, για την ελευθερία που μου έδωσε στο ερευνητικό κομμάτι. Η παρότρυνση του για μια επιστημονική συμβολή στο συγκεκριμένο θέμα αποτέλεσε εφαλτήριο και για τις γνώσεις που αποκόμισα, όπως και για τις μετέπειτα επιλογές μου. Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον καθηγητή κύριο Δημήτριο Κουτσούρη, ο οποίος χωρίς δεύτερη σκέψη έκανε δεκτό το θέμα στο εργαστήριο του, όπως και τον κύριο Πέτρο Τουμπανιάρη για την πολύτιμη βοήθεια του, ιδιαίτερα στο κομμάτι της συγγραφής της διπλωματικής.

Νιώθω την ανάγκη να ευχαριστήσω όλη την οικογένεια μου, και ιδίως την μητέρα μου Όλγα, που χωρίς την στήριξή της, ίσως να μην είχε τελειώσει ποτέ η συγγραφή αυτής της διπλωματικής. Σε κάθε αμφιβολία μου και δυσκολία μου, ήταν πάντα εκεί να με στηρίξει.

Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω όλους τους φίλους και γνωστούς, που συνέβαλαν στο να έχω και μία «εκτός του ακαδημαικού» φοιτητική ζωή. Ιδιαίτερα, θέλω να ευχαριστώ όλους αυτούς που παίξαμε μουσική μαζί, και ιδιαίτερα τον Άλεξ, τον Άκη, τον Πάνο, τους Rockamora, αλλά και τον Πέτρο, που πάντα μου υπενθυμίζει ότι «Είμαστε κύματα, μικρά και ασήμαντα».

Η εργασία αυτή αφιερώνεται στις 2 γλυκές μου γιαγιάδες, Ηρώ και Μαρία.

Ρωμανός Φασούλης,

Αθήνα, 12η Μαρτίου 2019

Περιεχόμενα

Περίληψη . . . 5

Abstract . . . 7

Ευχαριστίες . . . 9

Περιεχόμενα . . . 11

Κατάλογος πινάκων . . . 15

Κατάλογος σχημάτων . . . 17

1. Εισαγωγή . . . 19
- 1.1 Μέρος Πρώτο: Εκτίμηση της ευαισθησίας των τασεοϋποδοχέων αποκλειστικά από το σήμα αρτηριακής πίεσης . . . 19
- 1.2 Μέρος Δεύτερο: Μαθηματική μοντελοποίηση του καρδιαγγειακού συστήματος . . . 20
- 1.3 Διάρθρωση διπλωματικής εργασίας . . . 21

2. Τασεοϋποδοχείς . . . 23
- 2.1 Λειτουργία και Ευαισθησία των τασεοϋποδοχέων . . . 23
  - 2.1.1 Φυσιολογία των τασεοϋποδοχέων . . . 23
  - 2.1.2 Ο Όρος «Ευασθησία Των τασεοϋποδοχέων» (BRS) . . . 25
  - 2.1.3 Σύνδεση με το NTS . . . 26
  - 2.1.4 Ο ρόλος των τασεοϋποδοχέων στην καρδιαγγειακή ρύθμιση . . . 27
- 2.2 Εργαστηριακές μέθοδοι για εκτίμηση της ευαισθησίας των τασεοϋποδοχέων . . . 28
  - 2.2.1 Χειρισμός Valsava (Valsava Maneuver) . . . 28
  - 2.2.2 Δοκιμασία ανάκλησης (Tilt test) . . . 28
  - 2.2.3 Εφαρμογή αρνητικής πίεσης στο κάτω μέρος του σώματος (LBNP) . . . 29
  - 2.2.4 Ενδοφλέβια απευθείας έγχυση μικρής δόσης αγγειοδραστικού φαρμάκου . . . 30
  - 2.2.5 Τεχνική neck chamber . . . 31

3. Βιολογικά Σήματα και επεξεργασία τους . . . 33
- 3.1 Ηλεκτροκαρδιογράφημα (ECG) . . . 33
  - 3.1.1 Ιστορικά Στοιχεία . . . 33
  - 3.1.2 Η λειτουργία της καρδιάς . . . 33
  - 3.1.3 Μεθοδολογία και αρχές του ECG . . . 34
  - 3.1.4 Τα κύματα και τα διαστήματα του ECG . . . 34
  - 3.1.5 Κλινικά Σημαντικοί Παράμετροι του ECG . . . 35
- 3.2 Εξαγωγή χαρακτηριστικών σημείων και περιοχών από το σήμα ECG . . . 37
  - 3.2.1 Προσεγγίσεις . . . 37
  - 3.2.2 Ο Μετασχηματισμός Κυματιδίων (Wavelet Transform) . . . 40
- 3.3 Αρτηριακή Πίεση (ABP) . . . 44

3.3.1 Στοιχεία της κυματομορφής ABP και η συσχέτιση τους με τον καρδιακό κύκλο. . . . 45
3.3.2 Μέθοδοι Μέτρησης Αρτηριακής Πίεσης . . . 48
3.3.3 Μέτρηση Αρτηριακής Πίεσης με Φωτοπληθυσμογραφικούς Αισθητήρες (PPG) 50
3.4 Εξαγωγή χαρακτηριστικών σημείων και περιοχών από το σήμα της αρτηριακής πίεσης . . . 52

4. Γραμμική μοντελοποιήση χρονοσειρών με την μέθοδο ARIMAX . . . 55
4.1 Μαθηματικό μοντέλο ARMAX . . . 55
4.2 Εκτίμηση των παραμέτρων του ARMAX μοντέλου με το φίλτρο Kalman . . . 56
4.2.1 Καθορισμός του προβλήματος εκτίμησης . . . 56
4.2.2 Το μοντέλο χώρου-κατάστασης (State Space Model) . . . 58
4.2.3 Περιγραφή του μοντέλου ARMAX με την βοήθεια του μοντέλου state space 59
4.2.4 Το φίλτρο Kalman . . . 60
4.2.5 Εκτίμηση μέγιστης πιθανοφάνειας (MLE) . . . 61
4.2.6 Ο αλγόριθμος L-BFGS . . . 63
4.3 Το μοντέλο ARIMAX . . . 64
4.3.1 Μοναδιαίες ρίζες και το Dickey-Fuller test . . . 65
4.4 Καταλληλότητα του ARIMAX μοντέλου . . . 65
4.4.1 Στασιμότητα (Stationarity) . . . 65
4.4.2 Αναστρεψιμότητα (Invertibility) . . . 66
4.4.3 Πλεονασμός (Redundancy) . . . 67

5. Μη-Γραμμική μοντελοποιήση με τεχνητά νευρωνικά δίκτυα . . . 69
5.1 Τεχνητά Νευρωνικά Δίκτυα (ANN) . . . 69
5.1.1 Το perceptron του Rosenblatt . . . 70
5.1.2 Συνάρτηση ενεργοποιήσης . . . 70
5.1.3 Πολυστρωματικά perceptrons . . . 71
5.1.4 Συναρτήσεις Κόστους . . . 72
5.1.5 Ο αλγόριθμος Gradient Descent . . . 73
5.1.6 Ο αλγόριθμος οπίσθιας διάδοσης σφάλματος (Back-Propagation) . . . 73
5.1.7 Βαθιά Μάθηση (Deep Learning) . . . 75
5.2 Δομές νευρωνικών δικτύων . . . 75
5.2.1 Δίκτυα Εμπρόσθιας Τροφοδότησης (FeedForward Neural Networks) . . . 75
5.2.2 Αναδρομικά Νευρωνικά Δίκτυα (Recurrent Neural Networks) . . . 76
5.2.3 Δίκτυα Μακράς-Βραχείας Μνήμης (LSTM) . . . 78

6. Μέθοδοι Εξαγωγής Χαρακτηριστικών από τα σήματα ECG και ABP . . . 81
6.1 Πληθυσμός και βάση δεδομένων . . . 81
6.2 Αυτόματη ανίχνευση του RR Interval από το ECG μέσω του DWT . . . 82
6.2.1 Αποσύνθεση (decomposition) . . . 83
6.2.2 Στάδιο de-trending . . . 83
6.2.3 Στάδιο de-noising . . . 83
6.2.4 Αφαίρεση υπόλοιπων συνιστωσών . . . 86
6.2.5 Εύρεση κορυφών R . . . 86
6.2.6 Υπολογισμός χρονοσειράς RR Interval από τις κορυφές R . . . 86
6.3 Εξαγωγή χαρακτηριστικών σημείων και περιοχών από το σήμα της αρτηριακής πίεσης . . . 88
6.3.1 Προ-επεξεργασία του σήματος χρησιμοποιώντας φίλτρο Savitzky–Golay . 88
6.3.2 Επιλογή χαρακτηριστικών σημείων . . . 90
6.3.3 Αλγόριθμος εύρεσης χαρακτηριστικών σημείων από το σήμα PPG . . . 92

6.3.4 Υπολογισμός χρονοσειράς PI από τα χαρακτηριστικά σημεία της ABP κυματομορφής . . . 96

7. Μέρος Πρώτο: Μοντέρνες μέθοδοι για την ανάλυση και εκτίμηση της τιμής BRS . 97
7.1 Μέθοδος ακολουθιών (Sequence Method) . . . 98
7.1.1 Κριτήρια για την ανίχνευση ακολουθίας . . . 99
7.1.2 Κριτική στην μέθοδο ακολουθιών . . . 100
7.1.3 Σύγκριση μεθόδου ακολουθιών με εργαστηριακές μεθόδους . . . 100
7.1.4 Αποτελέσματα της μεθόδου ακολουθιών στην καθημερινότητα . . . 101
7.1.5 Πρόσφατη πρόοδος στην μέθοδο ακολουθιών . . . 101
7.2 Φασματική μέθοδος (Spectral Method) . . . 102
7.2.1 Φασμα πυκνότητας ισχύος . . . 102
7.2.2 Το περιοδόγραμμα Lomb-Scargle . . . 103
7.2.3 Εφαρμογή φασματικής μεθόδου . . . 105
7.2.4 Το κριτήριο συμφωνίας (Coherence Criterion) . . . 107
7.2.5 Σύγκριση φασματικής μεθόδου με εργαστηριακές μεθόδους . . . 107
7.2.6 Σύγκριση της μεθόδου ακολουθιών και της φασματικής μεθόδου . . . 108

8. Μέρος Δεύτερο: Μοντελοποιήση Του Καρδιαγγειακού Συστήματος . . . 109
8.1 Μοντελοποίηση συστήματος κλειστού βρόχου . . . 110
8.1.1 Φυσιολογικό μοντέλο κλειστού βρόχου . . . 110
8.1.2 Μαθηματική μοντελοποίηση του φυσιολογικού μοντέλου κλειστού βρόχου 110
8.1.3 Μαθηματικές μέθοδοι αναγνώρισης συστήματος κλειστού βρόχου . . . 111
8.1.4 Επιλογή μαθηματικής μεθόδου αναγνώρισης συστήματος κλειστού βρόχου 113
8.1.5 Προσεγγίσεις πάνω στην επιλογή του μαθηματικού μοντέλου στην βιβλιογραφία . . . 114
8.2 Γραμμική Μοντελοποίηση του καρδιακού συστήματος με το μοντέλο ARIMAX . . 117
8.2.1 Επαναδειγματοληψία των χρονοσειρών (re-sampling) με την βοήθεια της κυβικής Ερμιτιανής παρεμβολής (cubic Hermite interpolation) . . . 117
8.2.2 Εφαρμογή του Augmented Dickey-Fuller test . . . 120
8.2.3 Συνήθης προσέγγιση: Τα διαγράμματα ACF-PACF . . . 121
8.2.4 ML προσέγγιση: Η διαδικασία cross validation . . . 123
8.2.5 Διαδικασία εφαρμογής του μοντέλου ARIMAX στα δεδομένα . . . 125
8.3 Μη-Γραμμική μοντελοποίηση του καρδιακού συστήματος με την βοήθεια νευρωνικών δικτύων . . . 128
8.4 Υβριδική προσέγγιση στην μοντελοποιήση του καρδιακού συστήματος . . . 130
8.4.1 Το υβριδικό μοντέλο του Zhang . . . 131
8.4.2 Το πολλαπλασιαστικό υβριδικό μοντέλο . . . 132

9. Στατιστική Ανάλυση Αποτελεσμάτων και Συμπεράσματα . . . 135
9.1 Στατιστικές μέθοδοι ανάλυσης . . . 135
9.1.1 Το απλό γραμμικό μοντέλο παλινδρόμησης . . . 135
9.1.2 Η μέθοδος Bland-Altman . . . 136
9.1.3 Στατιστικές Μετρικές . . . 136
9.2 Αποτελέσματα πρώτου μέρους . . . 140
9.2.1 Αποτελέσματα μεθόδου ακολουθιών . . . 140
9.2.2 Αποτελέσματα φασματικής μεθόδου . . . 143
9.3 Αποτελέσματα Δεύτερου Μέρους . . . 146
9.3.1 Σύγκριση γραμμικής/μη-γραμμικής μοντελοποίησης . . . 146
9.3.2 Σύγκριση μη-γραμμικής/υβριδικής μοντελοποίησης . . . 148
9.4 Επίλογος . . . 149

9.4.1 Συζήτηση πάνω στα αποτελέσματα της εκτίμησης των τασεουποδοχών μόνο από το σήμα της αρτηριακής πίεσης 149
9.4.2 Συζήτηση πάνω στην μοντελοποίηση του καρδιαγγειακού συστήματος με τεχνικές μοντελοποίησης και πρόβλεψης χρονοσειρών 152

Βιβλιογραφία 155

Κατάλογος πινάκων

6.1 Δημογραφικά δεδομένα των ασθενών από την βάση δεδομένων EuroBavar 82

9.1 Αποτελέσματα BRS τιμών για την μέθόδο ακολουθιών 140
9.2 Αποτελέσματα στατιστικής ανάλυσης για την μέθόδο ακολουθιών 141
9.3 Αποτελέσματα BRS τιμών για την φασματική μέθοδο 145
9.4 Αποτελέσματα στατιστικής ανάλυσης για την φασματική μέθοδο 145
9.5 Σύγκριση μοντέλου ARIMAX με διάφορες δομές νευρωνικών δικτύων 146
9.6 Σύγκριση μη-γραμμικής/υβριδικής μοντελοποίησης 148

Κατάλογος σχημάτων

2.1 Τοπολογία ενός Ταseουποδοχέα. . . . 24
2.2 Προσαρμογή αντίδρασης των ταseοϋποδοχέων στο διαρκές τέντωμα. . . . 24
2.3 Φυσιολογικές αποκρίσεις της ευαισθησίας των ταseοϋποδοχέων. . . . 25
2.4 Σχέση μεταξύ ταseοϋποδοχέων και ABP. . . . 26
2.5 Μονοπάτι της απόκρισης των ταseοϋποδοχέων μέσα από το CNS . . . 27
2.6 Δοκιμασία ανάκλισης (tilt test). . . . 29
2.7 Η συσκευή LBNP. . . . 29
2.8 Η συσκευή Neck Chamber. . . . 31

3.1 Δομή της Ανθρώπινης Καρδιάς . . . 34
3.2 Βασική Λειτουργία Επεξεργασίας Σήματος του ECG . . . 35
3.3 Κυματομορφή ενός κανονικού ECG . . . 36
3.4 Σύγκριση μετασχηματισμού STFT με τον μετασχηματισμό WT . . . 41
3.5 Παραδείγματα συναρτήσεων κυματιδίων (mother wavelets) . . . 42
3.6 Μετασχηματισμός DWT τριών επιπέδων . . . 43
3.7 Αντίστροφος Μετασχηματισμός iDWT τριών επιπέδων . . . 44
3.8 Σύγκριση ECG και κυματομορφής ABP. . . . 46
3.9 Η κυματομορφή της Αρτηριακής Πίεσης. . . . 46
3.10 Διαφορές ανάμεσα σε καταγραφές ABP(κεντρική αορτή, μηριαία αρτηρία). . . . 47
3.11 Καταγραφή Ταλαντωσιμετρικής Μεθόδου. . . . 49
3.12 Φυσιολογία του δακτύλου. . . . 50
3.13 Φωτοπληθυσμογραφική μέθοδος. . . . 51
3.14 Τεχνική Vascular Unloading. . . . 51

4.1 Επαναληπτικός αλγόριθμος φίλτρου Kalman . . . 60
4.2 Εφαρμογή διαφόρισης πρώτου και δευτέρου βαθμού σε χρονοσειρά. . . . 66

5.1 Το perceptron του Rosenblatt . . . 69
5.2 Οι συναρτήσεις ενεργοποιήσης της Ενότητας 5.1.2 . . . 71
5.3 Ένα απλό δίκτυο MLP με 2 κρυφά στρώματα. . . . 72
5.4 Ένα δίκτυο RNN με 2 κρυφά στρώματα. . . . 76
5.5 ”Ξεδίπλωμα” του RNN - Αλγόριθμος BPTT . . . 77
5.6 Η δομή ενός LSTM κυττάρου . . . 78

6.1 Detail και approximation συνιστώσες του στάδιου αποσύνθεσης . . . 83
6.2 ECG πριν και μετά το στάδιο de-trending. . . . 84
6.3 Soft και Hard μέθοδοι threholding . . . 85
6.4 ECG πριν και μετά τα στάδια de-trending και de-noising. . . . 85
6.5 ECG πριν και μετά τα στάδια de-trending, de-noising και αφαίρεσης των cD3, cD4, cD5. . . . 86
6.6 ECG πριν και μετά τα στάδια προ-επεξεργασίας, κατωφλίωσης και τετραγωνισμού. 87
6.7 Αρχικό και τελικό ECG σήμα (κορυφές R). . . . 87
6.8 Παράδειγμα εφαρμογής φίλτρου Savitzky–Golay. . . . 90

6.9 Σημείο μέγιστης τιμής στο σήμα αρτηριακής πίεσης. 91
6.10 Σημείο ελάχιστης τιμής στο σήμα αρτηριακής πίεσης. 91
6.11 Σημείο μέγιστης τιμής παραγώγου στο σήμα αρτηριακής πίεσης. 92
6.12 Μέθοδος τομής εφαπτομένων. 92
6.13 Εφαρμογή φίλτρου Savitzky–Golay στο σήμα αρτηριακής πίεσης. 93
6.14 Αποτυχημένη προσπάθεια καθορισμού του σημείο τομής εφαπτόμενων. 94
6.15 Επιτυχημένη προσπάθεια μετά από διαδοχική εξομάλυνση. 94
6.16 Διάγραμμα ροής του αλγορίθμου εξαγωγής σημείων από το σήμα BP 95

7.1 Η μέθοδος ακολουθιών (Sequence Method) στην πράξη. 98
7.2 PSD που δείχνουν την αλλοίωση φασματικού περιεχομένου λόγω παρεμβολής. . . 104
7.3 Λεπτομέρεια και ακρίβεια του Lomb μετασχηματισμού. 104
7.4 Η φασματική μέθοδος (Spectral Method) στην πράξη. 106

8.1 Φυσιολογικό Μοντέλο της λειτουργίας των τασεοϋποδοχέων 110
8.2 Μαθηματικό Μοντέλο λειτουργίας των τασεοϋποδοχέων (Μοντέλο κλειστού βρόχου) 111
8.3 Εφαρμογή PCHIP στις χρονοσειρές του ασθενή no.19 σε όρθια στάση 121
8.4 Συντελεστές ACF και PACF του ασθενή no.19 σε όρθια στάση 123
8.5 Cross validation σε χρονοσειρά (ένα βήμα) 124
8.6 Cross validation σε χρονοσειρά (πολλαπλά βήματα) 125
8.7 Μοντελοποιήση του μοντέλου ARIMAX στο training set του ασθενή no.19 σε όρθια στάση 126
8.8 Ανάλυση υπολλειπόμενων λαθών (Residual Analysis) στον ασθενή no.19 σε όρθια στάση 127
8.9 Πρόβλεψη του μοντέλου ARIMAX στον ασθενή no.19 σε όρθια στάση 127
8.10 Διαδικασία εκπαίδευσης του νευρωνικού δικτύου 129
8.11 Πρόβλεψη του νευρωνικού δικτύου στον ασθενή no.19 σε όρθια στάση 130
8.12 Το υβριδικό μοντέλο του Zhang 132
8.13 Πρόβλεψη του νευρωνικού δικτύου στα residuals της γραμμικής του ασθενή no.19 σε όρθια στάση (Zhang) 132
8.14 Διόρθωση της γραμμικής πρόβλεψης στον ασθενή no.19 σε όρθια στάση (Zhang) . 133
8.15 Το υβριδικό πολλαπλασιαστικό μοντέλο 133
8.16 Διόρθωση της γραμμικής πρόβλεψης στον ασθενή no.19 σε όρθια στάση (Wang) . 134

9.1 Απλό γραμμικό μοντέλο παλινδρόμησης για την μέθόδο ακολουθιών 141
9.2 Μέθοδος Bland-Altman για την μέθόδο ακολουθιών 142
9.3 Απλό γραμμικό μοντέλο παλινδρόμησης για την φασματική μέθόδο 144
9.4 Μέθοδος Bland-Altman για την φασματική μέθόδο 144
9.5 Αφελής πρόβλεψη επόμενου βήματος σε τυχαίο dataset 147

Κεφάλαιο 1

Εισαγωγή

Η κατάσταση της ομοιόστασης χαρακτηρίζεται από την διατήρηση του περιβάλλοντος του εσωτερικού ενός οργανισμού, παρά τις όποιες εξωτερικές μεταβολές.[1] Όλα τα συστήματα στο σώμα μας λειτουργούν για να φτάσουν στις κατάλληλες συνθήκες για ζωή, αλλά από τις πιο σημαντικές λειτουργίες είναι αυτή του κυκλοφορικού συστήματος. Ο ρόλος της κυκλοφορίας είναι να παρέχει οξυγόνο και θρεπτικές ουσίες στους ιστούς. Έτσι, η διατήρηση της αρτηριακής πίεσης, δηλαδή, ο περιορισμός της πίεσης του αίματος στις αρτηρίες σε συγκεκριμένα επίπεδα και τιμές, είναι πολύ σημαντική για την σταθερή παροχή αίματος. Είναι τόσο σημαντική η διατήρηση της ομοιόστασης, όπου έλλειψή της μπορεί να οδηγήσει σε πολύ αρνητικά για τον οργανισμό αποτελέσματα. Για παράδειγμα, σε παθοψυχολογικές καταστάσεις, η αρτηριακή πίεση μπορεί να ανεβεί πάνω από τα επίπεδα του κανονικού (υπέρταση), δημιουργώντας υπερτροφία ή την αλλαγή λειτουργίας σε ευαίσθητα στην αρτηριακή πίεση οργάνων, όπως η καρδιά, ο εγκέφαλος και τα νεφρά, κατάσταση που μπορεί να οδηγήσει και μέχρι την θνησιμότητα[1].

Η αρτηριακή πίεση ελέγχεται μέσω πολλών μηχανισμών στο σώμα, σε διαφορετικές χρονικές κλίμακες, με σκοπό την διατήρηση αιματικής ροής και ικανοποίηση θρεπτικών αναγκών στους ιστούς και στα όργανα. Κάποιοι από αυτούς τους μηχανισμούς δρουν σε κυτταρικό επίπεδο, άλλοι σε επίπεδο των οργάνων και των ιστών, ενώ κάποιοι ασκούν την λειτουργία τους σε όλο το σώμα για να κανονικοποιήσουν τις ανάγκες όλων των οργάνων ταυτόχρονα. Μερικά παραδείγματα των μηχανισμών αυτών είναι ο έλεγχος της σύσπασης των μυών, όπως και η πήξη του αίματος.

Ο μηχανισμός που θα μελετηθεί διεξοδικά στην διπλωματική αυτή είναι ο μηχανισμός των τασεοϋποδοχέων. Η διπλωματική αυτή θα χωριστεί σε 2 διαφορετικά μέρη, τα οποία φαίνεται να είναι πολύ διαφορετικά σε θεματολογία, μεθοδολογία και αποτελέσματα, παρόλα αυτά, μοιράζονται τον ίδιο σκοπό, που είναι η περαιτέρω κατανόηση των φυσιολογικών μηχανισμών του καρδιαγγειακού συστήματος, χρησιμοποιώντας με κατάλληλο τρόπο τα μέσα και τα παρεχόμενα δεδομένα.

1.1 Μέρος Πρώτο: Εκτίμηση της ευαισθησίας των τασεοϋποδοχέων αποκλειστικά από το σήμα αρτηριακής πίεσης

Προηγούμενες μελέτες έχουν ήδη αποδείξει ότι η λειτουργία των τασεοϋποδοχέων και ο έλεγχος που έχουν πάνω στον καρδιακό ρυθμό μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε διαγνωστικό έλεγχο. Οι συγκεκριμένες νευρικές απολήξεις έχουν βρεθεί ελαττωματικές στην λειτουργία τους σε άτομα με καρδιαγγειακές ασθένειες, όπως η καρδιακή ανεπάρκεια, η στεφανιαία νόσος, υπέρταση, βλάβη του μυοκαρδίου και ο διαβήτης.[1] Έτσι, η μέτρηση και ποσοτικοποίηση της ικανότητας λειτουργίας τους μπορεί να αποτελέσει μια πηγή κλινικά συσχετιζόμενων πληροφοριών, η οποία μπορεί να είναι ιδιαιτέρως χρήσιμη για την εκτίμηση, πρόγνωση και διάγνωση ασθενειών σε ανθρώπους.

Η λειτουργία των τασεοϋποδοχέων μπορεί να εκτιμηθεί με διαφορετικές μεθόδους, είτε επεμβατικές και μη-επεμβατικές, χρησιμοποιώντας φαρμακολογικές τεχνικές κ.ά (βλέπε Κεφάλαιο 2), είτε τεχνικές που εστιάζουν στην διαρκή παρακολούθηση του ασθενούς (*monitoring*), εστιάζοντας περισσότερο σε μικρές, αυθόρμητες μεταβολές της πίεσης και του καρδιακού παλμού (βλέπε εισαγωγή Κεφαλαίου 7). Αυτές οι μέθοδοι, σαν αποτέλεσμα της εφαρμογής τους, παρέχουν την επονομαζόμενη μετρική «ευαισθησιά των τασεοϋποδοχέων» (BRS), η οποία έχει μονάδες μέτρησης τα

ms/mmhg[2].

Παρόλα αυτά, οι μέχρι τώρα μέθοδοι, οι οποίες είναι υπεύθυνες για την εκτίμηση της ευαισθησίας των τασεοϋποδοχέων, χρειάζονται 2 διαφορετικών τύπων δεδομένα, ώστε να είναι εφικτή η εκτίμηση αυτή, το ηλεκτροκαρδιογράφημα (ECG) και το σήμα της αρτηριακής πίεσης (BP). Επηρεασμένοι από την τεχνολογία των φωτοπληθυσμογραφικών αισθητήρων (PPG), και την πολύ εύκολη προσβασιμότητα και εφαρμογή τους, στο πρώτο μέρος της διπλωματικής αυτής εργασίας, εκτιμήθηκε το πόσο εφικτή είναι η προσέγγιση της «gold standard» τιμής της ευαισθησίας των τασεοϋποδοχέων μόνο από το σήμα αρτηριακής πίεσης, πιο συγκεκριμένα, το σήμα PPG.

Καθώς υπάρχουν αρκετές μέθοδοι εκτίμησης της ευαισθησίας των τασεοϋποδοχέων στην βιβλιογραφία, χρησιμοποιήθηκαν 2 μέθοδοι, η μια βασισμένη στον χρόνο, και η άλλη βασισμένη στην συχνότητα, και έγινε σύγκριση των τιμών που πάρθηκαν από το σήμα PPG με τις «gold standard» τιμές, ώστε να αποφανθούμε στατιστικά πόσο κοντά είμαστε σε αυτές.

1.2 Μέρος Δεύτερο: Μαθηματική μοντελοποίηση του καρδιαγγειακού συστήματος

Στο δεύτερο μισό του περασμένου αιώνα, η μαθηματική μοντελοποίηση βιολογικών και φυσιολογικών συστημάτων παρουσίασαν μια μεγάλη αύξηση σε δημοτικότητα, και πλέον η μοντελοποίηση των φυσιολογικών συστημάτων είναι πολύ δημοφιλής στην βιοιατρική έρευνα. Πλεονεκτήματα της μαθηματικής μοντελοποιήσης φυσιολογικών συστημάτων αποτελούν η περεταίρω κατανόηση του φυσιολογικού συστήματος υπο μελέτη, η κλινική εφαρμογή της με σκοπό την πρόβλεψη και πρόγνωση, όπως και η διεξαγωγή πειραμάτων τα οποία είναι αδύνατον να εφαρμοστούν σε βιολογικούς οργανισμούς.

Τα μαθηματικά μοντέλα ανέκαθεν ήταν ένα πολύτιμο εργαλείο ερευνητικά, αλλά με την ραγδαία εξέλιξη της τεχνολογίας τα τελευταία χρόνια, η οποία έχει προσφέρει τεράστια υπολογιστική δύναμη και ισχύ, η δημιουργία και η εφαρμογή μαθηματικών μοντέλων είναι πλέον πιο εύκολη από ποτέ, προσφέροντας ταυτόχρονα και πιο σύνθετα μοντέλα, τα οποία είναι ικανά να εξηγήσουν μέχρι και τους πιο δύσκολους φυσιολογικούς μηχανισμούς. Επιπροσθέτως, εκτός από την αύξηση υπολογιστικής ισχύς, έχουν αυξηθεί και οι τρόποι που μπορεί κάποιος να έχει τα δεδομένα πλέον στα χέρια του, αυξάνοντας έτσι τον αριθμό των δεδομένων στην διάθεση του, και προσφέροντας έτσι περισσότερο χώρο για δοκιμή των μοντέλων, αλλά και την καλύτερη «εκπαίδευσή» τους.

Όσον αφορά τα ίδια τα μαθηματικά μοντέλα, μπορούν να κατηγοριοποιηθούν με πολλούς διαφορετικούς τρόπους. Μπορούν να είναι γραμμικά ή μη-γραμμικά, στατικά ή δυναμικά, συνεχή η διακριτά στον χρόνο, ντετερμινιστικά ή στοχαστικά κλπ.[3]. Το μοντέλο που επιλέγεται για την περιγραφή ενός συστήματος, φυσιολογικού ή μη, εξαρτάται από το ίδιο το σύστημα υπό μελέτην, από το αν η λειτουργία του συστήματος μας είναι γνωστή ή όχι, όπως και από τον σκοπό της εφαρμογής του μοντέλου.

Εμπνευσμένοι από την πρόσφατη αναζωπύρωση της επιστημονικής περιοχής της μηχανικής μάθησης, και την χρησιμοποίησης δομών νευρωνικών δικτύων, όπως και τεχνικών βαθιάς μάθησης, σαν δεύτερο μέρος της διπλωματικής αυτής, γίνεται μια συγκριτική μελέτη γραμμικών, μη-γραμμικών, αλλά και υβριδικών μοντέλων, με σκοπό την καλύτερη περιγραφή και κατανόηση του καρδιαγγειακού συστήματος. Χρησιμοποιήθηκαν αρκετά διαφορετικές δομές μοντέλων διαφορετικής πολυπλοκότητας, με σκοπό την επέκταση της ήδη υπάρχουσας κατανόησης των φυσιολογικών μοντέλων αλλά και την εξαγωγή κλινικών συμπερασμάτων.

1.3 Διάρθρωση διπλωματικής εργασίας

Όσον αφορά τα πρώτα κεφάλαια, το κείμενο αυτό περιγράφει το θεωρητικό πλαίσιο γύρω από το αντικείμενο μελέτης που είναι η ευαισθησία και λειτουργία των τασηοϋποδοχέων στο καρδιαγγειακό σύστημα, την θεωρία και επεξήγηση των δεδομένων (σημάτων) που χρησιμοποιούνται, όπως και το θεωρητικό υπόβαθρο γύρω από τα γραμμικά μοντέλα και τις μη-γραμμικές δομές που θα χρησιμοποιηθούν στο δεύτερο μέρος. Σε σχέση με το πειραματικό μέρος, το οποίο χωρίζεται σε 2 μέρη (όπως αναφέρεται παραπάνω), στο πρώτο περιγράφεται το πλαίσιο γύρω από τις μεδόθους εκτίμησης ευαισθησίας των τασηοϋποδοχέων και υλοποιήση των μεθόδων, και στο δεύτερο μέρος περιγράφεται η εφαρμογή και ο πειραματισμός γύρω από την γραμμική και μη-γραμμική μοντελοποίηση του καρδιαγγειακού συστήματος.

Ως εισαγωγή στο αντικείμενο μελέτης, στο **Κεφάλαιο 2** περιγράφεται η φυσιολογία των τασηοϋποδοχέων, το πώς ορίζεται η ευαισθησία τους, όπως και τον ρόλο που έχουν στην γενικότερη ρύθμιση του καρδιαγγειακού συστήματος. Είναι επίσης θεμιτό να περιγραφούν μερικοί άμεσοι εργαστηριακοί τρόποι που χρησιμοποιούνται (ή έχουν σταματήσει να χρησιμοποιούνται) για την εκτίμηση της ευαισθησίας των τασηοϋποδοχέων.

Προφανώς χωρίς δεδομένα για επεξεργασία, δεν θα μπορούσε να γίνει η παραπάνω μελέτη, και, ομολογουμένως, για να μπορεί κάποιος να επεξεργαστεί σωστά τα δεδομένα που έχει στην διαθεσή του, θα πρέπει να γνωρίζει την προέλευσή τους, όπως και την συμπεριφορά τους μετά από την εφαρμογή συγκεκριμένων μεθόδων. Έτσι το **Κεφάλαιο 3** αφιερώνεται αποκλειστικά στο θεωρητικό πλαίσιο γύρω από το σήμα του ηλεκτροκαρδιογραφήματος και το σήμα αρτηριακής πίεσης. Όσον αφορά το ηλεκτροκαρδιογράφημα, γίνεται μια εκτεταμένη παρουσίαση και ανάλυση του, και μια βιβλιογραφική αναφορά στις προσεγγίσεις που έχουν γίνει για την επεξεργασία του. Ιδιαίτερη μνεία γίνεται στην θεωρητικά ανάλυση και παρουσίαση της μεθόδου του μετασχηματισμού κυματιδίων, που είναι και η μέθοδος που έχει ακολουθηθεί για την επεξεργασία του ηλεκτροκαρδιογραφήματος. Παρόμοια ανάλυση έχει γίνει και για το σήμα της αρτηριακής πίεσης, όπου έχει δωθεί ιδιαίτερη έμφαση στην επεξήγηση στις λειτουργίες των διαφόρων περιοχών του. Εξηγείται επίσης η φωτοπληθυσμογραφική μέθοδος, παρουσιάζονται τα πλεονεκτήματά της, και ταυτόχρονα, παρουσιάζονται οι μέθοδοι που έχουν ακολουθηθεί κατά καιρούς για την επεξεργασία και εξαγωγή χαρακτηριστικών σημείων από το σήμα αρτηριακής πίεσης.

Φεύγοντας από την θεωρητικό βιοιατρικό κομμάτι, τα 2 επόμενα κεφάλαια κάνουν μια μαθηματική/θεωρητική παρουσίαση γραμμικών και μη-γραμμικών μοντέλων. Στο **Κεφάλαιο 4**, περιγράφεται η οικογένεια των γραμμικών μοντέλων ARIMAX, τα οποία είναι εξαιρετικά κατάλληλα για την μαθηματική μοντελοποίηση χρονοσειρών. Περιγράφεται η μορφή τους, όπως και οι μέθοδοι που οδηγούν στο κατάλληλο fit του μοντέλου στην εκάστοτε χρονοσειρά. Αντίθετα, στο **Κεφάλαιο 5**, γίνεται μια περιγραφή του θεωρητικού πλαισίου γύρω από τα νευρωνικά δίκτυα, την δομή τους, όπως και το πώς «εκπαιδεύονται» κατάλληλα πάνω στο κάθε σετ δεδομένων. Ιδιαίτερη προσοχή έχει δοθεί στις περιγραφή των διαφορετικών δομών των νευρωνικών δικτύων που έχουν χρησιμοποιηθεί στην παρούσα διπλωματική, όπως και στα διαφορετικά πλεονεκτήματα που έχει η κάθε δομή ανάλογα με τα δεδομένα που προσπαθεί να εξηγήσει.

Στο **Κεφάλαιο 6** πλέον εισάγεται το πειραματικό κομμάτι της διπλωματικής αυτής. Τα αποτελέσματα του Κεφαλαίου 6 είναι απαραίτητα και για τα 2 πειραματικά μέρη αυτής της διπλωματικής, και ασχολούνται με την εξαγωγή χαρακτηριστικών σημείων από τα σήματα του ηλεκτροκαρδιογραφήματος και της αρτηριακής πίεσης. Όσον αφορά το ηλεκτροκαρδιογράφημα, έχει ακολουθηθεί η μέθοδος μετασχηματισμού κυματιδίων, και εξηγείται αναλυτικά το πώς εφαρμόζεται στα διάφορα στάδια επεξεργασίας. Διαφορετική μέθοδος ακολουθείται για το σήμα της αρτηριακής πίεσης, όπου αναπτύσσεται μια μέθοδος βασιζόμενη σε κυλιόμενο παράθυρο μεταβαλλόμενου μήκους, αφού πρώτα γίνει το κατάλληλο φιλτράρισμα.

Στο **Κεφάλαιο 7** αναλύεται εκτενώς το πρώτο εργαστηριακό μέρος, το οποίο αφορά με την εκτίμηση της ευαισθησίας των τασηοϋποδοχέων μόνο από το σήμα PPG. Αναλύονται διαφορετικές μέθοδοι εκτίμησης της ευαισθησίας των ταευουποδοχών, πιο συγκεκριμένα, μέθοδοι βασισμένοι και στο χρόνο αλλά και στην συχνότητα. Αναφέρονται επίσης επεκτάσεις των 2 μεθόδων, οι οποίες

αποφέρουν καλύτερα αποτελέσματα. Ως δεδομένα επεξεργασίας χρησιμοποιούνται τα αποτελέσματα από την προ-επεξεργασίας του Κεφαλαίου 6.

Στο **Κεφάλαιο 8**, αναλύεται το δεύτερο εργαστηριακό μέρος, το οποίο έχει να κάνει καθαρά με την μαθηματική μοντελοποίηση του καρδιαγγειακού συστήματος. Χρησιμοποιούνται γραμμικά και μη-γραμμικά μοντέλα, όπως και υβριδικές μέθοδοι βασισμένοι στην βιβλιογραφία. Ιδιαίτερη προσοχή έχει δοθεί στην προ-επεξεργασία των σημάτων, ένα κομμάτι το οποίο είναι ιδιαιτέρως σημαντικό και λεπτό πριν από οποιαδήποτε μοντελοποίηση. Ως δεδομένα για μοντελοποίηση, χρησιμοποιούνται πάλι οι χρονοσειρές που έχουν προκύψει από το Κεφάλαιο 6.

Τελικώς, το **Κεφάλαιο 9** παρέχει την μεθοδολογία γύρω από τις στατιστικές μεθόδους που έχουν ακολουθηθεί για την παρουσίαση αποτελεσμάτων, όπως και τα ίδια τα αποτελέσματα, και για τις 2 πειραματικές μεθόδους. Επίσης, το τέλος του Κεφαλαίου κλείνει με τα συμπεράσματα της μελέτης αυτής, και αναφέρονται επίσης τους εγγενής περιορισμούς της, όπως και μελλοντικές επεκτάσεις των 2 πειραματικών μερών.

Κεφάλαιο 2

Ταση εοϋποδοχείς

Στο κεφάλαιο αυτό θα παρουσιαστούν έννοιες πάνω στην φυσιολογία των ταση εοϋποδοχέων, των οποίων η εκτίμηση της ευαισθησίας τους είναι το κύριο αντικείμενο μελέτης της διπλωματικής αυτής εργασίας. Πιο συγκεκριμένα, θα παρουσιαστούν έννοιες και λειτουργίες των ταση εοϋποδοχέων, όπως και οι εργαστηριακές μέθοδοι που χρησιμοποιούνται για να εκτιμηθεί η ευαισθησία τους.

2.1 Λειτουργία και Ευαισθησία των ταση εοϋποδοχέων

Για την σωστή και αυτόνομη λειτουργία του καρδιαγγειακού συστήματος, είναι απαραίτητο η αρτηριακή πίεση να κανονικοποιείται σωστά, μέσα στα φυσιολογικά όρια της. Συνήθως, η αρτηριακή πίεση κανονικοποιείται σε όρια πολύ στενά μεταξύ τους, και ότι διακυμάνσεις, οι οποίες παρατηρούνται σε χρονικά πλαίσια του ενός λεπτού ή της μίας ώρας, είναι ελάχιστες.[4]

Όπως στα περισσότερα συστήματα αιμόστασης, η σημαντική παράμετρος, εδώ, η αρτηριακή πίεση, ελέγχεται, στον μεγαλύτερο βαθμό της, από έναν αντανακλαστικό μηχανισμό ανάδρασης. Ο αρτηριακός αντανακλαστικός μηχανισμός των ταση εοϋποδοχέων, ο οποίος είναι αυτός που ελέγχει κυρίως την αρτηριακή πίεση, αποτελείται από νευρώνες. Αυτοί οι νευρώνες είναι πολύ ευαίσθητοι σε μεταβολές της αρτηριακής πίεσης, και, όταν εντοπίζουν μεταβολές, επικοινωνούν την πληροφορία μέσω του κεντρικού νευρικού συστήματος (*Central Nervous System, CNS*).[4]

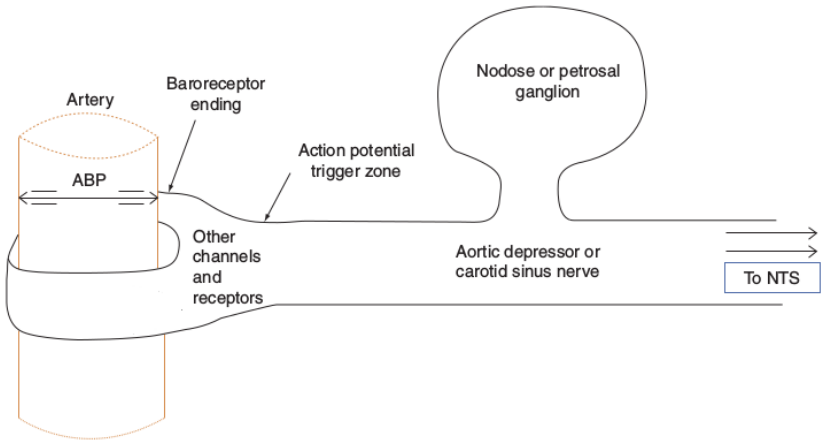
Στην ενότητα αυτή, θα περιγράψουμε αναλυτικά τον αντανακλαστικό αυτό μηχανισμό, όπως και θα ορίσουμε τον όρο ευαισθησία των ταση εοϋποδοχέων (*Baroreflex Sensitivity, BRS*), ο οποίος θα μας απασχολήσει κατά την διάρκεια της μελέτης αυτής.

2.1.1 Φυσιολογία των ταση εοϋποδοχέων

Ο αρτηριακός αντανακλαστικός μηχανισμός των ταση εοϋποδοχέων αποτελείται από υποδοχείς, οι οποίοι είναι ευαίσθητοι στην μεταβολή της πίεσης, και σχετίζονται με 2 κυρίως αγγεία, την αορτική φλέβα, και τον καρωτιδικό κόλπο. Η αορτική φλέβα εκπροσωπεί την πίεση όλου του σώματος, ενώ ο καρωτιδικός κόλπος, την πίεση του εγκεφάλου. Οι πιέσεις στις 2 αυτές αρτηρίες είναι αναμφισβήτητα οι πιο σημαντικές για τον οργανισμό.[4]

Οι προσαγωγείς από την αορτική φλέβα αποτελούν το αορτικό νεύρο (*aortic depressor nerve*), το οποίο ενώνεται με το νεύρο vagus στο λαιμό. Οι προσαγωγείς από τον καρωτιδικό κόλπο, μαζί με άλλους chemosensitive προσαγωγούς οι οποίοι βρίσκονται στην περιοχή, αποτελούν το νεύρο του καρωτιδικού κόλπου, το οποίο ενώνεται με το γλωσσοφαρυγγικό νεύρο. Όλοι λοιπόν αυτοί οι προσαγωγείς επικοινωνούν με το CNS, και τερματίζουν στον ραχιαίο μεσαίο μυελό (*dorsal medial medulla*) , σε μια περιοχή του πυρήνα της μονήρους δεσμίδας (*Nucleus Tractus Solitarius, NTS*). Μελέτες έχουν δείξει[4] την παρουσία και άλλων ταση εοϋποδοχέων, αλλά, ακόμα και αν υπάρχουν, δεν έχουν την ίδια σημασία και επίδραση των 2 ειδών ταση εουποδοχέων (αορτικής φλέβας και καρωτιδικού κόλπου) που αναφέραμε από πάνω. Η τοπολογία των ταση εοϋποδοχέων φαίνεται και αναλυτικά στο Σχήμα 2.1, όπου διακρίνεται η αρτηρία, όπως και η διάταση που προκαλεί η αρτηριακή πίεση (ABP). Φαίνεται επίσης που βρίσκεται η άκρη των ταση εοϋποδοχέων (Baroreceptor

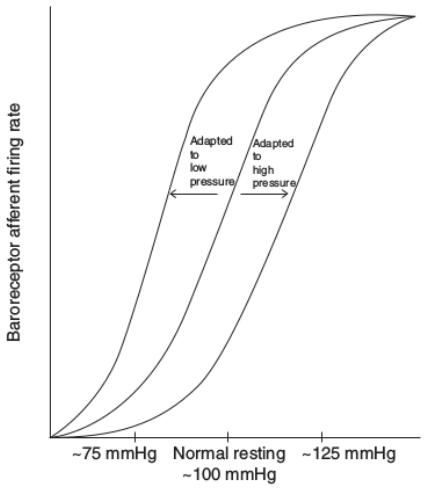
Ending), σε ποιο μέρος ενεργοποιούνται (Action potential trigger zone), όπως και το πως μεταδίδεται μέσω του αορτικού νεύρου ή του νεύρου του καρωτιδικού κόλπου στο NTS.[4]



Σχήμα 2.1: Τοπολογία ενός Ταση ουποδοχέα.

Οι αρτηριακοί ταση ουποδοχείς λοιπόν είναι ανιχνευτές διάτασης. Ενεργοποιούνται όταν αυξάνεται η αρτηριακή πίεση και διογκώνονται τα αρτηριακά τοιχώματα, ή όταν μειώνεται η αρτηριακή πίεση και συρρικνώνονται τα αρτηριακά τοιχώματα. Όπως και με άλλους ανιχνευτές διάτασης σε άλλου τύπου ιστούς, η αντίδραση των προσαγωγών αυτών προσαρμόζεται, όταν υπάρχει διαρκές τέντωμα ή διαρκής συρρίκνωση (Σχήμα 2.2). Στην περίπτωση των ταση οϋποδοχέων, αυτή η προσαρμογή, η αλλιώς, επανεκκίνηση, αρχίζει μόλις λεπτά αργότερα από μία (διαρκή σε χρόνο) αύξηση ή μείωση της αρτηριακής πίεσης. Κατά συνέπεια, μπορούμε να καταλάβουμε από την λειτουργία τους ότι οι ταση ουποδοχείς ενεργοποιούνται σε αλλαγές τις πίεσης, και όχι σε κάποιες συγκεκριμένες τιμές της.[5]

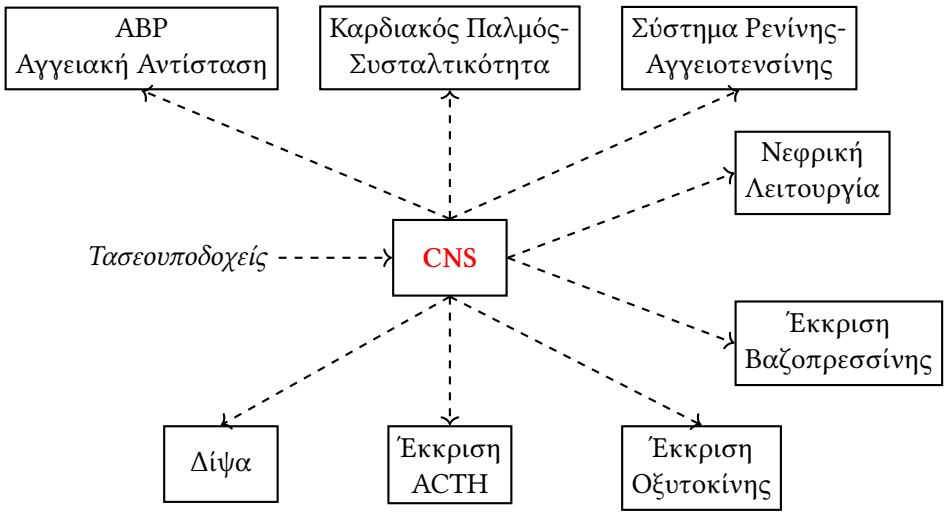
Εκτός του ότι αντιλαμβάνονται αλλαγές στην αρτηριακή πίεση, υπάρχουν και άλλοι παράγοντες που επηρεάζουν την ενεργοποίηση, όπως και το πόσο έντονα σήματα θα στέλνουν οι ταση ουποδοχείς στο CNS. Τέτοιοι παράγοντες είναι κυρίως τοπικοί (ενδοθηλίνη, προστακυκλίνες), και κάνουν σαφές του γεγονός ότι, ενώ αλλαγές στην αρτηριακή πίεση επηρεάζουν ξεκάθαρα τα σήματα που θα στείλουν οι ταση ουποδοχείς στον εγκέφαλο, δεν μπορούμε να βασιστούμε στο γεγονός ότι τα σήματα αυτά αφορούν μόνο την αρτηριακή πίεση, ή ότι μπορούν να μας δώσουν μία ακριβή τιμή της πίεσης.[5]



Σχήμα 2.2: Προσαρμογή αντίδρασης των ταση οϋποδοχέων στο διαρκές τέντωμα.

2.1.2 Ο Όρος «Ευασθησία Των τασεοϋποδοχέων» (BRS)

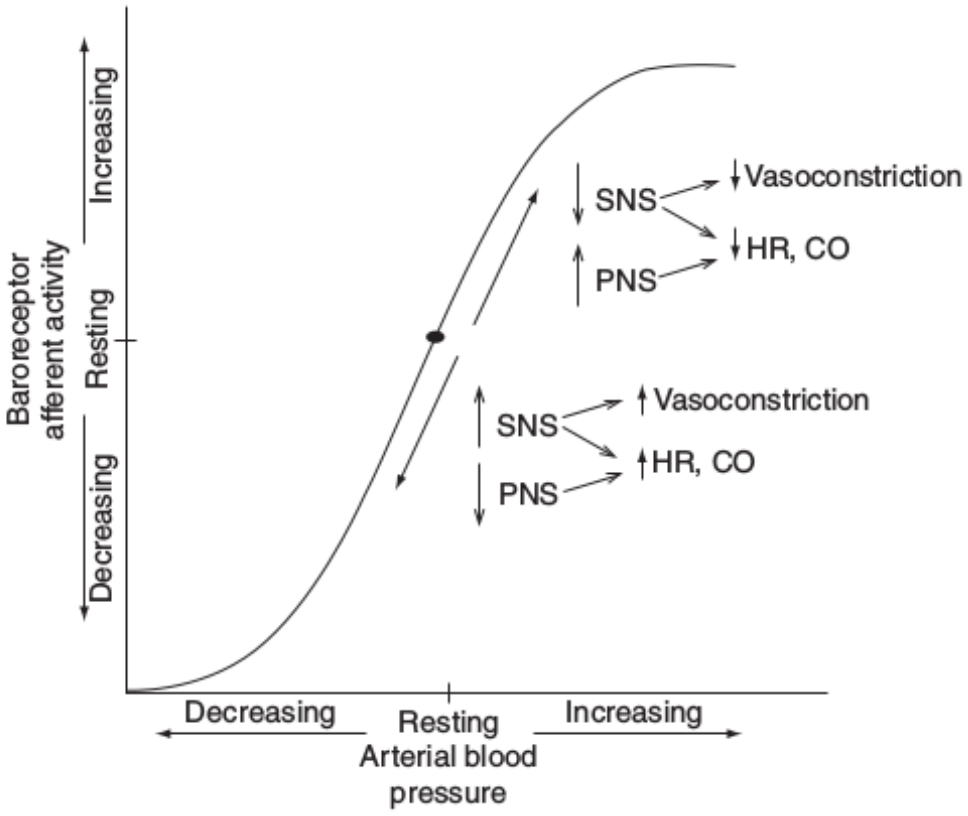
Χρησιμοποιούμε συνήθως τον όρο ευαισθησία των τασεοϋποδοχέων για να αναφερθούμε σε μια ποικιλία φυσιολογικών αποκρίσεων, οι οποίες έχουν προκληθεί από μεταβολές στην δραστηριότητα των τασεοϋποδοχέων. Ενώ η ευαισθησία των τασεοϋποδοχέων σαν έκφραση συνήθως χρησιμοποιείται για να αναφερθούμε συγκεκριμένα στην αντανακλαστική μεταβολή της αρτηριακής πίεσης και στους παλμούς της καρδιάς, (όπου έχουν προκληθεί από μεταβολές στην αυτόματη λειτουργία του καρδιαγγειακού συστήματος), εκτός αυτών των μεταβολών, υπάρχει ένας μεγάλος αριθμός φυσιολογικών αποκρίσεων, οι οποίες έχουν προκληθεί από μεταβολές στην δραστηριότητα των τασεοϋποδοχέων. Για παράδειγμα, μείωση της αρτηριακής πίεσης, η οποία έχει ανιχνευθεί από τασεουποδοχείς, προκαλεί αυξημένη έκκριση βαζοπρεσσίνης (αντι-διουρητική ορμόνη) από την οπίσθια υπόφυση, όπως και αύξηση της δίψας[6]. Άλλα παραδείγματα είναι η αύξηση ρενίνης από το ήπαρ και η έκκριση οξυτοκίνης[7], όταν οι τασεουποδοχείς ανιχνεύσουν μείωση της αρτηριακής πίεσης. Κατά συνέπεια, η ευαισθησία των τασεοϋποδοχέων περιλαμβάνει πολλά αυτόματα, ενδοκρινικά και συμπεριφορικά συστήματα, τα οποία αλληλεπιδρούν μεταξύ τους στα πλαίσια της καρδιαγγειακής ομοιοστασίας, όπως φαίνεται και στο Σχήμα 2.3.



Σχήμα 2.3: Φυσιολογικές αποκρίσεις της ευαισθησίας των τασεοϋποδοχέων.

Από τις πιο σημαντικές φυσιολογικές αποκρίσεις της ευαισθησίας των τασεοϋποδοχέων (και αυτή που θα ασχοληθούμε στην παρούσα διπλωματική εργασία) είναι οι μεταβολές στο παρασυμπαθητικό νευρικό σύστημα, το οποίο προκαλεί βραδυκαρδία, όπως και οι μεταβολές στο συμπαθητικό νευρικό σύστημα, το οποίο προκαλεί ταχυκαρδία, αλλά και σύσπαση των αγγείων (Σχήμα 2.4). Μεταβολές στην δραστηριότητα των τασεοϋποδοχέων προκαλούν αντανακλαστικές μεταβολές στην αυτόνομη λειτουργία της καρδιάς, και στην συμπαθητική λειτουργία, σε μεγάλο μέρος του αγγειακού συστήματος[8]. Ο έλεγχος των τασεοϋποδοχέων πάνω στην αυτόνομη καρδιακή λειτουργία προσφέρει έναν ταχύ τρόπο προσαρμογής της καρδιακής απόδοσης, ώστε ο καρδιακός παλμός να ταιριάξει με την αρτηριακή πίεση. Για παράδειγμα, επιβαλλόμενες αυξήσεις στην αρτηριακή πίεση, οι οποίες ανιχνεύονται από τους τασεουποδοχείς, αντανακλαστικά μειώνουν τον καρδιακό παλμό, αυξάνοντας την παρασυμπαθητική δραστηριότητα, και μειώνοντας ταυτόχρονα την συμπαθητική δραστηριότητα. Αντίστοιχα, μειώσεις στην αρτηριακή πίεση προκαλούν το αντίθετο αποτέλεσμα.[4]

Αξίζει εδώ να σημειωθεί ότι οι τασεουποδοχείς επηρεάζουν περισσότερο την λειτουργία των νεύρων του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, νεύρα όμως τα οποία συνδέονται με συγκεκριμένες ομάδες αγγείων, κυρίως αυτών που επιδρούν στην συνολική περιφερειακή αντίσταση. Άρα, ενώ οι τασεουποδοχείς επηρεάζουν την συμπαθητική δραστηριότητα που συνδέεται με αγγειακές περιοχές των νεφρών, του μεσεντερίου, σπλαχνικών και μυικών αγγείων, έχουν ελάχιστη επίδραση σε αγγειακές περιοχές που αφορούν το δέρμα και τον εγκέφαλο.



Σχήμα 2.4: Σχέση μεταξύ τασεοϋποδοχέων και ABP.

2.1.3 Σύνδεση με το NTS

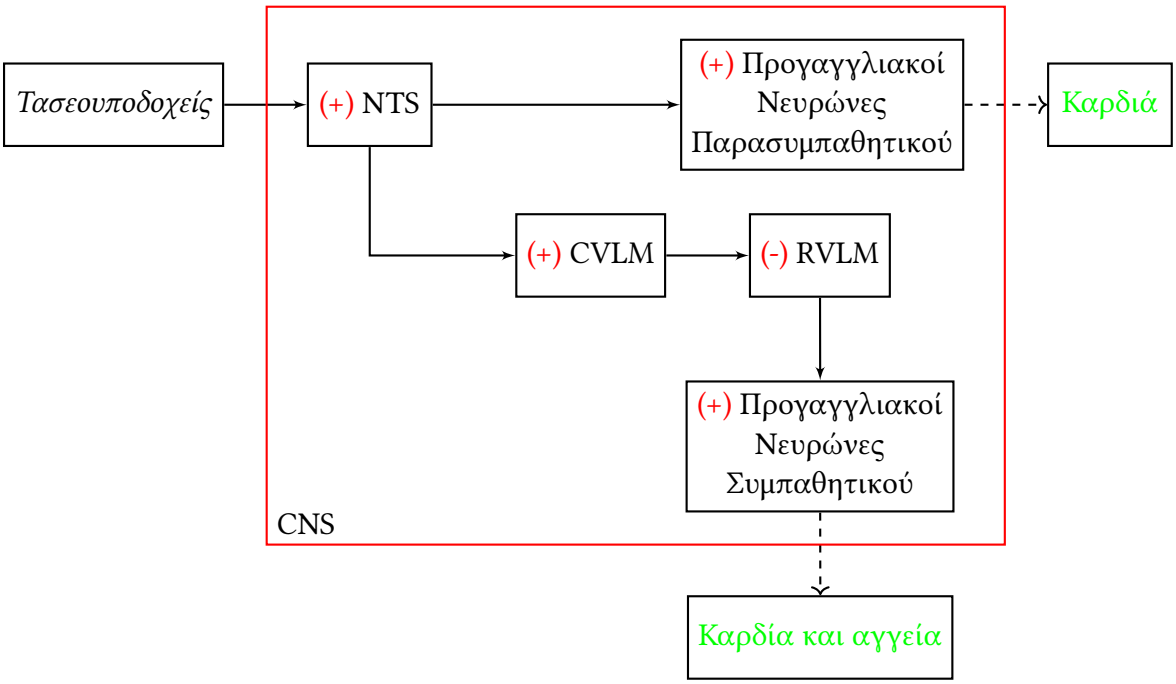
Η πληροφορία που στέλνουν οι τασεουποδοχείς, έχει ως τελικό αποδέκτη το κεντρικό νευρικό σύστημα, και η σύνδεση αυτή γίνεται μέσω του NTS στον μεσοραχιαίο μυελό. Μέσα στο NTS, οι προσαγωγείς των τασεοϋποδοχέων συνάπτονται με νευρώνες-ανιχνευτές, και, σε αυτό το στάδιο πλέον, η πληροφορία αρχίζει να ενσωματώνεται και να αναμεταδίδεται. Οι προσαγωγείς των τασεοϋποδοχέων διεγείρουν αυτούς τους νευρώνες-ανιχνευτές, χρησιμοποιώντας ως κύριο νευροδιαβιβαστή το γλουταμινικό οξύ.[4]

Οι νευρώνες του NTS, συγκεκριμένα, οι νευρώνες-ανιχνευτές, συνδέονται με τους καρδιακούς προγαγγλιακούς (*preganglionic*) νευρώνες του παρασυμπαθητικού. Η σύναψη που δημιουργείται μεταξύ των νευρώνων-ανιχνευτών και των νευρώνων του παρασυμπαθητικού είναι διεγερτικού τύπου, και χρησιμοποιεί το γλουταμινικό οξύ σαν κύριο νευροδιαβιβαστή.[4]

Όσον αφορά το συμπαθητικό νευρικό σύστημα, η σύνδεση γίνεται στην ενδιάμεση στήλη κυττάρων στο θώρακα του νωτιαίου μυελού, και είναι πιο περίπλοκη από την σύνδεση του παρασυμπαθητικού. Αναγκαστικά, περιλαμβάνει έναν ανασταλτικό νευρώνα ανάμεσα, λόγω του ότι αύξηση στην είσοδο των τασεοϋποδοχέων μειώνει την συμπαθητική δραστικότητα. Πιο συγκεκριμένα, οι νευρώνες-ανιχνευτές, συνδέονται με νευρώνες που βρίσκονται στην ουραία έξω κοιλιακή μοίρα του προμήκους (*caudal ventrolateral medulla, CVLM*), και διεγείρουν νευρώνες, ευαίσθητους στο g-αμινοβουτυρικό οξύ, οι οποίοι βρίσκονται στην περιοχή. Οι τελευταίοι, με την σειρά τους, αναστέλλουν νευρώνες στην κεφαλική έξω κοιλιακή μοίρα του προμήκους(*rostral ventrolateral medulla, RVLM*), και, τέλος, αυτοί, διεγείρουν τους αγγειακούς προγαγγλιακούς νευρώνες του συμπαθητικού, οι οποίοι βρίσκονται στον νωτιαίο μυελό[9]. Άρα, τελικά, για την επικοινωνία των τασεουποδοχέων με το συμπαθητικό νευρικό σύστημα, χρειάζεται μια διέγερση από το NTS στο CVLM, μία αναστολή από το CVLM στο RVLM, και ακόμα μία διέγερση από το RVLM στους προγαγγλιακούς νευρώνες του συμπαθητικού. Η πορείες των νευρώνων, οι οποίες «υπηρετούν» τον

έλεγχο των ταση̈οποδοχέων πάνω στο συμπαθητικό και στο παρασυμπαθητικό νευρικό σύστημα παρουσιάζονται στο Σχήμα 2.5, όπου με (+) και (-) συμβολίζουμε διέγερση και ανασταλτικότητα αντίστοιχα.

Όπως και στην σύνδεση των νευρώνων-ανιχνευτών με τους προγαγγλιακούς νευρωνες του παρασυμπαθητικού, έτσι και στην αρχική σύνδεση των νευρώνων-ανιχνευτών με τους νευρώνες του CVLM, όπως και στην σύνδεση των νευρώνων του RVLM με τους προγαγγλιακούς νευρωνες του συμπαθητικού, κύριος νευροδιαβιβαστής είναι το γλουταμινικό οξύ. Αντίθετα, εκεί που χρειάζεται ανασταλτικότητα, δηλαδή, στην σύνδεση των νευρώνων του CVLM με τους νευρώνες του RVLM, κύριος νευροδιαβιβαστής είναι ο GABA.[4]



Σχήμα 2.5: Μονοπάτι της απόκρισης των ταση̈οποδοχέων μέσα από το CNS

2.1.4 Ο ρόλος των ταση̈οποδοχέων στην καρδιαγγειακή ρύθμιση

Οι αρτηριακοί ταση̈ουποδοχείς προσφέρουν ένα δυναμικό σήμα στον εγκέφαλο, το οποίο περιέχει πληροφορία για τις μεταβολές της αρτηριακής πίεσης, όπως και προκαλεί αντανακλαστικές αντιδράσεις, ώστε να διατηρήσει την αρτηριακή πίεση σε ένα συγκεκριμένο, στενό εύρος. Είναι σαφές λοιπόν, ότι η ευαισθησία των ταση̈ουποδοχέων είναι απαραίτητη για μια φυσιολογική καρδιαγγειακή ομοιοστασία, όπως και αναγκαία για να σταθεροποιηθεί η αρτηριακή πίεση σε κανονικά επίπεδα, στον ελάχιστο χρόνο.[1]

Μελέτες που αφορούν την καταστροφή των αρτηριακών ταση̈οποδοχέων, και την επίδραση της στην καρδιακή ρύθμιση, έχουν προσφέρει σημαντική πληροφορία για την λειτουργία τους.[4] Για παράδειγμα, καταστροφή των σημάτων, τα οποία εκπέμπονται από τους αρτηριακούς ταση̈ουποδοχείς που βρίσκονται στο νεύρο της αορτικής φλέβας και στο νεύρο του καρωτιδικού κόλπου, προκαλούν μεγάλη αύξηση στην πίεση και στον καρδιακό παλμό, κάτι το οποίο είναι πολύ λογικό, αφού τα σήματα μετά την καταστροφή τους είναι πολύ λιγότερα, υποδηλώνοντας έτσι πολύ χαμηλή πίεση, και ανάγκη αύξησης των παλμών. Σε τέτοιου τύπου περιστατικά, η τιμή της αρτηριακής πίεσης επανέρχεται σε φυσιολογικά επίπεδα μετά από κάποιες μέρες, αλλά η μεταβλητότητα γύρω από την φυσιολογική της τιμή αυξάνεται κατακόρυφα.

Το συμπέρασμα λοιπόν που μπορεί να βγάλει κάποιος από τέτοιου είδους μελέτες, είναι ότι η ευαισθησία των ταση̈οποδοχέων δεν προσφέρει πολύ στην διατήρηση της αρτηριακής πίεσης σε μια φυσιολογική τιμή, αλλά είναι αναγκαία για την σταθεροποίησή της γύρω από αυτήν.

2.2 Εργαστηριακές μέθοδοι για εκτίμηση της ευαισθησίας των τασηοϋποδοχέων

Υπάρχουν διάφορες εργαστηριακές μέθοδοι, επεμβατικές η μη, για την εκτίμηση της λειτουργίας των τασηοϋποδοχέων. Αυτές οι τεχνικές έχουν χρησιμοποιηθεί επιτυχώς για να διευκρινίσουν τον φυσιολογικό ρόλο που παίζουν οι τασηουποδοχείς στην καρδιαγγειακή διαμόρφωση, το πώς αυτός ο ρόλος αλλάζει σε περιπτώσεις βλάβης, και πως αυτές οι αλλαγές μπορούν να τροποποιηθούν με θεραπεία[10]. Για κάθε μια από αυτές τις τεχνικές χρειάζεται εξωτερικό ερέθισμα στον ασθενή, και το ερέθισμα αυτό δίνει ένα σημείο ενδιαφέροντος, στο οποίο μπορούμε να ποσοτικοποιήσουμε την ευαισθησία των τασηοϋποδοχέων. Πρωτοπόρες μέθοδοι[10] περιλαμβάνουν μαλάξεις στον καρωτιδικό κόλπο, ηλεκτρική διέγερση/αναισθησία στα νεύρα του καρωτιδικού κόλπου, όπως και έμφραξη κοινών καρωτιδικών αρτηριών. Λόγω του αριθμού των περιορισμών, όπως κακή αναπαραξιμότητα(*reproducibility*) της διαδικασίας, μεγάλη επέμβαση στους νευρικούς μηχανισμούς τους οποίους προσπαθούμε να εξηγήσουμε, μεγάλη παρεμβατικότητα, και σε μερικές περιπτώσεις, μη-αμελητέο κίνδυνο για τον ίδιο τον ασθενή, πολλές από τις μεθόδους αυτές έχουν απορριφθεί και δεν χρησιμοποιούνται πλέον.

2.2.1 Χειρισμός Valsava (Valsava Maneuver)

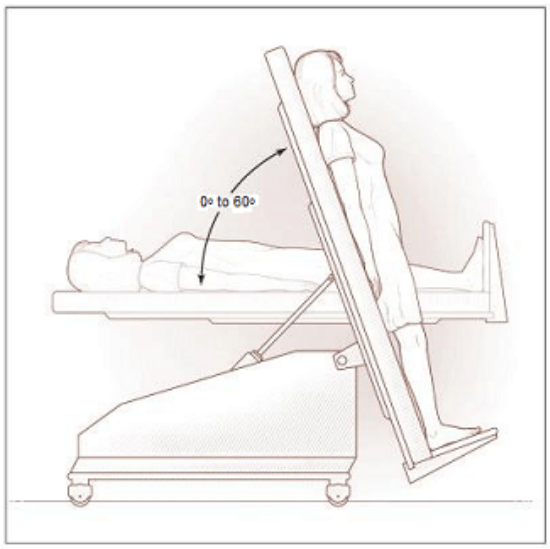
Ο Χειρισμός Valsava είναι μία μέθοδος, η οποία χρησιμοποιείται εκτενώς για την ποσοτικοποίηση της διαμόρφωσης του καρδιακού παλμού από τους τασηουποδοχείς. Αυτό γίνεται μέσω της ποσοτικοποίησης της ταχυκαρδίας και της βραδυκαρδίας, οι οποίες λαμβάνουν μέρος κατά τις αρχική μείωση της πίεσης και την μετέπειτα αύξηση της αντίστοιχα, κατά την προσπάθεια βίαιης εκπνοής με κλειστή την γλωττίδα, την μύτη και το στόμα.

Κάποια από τα πλεονεκτήματα αυτής της μεθόδου είναι η απλότητα της διαδικασίας, όπως και η χαμηλή παρεμβατικότητα. Παρόλα αυτά, ο μεγάλος περιορισμός της είναι ότι, εκτός από τους τασηουποδοχείς, προκαλεί αλλαγές και στους χημειοϋποδοχείς, όπως και στην συμπεριφορά των καρδιοπνευμονικών υποδοχών, κάτι το οποίο κάνει την εκτίμηση λιγότερο συγκεκριμένη. Η ειδικότητα(*specificity*) του αποτελέσματος μειώνεται ακόμα πιο πολύ από την συνακόλουθο διέγερση των υποδοχέων του σκελετικού μυ, λόγω της αύξησης του τόνου του αναπνευστικού μυός. Τέλος, είναι προφανές ότι η μέθοδος αυτή χρειάζεται την ενεργό συμμετοχή και συνεργασία του ασθενούς.[10]

2.2.2 Δοκιμασία ανάκλησης (Tilt test)

Η δοκιμασία ανάκλησης είναι μια εξέταση που και αυτή γίνεται σε κλινικό περιβάλλον. Η εξέταση γίνεται με τον ασθενή ξαπλωμένο σε ένα ειδικό κρεβάτι το οποίο έχει την δυνατότητα να παίρνει κλίση συνήθως έως και 60 μοίρες, και κατάλληλα δεμένο με ιμάντες έτσι ώστε εάν υπάρξει λιποθυμία ο ασθενής να μην χτυπήσει. Η εξέταση γίνεται παρουσία ενός καρδιολόγου και ενός νοσηλευτή, με συνεχή καταγραφή του καρδιακού ρυθμού και της αρτηριακής πίεσης του ασθενή. Η εκτίμηση των καρδιαγγειακών ρυθμίσεων, οι οποίες προκαλούνται από την κλίση κεφαλής αντιπροσωπεύει μία εύκολη μέθοδο, ώστε να τεστάρει κάποιος των ικανότητα των αντανακλαστικών μηχανισμών να διατηρούν ομοιόσταση. Αυτό εξηγεί και την εκτενή χρήση της μεθόδου.[11]

Ένα ξεκάθαρο πλεονέκτημα της μεθόδου αυτής είναι η δυνατότητα εκτίμησης της ευαισθησίας των τασηοϋποδοχέων, με έναν τρόπο φυσικού ερεθίσματος, ο οποίος αφορά καταστάσεις σημαντικές για την φυσιολογική λειτουργία των τασηοϋποδοχέων, όπως η ορθοστασία, η οποία είναι υπεύθυνη για την μεταφορά αίματος στην κάτω περιοχή του σώματος, λόγω της βαρύτητας. Σε αυτήν τη μέθοδο, η BRS τιμή συνήθως ποσοτικοποιείται από την επίδραση των αντανακλαστικών στον καρδιακό παλμό και στην περιφερειακή αντίσταση, αλλά όχι από την επίδραση των αντανακλαστικών στην πίεση, αφού οι τασηουποδοχείς στοχεύουν στην ελαχιστοποίηση των αλλαγών στην πίεση κατά την διάρκεια της μετατόπισης της στάσης. Η ειδικότητα όμως του αποτελέσματος



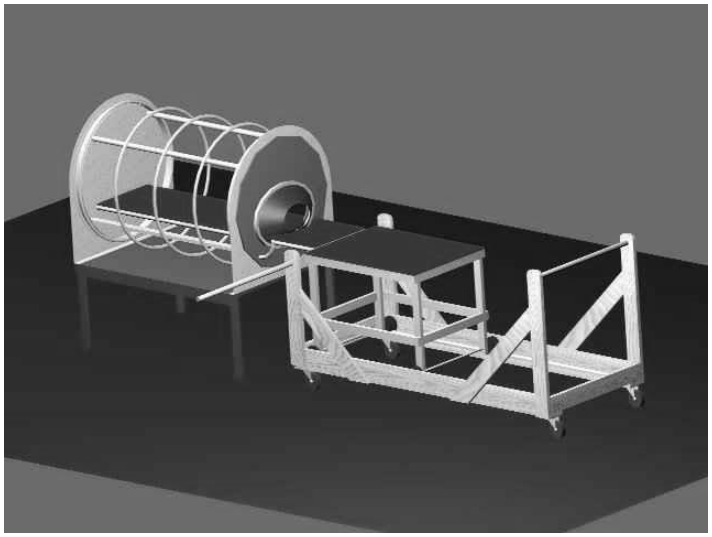
Σχήμα 2.6: Δοκιμασία ανάκλισης (tilt test).

μειώνεται, διότι η μέθοδος αυτή προκαλεί επίσης απενεργοποίηση των καρδιοπνευμονικών υποδοχών (λόγω της μείωσης της φλεβικής επιστροφής και του κεντρικού όγκου αίματος), όπως και διέγερση του προθάλαμου(*vestibular stimulation*), η οποία μπορεί να συνεισφέρει σε καρδιαγγειακές προσαρμογές.

2.2.3 Εφαρμογή αρνητικής πίεσης στο κάτω μέρος του σώματος (LBNP)

Η τεχνική LBNP χρησιμοποιείται κατά κόρον στην αεροπορική ιατρική για εκτίμηση των μηχανισμών καρδιαγγειακής ρύθμισης.[12] Σε κλινικές μελέτες, η μέθοδος αυτή χρησιμοποιείται ως ένα test, το οποίο μας δίνει ως πληροφορία αιμοδυναμικές αποκρίσεις στην αλλαγή των φυσιολογικών υγρών, τα οποία κατευθύνονται από το κεφάλι μέχρι τα πόδια.

Ο ασθενής τοποθετείται σε μία κυλινδρική συσκευή, η οποία καλύπτει το κάτω μέρος του σώματος, από την μέση μέχρι και τα πόδια. Μια αντλία ρουφάει τον αέρα από την συσκευή, και έτσι, προκαλείται αρνητική πίεση μέσα στον κύλινδρο. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα την ώθηση του αίματος από το κεφάλι στα πόδια. Η διάρκεια της εξέτασης είναι περίπου 50 λεπτά.



Σχήμα 2.7: Η συσκευή LBNP.

Η διέγερση του προθάλαμου που προκαλείται από το tilt test που αναφέραμε παραπάνω μπορεί να αποφευχθεί εάν ακολουθηθεί η μέθοδος LBNP. Πιο συγκεκριμένα, στην δοκιμασία ανάκλισης, ο ασθενής βρίσκεται σε κίνηση στο πεδίο της βαρύτητας, κάτι το οποίο προκαλεί, όπως αναφέραμε και πιο πάνω, την διέγερση του προθαλάμου, η οποία με την σειρά της προκαλεί καρδιαγγειακές προσαρμογές. Αντίθετα, στην μέθοδο LBNP, οι ασθενείς βρίσκονται σε ξαπλωτή θέση. Αυτό μας επιτρέπει να αποφύγουμε συστολή των μυών και διέγερση του προθαλάμου, το οποίο θεωρητικά συνεισφέρει σε ένα πιο αξιόπιστο αποτέλεσμα και συμπέρασμα στα πλαίσια της ευαισθησίας των ταση οϋποδοχέων.

Πιο ειδικά λοιπόν, η τεχνική αυτή μπορεί να βελτιώσει την φλεβική επιστροφή σε ένα πλαίσιο ελέγχου και μακράς διάρκειας, επιτρέποντας έτσι να μελετηθούν τα αποτελέσματα που έχει η αντανακλαστικότητα των ταση οϋποδοχέων στον καρδιακό παλμό και στην αγγειοκινητικότητα. Παρόλα αυτά, χρειάζεται μία σημαντική μείωση στην φλεβική επιστροφή για να έχουμε μείωση της πίεσης, και κατά συνέπεια, μια τροποποίηση στην λειτουργία των ταση οϋποδοχέων. Αυτό σημαίνει ότι οι ταση ουποδοχείς ενεργοποιούνται μόνο σε ένα πλαίσιο καρδιοπνευμονικής συμπλοκής. Έτσι, λοιπόν, μειώνεται και εδώ η ειδικότητα του αποτελέσματος.[10]

2.2.4 Ενδοφλέβια απευθείας έγχυση μικρής δόσης αγγειοδραστικού φαρμάκου

Μία άλλη μέθοδος για την εκτίμηση της ευαισθησίας των ταση οϋποδοχέων ανακαλύφτηκε κοντά στο 1960 από τους Smyth et al.[13] Αυτή η μέθοδος βασίζεται στην ενδοφλέβια απευθείας έγχυση μιας μικρής δόσης φαρμάκου, το οποίο δεν έχει καμία άμεση δράση στην καρδιά, με σκοπό την αύξηση της συστολικής πίεσης και την αντανακλαστική μείωση των παλμών. Το φάρμακο που επέλεξαν οι Smyth et al ήταν η αγγειοτενσίνη II, και αργότερα, εγκαθιδρύθηκε η φαινυλεφρίνη, η οποία είναι ένα πιο αγγειο-επιλεκτικό συστατικό. Η κλίση της ευθείας η οποία κάνει καλύτερο fit πάνω στα άνωθεν σημεία συστολικής πίεσης και του RR Interval (συνήθως με καθυστέρηση ενός παλμού) παίρνεται ως μέτρηση του BRS (με μονάδα μέτρησης τα ms/mmHg). Η ίδια προσέγγιση ακολουθήθηκε και για την εκτίμηση του BRS, όταν μείωση της συστολικής πίεσης προκαλούσε αύξηση του καρδιακού παλμού. Η μείωση της συστολικής πίεσης μπορεί να προκληθεί από ενδοφλέβια απευθείας έγχυση ενός αγγειο-διαστολικού παράγοντα όπως η νιτρογλυκερίνη.[10]

Ένα μεγάλο μειονέκτημα αυτής της μεθόδου είναι ότι όλα τα αγγειοκινητικά φάρμακα τα οποία χρησιμοποιούνται μπορούν να ερεθίσουν και άλλους υποδοχείς (π.χ. τους καρδιοπνευμονικούς υποδοχείς), ή μπορεί να ερεθίσουν άμεσα τον καρωτιδικό κόλπο.[14] Παρόλα αυτά, η ζυγαριά γέρνει προς την πλευρά των πλεονεκτημάτων, τα οποία είναι περισσότερα και πιο σημαντικά, όπως το ότι η ίδια η μέθοδος είναι πιο απλή μεθοδολογικά, συγκριτικά με τις μεθόδους LBPN και δοκιμασίας ανάκλησης που αναφέραμε πιο πάνω, και πιο σημαντικό, ότι έχει πιο ειδικά και συγκεκριμένα αποτελέσματα. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα την πιο εκτεταμένη χρήση της στους ανθρώπους, και έτσι, η περισσότερη πληροφορία για την βλάβη των ταση οϋποδοχέων σε περίπτωση ασθένειας προέρχεται από αυτήν την μέθοδο.[15]

Μία άλλη εκδοχή της συγκεκριμένης τεχνικής είναι η «steady-state» μέθοδος, η οποία έχει προταθεί από τους Korner et al.[16] Αυτή η μέθοδος βασίζεται σε μία παρατεταμένη έκχυση ενός αγγειοκινητικού παράγοντα (π.χ φαινυλεφρίνη) ή ενός αγγειοδιασταλτικού παράγοντα (π.χ. νιτροπρωσσικό νάτριο), ώστε να προκαλέσει βηματικές και ελεγχόμενες αυξήσεις ή μειώσεις στην πίεση, και, κατά συνέπεια, αντανακλαστικές μεταβολές του καρδιακού παλμού (μέσα σε ένα όριο). Η ευαισθησία των ταση οϋποδοχέων ποσοτικοποιείται ως ο λόγος μεταξύ του μέσου όρου των αλλαγών στην πίεση και τον μέσο όρο των αλλαγών στις τιμές του RR Interval (κατά την διάρκεια της έγχυσης του φαρμάκου).

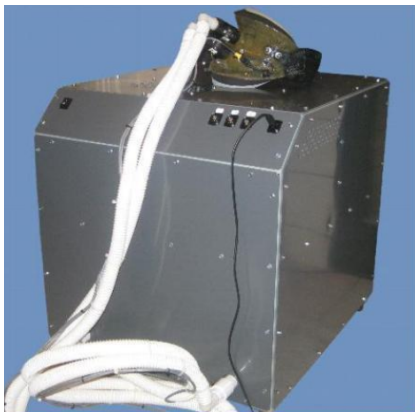
Μια διαφορά ανάμεσα στην «steady-state» μέθοδο και στην μέθοδο απευθείας έγχυσης είναι ότι προκαλώντας σχετικά μακράς διαρκείας μεταβολές στην πίεση, η «steady-state» μέθοδος μπορεί να πάρει υπόψη και την συμβολή του συμπαθητικού νευρικού συστήματος στην τροποποίηση του καρδιακού παλμού. Ένα μειονέκτημα ωστόσο είναι ότι, η παρατεταμένη έγχυση αγγειοκινητικών φαρμάκων μπορεί να αλλάξει την τάση των μυών στην καρωτίδα και στα τείχη της αορτής περισσότερο από την απευθείας έγχυση, αλλάζοντας έτσι την λειτουργία των ταση οϋποδοχέων

όχι μόνο σε ένα πλαίσιο αλλαγών στην πίεση, αλλά και σε ένα πλαίσιο μηχανικής παραμόρφωσης [17], κατάσταση την οποία περιγράφουμε εκτενώς και στην ενότητα 2.1.1.

2.2.5 Τεχνική neck chamber

Η συγκεκριμένη συσκευή για την μέθοδο neck chamber αποτελείται από έναν γερό θάλαμο, ο οποίος τοποθετείται γύρω από τον λαιμό του ασθενούς. Στον θάλαμο, η ατμοσφαιρική πίεση αυξάνεται η μειώνεται με έναν βηματικό τρόπο, με αποτέλεσμα, βηματικές και ποσοτικοποιημένες αυξήσεις η μειώσεις στην πίεση της καρωτίδας.[18]

Το κύριο πλεονέκτημα αυτής της μεθόδου είναι ότι δεν επιτρέπει μόνο την μέτρηση των μεταβολών του καρδιακού παλμού, αλλά και απευθείας μέτρηση των μεταβολών της πίεσης από τους αρτηριακούς τασεουποδοχείς. Ένα τεράστιο μειονέκτημα όμως είναι ότι εκτιμάται μόνο η λειτουργία των καρωτιδικών τασεοϋποδοχέων, και όχι των αορτικών τασεοϋποδοχέων, οι οποίοι ενεργοποιούνται κατά της αύξηση της πίεσης. Ένα άλλο μειονέκτημα είναι ότι οι αλλαγές της ατμοσφαιρικής πίεσης που δημιουργούνται μέσα στον θάλαμο δεν μεταφέρονται με ακρίβεια από τους ιστούς του λαιμού στους τασεουποδοχείς της καρωτίδας. Πιο συγκεκριμένα, ο λόγος μεταφοράς σε θετική πίεση είναι 80%, ενώ σε αρνητική, γύρω στο 60%.[17] Κατά συνέπεια, το πρόβλημα μπορεί να διορθωθεί μόνο μερικώς, με έναν διορθωτικό παράγοντα. Τέλος, είναι προφανές το ότι το άτομο υπο εξέταση θα πρέπει να έχει εκπαιδευτεί προσεκτικά, ώστε να αποφευχθούν συναισθηματικές αντιδράσεις σε αλλαγές της πίεσης γύρω από τον λαιμό, καθώς είναι επόμενο τέτοιες αντιδράσεις να επηρεάσουν την αντανακλαστικότητα.



Σχήμα 2.8: Η συσκευή Neck Chamber.

Παρόλα αυτά, με την μέθοδο neck chamber έχει ληφθεί σημαντική πληροφορία πάνω στον βαθμό ελέγχου που έχουν οι τασεουποδοχείς στην πίεση, όπως και στην συστημική αγγειακή αντίσταση.[10] Επίσης, μέσω αυτής της μεθόδου, έχει καταστεί δυνατός ο συσχετισμός των μεταβολών της ευαισθησίας των τασεοϋποδοχέων σε ασθένεια και τα διαφορετικά αποτελέσματα που έχει στον καρδιακό παλμό και στην αγγειακή αντίσταση.[10]

Κεφάλαιο 3

Βιολογικά Σήματα και επεξεργασία τους

Στο κεφάλαιο αυτό θα παρουσιαστούν θεωρητικές έννοιες πάνω σε 2 βιολογικά σήματα: το ηλεκτροκαρδιογράφημα, όπως και το σήμα αρτηριακής πίεσης. Πιο συγκεκριμένα, στο υποκεφάλαιο του ηλεκτροκαρδιογραφήματος θα παρουσιαστούν έννοιες και λειτουργίες του σήματος, όπως και θεωρητικά στοιχεία και προσεγγίσεις πάνω στην εξαγωγή των QRS επαρμάτων. Επίσης, θα παρουσιαστεί και το θεωρητικό πλαίσιο γύρω από τον μετασχηματισμό κυματιδιών, εργαλείο το οποίο θα χρησιμοποιήσουμε για τον υπολογισμό των χρονοσειρών RR Interval, κυματομορφή που είναι απαραίτητη για την εκτίμηση της ”gold-standard” ευαισθησίας των τασεοϋποδοχέων με υπολογιστικές μεθόδους.

Όσον αφορά το σήμα της αρτηριακής πίεσης, θα παρουσιαστούν έννοιες, λειτουργίες, και διάφοροι τρόπου ερμηνίας του σήματος, όπως και θεωρητικά στοιχεία και προσεγγίσεις πάνω στην εξαγωγή σημείων ενδιαφέροντος για τον υπολογισμό της χρονοσειράς της συστολικής πίεσης, κυματομορφή που είναι απαραίτητη για την εκτίμηση της ”gold-standard” ευαισθησίας των τασεοϋποδοχέων, αλλά και την εξαγωγή σημείων που θα μας επιτρέψουν να προσεγγίσουμε το μέγεθος RR Interval μέσω της κυματομορφής της αρτηριακής πίεσης, και όχι του ECG.

3.1 Ηλεκτροκαρδιογράφημα (ECG)

3.1.1 Ιστορικά Στοιχεία

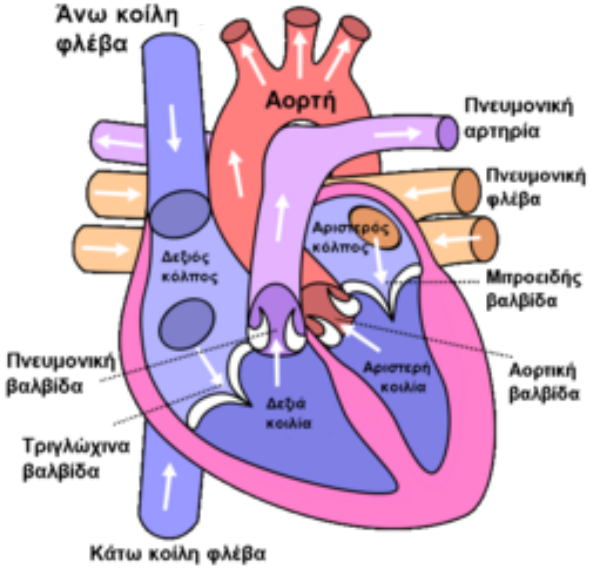
Η δημιουργία και εδραίωση του ηλεκτροκαρδιογραφήματος οφείλεται στον Willem Einthoven, κοντά στο 1901. Δουλεύοντας στο Leiden της Ολλανδίας, χρησιμοποίησε για πρώτη φορά το γαλβανόμετρο, όπου ο ίδιος είχε δημιουργήσει. Το γαλβανόμετρο που δημιούργησε ο Einthoven ήταν πολύ πιο ευαίσθητο από το γαλβανόμετρο που είχε εφεύρει λίγο πριν, το 1897, ο Γάλλος μηχανικός Clement Ader, αλλά και από το τριχοειδές ηλεκτρόμετρο που ήδη χρησιμοποιούσε ο Waller. Ο Einthoven , αντί να χρησιμοποιήσει αυτοκόλλητα ηλεκτρόδια, τα οποία χρησιμοποιούνται σήμερα, για να κάνει μετρήσεις, βύθιζε τα άκρα των ασθενών του σε κιβώτια που περιείχαν διαλύματα άλατος, που από αυτά κατέγραφε το ECG. Ο Einthoven ανέθεσε τα γράμματα P,Q,R,S και T στις διάφορες μεταβολές του σήματος, και περιέγραψε τα χαρακτηριστικά που είχε το ECG για έναν μεγάλο αριθμό καρδιαγγειακών ασθενειών. Για την ανακάλυψή του αυτή, το 1924, πήρε το βραβείο νόμπελ της Ιατρικής.

Ενώ οι βασικές αρχές της εποχής εκείνης χρησιμοποιούνται ακόμα και σήμερα, όσο περνούν τα χρόνια, γίνεται μεγάλη τεχνολογική πρόοδος. Ένα παράδειγμα είναι τα όργανα μετρήσεως, τα οποία από μια προηγουμένως δύσκαμπτη εργαστηριακή εγκατάσταση, έχουν εξελιχθεί σε φορητά ηλεκτρονικά συστήματα, τα οποία πολλές φορές συμπεριλαμβάνουν μια υπολογιστική επεξήγηση του ηλεκτροκαρδιογραφήματος[19].

3.1.2 Η λειτουργία της καρδιάς

Η καρδιά αποτελείται από 2 αντλίες. Η δεξιά αντλία δέχεται το αίμα που γυρνάει από το σώμα, και το αντλεί στους πνεύμονες. Η αριστερή αντλία δέχεται αίμα από τους πνεύμονες και το αντλεί στο υπόλοιπο σώμα. Κάθε αντλία αποτελείται από 2 θαλάμους, ένα κόλπο και μια κοιλία.

Ο σκοπός των κόλπων είναι να δέχονται αίμα από το υπόλοιπο σώμα. Ο δεξιός κόλπος δέχεται μη-οξυγονωμένο αίμα από το σώμα, και ο αριστερός κόλπος δέχεται οξυγονωμένο αίμα από τους πνεύ-μονες. Όταν οι κοιλίες συστέλλονται, το αίμα μεταφέρεται μακριά από την καρδιά. Η άντληση αυτή ρυθμίζεται από την περιοχή του βηματοδότη, η αλλιώς, φλεβόκομβος, ο οποίος βρίσκεται στον δε-ξιό κόλπο. Δημιουργείται λοιπόν ένας ηλεκτρικός παλμός στην περιοχή, από την διάχυση ιόντων καλίου, νατρίου, και ασβεστίου, κατευθυνόμενος κατά μήκος της κυτταρικής μεμβράνης των κυτ-τάρων. Ο παλμός αυτός πρώτα μεταφέρεται στους κόλπους, αναγκάζοντας την συστολή τους. Η συστολή των κόλπων σπρώχνει το αίμα προς τις κοιλίες. Περίπου μετά από 150 milliseconds, ο παλμός προχωράει στις κοιλίες, αναγκάζοντας κι αυτές με την σειρά τους να συσταλούν, και να σπρώξουν το αίμα μακριά από την καρδιά. Το σύστημα αυτό που μόλις περιγράψαμε ρυθμίζει την μηχανική άντληση της καρδιάς, ώστε το καρδιαγγειακό σύστημα να δουλεύει ορθά.[20]



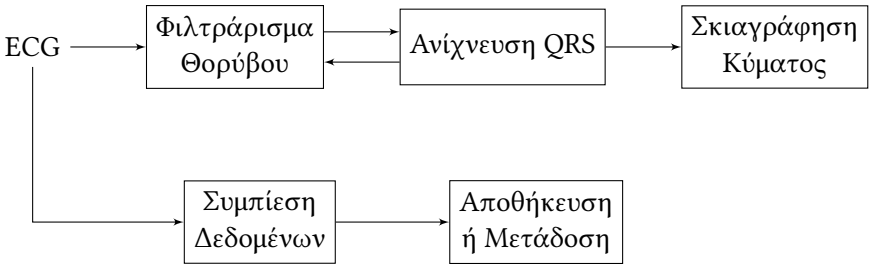
Σχήμα 3.1: Δομή της Ανθρώπινης Καρδιάς

3.1.3 Μεθοδολογία και αρχές του ECG

Σε κατάσταση ηρεμίας, κάθε κύτταρο του καρδιακού μυ είναι αρνητικά φορτισμένο (λόγω του δυναμικού μεμβράνης) κατά μήκος της κυτταρικής μεμβράνης. Το ECG, αυτό που κάνει, είναι να ανιχνεύει και να ενισχύει τις μικρές ηλεκτρικές μεταβολές στο δέρμα που δημιουργούνται από την εκπόλωση που υφίσταται ο καρδιακός μύς κάθε παλμό. Εκπόλωση ονομάζεται η διαδικασία που μεταφέρουμε την αρχική αρνητική φόρτιση του καρδιακού μυ προς το 0, μέσω της εισροής θετικά φορτισμένων ιόντων νατρίου και ασβεστίου[20]. Η εισροή των ιόντων αυτών ενεργοποιεί τους μηχανισμούς στο κύτταρο που το κάνουν να συστέλλεται. Το κύμα εκπόλωσης δημιουργείται από τα κύτταρα του φλεβόκομβου, απλώνεται στους κόλπους, περνάει μέσα από τον κολποκοιλιακό κόμβο, και αργότερα απλώνεται στις κοιλίες. Αυτό εντοπίζεται σαν μικρές άνοδοι και πτώσεις στην τάση μεταξύ των 2 ηλεκτροδίων, τα οποία τοποθετούνται στις 2 πλευρές της καρδιάς, και αυτές οι άνοδοι και πτώσεις απεικονίζονται σαν μία κυματιστή γραμμή στην οθόνη ή σε χαρτί[21]. Από την απεικόνιση αυτή μπορούμε να δούμε τον ολικό ρυθμό της καρδιάς, όπως και αδυναμίες της σε διαφορετικές περιοχές του καρδιακού μυ[22].

3.1.4 Τα κύματα και τα διαστήματα του ECG

Ένα τυπικό ECG αποτελείται από ένα P κύμα, ένα QRS σύμπλεγμα, ένα T κύμα, και ένα U κύμα.[23] Το U κύμα στα περισσότερα ECG είναι αόρατο, γιατί κρύβεται από το T κύμα και από το επερχόμενο P κύμα. Η βασική γραμμή του ηλεκτροκαρδιογραφήματος (τα flat, οριζόντια κομμάτια)



Σχήμα 3.2: Βασική Λειτουργία Επεξεργασίας Σήματος του ECG

καθορίζεται από το μέρος του γραφήματος μετά το T κύμα και το επερχόμενο P κύμα, όπως και το μέρος μεταξύ του P κύματος και του συμπλέγματος QRS. Σε μία υγιή καρδιά, η βασική γραμμή ισούται με την ισοηλεκρική γραμμή (0 mV) και αντιπροσωπεύει τις περιόδους του καρδιακού κύκλου, όπου δεν υπάρχουν κύματα προς το θετική ή αρνητική πλευρά του ηλεκτροκαρδιογραφήματος[24]. Όμως, σε μία άρρωστη καρδιά, η βασική γραμμή μπορεί να είναι πεσμένη (όπως στην καρδιακή ισχαιμία) ή ανεβασμένη (όπως στο έμφραγμα μυοκαρδίου) σε σχέση με την ισοηλεκτρική γραμμή, κάτι το οποίο προκαλείται από ρεύματα τραυματισμού κατά της διάρκεια των διαστημάτων TR και PR, όπου οι κοιλίες βρίσκονται σε κατάσταση ηρεμίας. Το ST τμήμα τυπικά βρίσκεται κοντά στην ισοηλεκτρική γραμμή, εφόσον αυτή είναι η περίοδος που οι κοιλίες είναι τελείως εκπολωμένες, και, κατά συνέπεια, δεν έχουμε καθόλου ρεύματα. Από την στιγμή που οι περισσότερες ECG καταγραφές δεν καθιστούν σαφές το πού βρίσκεται η γραμμή των 0 mV, η πτώση της βασικής γραμμής δίνει την εντύπωση μιας ανόδου του ST τμήματος, και, αντιστρόφως, η άνοδος της βασικής γραμμής δίνει την εντύπωση μιας καθόδου του ST τμήματος. Όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως, οι ηλεκτροκαρδιογραφικές μεταβολές συμβολίζονται, ως P, QRS, T και U[25]:

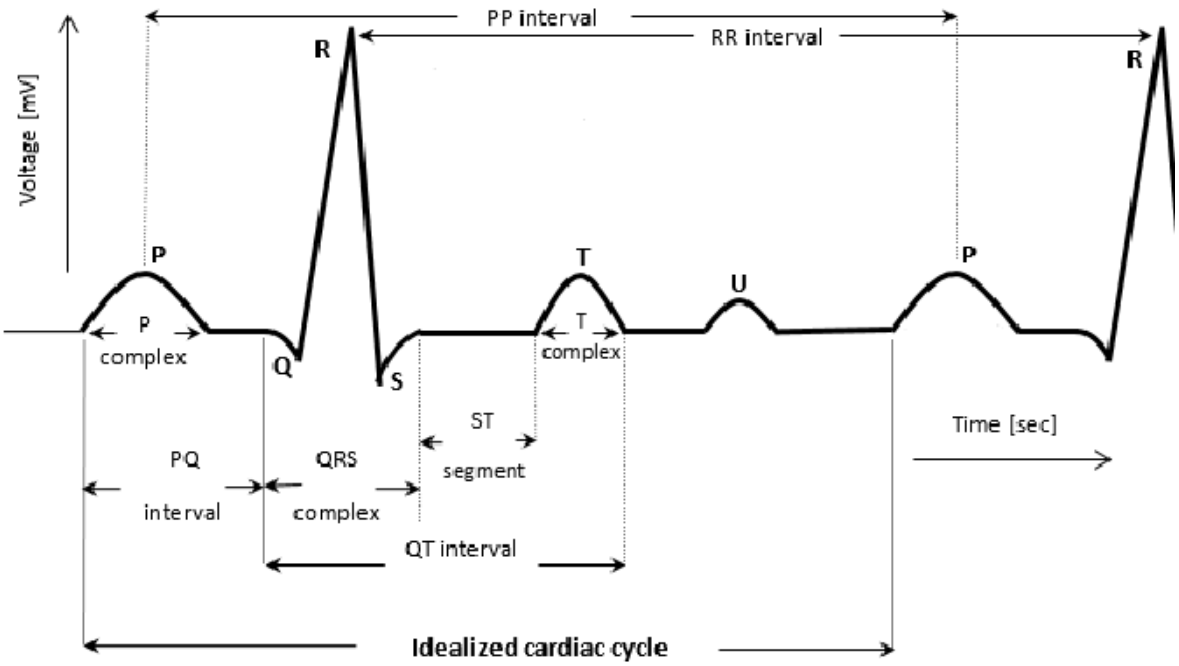
- Το P κύμα αναπαριστά συστολές των κόλπων.
- Το σύμπλεγμα QRS αναπαριστά ενεργοποίηση των κοιλιών (ή εκπόλωση).
- Το T κύμα αναπαριστά επαναφορά των κοιλιών (ή επαναπόλωση).
- Το τμήμα ST, το T κύμα και το U κύμα μαζί αναπαριστούν την συνολική διάρκεια της ενεργοποίησης των κοιλιών[26].

3.1.5 Κλινικά Σημαντικοί Παράμετροι του ECG

1. *Διάστημα RR (RR Interval)* : Το διάστημα μεταξύ ενός R κύματος και του επόμενου R κύματος. Ο παλμός της καρδιάς σε κατάσταση ηρεμίας κυμαίνεται από 60 μέχρι 100 bpm. Οι τιμές του διαστήματος RR κυμαίνονται από 0.6 μέχρι 1.2 δευτερόλεπτα. Το διάστημα RR είναι και το μέγεθος του ηλεκτροκαρδιογραφήματος που θα μας απασχολήσει σε αυτή την διπλωματική.

2. *Κύμα P (P Complex)* : Κατά την διάρκεια της εκπόλωσης των κόλπων, η κατεύθυνση του κύριου ηλεκτρικού διανύσματος είναι από τον SA κόμβο προς τον AV κόμβο και απλώνεται από τον δεξιό κόμβο στον αριστερό κόμβο. Αυτό ουσιαστικά μεταφράζεται στο P κύμα του ECG. Η διάρκεια του P κύματος είναι 80 m

3. *Διάστημα PQ (PQ Interval)* : Το διάστημα PQ μετριέται από την αρχή του P κύματος μέχρι την αρχή του QRS συμπλέγματος. Το διάστημα PQ αντιπροσωπεύει τον χρόνο που χρειάζεται ο ηλεκτρικός παλμός να ταξιδεύσει από τον φλεβόκομβο μέσα στον AV κόμβο, μέχρι να μπει στις κοιλίες. Άρα λοιπόν, το διάστημα PR είναι μια καλή προσέγγιση για το πόσο καλά δουλεύει ο κόμβος AV. Η διάρκεια του διαστήματος PR κυμαίνεται από τα 120 μέχρι τα 200 ms.



Σχήμα 3.3: Κυματομορφή ενός κανονικού ECG

4. *Τμήμα PQ (PQ Segment)* : Το PQ τμήμα ενώνει το P κύμα με το σύμπλεγμα QRS. Υπολογίζεται χοντρικά ως η διαφορά του διαστήματος PQ με το κύμα P. Ο φορέας παλμού είναι από τον κόμβο AV στο κολποκοιλιακό δεμάτιο του His (*bundle of His*), στα κλαδιά του κολποκοιλιακού δεματίου, και τέλος, στις ίνες Purkinje. Η ηλεκτρική δραστηριότητα δεν προκαλεί άμεσα την συστολή, αντίθετα, ταξιδεύει προς τα κάτω, στην κατεύθυνση των κοιλιών, και στο ECG, φαίνεται επίπεδη. Γι'αυτόν τον λόγο, το PQ τμήμα είναι πιο αδιάφορο κλινικά από το διάστημα PQ. Η διάρκεια του τμήματος PQ κυμαίνεται από τα 50 μέχρι και τα 120 ms.

5. *Σύμπλεγμα QRS (QRS Complex)* : Το σύμπλεγμα QRS αντιπροσωπεύει την απότομη εκπόλωση της δεξιάς και αριστερής κοιλίας. Οι κοιλίες έχουν έναν τεράστιο όγκο μυών σε σχέση με τους κόλπους, οπότε, το σύμπλεγμα QRS συνήθως έχει πολύ μεγαλύτερο πλάτος σε σχέση με το P κύμα. Η διάρκεια του συμπλέγματος QRS κυμαίνεται από τα 80 μέχρι και τα 120 ms.

6. *Τμήμα ST (ST Segment)* : Το τμήμα ST ενώνει το σύμπλεγμα QRS και το T κύμα. Το τμήμα ST αντιπροσωπεύει την περίοδο όπου οι κοιλίες είναι εκπολωμένες. Είναι ισοηλεκτρικό. Η διάρκεια του τμήματος PR κυμαίνεται από τα 80 μέχρι και τα 120 ms.

7. *Διάστημα ST (ST Interval)* : Το διάστημα ST μετριέται από το σημείο S μέχρι και το τέλος του T κύματος. Υπολογίζεται χοντρικά ως η διαφορά του διαστήματος QT (αναλύεται παρακάτω) με το σύμπλεγμα QRS. Η διάρκεια του διαστήματος ST είναι 320 ms.

8. *Διάστημα QT (QT Interval)* : Το διάστημα QT μετριέται από την αρχή του συμπλέγματος QRS, μέχρι το τέλος του T κύματος. Ένα παρατεταμένο διάστημα QT είναι παράγοντας κινδύνου για κοιλιακή ταχυαρρυθμία και ξαφνικό θάνατο. Ποικίλει, αφού έχει ως παράγοντα τον καρδιακό ρυθμό. Η διάρκεια του διαστήματος PR φτάνει μέχρι και τα 420 ms , σε παλμό με ρυθμό 60 bps.

9. *Διάστημα PP (PP Interval)* : Το διάστημα μεταξύ ενός P κύματος και του επόμενου P κύματος. Στον φλεβοκομβικό ρυθμό, τα διαστήματα PP και διαστήματα RR σαν ποσότητες θεωρούνται ισοδύναμες. Παρ'όλα αυτά, σε κάποιες περιπτώσεις, όπως στον πλήρη κολποκοιλιακό αποκλεισμό, το διάστημα PP είναι μικρότερο από το διάστημα RR. Επίσης, σε περιπτώσεις κοιλιακής ταχυκαρδίας, το διάστημα RR είναι μικρότερο από το διάστημα PP.

3.2 Εξαγωγή χαρακτηριστικών σημείων και περιοχών από το σήμα ECG

3.2.1 Προσεγγίσεις

Είναι πλέον σαφές ότι, η υπολογιστική εξαγωγή και ανάλυση του σήματος ECG για οποιαδήποτε διάγνωση ασθενειών είναι απαραίτητη για τους καρδιολόγους, οι οποίοι είναι υπεύθυνοι για την αποτελεσματικότερη αντιμετώπιση των καρδιακών ασθενών. Το πρώτο βήμα λοιπόν για την υπολογιστική διάγνωση είναι η αναγνώριση και η μετέπειτα εξαγωγή χαρακτηριστικών από τον σήμα ECG. Το σύμπλεγμα QRS είναι ίσως το πιο σημαντικό χαρακτηριστικό, και, η αποτελεσματική ανίχνευση του βάζει τις βάσεις για την μετέπειτα εξαγωγή χαρακτηριστικών και παραμέτρων απο το σήμα ECG. Υπάρχουν διάφορες μέθοδοι, κάποιες από τις οποίες ασχολούνται με την αναγνώριση των κομματιών P, QRS και T, ενώ κάποιες ασχολούνται μόνο με την ανίχνευση των QRS συμπλεγμάτων. Αρκετή έρευνα έχει γίνει τις τελευταίες δεκαετίες για την ακριβή και αξιόπιστη ανίχνευση των QRS συμπλεγμάτων στο σήμα ECG. Οι αλγόριθμοι αναγνώρισης του QRS συμπλέγματος μπορούν να χωριστούν στις 4 ακόλουθες κατηγορίες:

Συντακτικές προσεγγίσεις

Οι συντακτικές προσεγγίσεις αποτελούνται από τεχνικές ανίχνευσης των QRS συμπλεγμάτων σχετικές με αναγνώριση μοτίβων. Αρχικά, εκφυλίζουμε το ECG σήμα μας σε ένα σύνολο μοτίβων όπως κορυφές, διάρκειες, κλίσεις και κομμάτια κυμάτων, τα οποία χαρακτηρίζονται από παραγωγές (η κανόνες) γραμματικής. Τα μοτίβα αυτά αργότερα χρησιμοποιούνται για την ανίχνευση των QRS συμπλεγμάτων στο σήμα ECG. Βέβαια, τέτοιου τύπου προσεγγίσεις χρειάζονται συμπερασματική γραμματική σε κάθε βήμα για την ανίχνευση των QRS συμπλεγμάτων, και γι᾽αυτόν τον λόγο είναι χρονοβόρες. Όταν ληφθεί λοιπόν η πληροφορία και ανιχνευτούν τα συμπλέγματα QRS, τότε οι αριθμητικές τιμές των κορυφών και των διαρκειών χρησιμοποιούνται με σκοπό την διάγνωση.

Ένα παράδειγμα συντακτικής προσέγγισης μπορεί να βρεί κανείς στην μελέτη των Thrachanias και Skordalakis[27], όπου χρησιμοποιούνται τα μοτίβα της κορυφής, της ευθείας γραμμής και της παραβολής. Χρησιμοποιώντας τα μοτίβα αυτά, γίνεται η αναγνώριση τους στο σήμα ECG, και έτσι το σήμα μετατρέπεται σε μια γραμματική με 4 σύμβολα, όπου K+ είναι η θετική κορυφή, K- είναι η αρνητική κορυφή, E είναι η ευθεία γραμμή και Π είναι ένα κομμάτι παραβολής. Κάθε τέτοιο σύμβολο συνοδεύεται από συγκεκριμένες παραμέτρους. Πίο συγκεκριμένα, τα σύμβολα E και Π συνοδεύονται από τις παραμέτρους $\{x_l, y_l, x_r, y_r\}$, όπου (x_l, y_l) είναι το σημείο εκκίνησης της γραμμής/παραβολής και (x_r, y_r) το σημείο λήξης της γραμμής/παραβολής. Τα σημεία θετικών και αρνητικών κορυφών δε συνοδεύονται απο 7 παραμέτρους $\{x_l, y_l, x_m, y_m, x_r, y_r, e\}$ όπου (x_l, y_l) είναι το σημείο εκκίνησης της κορυφής, (x_r, y_r) το σημείο λήξης της κορυφής, (x_m, y_m) το σημείο ακρότατου της κορυφής, και η ενέργεια της κορυφής, η οποία δίνεται από τον τύπο:

$$e = \sum_{i=p}^{q} (y_i - y_{i-1})^2 \tag{3.1}$$

όπου $p = x_l + 1$ και $q = x_r$. Αργότερα, μέσω κανόνων/παραγώγων γραμματικής που έχουν ορίσει οι ίδιοι Thrachanias και Skordalakis, ανιχνεύονται τα συμπλέγματα QRS, όπως και κατατάσσονται σε κατηγορίες ανάλογα με τις παραμέτρους τους και την ακολουθία από K+, K-, E, και Π που περιγράφει το σήμα.

Μη-Συντακτικές προσεγγίσεις

Οι μη-συντακτικές προσεγγίσεις είναι η κλάση τεχνικών που χρησιμοποιούνται περισσότερο για την εξαγωγή χαρακτηριστικών σημείων και περιοχών από το σήμα ECG. Σε αυτήν την κατηγορία χρησιμοποιούνται αρκετά τα όρια (*thresholds*), η κλίση, το πλάτος, όπως και μια ποικιλία φίλτρων, μαθηματικών συναρτήσεων και γραμμικών η μη-γραμμικών μοντέλων.

Στον τομέα των ψηφιακών φίλτρων, ο Okada[28] πρότεινε ένα ψηφιακό φίλτρο 5 σταδίων, το οποίο αφαιρεί όλα τα συστατικά του ECG, εκτός από τα συμπλέγματα QRS. Το τελευταίο στάδιο του φίλτρου δημιουργεί ένα τετραγωνικό κύμα όπου τα άνωθεν σημεία του τετραγωνικού κύματος αντιστοιχούν τα συμπλέγματα QRS του ECG. Οι Thakor et al[29] έκαναν μια φασματική ανάλυση στην κυματομορφή του ECG, όπως και στα απομονωμένα συμπλέγματα QRS, αλλά και στα κομμάτια θορύβου. Χρησιμοποιήθηκε ένα βαθυπερατό φίλτρο για να μεγιστοποιήσουν το SNR, όπου σε αυτήν την περίπτωση, το σήμα είναι τα συμπλέγματα QRS, και ο θόρυβος είναι τα κύματα T, ο θόρυβος ηλεκτρομυογραφήματος (EMG), και ένας θόρυβος γύρω στην συχνότητα των 60 Hz. Παρόλα αυτά, το φίλτρο αυτό σε μη ιδανικές συνθήκες δεν είναι τόσο καλό, λόγω της ποικιλομορφίας του ECG σε διαφορετικά άτομα, όπως και λόγω της ποικιλομορφίας του θορύβου. Οι Pan και Tompkins[30] ανέπτυξαν έναν real-time αλγόριθμο για τον εντοπισμό των QRS συμπλεγμάτων στο σήμα ECG, βασισμένο σε μια ψηφιακή ανάλυση της κλίσης, του πλάτους και μήκους. Πιο συγκεκριμένα, χρησιμοποίησαν ένα βαθυπερατό φίλτρο, για τους ίδιους λόγους με τους Thakor et al, μετά ένα υψιπερατό, για να κόψουν συχνότητες κάτω των 5 Hz, και τέλος, παραγωγίζουν, τετραγωνίζουν, και εφαρμόζουν και ένα κυλιόμενο παράθυρο στο σήμα για να τονίσουν τις περιοχές που υπάρχει σύμπλεγμα QRS και να το ανιχνεύσουν. Αργότερα, οι Hamilton και Tompkins[31], χρησιμοποιώντας την βάση δεδομένων αρρυθμίας MIT/BI για την ποσοτικοποίηση πολλών κοινών στοιχείων σε παλιότερες μεθόδους ανίχνευσης των QRS συμπλεγμάτων (πιο συγκεκριμένα, ακολούθησαν κυρίως την μέθοδο των Pan και Tompkins), ανέπτυξαν μία πιο σύνθετη μέθοδο απόφασης για το ποιες κορυφές του επεξεργασμένου σήματος ECG αντιστοιχούν σε QRS συμπλέγματα και ποιες όχι. Αυτό έγινε με την πρόσθεση νέων κανόνων εντοπισμού και την βελτίωση των ήδη υπαρχόντων κανόνων απόφασης. Οι Laguna et al[32] ανέπτυξαν μια μέθοδο που αποφασίζει αυτόματα τα χαρακτηριστικά σημεία των κομματιών P, QRS και T σε σήματα ECG, από την βάση δεδομένων CSE DS-3. Και αυτή η μέθοδος χρησιμοποιεί την μέθοδο φιλτραρίσματος των Pan και Tompkins, και αργότερα, διάφορες peak detection και thresholding μεθόδους για τον εντοπισμό onset και offset σε multi-lead ECG κύματα. Οι Escalona et al[33] ανέπτυξαν και αυτοί εναν αλγόριθμο ευθυγράμμισης των QRS συμπλεγμάτων, ο οποίος, όπως και οι Pan και Tompkins, αρχικά, φιλτράρει με ένα βαθυπερατό και ένα υψιπερατό φίλτρο στις ζώνες 3-30 Hz. Για το φιλτράρισμα, χρησιμοποιούνται φίλτρα Butterworth. Μετά από αυτό, χρησιμοποιούνται μέθοδοι ανίχνευσης του R κύματος και των zero-crossings, με 3 διαδοχικά τεστ, τα οποία αν τα περνούσε ένα επιλεγμένο ημιτονοειδές σύμπλεγμα, θεωρείτο σύμπλεγμα QRS.

Στον τομέα των μαθηματικών συναρτήσεων, χρησιμοποιούνται οι γραμμικές συναρτήσεις, οι εκθετικές συναρτήσεις, όπως και οι γκαουσιανού τύπου συναρτήσεις για την περιγραφή του ECG σήματος. Ο αριθμός των κυματομορφών, οι χρόνοι άφιξης, το πλάτος και μήκος του κύματος θεωρούνται άγνωστες μεταβλητές. Διάφορες ιδιότητες του σήματος, παρελθοντικές και μελλοντικές, χρησιμοποιούνται για τον καθορισμό της προσαρμοστικότητας του σχεδιασμένου ανιχνευτή, ώστε αυτός να καθορίσει τα όποια όρια και thresholds, με σκοπό ένα σύμπλεγμα να κατηγοριοποιηθεί σαν QRS σύμπλεγμα. Ο Trachanias[34] έχει προτείνει μια μέθοδο ανίχνευσης συμπλεγμάτων QRS βασισμένη σε μεθόδους μαθηματικής μορφοποίησης. Ο μορφολογικός τελεστής που έχει προτείνει ο Trachanias είναι υπεύθυνος για την εξαγωγή κορυφών και κοιλάδων. Επίσης, οι Naima και Saxena έχουν παρουσιάσει 2 τρόπους και προσεγγίσεις για εξαγωγή χαρακτηριστικών από το σήμα ECG, με την πρώτη να έχει να κάνει με μαθηματικές συναρτήσεις[35], ενώ η δεύτερη έχει να κάνει με συναρτήσεις spline[36]. Οι μέθοδοι αυτές, εκτός του ότι καταφέρνουν να ανιχνεύσουν και να ξεχωρίσουν τα κύματα P, Q, R, S και T, είναι πολύ αποτελεσματικές όσον αφορά λειτουργίες μνήμης και mapping, με αποτέλεσμα την εκτενή χρήση τους από βιο-ιατρικά όργανα.

Πρόσφατα, έχουν αναπτυχθεί κάποιες νέες μέθοδοι, οι οποίες βασίζονται σε νευρωνικά δίκτυα, fuzzy logic και γενετικούς αλγορίθμους με σκοπό την πιο αξιόπιστη ανίχνευση QRS συμπλεγμάτων. Σε αυτές τις προσεγγίσεις, η βασική μεθοδολογία είναι η εκπαίδευση, και αργότερα η ικανότητα γενίκευσης, για τον εντοπισμό των QRS συμπλεγμάτων πάνω σε ένα σύνολο ECG σημάτων. Η ακρίβεια και η αξιοπιστία της ανίχνευσης των QRS συμπλεγμάτων με τις μεθόδους αυτές εξαρτάται από τον τύπο των σημάτων που χρησιμοποιούνται στο training set. Με σκοπό την βελτίωση

της ικανότητας εντοπισμού των QRS συμπλεγμάτων των παραπάνω μεθόδων, έχει παρουσιαστεί το μέγεθος της προσαρμοστικότητας[32]. Προσαρμοσμένα threshold για το πλάτος του σήματος, την κλίση και τις διάρκειες, προσαρμοσμένη εκτίμηση των χαρακτηριστικών QRS συμπλεγμάτων με βάση το Ερμιτιανό μοντέλο, όπως και προσαρμοσμένο φιλτράρισμα βασισμένο σε νευρωνικά δίκτυα είναι μερικές από τις τεχνικές που χρησιμοποιούνται με γνώμονα το μέγεθος της προσαρμοστικότητας.

Στον τομέα των μη-γραμμικών μοντέλων, έχει αναπτυχθεί ένας αλγόριθμος προσαρμοστικού φιλτραρίσματος, βασισμένος σε μία αρχιτεκτονική τεχνητού νευρωνικού δικτύου (*Artificial Neural Network, ANN*), με σκοπό την ανίχνευση QRS συμπλεγμάτων. Το υπολειπόμενο σήμα, το οποίο περιέχει κυρίως υψηλή συχνοτική ενέργεια συμπλεγμάτων QRS, περνάει μέσα από ένα γραμμικό φίλτρο, με σκοπό την ανίχνευση του συμπλέγματος QRS. Η τεχνική όμως αυτή χαρακτηρίζεται απο 2 προβλήματα: (i) Το ζωνοπερατό φίλτρο που αναφέραμε είναι διαφορετικό, όχι μόνο για κάθε άνθρωπο, αλλά και για διαφορετικό παλμό του κάθε ανθρώπου, και, (ii) υπάρχει επικάλυψη των φίλτρων με θορυβο. Γι'αυτόν τον λόγο, έχει προταθεί από τους Laguna et al[37] ένα προσαρμοστικό σύστημα εκτίμησης ερμιτιανού μοντέλου (*Adaptive Hermite Model Estimation System, AHMES*) με σκοπό την on-line beat-to-beat εκτίμηση των χαρακτηριστικών του ECG σήματος. Το AHMES είναι βασισμένο σε έναν προσαρμοζόμενο γραμμικό συνδυαστή πολλαπλών εισόδων, όπου σαν είσοδοι του χρησιμοποιούνται συνεχόμενα συμπλέγματα και οι ερμιτιανές συναρτήσεις, και το σύστημα αυτό επιτρέπει μια real-time εκτίμηση των παραμέτρων με σκοπό την κατηγοριοποίηση και συμπίεση τους.

Υβριδικές προσεγγίσεις

Στην κατηγορία των υβριδικών προσεγγίσεων, έχουμε ουσιαστικά έναν συνδυασμό συντακτικών και μη-συντακτικών προσεγγίσεων για τον εντοπισμό των QRS συμπλεγμάτων. Παρόλα αυτά, δεν χρησιμοποιούνται πολύ, αφού στις συντακτικές προσεγγίσεις, χρειαζόμαστε την μορφολογία του σήματος ECG, ενώ αντίθετα, στις μη-συντακτικές προσεγγίσεις, δεν υπάρχει η ανάγκη για διατήρηση της μορφοποίησης του σήματος ECG.

Ένα παράδειγμα υβριδικής προσέγγισης πάνω στην αναγνώριση περιοχών και σημείων του σήματος ECG είναι η δουλειά του Kenneth B. Birman[38], ο οποίος είναι υπεύθυνος για την ανάπτυξη της γλώσσας αναγνώρισης μοτίβων SEEK. Προγράμματα γραμμένα στην γλώσσα SEEK φτιάχνουν μια βάση δεδομένων, η οποία περιέχει δενδροειδείς μορφές δεδομένων, κάθε μία από τις οποίες αποθηκεύει πληροφορίες για μία συγκεκριμένη πολυκάναλη κυματομορφή. Η συγκεκριμένη γλώσσα δεν περιορίζεται στην ανάλυση ECG κυματομορφών, αλλά μπορεί να χρησιμοποιηθεί και σε γενικότερα προβλήματα που έχουν να κάνουν με ανάλυση βιο-σημάτων. Στην μεθοδολογία του, ο Kenneth B. Birman περιγράφει ότι όσον αφορά την επεξεργασία σήματος, χρησιμοποιούνται 2 προσεγγίσεις. Η πρώτη προσέγγιση χρησιμοποιεί κυρίως μη-συντακτικές μεθόδους, ενώ η δεύτερη δίνει μεγαλύτερη έμφαση στην δομή των σημάτων και χρησιμοποιεί κλασσικές μεθόδους και τεχνικές ανάλυσης χρονοσειρών για την ερμηνεία των κυματομορφών. Χρησιμοποιώντας μια μεθοδολογία βασισμένη σε κανόνες, είναι εφικτή η συγχώνευση των 2 προσεγγίσεων, και η τελική δημιουργία ενός αλγορίθμου εκμάθησης.

Προσεγγίσεις Μετασχηματισμών

Προσεγγίσεις μετασχηματισμών, όπως ο μετασχηματισμός Fourier, ο μετασχηματισμός συνημιτόνου, ο μετασχηματισμός Hilbert και ο μετασχηματισμός κυματιδίων(*Wavelet Transform, WT*) είναι μερικές από αυτές που χρησιμοποιούνται για την ανίχνευση των QRS συμπλεγμάτων. Η χρήση των μετασχηματισμών αυτών στο σήμα ECG βοηθάει στην κατηγοριοποίηση των χαρακτηριστικών του σήματος σε ενέργεια, κλίση ή σε κορυφές, και αργότερα, οι τοποθεσίες των συμπλεγμάτων ανιχνεύονται με την χρήση ορισμένων κανόνων απόφασης, όπως thresholds για κλίση, πλάτος και διάρκεια.

Οι Murthy και Prasad[39] πρότειναν μια λύση στο πρόβλημα της ανάλυσης του σήματος ECG,

στην οποία, με την βοήθεια του μετασχηματισμού κυματιδίων, γίνεται ανάλυση του σήματος ECG στις πρωτεύουσες κυματικές συνιστώσες του. Οι Saxena et al[40] ανέπτυξαν μία τεχνική μετασχηματισμού κυματιδίων που αναλύει σήματα ECG, με σκοπό την διάγνωση καρδιακών ασθενειών. Στην μελέτη τους, χρησιμοποίησαν 2 τύπου κυματίδια, ένα quadratic spline κυματίδιο (*QSWT*) για την ανίχνευση των QRS συμπλεγμάτων, και ένα κυματίδιο τύπου Daubechies 6 συνιστωσών (*Db-6*) για την ανίχνευση των P και T κυμάτων. Μέσω εκτεταμένων δοκιμών πάνω σε σήματα ECG, έγινε εφικτός ο καθορισμός την παραμέτρων για την καλύτερη διάγνωση ασθενειών. Για αυτές της δοκιμές, χρησιμοποιήθηκαν οι βάσεις δεδομένων CSE DS-3 και MIT/BIH. Με την χρήση των παραμέτρων που προαναφέρθηκαν, αναπτύχθηκε ένα σύστημα πόντων για την διάγνωση καρδιακών ασθενειών, συγκεκριμένα, ταχυκαρδία, βραδυκαρδία, υπερτροφία αριστεράς κοιλίας και υπερτροφία δεξιάς κοιλίας. Σε άλλη μελέτη τους, οι Saxena et al[41] ανέπτυξαν καινούριου τύπου κυματίδια (*WT6, WT7*) για τον πιο ακριβή καθορισμό των QRS συμπλεγμάτων από το σήμα ECG. Οι Paul et al[42] έδειξαν ότι με τον μετασχηματισμό κυματιδίων, είναι εμφανής η κολπική δραστηριότητα κατά την διάρκεια της κοιλιακής μαρμαρυγής. Οι Martinez et al[43] παρουσίασαν ένα σύστημα ανάλυσης του σήματος ECG, το οποίο ανιχνεύει QRS συμπλέγματα, δίνει την τοποθεσία των κορυφών στα κύματα P,Q,R,S και T, και, επίσης, δίνει τα όρια ανάμεσα στα οποία βρίσκονται το κύμα P, το σύμπλεγμα QRS, και το κύμα T. Αυτό γίνεται εφικτό με ένα μόνο στάδιο ανάλυσης, τον δυαδικό μετασχηματισμό κυματιδίων του σήματος ECG. Οι Po-Ching Chen et al[44] παρουσίασαν έναν νέο αλγόριθμο, ο οποίος κάνει μια αυτόματη κατηγοριοποίηση των μορφολογιών των κυμάτων T, και βελτίωσαν την ακρίβεια ανάλυσης που έχει ο μετασχηματισμός κυματιδίων όσον αφορά την σκιαγράφηση των κυμάτων T, χρησιμοποιώντας έναν διαφορικό τελεστή πολλαπλής κλίμακας.

Οι προσεγγίσεις μετασχηματισμών τείνουν τα τελευταία χρόνια να συνδυάζονται με τεχνικές που εντάσσονται στην περιοχή εφαρμοσμένης τεχνικής νοημοσύνης (*Artificial Intelligence, AI*). Οι κύριες AI τεχνικές που χρησιμοποιούνται σήμερα είναι τα νευρωνικά δίκτυα, οι γενετικοί αλγόριθμοι, και τα ασαφή συστήματα, όπως αναφέραμε και στις μη-συντακτικές προσεγγίσεις. Για παράδειγμα, οι Turker Ince et al[45] πρότειναν έναν αυτόματο, προσαρμοσμένο σε κάθε ασθενή, ταξινομητή. Ο ταξινομητής αυτός βασίζεται σε πληροφορία που αφορά μορφολογικά χαρακτηριστικά του σήματος ECG, και υλοποιείται με την βοήθεια ενός νευρωνικού δικτύου. Τα μορφολογικά χαρακτηριστικά του σήματος, βασισμένα στον μετασχηματισμό κυματιδίων, εξάγονται από το σήμα ECG, και χρησιμοποιείται η τεχνική ανάλυσης κυρίων συνιστωσών (*Principal Component Analysis, PCA*) για να μειωθούν οι διαστάσεις του διανύσματος τους, με σκοπό την πιο εύκολη και ακριβέστερη επεξεργασία τους, και άρα, ταξινόμησής τους από του νευρωνικό δίκτυο.

3.2.2 Ο Μετασχηματισμός Κυματιδίων (Wavelet Transform)

Από την βιβλιογραφία λοιπόν, φαίνεται, ότι, προτιμάται πολύ η εφαρμογή του μετασχηματισμού κυματιδίων, η οποία, τα τελευταία χρόνια, όσον αφορά την ανίχνευση των QRS συμπλεγμάτων, έχει δείξει σημαντικά πλεονεκτήματα σε θέματα ακρίβειας ανίχνευσης, όπως και απλότητα στις πράξεις, και καμία ανάγκη για προ-επεξεργασία των δεδομένων, σε αντίθεση με τις μη-συντακτικές προσεγγίσεις. Γιαυτό, στα πλαίσια της εργασίας αυτής, επιλέγουμε να εξάγουμε το reference RR Interval από το σήμα ECG με την βοήθεια του διακριτού μετασχηματισμού κυματιδίων (*Discrete Wavelet Transform, DWT*).

Το συχνοτικό περιεχόμενο ενός σήματος μπορεί να αναλυθεί με την μέθοδο του μετασχηματισμού Fourier. Είναι μια αυστηρά, μαθηματικά ορισμένη διαδικασία, η οποία βασίζεται στο γεγονός ότι κάθε συνάρτηση $x(t)$ μπορεί να γραφτεί ως άθροισμα ημιτονοειδών συναρτήσεων, όπου κάθε τέτοια ημιτονοειδής συνάρτηση έχει μια συγκεκριμένη συχνότητα.[46] Ως αποτέλεσμα, ο μετασχηματισμός δίνει μια καινούρια συνάρτηση, $X(\omega)$, η οποία εκφράζει το πόσο συμμετέχει κάθε ημιτονοειδής συνάρτηση στο τελικό σήμα. Ακολουθεί ο μετασχηματισμός Fourier:

$$X(\omega) = \int_{-\infty}^{\infty} x(t) e^{-i\omega t} dt \tag{3.2}$$

Για πολλών ειδών σήματα, κυρίως για τα στάσιμα (*stationary*) σήματα, ο μετασχηματισμός Fourier είναι πολύ χρήσιμος, αφού είναι ιδιαιτέρως χρήσιμο το συχνοτικό τους περιεχόμενο. Ένα σημαντικό όμως μειονέκτημα του μετασχηματισμού Fourier είναι ότι χάνεται πλήρως η πληροφορία του χρόνου. Κατά συνέπεια, δεν είναι δυνατόν να δει κάποιος το συχνοτικό περιεχόμενο μιας συγκεκριμένης στιγμής, ή ενός συγκεκριμένου χρονικού διαστήματος, παρα μόνο, όλη την συχνοτική κατανομή του σήματος. Μια λύση στο πρόβλημα αυτό είναι ο παραθυρικός μετασχηματισμός Fourier (*Short Time Fourier Transformation, STFT*):

$$X(\tau, \omega) = \int_{-\infty}^{\infty} x(t)w(t-\tau)e^{-i\omega t}dt \tag{3.3}$$

Στον STFT έχουμε πλέον πληροφορία και στον τομέα της συχνότητας, και στον τομέα του χρόνου, με την βοήθεια του παραθύρου $w(t)$, το οποίο συνήθως είναι ένα γκαουσιανό παράθυρο, ένα παράθυρο Hann, ή ένα παράθυρο Gabor. Παρόλα αυτά, και εδώ έχουμε μειονεκτήματα, με το σημαντικότερο απ'όλα να είναι ότι το μέγεθος του παραθύρου $w(t)$ πρέπει να είναι σταθερό, με αποτέλεσμα να χάνεται π.χ. πολύτιμη χαμηλοσυχνοτική λεπτομέρεια όταν την θέλουμε, κάτι το οποίο προκαλείται από την αρχή αβεβαιότητας του Heisenberg:

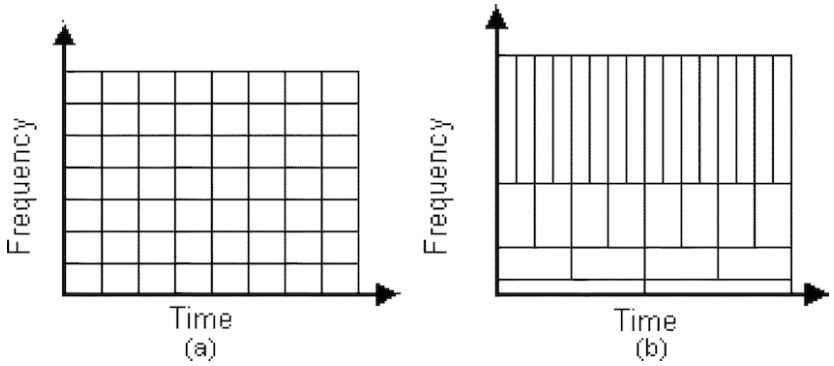
$$\sigma_t \sigma_\omega \geq 1/4 \tag{3.4}$$

όπου:

$$\sigma_t = \int_{-\infty}^{\infty} t^2 |w(t)|^2 dt \tag{3.5}$$

$$\sigma_\omega = \int_{-\infty}^{\infty} \omega^2 |W(\omega)|^2 d\omega \tag{3.6}$$

Εδώ έρχεται ο μετασχηματισμός κυματιδίων, ο οποίος ξεπερνάει το πρόβλημα αυτό, χρησιμοποιώντας ένα παράθυρο, η καλύτερα, ένα κυματίδιο, μεταβλητού μεγέθους (κλίμακας)[47]. Σαν αποτέλεσμα λοιπόν, ο μετασχηματισμός κυματιδίων δίνει καλή ανάλυση του χρόνου και όχι το καλή συχνοτική ανάλυση στις υψηλές συχνότητες, και καλή συχνοτική ανάλυση αλλά όχι τόσο καλή ανάλυση του χρόνου στις χαμηλές συχνότητες. Κάτι τέτοιο φαίνεται και απο το Σχήμα 3.4, όπου φαίνεται η περιορισμένη ανάλυση που έχουμε με τον STFT, και την προσαρμοσμένη ανάλυση που δίνει ο μετασχηματισμός κυματιδίων. Λόγω της λειτουργίας του, ο μετασχηματισμός κυματιδίων είναι πολύ αποτελεσματικός σε μη-στάσιμα σήματα, και γιαυτό τον χρησιμοποιούμε και για το σήμα ECG.[48]



Σχήμα 3.4: Σύγκριση μετασχηματισμού STFT με τον μετασχηματισμό WT

Αξίζει εδώ να σημειωθεί ότι σε αντίθεση με τον μετασχηματισμό Fourier (ή τον STFT), δεν χρησιμοποιούμε την συχνότητα σαν όρο ανάλυσης, αλλά αντίθετα, χρησιμοποιούμε την κλίμακα (scaling), η οποία, σαν έννοια, είναι αντιστρόφως ανάλογη της συχνότητας. Αυτό σημαίνει ότι χαμηλή κλίμακα αντιστοιχεί σε υψηλή συχνότητα, και, άρα, μας δίνει τις λεπτομέρειες του κύματος,

και υψηλή κλίμακα αντιστοιχεί σε χαμηλή συχνότητα, όπου παίρνουμε πιο γενικές πληροφορίες για το σήμα μας. Το μέγεθος της κλίμακας εκφράζει ουσιαστικά το πόση διαστολή ή συστολή έχει υποστεί το κυματίδιο, που με την βοήθεια αυτό κάνουμε τον μετασχηματισμό μας.

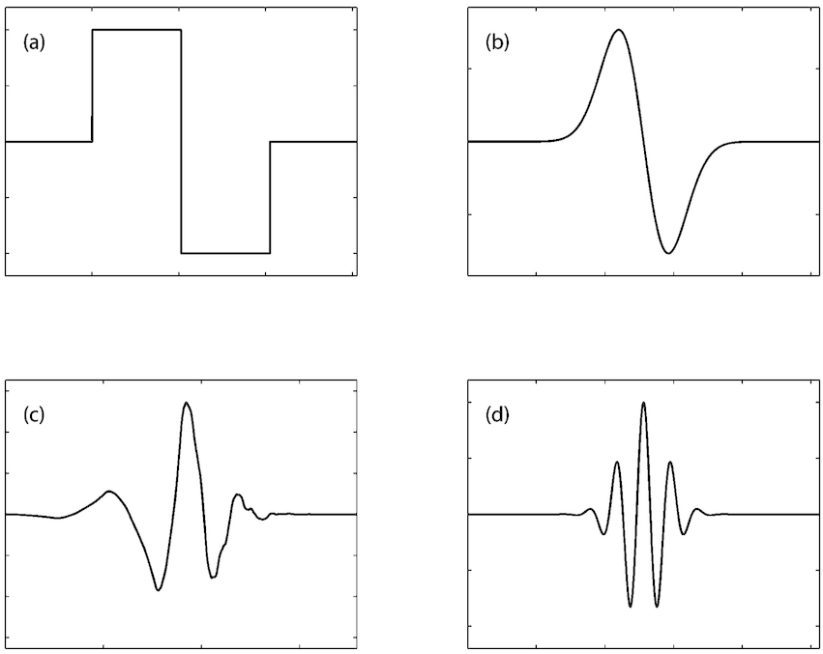
Συνεχής μετασχηματισμός κυματιδίων (CWT)

Ο συνεχής μετασχηματισμός κυματιδίων (*Continuous Wavelet Transform, CWT*) ορίζεται ώς εξής:

$$CWT(\tau, s) = \frac{1}{\sqrt{s}} \int_{-\infty}^{\infty} x(t)\psi^*(\frac{t-\tau}{s}) \tag{3.7}$$

όπου $x(t)$ είναι το σήμα μας, και $\psi(t)$ η συνάρτηση μετασχηματισμού, η αλλιώς mother wavelet, το οποίο είναι ουσιαστικά το κυματίδιο μας. Υπάρχουν πολλές συναρτήσεις κυματιδίων που μπορούν να χρησιμοποιηθούν σαν το mother wavelet για τον μετασχηματισμό κυματιδίων. Μάλιστα, η αποδοτικότητα, όπως και τα χαρακτηριστικά του μετασχηματισμού κυματιδίων εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από ποια συνάρτηση θα επιλέξουμε σαν mother wavelet.

Στο Σχήμα 3.5 παρουσιάζουμε μερικές από τις πιο συνηθισμένες συναρτήσεις κυματιδίων. Το κυματίδιο Haar (a) είναι από τα πιο παλιά και απλά κυματίδια. Στο σχήμα (b) βλέπουμε ένα Gaussian κυματίδιο πρώτης τάξης. Τα κυματίδια Daubaches (c) –εδώ ένα κυματίδιο Daubaches τάξης 4– είναι από τα πιο διαδεδομένα κυματίδια. Τα κυματίδια Morlet (d) χρησιμοποιούνται κυρίως σε εφαρμογές αναγνώρισης προτύπων, είτε αναγνώριση εικόνας, είτε αναγνώριση φωνής.



Σχήμα 3.5: Παραδείγματα συναρτήσεων κυματιδίων (mother wavelets)

Ο συνεχής μετασχηματισμός κυματιδίων είναι αναστρέψιμος, αν και μόνο αν:

$$C_\psi = \int_{-\infty}^{\infty} \frac{\widehat{\psi}(\xi)^2}{\xi} d\xi < \infty \tag{3.8}$$

όπου C_ψ μια σταθερά, η οποία ονομάζεται "admissability constant", και ψ_ξ ο μετασχηματισμός Fourier του mother wavelet. Αν λοιπόν ισχύει η παραπάνω συνθήκη, η οποία ονομάζεται και "admissibility condition", τότε ορίζεται ο αντίστροφος μετασχηματισμός κυματιδίων:

$$x(t) = \frac{1}{C_\psi^2} \int_{-\infty}^{\infty} \int_{-\infty}^{\infty} CWT(\tau, s) \frac{1}{s^2} \psi(\frac{t-\tau}{s}) d\tau ds \tag{3.9}$$

Διακριτός μετασχηματισμός κυματιδίων (DWT)

Ο διακριτός μετασχηματισμός κυματιδίων (*Discrete Wavelet Transform, DWT*) επιτρέπει την εφαρμογή του CWT μέσω ψηφιακής επεξεργασίας. Παρόλα αυτά, δεν είναι διακριτός μετασχηματισμός με την ίδια έννοια όπως π.χ ο διακριτός μετασχηματισμός Fourier. Αντίθετα, η όλη τεχνική βασίζεται σε ψηφιακή επεξεργασία σήματος, πιο συγκεκριμένα, σε φιλτράρισμα και υποδειγματοληψία.

Πιο αναλυτικά, το αρχικό μας σήμα περνάει μέσα από ένα μισής ζώνης υψιπερατό και μέσα από ένα μισής ζώνης βαθυπερατό φίλτρο. Έτσι, χωρίζεται σε 2 μέρη. Υπο-δειγματολειπτούμε το κάθε μέρος με παράγοντα 2, σύμφωνα με τον κανόνα Nyquist. Έτσι, έχουμε 2 πλέον σήματα, το $d[n]$, το οποίο είναι το αρχικό σήμα μετά από την εφαρμογή υψιπερατού φίλτρου και υπο-δειγματολειψίας, και προσφέρει λεπτομερή πληροφορία (*details*), και το $a[n]$, το οποίο είναι το αρχικό σήμα μετά από την εφαρμογή βαθυπερατού φίλτρου και υπο-δειγματολειψίας, και συνδέεται με χοντρικές προσεγγίσεις (*approximations*). Τα 2 παραπάνω σήματα εκφράζονται μαθηματικά ως εξής:

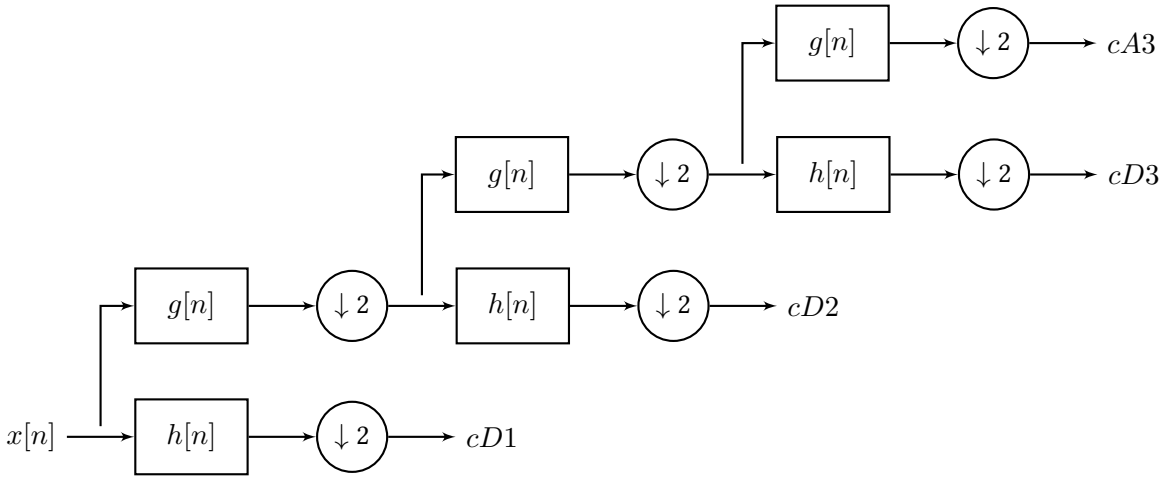
$$a[k] = \sum_n x[n]h[2k - n] \tag{3.10}$$

και:

$$d[k] = \sum_n x[n]g[2k - n] \tag{3.11}$$

όπου $g[n]$ και $h[n]$ είναι οι παλμικές αποκρίσεις του βαθυπερατού και του υψιπερατού φίλτρου αντίστοιχα.

Προφανώς, μπορεί ο DWT να είναι πολυεπίπεδος, δηλαδή η παραπάνω διαδικασία να εφαρμόζεται επαναληπτικά. Έτσι μετά από το πρώτο επίπεδο, εφαρμόζουμε την ίδια διαδικασία στο σήμα $a[n]$, και γενικότερα, κάθε φορά, η ίδια διαδικασία εφαρμόζεται στο σήμα approximation.



Σχήμα 3.6: Μετασχηματισμός DWT τριών επιπέδων

Με αυτήν λοιπόν την προσέγγιση, η χρονική ανάλυση είναι πολύ καλή στις υψηλές συχνότητες, ενώ η συχνοτική ανάλυση είναι πολύ καλή στις χαμηλές συχνότητες, κάτι το οποίο συνάδει απόλυτα με το αποτέλεσμα που δίνει ο CWT. Η διαδικασία, όπως αναφέραμε και παραπάνω, εφαρμόζεται επαναληπτικά στο σήμα approximation, μέχρι να φτάσουμε στο επιθυμητό επίπεδο. Το μέγιστο επίπεδο εξαρτάται από το μήκος του σήματος.

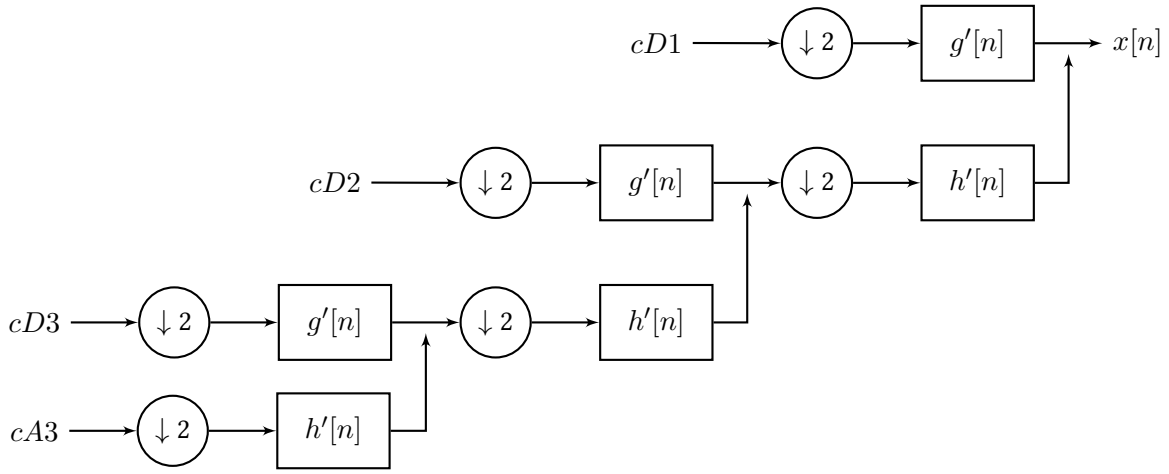
Προφανώς, όπως και στον CWT, ορίζεται και η αντίστροφη διαδικασία, που ουσιαστικά, είναι η ανακατασκευή του σήματος. Όπως και στην ανάλυση DWT, έτσι και εδώ, χρησιμοποιούμε 2 βασικές τεχνικές ψηφιακής επεξεργασίας σήματος: φιλτράρισμα και υπερ-δειγματοληψία. Άρα, ξεκινώντας από το πιο κάτω επίπεδο, εφαρμόζουμε υπερ-δειγματοληψία και στο σήμα $d[n]$, και

στο σήμα $a[n]$. Αργότερα, το πρώτο περνάει από ένα φίλτρο σύνθεσης $h'[n]$, που αντιστοιχεί στην παλμική απόκριση του υψιπερατού φίλτρου, και, αντίστοιχα, το δεύτερο περνάει από ένα φίλτρο σύνθεσης $g'[n]$, που αντιστοιχεί στην παλμική απόκριση του βαθυπερατού φίλτρου. Τέλος, αυτά τα 2 σήματα, αφού υποστούν την άνωθεν ψηφιακή επεξεργασία, προστίθενται. Όπως και στην αποσύνθεση, η διαδικασία εκτελείται επαναληπτικά μέχρι και το ψηλότερο επίπεδο.

Αξίζει εδώ να σημειωθεί ότι, με λανθασμένη επιλογή φίλτρων κατά την διαδικασία αποσύνθεσης, μπορεί να εισάγουμε με συγκεκριμένη τύπου διαστρέβλωση, η οποία ονομάζεται aliasing, το οποίο όμως μπορεί να αποφευχθεί, με την κατάλληλη επιλογή φίλτρων. Η επιλογή φίλτρων πρέπει να γίνει και στο στάδιο της αποσύνθεσης, αλλά και στο στάδιο αντίστροφου μετασχηματισμού. Για τα υψιπερατά και βαθυπερατά που θα χρησιμοποιηθούν, θα ισχύει:

$$g[L-1-n] = (-1)^n h[n] \tag{3.12}$$

όπου L το μήκος του φίλτρου. Αν ισχύει αυτό, τότε μπορούμε να έχουμε πλήρη ανακατασκευή, και τα φίλτρα για τα οποία ισχύει η παραπάνω σχέση λέγονται Quadrature Mirror Filters (*QMF's*).



Σχήμα 3.7: Αντίστροφος Μετασχηματισμός iDWT τριών επιπέδων

3.3 Αρτηριακή Πίεση (ABP)

Η άμεση παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς έχει ξεκινήσει τουλάχιστον 50 χρόνια πριν[49]. Ενώ η ανάλυση της μορφολογίας, όπως και των λεπτομερειών της κυματομορφής της αρτηριακής πίεσης (ABP) μπορεί να προσφέρει χρήσιμη διαγνωστική πληροφορία, φαίνεται οι γιατροί του σήμερα να δίνουν λίγη σημασία[50]. Αυτή η αλλαγή στην πρακτική αποδίδεται στην εμπιστοσύνη που υπάρχει στην σφυγμομανομετρία, η οποία δίνει αριθμούς οι οποίοι συνδέονται με απλό τρόπο με την καρδιακή δύναμη (συστολική πίεση) και τον αρτηριακό τόνο (διαστολική πίεση)[51].

Παρόλα αυτά, η άμεση καταγραφή της αρτηριακής πίεσης ενδείκνυται όταν[52]:

- Προβλέπονται ξαφνικές/μεγάλες αλλαγές στον όγκο αίματος.
- Προβλέπονται απότομες/ακραίες αλλαγές στην πίεση του αίματος, π.χ. χειρουργείο για φαιοχρωμοκύτωμα.
- Το σχήμα της αρτηριακής πίεσης μπορεί να προσφέρει χρήσιμες πληροφορίες, π.χ. ασθένεια αορτικής βαλβίδας.
- Η λειτουργία του μυοκαρδίου είναι μη-κανονική, π.χ. σε συγκεκριμένου τύπου δυσρυθμίες.

3.3.1 Στοιχεία της κυματομορφής ABP και η συσχέτιση τους με τον καρδιακό κύκλο.

Για να εκτιμήσει κάποιος τα διαγνωστικά στοιχεία που προσφέρει η κυματομορφή ABP, θα πρέπει να έχει κατανοήσει πλήρως:

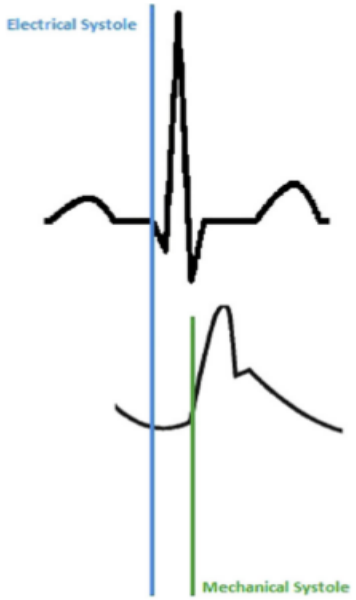
- Τα στοιχεία της κανονικής κυματομορφής.
- Την συσχέτισή τους με τον καρδιακό κύκλο.
- Τις διαφορές σε διαφορετικές κυματομορφές από διαφορετικές πηγές.

Αρτηριακός παλμός

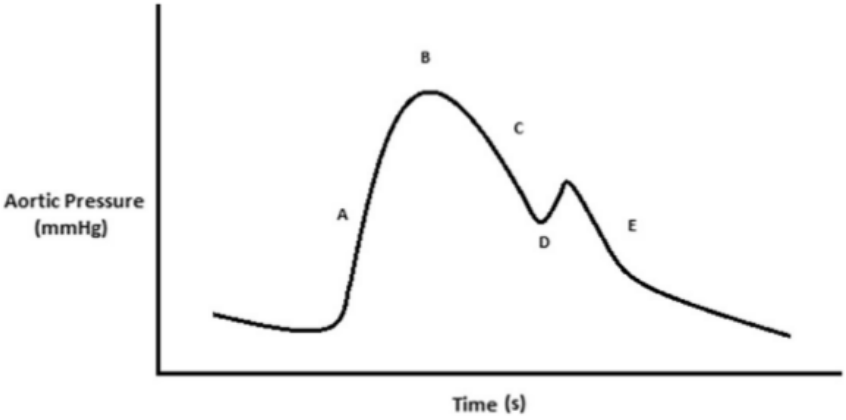
Ο αρτηριακός παλμός είναι το αποτέλεσμα ενός κύματος αγγειακής διαταραχής, η αλλιώς, πίεσης, το οποίο προκαλείται σε κάθε καρδιακό παλμό.[53] Το προωθημένο κύμα της πίεσης έχει μία γρήγορα κινούμενη συνιστώσα (με ταχύτητα περίπου 10m/sec), όπως και μια αργά κινούμενη συνιστώσα (με ταχύτητα περίπου 0,5m/sec)[54]. Το κύμα αποκρούεται πίσω κυρίως από την αρτηρία, η οποία παρέχει και την περισσότερη περιφερειακή αγγειακή αντίσταση[55]. Η επιτάχυνση της αορτικής ροής του αίματος προκαλεί την αρχική άνοδο του παλμού της πίεσης. Τα συστολικά στοιχεία ακολουθούν το R κύμα του ECG, κάνοντας σαφές το γεγονός ότι το ECG και η ABP συνδέονται πολύ στενά μεταξύ τους, με το ECG να περιγράφει την ηλεκτρική συστολή (*electrical systole*) της καρδίας, και την ABP να περιγράφει την μηχανική συστολή (*mechanical systole*) αντίστοιχα (Σχήμα 3.8). Το διάστημα μεταξύ των 2, το οποίο κυμαίνεται κοντά στα 120-200ms, αντικατοπτρίζει τον χρόνο που χρειάζεται για:

1. Την διασπορά του κύματος εκπόλωσης.
2. Την ισοκυτταρική συστολή του αριστερού κόλπου.
3. Το άνοιγμα της αορτικής βαλβίδας.
4. Την άντληση άπο τον αριστερό κόλπο.
5. Την μετάδοση του σήματος της αρτηριακής πίεσης στην ακτινική αρτηρία (*radial artery*).
6. Την μετάδοση του σήματος πίεσης από τον καθετήρα στον μετατροπέα (*catheter to tranducer*).

Τα συστολικά χαρακτηριστικά της κυματομορφής χαρακτηρίζονται από μία απότομη άνοδο της αρτηριακής πίεσης από το ελάχιστο στο μέγιστο, το οποίο σχετίζεται με το άνοιγμα της αορτικής βαλβίδας.[53] Μέρος της συστολικής διαδικασίας είναι και η δικροτική εγκοπή, η οποία καταγράφεται απευθείας από την κεντρική αορτή, και σχετίζεται με το κλείσιμο της αορτικής βαλβίδας[56]. Τέλος, μετά την διαστολή, η κυματομορφή πάλι φτάνει στο ελάχιστο σημείο της. Όλα τα χαρακτηριστικά της κυματομορφής ABP φαίνονται και στο Σχήμα 3.9, όπου A: Φάση Συστολικής Ανόδου (*Upstroke of systole*), B: Συστολική κορυφή (*Systolic peak*), C: Μείωση της πίεσης κατα την διάρκεια της συστολής, D: Διακροτική εγκοπή (*Dicrotic notch/Incisura*) και E: Διαστολή. Κάθε στοιχείο και χαρακτηριστικό της κυματομορφής ABP, όπως η διαστολική πίεση, η συστολική πίεση, ο χρόνος εκβολής (*ejection time*), ο ρυθμός ανόδου της πίεσης κατα την διάρκεια της συστολικής περιόδου, όπως και η μέση αρτηριακή πίεση (*Mean Arterial Pressure, MAP*) δημιουργούνται λόγω κάποιον συγκεκριμένων καρδιαγγειακών λειτουργιών και διαδικασιών. Έτσι, υπάρχει ένας μεγάλος αριθμός χρήσιμων πληροφοριών που μπορούν να εξαχθούν από την ABP κυματομορφή.



Σχήμα 3.8: Σύγκριση ECG και κυματομορφής ABP.



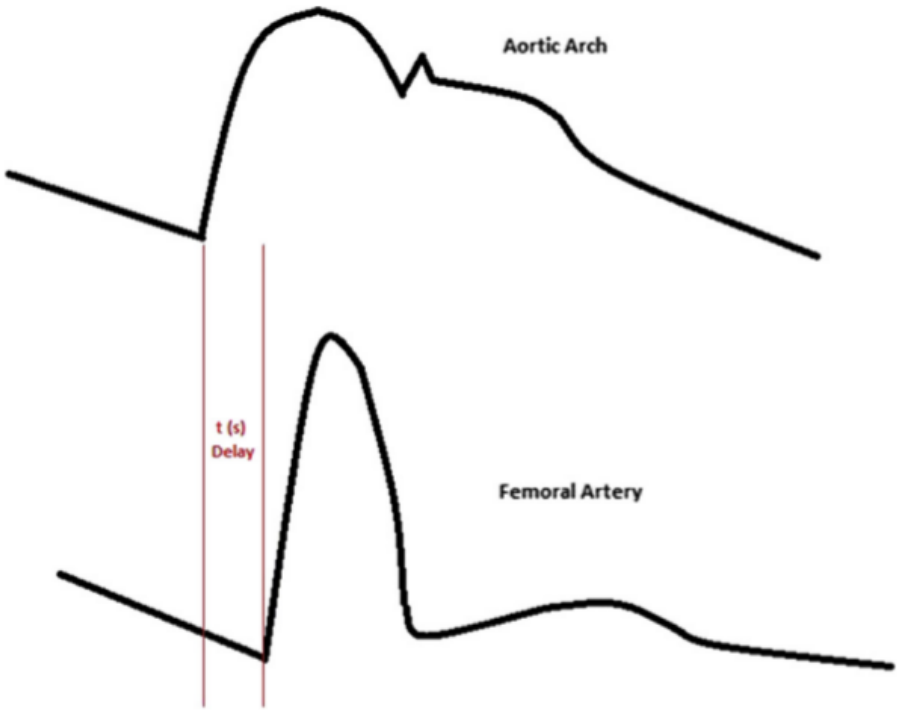
Σχήμα 3.9: Η κυματομορφή της Αρτηριακής Πίεσης.

Περιφερειακή μέτρηση Αρτηριακού παλμού

Η μορφή της κυματομορφής ABP δεν είναι ίδια σε όλο το αρτηριακό δέντρο, αλλά διαφέρει όσο μετακινούμαστε από την θωρακική αορτική ρίζα σε μικρότερες αρτηρίες.[53] Πιο συγκεκριμένα, η κυματομορφή της περιφερειακής αντίστασης έχει μια υστερόχρονη, πιο λεία δικροτική εγκοπή, η οποία αντικατοπτρίζει περισσότερο τις ιδιότητες του αρτηριακού τείχους (Σχήμα 3.10). Παράλληλη καταγραφή αρτηριακών κυματομορφών από διάφορες πηγές έχει δείξει ότι οι διάφορες ABP κυματομορφές έχουν διαφορετικές μορφολογίες, κυρίως λόγω της διαφορετικής αντίστασης και της αρμονικής αντήχησης στο αρτηριακό δέντρο. Αυτό που επηρεάζει όμως κυρίως το σχήμα της κυματομορφής της αρτηριακής πίεσης, όσο το σήμα ταξιδεύει περιφερειακά, είναι η αντανάκλαση, λόγω του ότι η μεγάλη αντίσταση ροής στις αρτηρίες σε μικρότερα αγγεία μειώνει κατά πολύ τους αρτηριακούς παλμούς, και ταυτόχρονα, λόγω πάλι της αντανάκλασης του σήματος, αυξάνει τους άνωθεν παλμούς της αρτηριακής πίεσης[55].

Αξίζει εδώ να σημειωθεί ότι η ηλικία είναι ένας σημαντικός παράγοντας, ο οποίος διαφοροποιεί κατά πολύ την συσχέτιση μεταξύ της κεντρικής και της περιφερειακής πίεσης. Επιπροσθέτως, η συσχέτιση αυτή επίσης επηρεάζεται από:

- Φυσιολογικές μεταβολές.
- Παθολογικές καταστάσεις.
- Φαρμακολογικές παρεμβάσεις.



Σχήμα 3.10: Διαφορές ανάμεσα σε καταγραφές ABP(κεντρική αορτή, μηριαία αρτηρία).

Συσταλτικότητα (Άνοδος ABP)

Η κυματομορφή της πίεσης αντικατοπτρίζει τις μεταβολές της πίεσης, σε συνάρτηση με τον χρόνο. Έτσι, η κλίση της ανόδου δείχνει ακριβώς αυτό. Γενικά μιλώντας, όσο πιο απότομη η κλίση, τόσο πιο γρήγορη είναι η άνοδος της πίεσης, και τόσο πιο δυνατές είναι οι συσταλτικές δυνάμεις. Είναι αξιοσημείωτη η σχέση μεταξύ της κλίσης της κυματομορφής της πίεσης και της συσταλτικότητας του αριστερού κόλπου, η οποία όμως θεωρείται αμφισβητούμενη, και ίσως να είναι αρκετά σύνθετη[57]. Κάποιες μελέτες υποστηρίζουν ότι η ακτινική αρτηριακή κυματομορφή μπορεί να περιέχει χρήσιμη πληροφορία για την λειτουργία του αριστερού κόλπου[58]. Άλλες μελέτες έχουν δείξει ότι ακτινική αρτηριακή κυματομορφή δεν είναι αξιόπιστος δείκτης για την λειτουργία του αριστερού κόλπου[59], και ότι η κλίση της κυματομορφής δεν επηρεάζεται μόνο από την συσταλτικότητα, αλλά επίσης, από την διαστολική πίεση, από τον τρόπο που ενεργοποιείται ο ίδιος ο κόλπος, και από εσωτερικές προσαρμογές της συσταλτικότητας[60]. Ακόμη μια μελέτη δείχνει μια υποτίμηση της λειτουργίας του αριστερού κόλπου από την μηριαία μέτρηση, αλλά, αλλαγές στην μηριαία μέτρηση αντικατοπτρίζουν και μεταβολές στον αριστερό κόλπο[61].

Κεντρική αρτηριακή συμμόρφωση

Οι τιμές της αρτηριακής πίεσης καθορίζονται συναρτήσει του όγκου αίματος του αριστερού κόλπου, της συσταλτικότητας, όπως και της κεντρικής αρτηριακής συμμόρφωσης. Αν οι κεντρικές αρτηρίες είναι πιο σκληρές, όπως συχνά συμβαίνει με την περιφερειακή αρτηριακή αθηροσκλήρωση, τότε η πίεση θα είναι μεγαλύτερη από το κανονικό. Παρόμοια, νεογνά με παθήσεις στις κεντρικές αρτηρίες έχουν μικρή πίεση. Ακόμα, όσο μεταβάλλεται ο περιφερειακός αγγειοκινητικός

τόνος, για τον ίδιο όγκο παλμού, η αρτηριακή πίεση θα μεταβληθεί αναλόγως, αυξάνοντας όταν υπάρχει αύξηση αρτηριακού τόνου, και πέφτοντας, όταν υπάρχει πτωτική τάση του αρτηριακού τόνου.

Περιφερειακή Αγγειακή Αντίσταση (Κάθοδος ABP)

Η κάθοδος στην κυματομορφή ABP δείχνει το πόση αντίσταση υπάρχει στο αγγειακό δέντρο, ώστε να διατηρηθούν τα επίπεδα της πίεσης, αφού σταματήσει η έγχυση αίματος από τον αριστερό κόλπο. Όταν ο όγκος αίματος είναι σταθερός, αλλαγές στην αγγειακή αντίσταση προκαλούν αλλαγές στην κυματομορφή, και συγκεκριμένα, στο σημείο καθόδου. Όταν η κυματομορφή πέφτει απότομα, όπως συμβαίνει π.χ. σε περιπτώσεις σήψης ή σε αγγειοδιασταλτικές θεραπείες, υπάρχει σχεδόν μηδενική αντίσταση στην ροή του αίματος. Αν είναι εξαιρετικά ομαλή η πτώση, όπως σε περιπτώσεις καρδιακής ανεπάρκειας, αυτό είναι ένας δείκτης μεγάλης αντίστασης. Παρόλα αυτά, η συγκεκριμένη μετρική δεν χρησιμοποιείται κλινικά, διότι χρειάζεται a priori γνώση του όγκου του αίματος από τον αριστερό κόλπο, και, ποσοτικοποιήση του από την κυματομορφή ABP έχει αποδειχτεί δύσκολη.

Μεταβολες στην Αρτηριακή Πίεση (PPV)

Όπως διαφέρει ο καρδιακός παλμός, έτσι μπορεί να διαφέρει και η αρτηριακή πίεση. Έτσι, μεταβολές στην αρτηριακή πίεση (*Pulse Pressure Variation, PPV*) μπορούν να βοηθήσουν στην μέτρηση της αποδοτικότητας του όγκου. Για παράδειγμα, αύξηση στο μέγεθος PPV αντιστοιχεί σε υποογκαιμία[62]. Η υποογκαιμία προκαλεί μεγάλη αύξηση στην μεταβλητότητα της αρτηριακής, αλλά και της συστολικής πίεσης.

Είναι εύλογο να ρωτήσει κάποιος πόση σχέση έχουν οι μεταβολές στον καρδιακό παλμό (*Heart Rate Variability, HRV*), και, κατ'επέκταση, το RR Interval με το μέγεθος PPV. Μελέτες έχουν καταλήξει στο συμπέρασμα ότι η αγγειακή PPV δεν αντικατοπτρίζει με αρκετή ακρίβεια το μέγεθος HRV σε υγιείς ανθρώπους (βρισκόμενοι σε όρθια στάση) και σε ασθενείς με χαμηλή HRV, κατά συνέπεια, το μέγεθος HRV θα πρέπει ιδανικά να προσεγγίζεται μέσω του σήματος ECG και όχι μέσω της κυματομορφής ABP, τονίζοντας βέβαια το γεγονός ότι, όταν το σήμα δεν είναι ECG διαθέσιμο, το μέγεθος PPV είναι μια αρκετά καλή εναλλακτική για το μέγεθος HRV[63].

Κάτι παρόμοιο προσπαθεί να επιτευχθεί και με την παρούσα μελέτη. Χωρίς να αποκλειστεί το γεγονός ότι το RR Interval α) προσεγγίζεται καλύτερα από το σήμα ECG, και β) σίγουρα οι πιο έγκυρες εκτιμήσεις της BRS τιμής γίνονται από το RR Interval, γίνεται μια προσπάθεια εκτίμησης της BRS τιμής μόνο από το σήμα της αρτηριακής πίεσης, προσεγγίζοντας το RR Interval μέσω των μεταβολών στην αρτηριακή πίεση, και μία στατιστική αξιολόγησης αυτής της προσέγγισης.

3.3.2 Μέθοδοι Μέτρησης Αρτηριακής Πίεσης

Σε αυτό το κεφάλαιο θα αναφερθούμε στους τρόπους μέτρησης της αρτηριακής πίεσης, εστιάζοντας στην μέθοδο PPG, η οποία είναι και η μέθοδος μέτρησης που χρησιμοποιήθηκε για τα δεδομένα που πήραμε από την βάση δεδομένων Eurobavar, ανάλυση της οποίας γίνεται στο Κεφάλαιο 6.

Ακουστική Μέθοδος (Ausculatory Method)

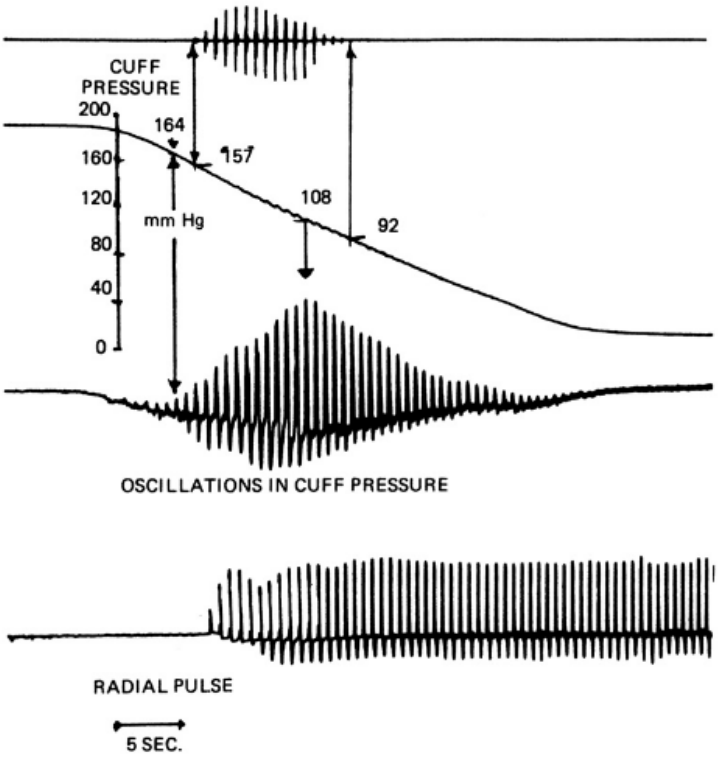
Ενώ η ακουστική μέθοδος, στην οποία χρησιμοποιείται σφυγμόμετρο υδραργύρου θεωρείται ως η "gold standard" μέθοδος για την μέτρηση αρτηριακής πίεσης, σταδιακή απαγόρευση του σφυγμομέτρου υδραργύρου κάνει την τεχνική αυτή να χρησιμοποιείται όλο και λιγότερο[64]. Η κατάσταση γίνεται ακόμα χειρότερη, αν πάρει κανείς υπόψιν την κακή ακρίβεια και την συνεχή ανάγκη για επαναβαθμονόμηση των βαρόμετρων άνευ υδραργύρου που χρησιμοποιούν την τεχνική αυτή[64]. Καινούρια υβριδικά μηχανήματα, τα οποία χαρακτηρίζονται ως υβριδικά σφυγμόμετρα, τείνουν να αντικαταστήσουν τα μηχανήματα υδραργύρου. Οι συσκευές αυτές χρησιμο-

ποιούν τεχνικές ηλεκτρικών και ακουστικών μηχανημάτων, π.χ. η στήλη υδραργύρου αντικαθίσταται από έναν ηλεκτρονικό δείκτη, αλλά η πίεση λαμβάνεται με τον ίδιο τρόπο όπως μία συσκευή υδραργύρου, δηλαδή με έναν παρατηρητή να χρησιμοποιεί στηθοσκόπιο και να ακούει τους ήχους Korotkoff[65].

Ταλαντωσιμετρική Μέθοδος (Oscillometric Technique)

Την τεχνική αυτή την εισήγαγε ο Marey το 1876[65]. Αποδείχτηκε ότι όταν καταγραφούν οι ταλαντώσεις στην περιχειρίδα (*sphygmomanometer cuff*) κατα την διάρκεια του ξεφουσκώματος της, το σημείο της μέγιστης ταλάντωσης αντιστοιχεί στην μέση ενδοαρτηριακή πίεση[66]. Οι ταλαντώσεις ξεκινούν κοντά στην συστολική πίεση και συνεχίζουν κάτω από την διαστολική, οπότε με αυτόν τον τρόπο, μπορεί κάποιος εμμέσως να προσδιορίσει την συστολική πίεση, χρησιμοποιώντας κάποιον εμπειρικό αλγόριθμο.

Μπορούμε να δούμε πιο αναλυτικά τις αλλαγές κατα την διάρκεια της ύφεσης στο Σχήμα 3.11. Στην πάνω κυματομορφή φαίνονται οι ήχοι Korotkoff.[67] Στην δεύτερη κυματομορφή φαίνεται η πίεση στην περιχειρίδα. Στην τρίτη κυματομορφή φαίνονται οι ταλαντώσεις στην πίεση της περιχειρίδας. Από το βελάκι βλέπουμε ότι η μέγιστη ταλάντωση αντιστοιχεί στην μέση πίεση, στην περίπτωση του Σχήματος 3.11, σε 108 mmHg. Στην τελευταία κυματομορφή φαίνεται η ακτινική πίεση.



Σχήμα 3.11: Καταγραφή Ταλαντωσιμετρικής Μεθόδου.

Ένα πλεονέκτημα αυτής της μεθόδου είναι ότι κανενός είδους μετατροπέας δεν είναι απαραίτητο να τοποθετηθεί στην βραχιόνια αρτηρία. Μερικά άλλα πλεονεκτήματα είναι ότι η μέθοδος αυτή είναι λιγότερο επιρρεπής στο εξωτερικό θόρυβο (αλλά όχι σε χαμηλοσυχνοτική μηχανική δόνηση), όπως και το γεγονός ότι η περιχειρίδα μπορεί να αφαιρεθεί και να αντικατασταθεί από τον ασθενή κατά την διάρκεια περιπατητικής καταγραφής (*Ambulatory Blood Pressure Monitoring, ABPM*). Το κύριο όμως μειονέκτημα είναι ότι οι καταγραφείς δεν δουλεύουν σωστά κατα την διάρκεια σωματικής δραστηριότητας, όπου μπορεί να υπάρχει αρκετή κινητικότητα.

Η ταλαντωσιμετρική μέθοδος έχει χρησιμοποιηθεί με επιτυχία με ABPM monitors. Αξίζει εδώ

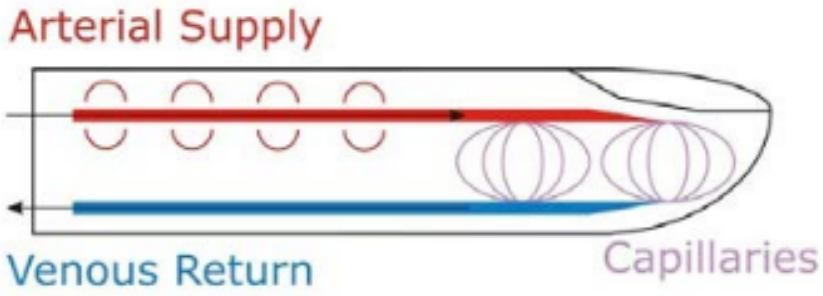
να σημειωθεί ότι διάφοροι καταγραφείς που χρησιμοποιούν την ταλαντωσιμετρική μέθοδο χρησιμοποιούν διαφορετικούς αλγόριθμους, και ότι δεν υπάρχει γενική και καθολική εφαρμογή της ταλαντωσιμετρικής μεθόδου. Παρόλα αυτά, διαφορετικές συγκρίσεις καταγραφών με ενδοαρτηριακές μετρήσεις, όπως και μετρήσεις με ήχους Korotkoff δείχνουν πολύ καλά αποτελέσματα[68].

Τεχνικές Υπερήχων (Ultrasound Techniques)

Οι συσκευές που χρησιμοποιούν αυτήν την μέθοδο χρησιμοποιούν έναν πομπό και έναν δέκτη υπερήχων, οι οποίοι τοποθετούνται στην βραχιόνια αρτηρία, κάτω από μία περιχειρίδα. Κατά της διάρκεια του ξεφουσκώματος της περιχειρίδας, η κίνηση του αρτηριακού τείχους στην συστολική πίεση προκαλεί μια αλλαγή φάσης τύπου Doppler στον ανακλώμενο υπέρηχο, και η διαστολική πίεση καταγράφεται ώς το σημείο στο οποίο προκαλείται μείωση της αρτηριακής κίνησης. Μία παραλλαγή αυτής της μεθόδους ανιχνεύει την ροή του αίματος στην συστολική πίεση, η οποία βρίσκει μεγάλη εφαρμογή για την μέτρηση πίεσης σε βρέφη και σε παιδιά[69]. Σε ασθενείς με πολύ αχνούς ήχους Korotkoff (για παράδειγμα, ασθενείς με μυϊκή ατροφία), η τοποθέτηση ενός καθετήρα Doppler πάνω από την βραχιόνια αρτηρία μπορεί να βοηθήσει στον εντοπισμό της συστολικής πίεσης. Η ίδια αυτή τεχνική μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την μέτρηση του σφυροβραχιόνιου δείκτη (*ankle-brachial index*), όπου συγκρίνονται οι συστολικές πιέσεις στην βραχιόνια αρτηρία και στην οπίσθια κνημιαία αρτηρία με σκοπό την διάγνωση της περιφερειακής αρτηριακής νόσου.

3.3.3 Μέτρηση Αρτηριακής Πίεσης με Φωτοπληθυσμογραφικούς Αισθητήρες (PPG)

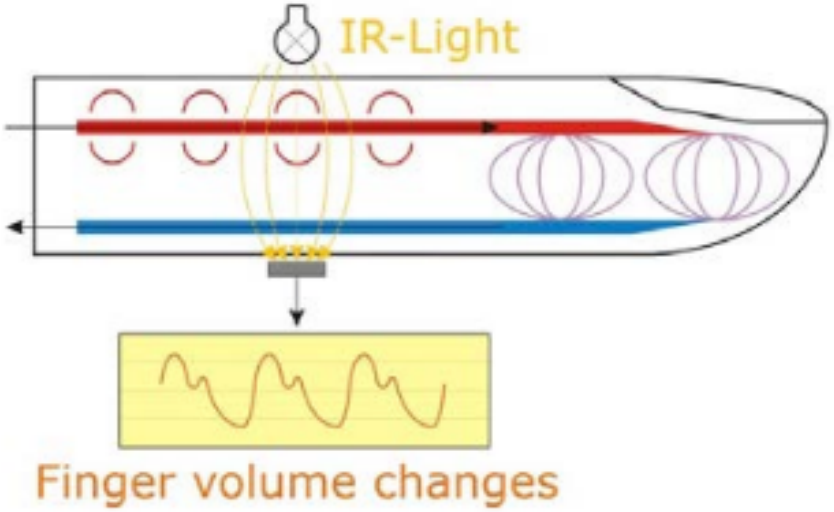
Η μέθοδος αυτή, η οποία εφευρέθηκε από τον Peñáz το 1973, είναι βασισμένη στην αρχή της δυναμικής αγγειακής αποφόρτισης (*dynamic vascular unloading*) των αρτηριακών τοίχων των δακτύλων, χρησιμοποιώντας μια φουσκωτή περιχειρίδα δακτύλου, η οποία περιέχει μέσα της έναν φωτοπληθυσμογραφικό αισθητήρα (*PPG sensor*).[70]



Σχήμα 3.12: Φυσιολογία του δακτύλου.

Οι πληθυσμογραφικές συσκευές δεν μπορούν να μετρήσουν απευθείας την πίεση, αλλά μπορούν να μετρήσουν αλλαγές στον όγκο αίματος.[71] Πιο συγκεκριμένα, όπως φαίνεται στο Σχήμα 3.13, υπέρυθρο φως περνάει μέσω του δαχτύλου. Υπεύθυνο για την μετάδοση του φωτός αυτού είναι ένα LED. Το φως απορροφάται μερικώς από το αίμα, το οποίο αλλάζει σύμφωνα με τον παλμό. Ένας ανιχνευτής φωτός λαμβάνει το μη-απορροφούμενο φως από την άλλη πλευρά του δαχτύλου, και, κατά συνέπεια, παράγει ένα συνεχές σήμα παλμού.[71]

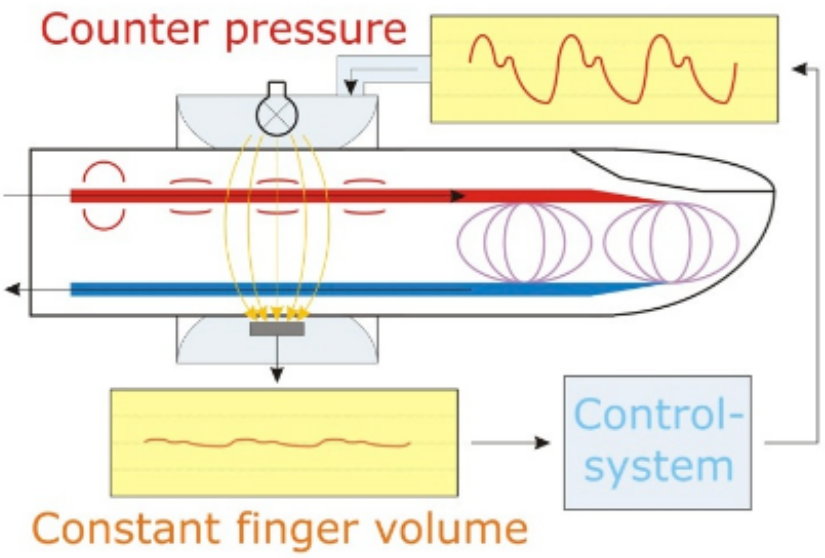
Παρόλα αυτά, αυτές οι αλλαγές δεν μπορούν να μεταφραστούν άμεσα σε πίεση, λόγω της μη-γραμμικότητας των ελαστικών χαρακτηριστικών των αρτηριακών τοιχωμάτων, όπως και λόγω των μη-ελαστικών κομματιών των λείων μυών[72]. Οπότε, για την γραμμικοποιήση του φαινομένου αυτού, πρέπει να εφαρμοστεί μια αντίθετη πίεση, τόσο μεγάλη, όσο η πίεση μέσα στην αρτηρία.



Σχήμα 3.13: Φωτοπληθυσμογραφική μέθοδος.

Έτσι, η συνεχώς εναλλασσόμενη πίεση η οποία είναι απαραίτητη για να κρατήσει τον όγκο αίματος σταθερό αντικατοπτρίζει την ενδοαρτηριακή πίεση, και έτσι, είναι μία στιγμιαία μέτρηση της αρτηριακής πίεσης[72]. Πιο συγκεκριμένα, όπως φαίνεται και στο Σχήμα 3.14, το σήμα όγκου περνάει από ένα σύστημα ελέγχου, το οποίο προκαλεί μια αντίθετη πίεση στην περιχειρίδα δακτύλου. Η φουσκωτή περιχειρίδα δακτύλου είναι τοποθετημένη πάνω από το LED και τον ανιχνευτή φωτός. Η συνθήκη ελέγχου του συστήματος κρατάει το σήμα του όγκου σταθερό κάθε στιγμή, ελέγχοντας την εναλλασσόμενη πίεση στην περιχειρίδα.

Η τεχνολογία Finapres (Finapres Medical Systems, Άμστερνταμ, Ολλανδία) πρωτοεμφανίστηκε στην αρχή της δεκαετίας του ’80, προσφέροντας την μέτρηση της αρτηριακής πίεσης στο δάκτυλο, σε μία συνεχή beat-to-beat βάση, χρησιμοποιώντας την τεχνική vascular unloading, την οποία περιγράψαμε παραπάνω, και φαίνεται και στο Σχήμα 3.14. Χρησιμοποιεί ένα εξαιρετικά γρήγορο σύστημα, με έναν ενεργοποιητή περιχειρίδας, ο οποίος φροντίζει την γρήγορη τροποποίηση της πίεσης στο δάκτυλο, με σκοπό την σταθεροποίηση του φωτοπληθυσμογράφου.[71]



Σχήμα 3.14: Τεχνική Vascular Unloading.

Η πίεση της περιχειρίδας Finapres έχει συγκριθεί με την ενδοαρτηριακή πίεση σε έναν μεγάλο αριθμό μελετών, τόσο σε ξύπνιους, όσο και σε αναισθητοποιημένους ανθρώπους. Η κυματομορφή

της συσκευής Finapres μοιάζει κατα σε μεγάλο βαθμό με την κυματομορφή της ενδοαρτηριακής πίεσης, και θεωρείται ότι δίνει μια ακριβή εκτίμηση των αλλαγών στην συστολική και στην διαστολική πίεση[73]. Παρόλα αυτά, τα αποτελέσματα φτάνουν στο συμπέρασμα ότι μέση αρτηριακή πίεση, η οποία μετράται με την συσκευή Finapres είναι 5 με 10 mmHg χαμηλότερη από την ενδοθωρακική πίεση στην βραχιόνια αρτηρία[74].

Ενώ το σύστημα Finapres δεν υπάρχει πλέον στο εμπόριο, υπάρχουν πολλές εναλλακτικές συσκευές, όπως τα συστήματα Portapres και Finometer (Finapres Medical Systems BV, Ολλανδία) και το σύστημα Task Force Monitor (CNSystems Medizintechnik, GmbH)[70]. Με την δημιουργία φορητών συσκευών μέτρησης πίεσης, όπως το Portapres, έγινε για πρώτη φορά δυνατή η 24ωρη καταγραφή διαφόρων προφίλ πιέσεων και καθημερινών παραλλαγών στην πίεση. Κατά συνέπεια, έγινε δυνατή η συγκομιδή και ανάλυση καρδιαγγειακών παραμέτρων σε υγειείς, αλλά και σε ασθενείς ανθρώπους, στην καθημερινότητά τους[74].

3.4 Εξαγωγή χαρακτηριστικών σημείων και περιοχών από το σήμα της αρτηριακής πίεσης

Στην ενότητα αυτή, θα παρουσιάσουμε κάποιες παλιότερες, αλλά και νεότερες προσεγγίσεις πάνω στην εξαγωγή χαρακτηριστικών σημείων και περιοχών από το σήμα της αρτηριακής πίεσης. Στην σχετική βιβλιογραφία, υπάρχουν κάποιοι αλγόριθμοι εύρεσης μεγίστων για σήματα τύπου PPG. Οι Sun et al[75] υπογραμμίζουν το γεγονός ότι στα PPG σήματα βρίσκονται πολλά σημαντικά φυσιολογικά χαρακτηριστικά, αναφέροντας ότι ο καρδιακός παλμός είναι το σημαντικό από αυτά, και ότι είναι σημαντική η προσέγγιση του από κλινικές ή φορητές μονάδες υγείας. Έτσι, πρότειναν μία μέθοδο επεξεργασίας σήματος, η οποία βασίζεται σε ανάλυση δεδομένων πολλαπλής κλίμακας(*Multiscale Data Analysis*). Για την ακριβή εξαγωγή του καρδιακού παλμού, χρησιμοποιούν την εμπειρική μέθοδο αποσύνθεσης(*Empirical Mode Decomposition, EMD*). Σαν αποτέλεσμα είχαν μία ακρίβεια κοντά στο 84,68%. Τα δεδομένα και σήματα προήλθαν από την βάση δεδομένων PhysioNet, όπως και από δικά τους πειράματα.

Οι Liu et al[76] αναφέρουν ότι η μέθοδος PPG είναι μία πολύ καλή μη-επεμβατική μέθοδος για την εξαγωγή του καρδιακού παλμού σε ένα πλαίσιο παρακολούθησης. Τονίζουν το γεγονός ότι διάφορες μη επιθυμητές ανθρώπινες λειτουργίες, όπως το σήκωμα, τέντωμα ή χαμήλωμα του χεριού την ώρα της καταγραφής, η αναπνοή, ή και καρδιαγγειακές ασθενείς μπορούν να μειώσουν τον λόγο SNR του σήματος PPG, και έτσι, ο προσδιορισμός του καρδιακού παλμού μπορεί να καταστεί δύσκολος. Στην μελέτη τους, προτείνουν έναν αλγόριθμο απόφασης, ο οποίος χρησιμοποιεί μεθόδους κυματιδίων και συσχέτισης, και έχει καλύτερη απόδοση από άλλες μεθόδους. Για την ακριβή εξαγωγή κάθε κορυφής από το σήμα PPG, χρησιμοποίησαν έναν διευκρινιστή ασαφούς λογικής.

Οι Aboy et al[77] υπογραμμίζουν το γεγονός ότι οι αλγόριθμοι εύρεσης του καρδιακού παλμού έχουν πολλές κλινικές εφαρμογές, όπως η παλμική οξυμετρία(*pulse oximetry*), ο εντοπισμός καρδιακής αρρυθμίας, και παρακολούθηση του καρδιακού παλμού. Σχεδίασαν έναν αλγόριθμο αυτόματης ανίχνευσης, ο οποίος καθορίζει το σημείο της πρώτης κορυφής μετά από κάθε καρδιακό παλμό για σήματα πίεσης. Ο αλγόριθμος αυτός συμπεριλαμβάνει φίλτρο με μεταβλητή συχνότητα αποκοπής, την φασματική εκτίμηση του καρδιακού παλμού, μη γραμμικά φίλτρα τάξης, και την λογική της απόφασης. Σαν αποτέλεσμα, είχαν μια ευαισθησία της τάξεως του 99.36%, όπως και ένα ποσοστό σωστής ανίχνευσης της τάξεως του 98,43%.

Οι Shin et al[78] στην μελέτη τους, αναφέρουν ότι χρονικές αναλύσεις βασισμένες στην τεχνολογία PPG χρησιμοποιήθηκαν εκτενώς σαν αναλυτικές μέθοδοι με σκοπός την διάγνωση φυσιολογικών και καρδιαγγειακών ασθενειών. Τονίζουν το γεγονός ότι πολλές από αυτές τις χρονικές προσεγγίσεις βασίζονται σε εύρεση κορυφών στο σήμα PPG. Σκοπός της μελέτης τους ήταν η ανάπτυξη ενός βελτιωμένου αλγορίθμου ανάλυσης κορυφών σε κυματομορφές PPG.

Με την άνοδο της τεχνολογίας της τεχνητής νοημοσύνης, βλέπουμε πολλές μελέτες που χρησιμοποιούν τεχνολογίες μηχανικής μάθησης για τον προσδιορισμό κορυφών σε σήματα PPG ή

σήματα αρτηριακής πίεσης. Ένα παράδειγμα είναι η δουλειά των Almeida et al[79], οι οποίοι χρησιμοποιούν ταξινομητές μηχανικής, π.χ Random Forest Classifiers για κατατάξει, ανάλογα με τις κορυφές τους, τα σήματα αρτηριακής πίεσης σε 2 συγκεκριμένες κατηγορίες, σήματα φυσιολογικά και σήματα υπερτασικά.

Κεφάλαιο 4

Γραμμική μοντελοποιήση χρονοσειρών με την μέθοδο ARIMAX

Στο κεφάλαιο αυτό, θα παρουσιάσουμε το μαθηματικό υπόβαθρο της μεθόδου ARMAX, ποιοι αλγόριθμοι εκτελούνται με στόχο την καλύτερη περιγραφή μιας χρονοσειράς απο το μοντέλο αυτό, την επέκταση του μοντέλου ARMAX όσον αφορά τις μη-στάσιμες χρονοσειρές και την διαδικασία διαφόρισής τους (μοντέλο AR(I)MAX), όπως και τις συνθήκες καταλληλότητας του μοντέλου ώστε να μπορεί να περιγράψει μια χρονοσειρά.

4.1 Μαθηματικό μοντέλο ARMAX

Στο βιβλίο του, «System Identification, Theory for the user»[3], ο Ljung περιγράφει μια μεγάλη ποικιλία διαφόρων μαθηματικών μοντέλων, διαφορετικής πολυπλοκότητας το κάθε ένα. Σε αυτήν την μελέτη, λόγω της φύσης του προβλήματος, επιλέξαμε να χρησιμοποιήσουμε, όπως και να επεκτείνουμε αργότερα, το μοντέλο ARMAX (*AutoRegressive Moving-Average model with eXogenous input*):

$$\begin{aligned} y(t) + a_1 y(t-1) + ... + a_{n_a} y(t-n_a) = b_1 u(t-1) + ... + b_{n_b} u(t-n_b) + \\ + e(t) + c_1 e(t-1) + ... + c_{n_c} e(t-n_c), \;\; e_t \sim NID(0, \sigma^2) \end{aligned} \tag{4.1}$$

Αν ορίσουμε τα πολυώνυμα:

$$A(q) = 1 + a_1 q^{-1} + ... + + a_{n_a} q^{-n_a} \tag{4.2}$$

$$B(q) = b_1 q^{-1} + ... + + b_{n_b} q^{-n_b} \tag{4.3}$$

και:

$$C(q) = 1 + c_1 q^{-1} + ... + + c_{n_c} q^{-n_c} \tag{4.4}$$

Τότε θα έχουμε την αρχική εξίσωση (4.1) στην μορφή:

$$A(q)y(t) = B(q)u(t) + C(q)e(t) \tag{4.5}$$

Η αλλιώς:

$$y(t) = G(q)u(t) + H(q)e(t) \tag{4.6}$$

με:

$$G(q) = \frac{B(q)}{A(q)} \tag{4.7}$$

και:

$$H(q) = \frac{C(q)}{A(q)} \tag{4.8}$$

Όπως φαίνεται και από την αρχική εξίσωση, το ARMAX μοντέλο είναι ένα μοντέλο πολλαπλών εισόδων και μοναδικής εξόδου. Η έξοδος αυτή του μοντέλου αυτοπαλινδρομείται μέσω του $A(q)$ πολυωνύμου, έχει ένα όρο κινούμενου μέσου στο μέρος του λάθους/θορύβου $e(t)$ μέσω του $C(q)$ πολυωνύμου, και συμπεριλαμβάνει τον εξωγενή παράγοντα $u(t)$ μέσω του $B(q)$ πολυωνύμου. Έτσι, είναι εμφανές ότι τα πιο απλά αυτοπαλινδρομούμενα μοντέλα (*AutoRegressive models, AR*), τα μοντέλα κινούμενου μέσου (*Moving Average models, MA*), και τα αυτοπαλινδρομούμενα μοντέλα με εξωγενή παράγοντα (*AutoRegressive models with eXogenous input, ARX*), συμπεριλαμβάνονται όλα μέσα στην δομή του μοντέλου ARMAX.

4.2 Εκτίμηση των παραμέτρων του ARMAX μοντέλου με το φίλτρο Kalman

Στην ενότητα αυτή θα εισαγάγουμε το μαθηματικό υπόβαθρο, το οποίο εξηγεί το πως γίνεται η καλύτερη εκτίμηση των παραμέτρων του μοντέλου ARMAX μέσω αριθμητικών μεθόδων και αλγορίθμων. Αρχικά, θα καθορίσουμε το πρόβλημα της εκτίμησης των παραμέτρων στο πλαίσιο του μοντέλου ARMAX που ορίσαμε προηγουμένως στην ενότητα 4.1. Αργότερα θα παρουσιάσουμε το μαθηματικό υπόβαθρο γύρω από το μοντέλο state space, και το πως η μορφή του συνδέεται με το μοντέλο ARMAX, μορφή που είναι απαραίτητη για την εφαρμογή του αλγορίθμου εκτίμησης των παραμέτρων. Επίσης, θα αναλύσουμε το φίλτρο Kalman, δηλαδή, τον αλγόριθμο τον οποίο χρησιμοποιούμε για την εκτίμηση των παραμέτρων του μοντέλου state space, και, κατα συνέπεια, του μοντέλου ARMAX, όπως και για το γιατί αυτές οι παράμετροι καταφέρνουν το καλύτερο δυνατό ταίριασμα του μοντέλου στα δεδομένα μας.

4.2.1 Καθορισμός του προβλήματος εκτίμησης

Δοσμένης μια δομής ενός μαθηματικού μοντέλου, για παράδειγμα, του μοντέλου ARMAX που έχουμε εδώ, είναι απαραίτητη η ανάπτυξη ενός αλγορίθμου, ο οποίος να καθορίζει τις παραμέτρους των πολυωνύμων $A(q)$, $B(q)$ και $C(q)$, ώστε το μοντέλο να ταιριάζει παρισσότερο στην χρονοσειρά που προσπαθεί να μοντελοποιήσει. Όπως ορίζει ο Ljung[3], ένα ολοκληρωμένο μοντέλο περιγράφεται από την εξίσωση:

$$y(t) = G(q)u(t) + H(q)e(t) \tag{4.9}$$

με:

$$G(q) = \sum_{k=1}^{\infty} g(k)q^{-k} \tag{4.10}$$

και:

$$H(q) = 1 + \sum_{k=1}^{\infty} h(k)q^{-k} \tag{4.11}$$

Ο προσδιορισμός της εξίσωσης (4.9) από την σκοπιά ενός πεπερασμένου αριθμού αριθμητικών τιμών, η αλλιώς, σταθερών, έχει μια πολύ σημαντική επίπτωση στην αναγνώριση ενός συστήματος. Αρκετά συχνά, δεν είναι εφικτός ο a priori προσδιορισμός των σταθερών αυτών, όση γνώση κι αν έχουμε πάνω στους μηχανισμούς που καθορίζουν την συμπεριφορά της χρονοσειράς. Αντίθετα, ο καθορισμός μερικών, είτε όλων των παραμέτρων, πρέπει να γίνει μέσω μιας διαδικασίας εκτίμησης. Αυτό αυτόματα σημαίνει ότι, οι σταθερές που αναφέραμε παραπάνω, εισάγονται στο

μοντέλο ως παράμετροι που πρέπει να καθοριστούν. Συμβολίζουμε τις παραμέτρους αυτές με το διάνυσμα θ. Άρα πλέον, η εξίσωση (4.9) γίνεται:

$$y(t) = G(q, \theta)u(t) + H(q, \theta)e(t) \tag{4.12}$$

Το διάνυσμα παραμέτρων θ εκτείνεται σε ένα υποσύνολο του R^d, όπου d είναι η διάσταση του διανύσματος :

$$\theta \in D_M \subset R^d \tag{4.13}$$

Παρατηρούμε λοιπόν πλέον ότι οι παραπάνω εξισώσεις δεν είναι πλέον ένα και μοναδικό μοντέλο. Αντίθετα, είναι ένα σύνολο μοντέλων, και είναι δουλειά της διαδικασίας εκτίμησης να επιλέξει το καλύτερο μοντέλο για την περιγραφή της χρονοσειράς. Μπορούμε λοιπόν μέσω των παραμέτρων θ, να κάνουμε πρόβλεψη ενός βήματος για το μοντέλο μας, έστω $\widehat{y}(t|\theta)$. Κατά τον Ljung[3], η εξίσωση για την πρόβλεψη ενός βήματος είναι:

$$\widehat{y}(t|\theta) = H^{-1}(q, \theta)G(q, \theta)u(t) + [1 - H^{-1}(q, \theta)]y(t) \tag{4.14}$$

όπου το σύμβολο ˆ δηλώνει μια εκτίμηση που βασίζεται στο διάνυσμα θ. Χρησιμοποιώντας τα $G(q)$ και $H(q)$ που έχουμε υπολογίσει για το ARMAX μοντέλο (εξισώσεις (4.7) και (4.8)), η εξίσωση πρόβλεψης ενός βήματος για το ARMAX μοντέλο μας είναι:

$$\widehat{y}(t|\theta) = \frac{B(q)}{C(q)}u(t) + [1 - \frac{A(q)}{C(q)}]y(t) \tag{4.15}$$

Το θ περιέχει τις παραμέτρους του μοντέλου:

$$\theta = [a_1...a_{n_a}b_1...b_{n_b}c_1...c_{n_c}] \tag{4.16}$$

Τα n_a, n_b, n_c, είναι ο βαθμός των πολυωνύμων $A(q), B(q)$ και $C(q)$ αντίστοιχα. Η επιλογή των n_a, n_b και n_c είναι ιδιαιτέρως σημαντική, καθώς η ποσότητα διέγερσης στο σήμα εισόδου μειώνει τον αριθμό των παραμέτρων που πρόκειται να προσδιοριστούν από την διαδικασία εκτίμησης. Μπορούμε τώρα να ορίσουμε το λάθος πρόβλεψης $e(t)$ ως:

$$e(t|\theta) = y(t) - \widehat{y}(t|\theta) \tag{4.17}$$

Χρησιμοποιείται ένας αναδρομικός αλγόριθμος, ώστε να ελαχιστοποιηθεί η συνάρτηση κόστους $J(\theta)$, η οποία εκφράζει το πόσο καλά, δεδομένων κάποιων παραμέτρων θ εφαρμόζει το μοντέλο στα δεδομένα μας, δηλαδή πάνω σε N ζευγάρια εισόδου/εξόδου. Συνήθεις συναρτήσεις κόστους είναι:

1. *Άθροισμα των τετραγώνων του σφάλματος (Sum of squared errors, SSE)*

$$SSE(y, \widehat{y}) = \sum_{n=1}^{N}(y_n - \widehat{y}_n)^2 \tag{4.18}$$

2. *Μέσο απόλυτο σφάλμα (Mean Absolute Error, MAE)*

$$MAE(y, \widehat{y}) = \frac{1}{N}\sum_{n=1}^{N}|y_n - \widehat{y}_n| \tag{4.19}$$

3. *Ρίζα του μέσου τετραγώνου του σφάλματος (Root Mean Squared Error, RMSE)*

   Βλέπε Ενότητα 9.1.3 για αναλυτική περιγραφή και τύπο.

Υπάρχουν διάφοροι αλγόριθμοι που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να προσεγγιστεί καλύτερα το βέλτιστο διάνυσμα παραμέτρων θ_{opt} το οποίο ελαχιστοποιεί την συνάρτηση λάθους $J(\theta)$:

$$\theta_{opt} = argmin(J(\theta)) \tag{4.20}$$

Ο αλγόριθμος που μπορεί κάποιος να χρησιμοποιήσει για να προσδιορίσει το άγνωστο βέλτιστο διάνυσμα θ_{opt} εξαρτάται από το μαθηματικό μοντέλο που έχει ορίσει. Ενώ για ένα μικρό υποσύνολο μοντέλων, η ακριβής τιμή του βέλτιστου διανύσματος θ_{opt} μπορεί να βρεθεί παίρνοντας μία μέθοδο ακριβούς επίλυσης, εδώ το μέγεθος του διανύσματος είναι πολύ μεγάλο, και μια μέθοδος επίλυσης θα έπαιρνε πάρα πολύ χρόνο. Έτσι, αναγκαζόμαστε να διαφύγουμε σε μεθόδους βελτιστοποιήσης και εκτίμησης του θ, ώστε να πλησιάσει όσο γίνεται το θ_{opt}.

4.2.2 Το μοντέλο χώρου-κατάστασης (State Space Model)

Η κύρια ιδιότητα του state space μοντέλου είναι η δυνατότητα του να συμπεριλαμβάνει μια ολόκληρη κλάση γραμμικών μοντέλων όπως π.χ το μοντέλο ARMAX, και να τα φέρνει σε μία γενική μορφή. Ενώ το μοντέλο αυτό αρχικά παρουσιάστηκε σαν μέθοδος που θα χρησιμοποιούταν εκτενώς στην έρευνα γύρω από το αντικείμενο της αεροδιαστημικής, εν τούτοις, έχει εφαρμοστεί για να μοντελοποιήσει δεδομένα που έχουν σχέση με τα αντικείμενα της οικονομικής ανάλυσης[80], της ιατρικής[81], όπως και της γεωλογίας[82].

Το μοντέλο state space είναι απαραίτητο για την εφαρμογή του φίλτρου Kalman, καθώς το φίλτρο Kalman, σαν είσοδο, δέχεται ένα μοντέλο state space. Κατά συνέπεια, είναι απαραίτητη η γενίκευση του μοντέλου ARMAX σε μοντέλο space model για την εκτίμηση των παραμέτρων του.

Θα ορίσουμε τώρα το μοντέλο state space. Έστω y_t ένα $N \times 1$ διάνυσμα χρονοσειράς, το οποίο σχετίζεται με ένα $m \times 1$ διάνυσμα μη-παρατηρήσιμων στοιχείων, τα οποία ονομάζονται states, και συμβολίζονται με α_t. Ο συσχετισμός φαίνεται από την παρακάτω εξίσωση, η οποία ονομάζεται και εξίσωση μέτρησης (*measurement equation*):

$$y_t = H_t\alpha_t + v_t, \quad t = 1, ..., n \tag{4.21}$$

όπου H_t ένας $N \times m$ πίνακας, ο οποίος εκφράζει την κατάσταση της μέτρησης και $v_t \sim NID(0, R_t)$ μετρήσιμος θόρυβος με πίνακα συνδιακύμανσης R_t.

Το πως θα εξελιχθούν οι τιμές των states καθορίζεται απο την εξίσωση μετάβασης (*transition equation*):

$$\alpha_t = A_t\alpha_{t-1} + B_t u_{t-1} + G_t w_t, \quad t = 1, ..., n \tag{4.22}$$

όπου A_t ένας $m \times m$ πίνακας που εκφράζει την σχέση μεταξύ του state σε μια χρονική στιγμή t_i με το state την χρονική στιγμή $t_i - 1$, ο πίνακας μετάβασης B_t έχει διαστάσεις $m \times k$ και εκφράζει τον εξωγενή παράγοντα μεγέθους k, ο πίνακας G έχει διαστάσεις $m \times g$ και $w_t \sim NID(0, Q_t)$ ο state θόρυβος με πίνακα συνδιακύμανσης Q_t.

Η οριστικοποιήση του state space μοντέλου ολοκληρώνεται με τις αρχικές συνθήκες που αφορούν την κατανομή του state α_0. Υποθέτουμε ότι η κατανομή αυτή είναι ανεξάρτητη του $w_t, \forall t \geq 1$, και ορίζουμε λοιπόν το αρχικό $m \times 1$ state διάνυσμα α_0 με μέσο όρο $\widehat{\alpha}_0$ και μήτρα διακύμανσης-συνδιακύμανσης P_0 έτσι ώστε $\alpha_0 \sim N(\widehat{\alpha}_0, P_0)$.

Ο πίνακες του συστήματος, A_t , G_t, B_t και H_t, είναι μη-στοχαστικοί, δηλαδή, έχουν την δυνατότητα να διαφέρουν μέσα στον χρόνο με έναν ντετερμινιστικό τρόπο, και έχουν μεγάλη σχέση με το διάνυσμα παραμέτρων θ που προσπαθούμε να εκτιμήσουμε, το οποίο ακόμα είναι άγνωστο. Αν οι πίνακες αυτοί είναι σταθεροί, δηλαδή, $A_t = A$, $G_t = G$, $B_t = B$ και $H_t = H$, τότε το μοντέλο state space είναι ανεξάρτητο του χρόνου.

4.2.3 Περιγραφή του μοντέλου ARMAX με την βοήθεια του μοντέλου state space

Για να μπορεί να εφαρμοστεί το φίλτρο Kalman σε μια χρονοσειρά, με σκοπό να βρεθεί το μοντέλο ARMAX που την περιγράφει καλύτερα, θα πρέπει να φέρουμε το μοντέλο ARMAX στην αντίστοιχη state space μορφή, ορίζοντας κατάλληλα το περιεχόμενο των πινάκων A_t , G_t, B_t και H_t. Για την πιο εύκολη εξήγηση, θα ξεκινήσουμε φέρνοντας στην αντίστοιχη state space μορφή του το μοντέλο ARMA, δηλαδή ένα ARMAX μοντέλο, χωρίς την εισαγωγή εξωγενών παραγόντων. Έστω λοιπόν μια χρονοσειρά y_t, την οποία περιγράφουμε με την βοήθεια ενός ARMA μοντέλου:

$$\begin{aligned} y(t) + a_1 y(t-1) + ... + a_{n_a} y(t-n_a) = e(t) + c_1 e(t-1) + ...+ \\ + c_{n_c} e(t-n_c), \;\; e_t \sim NID(0, \sigma^2) \end{aligned} \tag{4.23}$$

Έχουν προταθεί αρκετές state space μορφές για το μοντέλο ARMA, όπως η μορφή που έχει προτείνει ο Pearlman[83] το 1980, ή η μορφή που έχει προταθεί από τους Brockwell και Davis το 1991[84]. Για λόγους απλότητας, θα χρησιμοποιήσουμε την μορφή που έχει προτείνει ο Harvey το 1989[85], η οποία είναι βασισμένη σε $m = max(n_a, n_c + 1)$ στοιχεία. Οι ανεξάρτητοι του χρόνου πίνακες είναι:

$$H = \begin{bmatrix} 1 & 0 & \dots & 0 \end{bmatrix} \tag{4.24}$$

$$A = \begin{bmatrix} \alpha_1 & \alpha_2 & \dots & \alpha_{m-2} & \alpha_{m-1} & \alpha_m \\ 1 & 0 & \dots & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & \dots & 0 & 0 & 0 \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots & \vdots & \vdots \\ 0 & 0 & \dots & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \dots & 0 & 1 & 0 \end{bmatrix} \tag{4.25}$$

$$G = \begin{bmatrix} 1 \\ c_1 \\ \vdots \\ \vdots \\ c_m \end{bmatrix} \tag{4.26}$$

$$B = 0 \tag{4.27}$$

Όσον αφορά το μοντέλο ARMAX, οι εξισώσεις που ορίσαμε για το μοντέλο state space προηγουμένως δεν αρκούν, καθώς στο μοντέλο ARMAX υπάρχει και ο εξωγενής παράγοντας u_t. Είναι εμφανές ότι στο μοντέλο ARMAX, ο πίνακας B δεν μπορεί πλέον να έχει μηδενική τιμή όπως πριν. Αντίθετα, στο μοντέλο ARMAX, ενώ οι άλλες τιμές των πινάκων μένουν ως έχουν (εξισώσεις (4.24), (4.25) και (4.26)), ο πίνακας B παίρνει τις εξής τιμές:

$$B = \begin{bmatrix} b_1 \\ \vdots \\ b_m \end{bmatrix} \tag{4.28}$$

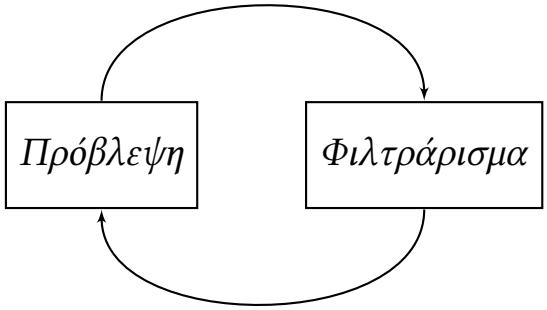
όπου, κατ'επέκταση της state space αναπαράστασης μοντέλου ARMA του Harvey[85], θα ισχύει $m = max(n_a, n_c + 1, n_b + 1)$.

4.2.4 Το φίλτρο Kalman

Υπενθυμίζουμε ότι σκοπός είναι να βρούμε τις ιδανικές παραμέτρους θ ώστε το μοντέλο ARMAX να περιγράφει με τα λιγότερα λάθη την χρονοσειρά. Υπεύθυνο για αυτήν την διαδικασία είναι το φίλτρο Kalman, το οποίο εισήγαγε ο R.E Kalman το 1960[86]. Απαραίτητο για το φίλτρο Kalman είναι η state space αναπαράσταση του μοντέλου ARMAX, καθώς στον αλγόριθμό του χρησιμοποιούνται οι πίνακες A_t, G_t, B_t, H_t, όπως και οι πίνακες συνδιακύμανσης Q_t και R_t.

Ουσιαστικά, το φίλτρο Kalman είναι ένα σετ αναδρομικών μαθηματικών εξισώσεων, το οποίο παρέχει έναν αποδοτικό υπολογιστικά τρόπο για την εκτίμηση της κατάστασης μιας διαδικασίας, με έναν τρόπο που ελαχιστοποιεί το μέσο τετραγωνικό λάθος. Το φιλτρο αυτό είναι πολύ αποτελεσματικό από πολλές πλευρές. Υποστηρίζει εκτιμήσεις παρελθοντικών, τωρινών, ακόμα και μελλοντικών καταστάσεων μιας διαδικασίας, και αυτό μπορεί να γίνει εφικτό, ακόμα και όταν η ακριβής φύση του μοντελοποιημένου συστήματος είναι άγνωστη. Με δεδομένο λοιπόν ένα μοντέλο state space, του οποίου γνωρίζουμε τις ποσότητες A, G, B, H, Q και R, το φίλτρο Kalman προσπαθεί να εκτιμήσει την κατάσταση του μοντέλου.

Ο αναδρομικός αλγόριθμος του φίλτρου Kalman ουσιαστικα χωρίζεται σε 2 μέρη, το μέρος της πρόβλεψης και το μέρος της διόρθωσης/φιλτραρίσματος. Στο μέρος της πρόβλεψης, με δεδομένα τις παρατηρήσεις, δηλαδή, την χρονοσειρά, και διορθώσεις που έχουμε κάνει στα προηγούμενα βήματα, προβλέπουμε την έξοδο που θα έχει το μοντέλο. Στο μέρος της διόρθωσης, διορθώνουμε την πρόβλεψη μας, με δεδομένα τις παρατηρήσεις και την πρόβλεψη. Η διαδικασία αυτή γίνεται επαναληπτικά μέχρι να τελειώσει και το σύνολο το δεδομένων, δουλεύοντας ουσιαστικά σε ένα loop πρόβλεψης και διόρθωσης, όπως φαίνεται και στο Σχήμα 4.1.



Σχήμα 4.1: Επαναληπτικός αλγόριθμος φίλτρου Kalman

Όπως και σε κάθε αναδρομική διαδικασία, έτσι, και για το φίλτρο Kalman, είναι απαραίτητος ο προσδιορισμός των αρχικών συνθηκών, ώστε να ξεκινήσει ο αναδρομικός αλγόριθμος. Ορίζουμε το σύνολο $Y_t = (y_1, y_2, ..., y_t)$, το οποίο ορίζει την πληροφορία μέχρι και την χρονική στιγμή t, όπως και το state $\overline{\alpha}_{t|t-1} = E(\alpha_t|Y_{t-1})$ με $Var(\alpha_t|Y_{t-1}) = \sigma^2 P_{t|t-1}$, όπου το P είναι ένας $m \times m$ πίνακας που αντιπροσωπεύει την μήτρα διακύμανσης-συνδιακύμανσης:

$$P_{t|t-1} = E[(\alpha_t - \overline{\alpha}_{t|t-1})(\alpha_t - \overline{\alpha}_{t|t-1})^T] \tag{4.29}$$

Έτσι, ο αναδρομικός αλγόριθμος ξεκινάει για $t = 1$ με την τιμή $\overline{\alpha}_{1|0}$, που αντικατοπτρίζει την πρόβλεψη του state α_1, η οποία δεν βασίζεται σε οποιεσδήποτε παρατηρήσεις του y ή του u, και αντιστοιχεί στην μέση τιμή του α_1:

$$\overline{\alpha}_{1|0} = E[\alpha_1] \tag{4.30}$$

Η παραπάνω αρχική συνθήκη συνοδεύεται με την αρχική συνθήκη που ορίζεται μέσω της εξίσωσης (4.29), δηλαδή την αρχική συνθήκη της μήτρας διακύμανσης-συνδιακύμανσης:

$$P_{1|0} = E[(\alpha_1 - \overline{\alpha}_{1|0})(\alpha_1 - \overline{\alpha}_{1|0})^T] \tag{4.31}$$

Όσον αφορά τις αναδρομικές εξισώσεις του φίλτρου Kalman, χωρίζονται σε εξισώσεις πρόβλεψης και εξισώσεις διόρθωσης:

Εξισώσεις πρόβλεψης:

1. *Πρόβλεψη του επόμενου state:*

$$\overline{\alpha}_{t|t-1} = A_t \overline{\alpha}_{t-1|t-1} + B_t u_{t-1|t-1} \tag{4.32}$$

2. *Πρόβλεψη της επόμενης μήτρας διακύμανσης-συνδιακύμανσης:*

$$P_{t|t-1} = A_{t|t-1} P_{t-1|t-1} A_{t|t-1}^T + G_t Q_t G_t^T \tag{4.33}$$

Εξισώσεις διόρθωσης/φιλτραρίσματος:

1. *Υπολογισμός του κέρδους Kalman (Kalman gain):*

$$K_t = P_{t|t-1} H_t^T (H_t P_{t|t-1} H_t^T + R_t)^{-1} \tag{4.34}$$

2. *Ενημέρωση της πρόβλεψης με της βοήθεια της παρατήρησης y_t:*

$$\overline{\alpha}_{t|t} = \overline{\alpha}_{t|t-1} + K_t (y_t - H_t \overline{\alpha}_{t|t-1}) \tag{4.35}$$

3. *Ενημέρωση της μήτρας διακύμανσης-συνδιακύμανσης:*

$$P_{t|t} = P_{t|t-1} - K_t H_t P_{t|t-1} \tag{4.36}$$

4.2.5 Εκτίμηση μέγιστης πιθανοφάνειας (MLE)

Όπως είδαμε παραπάνω, το φίλτρο Kalman, δεδομένων των ποσοτήτες A, G, B, H, Q και R, προσπαθεί να εκτιμήσει την κατάσταση του μοντέλου, σύμφωνα με έναν αναδρομικό αλγόριθμο πρόβλεψης και διόρθωσης. Παρ'όλα αυτά, στην περίπτωσή μας, οι ποσότητες των πινάκων είναι όλες άγνωστες. Κατα συνέπεια, είναι πολύ σημαντική η εκτίμησή τους, ώστε η μοντελοποιήση που θα κάνει το φίλτρο Kalman να είναι η καλύτερη δυνατή.

Η εκτίμηση των παραμέτρων, οι οποίες προσδιορίζουν το μοντέλο, είναι μια αρκετά περίπλοκη διαδικασία. Όπως ήδη εξηγήσαμε, χρησιμοποιούμε τον όρο θ για να περιγράψουμε το διάνυσμα παραμέτρων του μοντέλου. Στην περίπτωση του state space μοντέλου, ο όρος θ περιέχει τους πίνακες G και H, τον πίνακα μετάβασης A, τον πίνακα εξωγενών παραγόντων B, όπως και τους πίνακες συνδιακύμανσης Q και R.

Εδώ πρόκειται να εξηγήσουμε την διαδικασία εκτίμησης μέγιστης πιθανοφάνειας. Έστω ένα τυχαίο δείγμα $X_1, X_2, ..., X_n$ από μία κατανομή, το εξαρτάται από μία άγνωστη παράμετρο θ, και έστω $x_1, x_2, ..., x_n$ οι παρατηρήσεις του δείγματος. Έχουμε το εξής ερώτημα: Ποια είναι η πιθανότητα να παρατηρήσουμε αυτές τις παρατηρήσεις του δείγματος, υποθέτοντας ότι το δείγμα εξαρτάται από την άγνωστη παράμετρο θ? Η πιθανότητα αυτή είναι ίση με $P(X_1 = x_1, X_2 = x_2, \ldots, X_n = x_n)$, και είναι μία συνάρτηση, αφού εξαρτάται από την άγνωστη παράμετρο θ, γι'αυτό και ονομάζεται συνάρτηση πιθανοφάνειας. Η συνάρτηση πιθανοφάνειας λοιπόν εκφράζει την πιθανότητα να έχουμε τις παρατηρήσεις $x_1, x_2, ..., x_n$ δεδομένης παραμέτρου θ.

Έστω λοιπόν ένα τυχαίο δείγμα $X_1, X_2, ..., X_n$, και σε κάθε X_i αντιστοιχεί η συνάρτησης πυκνότητας πιθανότητας $f(x_i; \theta)$. Η συνάρτηση πιθανοφάνειας ορίζεται ως:

$$L(\theta) = P(X_1 = x_1, X_2 = x_2, \ldots, X_n = x_n) = f(x_1; \theta) \cdot f(x_2; \theta) \cdots f(x_n; \theta) = \prod_{i=1}^{n} f(x_i; \theta) \tag{4.37}$$

Η βασική ιδέα γύρω από την διαδικασία εκτίμησης μέγιστης πιθανοφάνειας είναι πλέον να μην ψάχνουμε την παράμετρο θ η οποία ελαχιστοποιεί την συνάρτηση λάθους $J(\theta)$ (βλέπε Ενότητα 4.2.1), αλλά, αντίθετα, να εκτιμήσουμε ποια παράμετρος θ μεγιστοποιεί την συνάρτηση πιθανοφάνειας $L(\theta)$, δεδομένου δείγματος $x_1, x_2, ..., x_n$.

Σημαντικά δευτερεύοντα στοιχεία που προκύπτουν από το φίλτρο Kalman είναι τα λάθη πρόβλεψης (*innovations*):

$$\epsilon_t = y_t - E[y_t|Y_{t-1}] = y_t - H_t\overline{\alpha}_{t|t-1}, \quad t = 1, ..., n \tag{4.38}$$

όπως και οι αντίστοιχοι πίνακες διακύμανσης-συνδιακύμανσης τους:

$$\Sigma_t \stackrel{def}{=} Var(\epsilon_t) = var[H_t(\overline{\alpha}_t - \overline{\alpha}_{t|t-1}) + v_t] = H_t P_{t|t-1} H_t^T + R_t, \quad t = 1, ..., n \tag{4.39}$$

Βλέποντας την εξίσωση των πινάκων διακύμανσης-συνδιακύμανσης για τα λάθη πρόβλεψης, φαίνεται ότι είναι ανεξάρτητα τυχαία γκαουσιανά διανύσματα με μηδενική μέση τιμή. Έτσι, για να εκτιμήσουμε το καλύτερο διάνυσμα θ, το οποίο μας δίνει το καλύτερο fit, μπορούμε να χρησιμοποιήσουμε την συνάρτηση μέγιστης πιθανοφάνειας σε μορφή λαθών πρόβλεψης, μορφή που πρώτος εισήγαγε ο Schweppe το 1965[87]. Τελικά, αγνοώντας κάποιες σταθερές, μπορούμε να γράψουμε την συνάρτηση πιθανοφάνειας (με την βοήθεια των λογαρίθμων) ως:

$$lnL(\theta) = -\frac{1}{2}\sum_{t=1}^{n} log|\Sigma_t(\theta)| - \frac{1}{2}\sum_{t=1}^{n} \epsilon_t(\theta)^T \Sigma_t(\theta)^{-1} \epsilon_t(\theta) \tag{4.40}$$

Χρησιμοποιείται ο λογάριθμος εδώ, καθώς είναι πολύ πιο εύκολη η παραγώγιση της συνάρτησης. Εξάλλου, καθώς η λογαριθμική συνάρτηση είναι γνησίως αύξουσα, το θ_{opt} που θα δίνει την μέγιστη λογαριθμική συνάρτηση πιθανοφάνειας (*log likelihood*) ταυτίζεται με το θ_{opt} που θα δίνει την μέγιστη συνάρτηση πιθανοφάνειας.

Παρόλα αυτά, είναι προφανές ότι ακόμα και η συνάρτηση $lnL(\theta)$ είναι μια εξαιρετικά μη-γραμμική και περίπλοκη συνάρτηση, οπότε, μια ακριβής εύρεση μεγίστου είναι αδύνατη. Η συνήθης διαδικασία που ακολουθείται σε τέτοιες περιπτώσεις είναι η κατάλληλη αρχικοποιήση των παραμέτρων του διανύσματος, και, αργότερα, η μεγιστοποιήση της συνάρτησης μέσω μιας διαδικασίας εκτίμησης. Η διαδικασία μεγιστοποιήσης θα ενημερώνει και θα ανανεώνει συνέχεια τις παραμέτρους του διανύσματος, μέχρι να μεγιστοποιηθεί όσο το δυνατόν γίνεται η συνάρτηση πιθανοφάνειας. Πιο αναλυτικά, η διαδικασία έχει ως εξής:

1. Επιλέγονται οι αρχικές τιμές για τις παραμέτρους, έστω $\theta^{(0)}$.

2. Ξεκινάει ο αλγόριθμος του φίλτρου Kalman, χρησιμοποιώντας της παραμέτρους $\theta^{(0)}$, έτσι, παίρνουμε ένα σύνολο λαθών πρόβλεψης, έστω $\{\epsilon_t^{(0)};\ t = 1, ..., n\}$, όπως και ένα σύνολο πινάκων διακύμανσης/συνδιακύμανσης των λαθών πρόβλεψης, έστω $\{\Sigma_t^{(0)};\ t = 1, ..., n\}$.

3. Τρέχει μια φορά η διαδικασία μεγιστοποιήσης της συνάρτησης $lnL(\theta)$, οπότε επιστρέφει ένα νεο σετ εκτιμήσεων, έστω $\theta^{(1)}$. Θεωρητικά, εκτός αν η διαδικασία μεγιστοποιήσης για κάποιο λόγο αποτυγχάνει, το καινούριο σετ εκτιμήσεων $\theta^{(1)}$ θα δίνει καλύτερο fit του state space μοντέλου στην χρονοσειρά.

4. Την j φορά ($j = 1, 2, ...$) επαναλαμβάνεται το βήμα 2, χρησιμοποιώντας το $\theta^{(j)}$ στην θέση του $\theta^{(j-1)}$, ώστε να πάρουμε 2 νέα σύνολα λαθών πρόβλεψης $\{\epsilon_t^{(j)};\ t = 1, ..., n\}$ και πινάκων διακύμανσης/συνδιακύμανσης των λαθών πρόβλεψης $\{\Sigma_t^{(j)};\ t = 1, ..., n\}$. Τότε επαναλαμβάνεται το βήμα 3, ωστέ να πάρουμε μια νέα εκτίμηση $\theta^{(j+1)}$. Η διαδικασία σταματάει όταν αρχίζουν και σταθεροποιούνται είτε οι εκτιμήσεις, είτε καλύτερα, οι τιμές της συνάρτησης πιθανοφάνειας, δηλ, για ϕ πολύ κοντά στο 0, $lnL(\theta^{(j+1)}) - lnL(\theta^{(j)}) < \phi$.

Αυτό που μένει να προσδιορίσουμε είναι το ποιος αλγόριθμος θα χρησιμοποιηθεί ως διαδικασία μεγιστοποιήσης της συνάρτησης πιθανοφάνειας, ώστε να βρεθεί το καλύτερο σετ παραμέτρων θ. Συνήθως, όταν το διάνυσμα θ είναι αρκετά μεγάλο, δηλαδή είναι πολλές οι παράμετροι του, χρησιμοποιείται κάποιος αλγόριθμος βελτιστοποιήσης τύπου Quasi-Newton, καθώς ο υπολογισμός του Εσσιανού (*Hessian*) πίνακα είναι πολύ κοστοβόρος για πολλές παραμέτρους, και οι αλγόριθμοι βελτιστοποιήσης τύπου Quasi-Newton προσφέρουν μια εκτίμηση του Hessian πίνακα, η οποία είναι πολύ πιο αποδοτικό να υπολογιστεί. Σε κάθε περίπτωση, η διαδικασία που περιγράψαμε παραπάνω, με την βοήθεια ενός αλγορίθμου βελτιστοποιήσης τύπου Quasi-Newton περιγράφεται από τον εξής τύπο:

$$\theta^{(j+1)} = \theta^{(j)} - \lambda_j d_j = \theta^{(j)} - \lambda_j B_j \nabla(lnL(\theta^{(j)}) \tag{4.41}$$

όπου λ_j είναι ένα μεταβλητό βήμα, $\nabla(lnL(\theta^{(j)})$ είναι η κλίση της συνάρτησης πιθανοφάνειας και B_j είναι μια προσέγγιση του αντίστροφου Hessian πίνακα της συνάρτησης πιθανοφάνειας. Όλες οι παραπάνω ποσότητες προφανώς αλλάζουν σε κάθε βήμα j, αφού κάθε βήμα j αντιστοιχεί σε ένα διαφορετικό διάνυσμα παραμέτρων $\theta^{(j)}$.

Υπάρχουν πολλοί αλγόριθμοι βελτιστοποιήσης τύπου Quasi-Newton που μπορούν να εκτιμήσουν τις βέλτιστες παραμέτρους του διανύσματος θ. Στα πλαίσια της διπλωματικής αυτής, θα χρησιμοποιηθεί ο αλγόριθμος L-BFGS.

4.2.6 Ο αλγόριθμος L-BFGS

Το πρόβλημα λοιπόν που πρέπει να λύσουμε είναι η μεγιστοποίηση της συνάρτησης πιθανοφάνειας. Ισοδύναμο πρόβλημα είναι η ελαχιστοποιήση της συνάρτηση πιθανοφάνειας, όταν αυτή γίνει αντίθετη με πριν, δηλαδή αρνητική (*negative log likelihood*). Ο αλγόριθμος L-BFGS είναι μια ήδη καθιερωμένη μέθοδος για την ελαχιστοποιήση της αρνητικής λογαριθμικής συνάρτησης πιθανοφάνειας, όταν το διάνυσμα παραμέτρων θ είναι μεγάλο, και όταν η συνάρτηση πιθανοφάνειας είναι μία συνεχής συνάρτηση, και τυπικά, 2 φορές παραγωγίσιμη.

Για αρχή, παρουσιάζεται ο αλγόριθμος BFGS. Το όνομα BFGS προέρχεται από τους Broyden[88], Fletcher[89], Goldfarb[90] και Shanno[91], οι οποίοι πρώτοι εισήγαγαν τον αλγόριθμο BFGS, και τον δημοσίευσαν ανεξάρτητα και οι 4 το 1970. Η μέθοδος BFGS χρειάζεται την αποθήκευση και την ενημέρωση ενός πίνακα, ο οποίος προσεγγίζει τον αντίστροφο Hessian της συνάρτησης πιθανοφάνειας, και, κατα συνέπεια, χρειάζεται $\mathcal{O}(n^2)$ πράξεις για κάθε j.

Η νούμερο $j+1$ εκτίμηση του αντίστροφου Hessian πίνακα δίνεται μέσω της BFGS φόρμουλας:

$$B_{j+1} = (I - \frac{s_j y_j^T}{y_j^T s_j}) B_j (I - \frac{y_j s_j^T}{y_j^T s_j}) + \frac{s_j s_j^T}{y_j^T s_j} \tag{4.42}$$

όπου:

$$y_j = \nabla(-lnL(\theta^{(j+1)}) - \nabla(-lnL(\theta^{(j)}) \tag{4.43}$$

και:

$$s_j = \theta^{(j+1)} - \theta^{(j)} \tag{4.44}$$

Ο αλγόριθμος BFGS προσφέρει super-linear σύγκλιση σε προβλήματα γενικού τύπου, αλλά, όπως αναφέραμε και προηγουμένως, χρειάζεται $\mathcal{O}(n^2)$ πράξεις για κάθε επανάληψη j[92].

Μια παραλλαγή, του αλγορίθμου BFGS, ο αλγόριθμος L-BFGS, όπου το L αναφέρεται στο "Limited-Memory", αλλά και στο "Large", είναι βασισμένος στον αλγόριθμο BFGS, αλλα χρειάζεται πολύ λιγότερη μνήμη[93]. Αντί να αποθηκεύει κάθε φορά τις $n \times n$ εκτιμήσεις του αντίστροφου πίνακα Hessian, ο αλγόριθμος L-BFGS αποθηκεύει μόνο m διανύσματα μεγέθους n, όπου $m << n$. Μάλιστα, το m είναι ένας αριθμός, ο οποίος επιλέγεται εξ αρχής, με συνηθισμένες τιμές να βρίσκονται στο διάστημα [5-10], παρ'ολα αυτά, δεν μπορεί κάποιος να γνωρίζει a priori ποια επιλογή του m θα δώσει τα καλύτερα αποτελέσματα.

Λόγω της δομής του αλγορίθμου, η μέθοδος L-BFGS είναι πολύ πιο αποδοτική υπολογιστικά, αφού χρειάζεται μόλις $\mathcal{O}(mn)$ πράξεις για κάθε επανάληψη j. Αυτό τον κάνει πιο ιδανικό για προβλήματα όπου το n είναι πολύ μεγάλο, όπως στο πρόβλημα ελαχιστοποίησης της $-lnL(\theta)$, όπου το διάνυσμα θ έχει πολλές παραμέτρους.

4.3 Το μοντέλο ARIMAX

Οι περισσότερες μέθοδοι μοντελοποιήσης χρονοσειρών, συμπεριλαμβανομένης της μεθόδου ARMAX, βασίζονται στην υπόθεση ότι η χρονοσειρά είναι στάσιμη. Μια στάσιμη (*stationary*) χρονοσειρά χαρακτηρίζεται απο σταθερές στο χρόνο μετρικές, όπως η μέση τιμή, η τυπική απόκλιση και η αυτοσυσχέτιση, και, τέτοιες μετρικές είναι στατιστικά σημαντικές για την μοντελοποιήση και πρόβλεψη της χρονοσειράς, μόνο στην περίπτωση που η χρονοσειρά είναι στάσιμη. Για παράδειγμα, αν η χρονοσειρά αυξάνεται συνέχεια στον χρόνο, η μέση τιμή και η τυπική απόκλισή της επίσης αυξάνονται, και έτσι, πάντα θα υποτιμάται η μέση τιμή και η τυπική απόκλιση σε μελλοντικές περιόδους. Έτσι, αν η μέση τιμή και η τυπική απόκλιση δεν είναι καλώς ορισμένες, δεν θα είναι καλώς ορισμένες και οι σχέσεις τους με άλλες μεταβλητές.

Είναι λογικό λοιπόν το προηγούμενο μαθηματικό μοντέλο ARMAX που έχουμε ορίσει, σε περιπτώσεις μη-στασιμότητας, να μην είναι αρκετό. Στο περίφημο άρθρο τους το 1974, οι Granger και Newpold[94] αναφέρουν ότι πολλά μοντέλα γραμμικής πρόβλεψης (όπως το μοντέλο ARMAX στην περίπτωσή μας) αποτυγχάνουν να προβλέψουν σωστά χρονοσειρές, παρά τις πολύ καλές τιμές του συντελεστή συσχέτισης Pearson, λόγω της πολύ μικρής τιμής που δίνει το τεστ Durbin-Watson, το οποίο αφορά την παρουσία αυτοσυσχέτισης στο λάθος πρόβλεψης. Ως λύση στο πρόβλημα, σημειώντας βέβαια πως σε καμία περίπτωση δεν είναι πανάκεια, προτείνουν την διαφόριση 1ης τάξης.

Χρειάζεται λοιπόν η επέκταση του μοντέλου ARMAX, το οποίο θα πρέπει πλέον να συμπεριλαμβάνει και την διαφόριση (*differencing*) σαν διαδικασία. Για παράδειγμα, η διαφόριση 1ης τάξης σε μια χρονοσειρά είναι η σειρά των αλλαγών από την μια περίοδο στην άλλη, πιο συγκεκριμένα, αν το y_t δηλώνει την τιμή μιας χρονοσειράς y την χρονική στιγμή t, τότε η διαφόριση 1ης τάξης της χρονοσειράς y την χρονική στιγμή t είναι ίση με $\Delta y_t = y_t - y_{t-1}$. Παρόμοια, είναι δυνατόν να εφαρμοστούν επακόλουθες διαφορίσεις στην χρονοσειρά, π.χ. μπορούμε να εφαρμόσουμε ξανά την διαδικασία διαφόρισης στην ήδη differenced χρονοσειρά, ώστε να πετύχουμε διαφόριση 2ης τάξης αν χρειαστεί κ.ο.κ. Στο Σχήμα 4.2 φαίνεται ένα παράδειγμα διαφόρισης. Στην πρώτη γραφική παράσταση φαίνεται η χρονοσειρά, ενώ στην δεύτερη γραφική παράσταση, η χρονοσειρά έχει

υποστεί λογαρίθμηση. Στην τρίτη γραφική παράσταση βλέπουμε να έχει εφαρμοστεί διαφόριση 1ης τάξης στην λογαριθμημένη χρονοσειρά, και στην τελευταία γραφική παράσταση βλέπουμε να έχει εφαρμοστεί διαφόριση 2ης τάξης στην λογαριθμημένη χρονοσειρά.

Το 1970, οι Box, Jenkings και Reinsel, στο βιβλίο τους Time Series Analysis[95], εισήγαγαν το μοντέλο ARIMAX (*Autoregressive Integrated Moving Average model with eXogenous input*), το οποίο, συμπλωρωματικά στο μοντέλο ARMAX, υιοθετεί έναν παράγοντα d, ο οποίος καθορίζει το πόσες φορές χρειάζεται να διαφορίσουμε την χρονοσειρά μας. Έτσι παρόμοια με το μοντέλο ARMAX (προέκταση της εξίσωσης 4.5), για το μοντέλο ARIMAX έχουμε:

$$A(q)\nabla^d y(t) = B(q)u(t) + C(q)e(t) \tag{4.45}$$

4.3.1 Μοναδιαίες ρίζες και το Dickey-Fuller test

Ενώ από την μορφή της κυματομορφής μπορεί κάποιος να αποφανθεί για την στασιμότητα μιας χρονοσειράς, και κατ'επέκταση, την εφαρμογή του μοντέλου ARIMAX, εν τούτοις, χρειάζεται μια πιο αυτοματοποιημένη διαδικασία για την κατηγοριοποιήση μιας χρονοσειράς σε στάσιμη η μη-στάσιμη.

Έστω ότι μπορούμε να μοντελοποιήσουμε μια χρονοσειρά ως ένα μοντέλο AR(n_a), δηλαδή ως ένα αυτοπαλινδρομούμενο μοντέλο n_a αριθμού αυτοπαλινδρομήσεων. Οι ρίζες του πολυωνύμου του AR(n_a), δηλαδή του πολυωνύμου $A(q)$ (βλέπε εξίσωση 4.5) είναι οι αριθμοί, πραγματικοί ή φανταστικοί, οι οποίοι το μηδενίζουν, δηλαδή:

$$A(q) = 0 \overset{eq.\ (4.2)}{\iff} 1 + a_1 q^{-1} + ... + + a_{n_a} q^{-n_a} = 0 \tag{4.46}$$

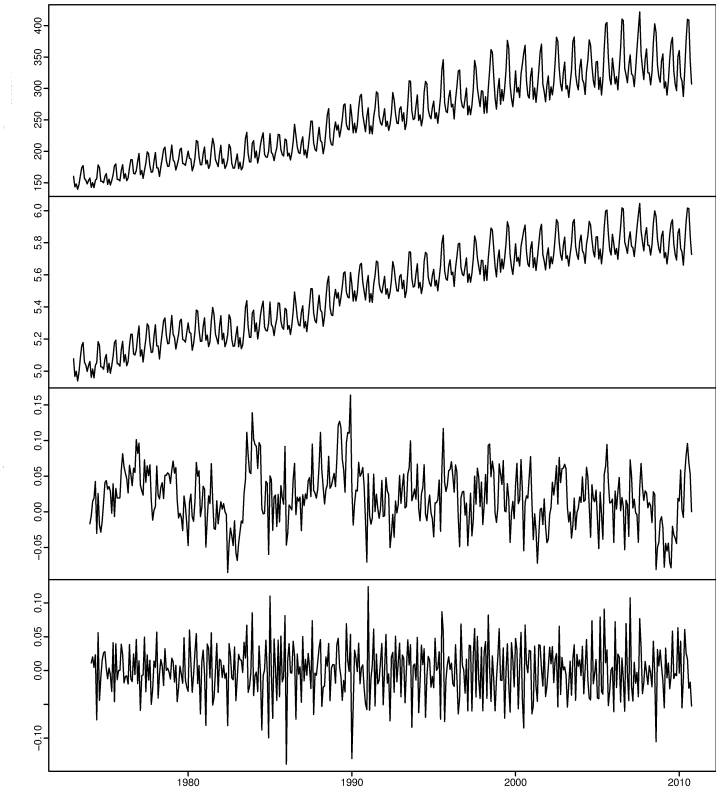
Εάν κάποιες από τις ρίζες του πολυωνύμου $A(q)$ είναι πολύ κοντά στο 1, τότε λέμε ότι το αυτοπαλινδρομούμενο μέρος του μοντέλου έχει μοναδιαία ρίζα (*Unit root*). Στην περίπτωση αυτή, το μοντέλο χρειάζεται τουλάχιστον μια διαφόριση. Υπάρχει ένας εύκολος τρόπος να ελέγξουμε για το αν υπάρχει μοναδιαία ρίζα στο πολυώνυμο $A(q)$, με το να προσθέσουμε όλους τους συντελεστές του AR μοντέλου. Αν το άθροισμα είναι πολύ κοντά στο 1, τότε το πολυώνυμο μπορεί να έχει μοναδιαία ρίζα, όπου σε αυτήν την περίπτωση, μια τουλάχιστον διαφόριση είναι απαραίτητη. Όμως, πόσο κοντά θα πρέπει να είναι το άθροισμα στο 1 ώστε να είμαστε σίγουροι ότι χρειάζεται διαφόριση; Χρειάζεται να ορίσουμε λοιπόν μια στατιστική διαδικασία, η οποία να ελέγχει για παρουσία μοναδιαίας ρίζας. Η στατιστική αυτή διαδικασία θα ελέγχει το πόσο σημαντικά διαφορετική είναι η διαφορά της μονάδας από το άθροισμα των συντελεστών του AR μοντέλου. Η διαδικασία αυτή είναι γνωστή ως το Augmented Dickey-Fuller test. Έστω y η χρονοσειρά μας, και έστω Δy η πρώτη της διαφόριση. Στην περίπτωση που θεωρούμε ότι η χρονοσειρά y είναι μια διαδικασία AR βαθμού n_a, το Augmented Dickey-Fuller test ελέγχει την παρουσία μοναδιαίας ρίζας με το να παλινδρομεί την Δy στον εαυτό της με καθυστέρηση (*lag*) 1 περιόδου, 2 περιόδων, κ.ο.κ, μέχρι και $n_a - 1$ περιόδων, μαζί ταυτόχρονα με την y με καθυστέρηση 1 περιόδου. Αν υπάρχει μοναδιαία ρίζα, τότε ο συντελεστής της y με καθυστέρηση 1 περιόδου δεν θα πρέπει να είναι σημαντικά διαφορετικός απο το 0, κάτι το οποίο φαίνεται από την παράμετρο t-statistic.

4.4 Καταλληλότητα του ARIMAX μοντέλου

Στην ενότητα αυτή θα περιγράψουμε και θα αναλύσουμε τις συνθήκες με τις οποίες μπορεί κάποιος να αποφανθεί αν το ARIMAX μοντέλο, το οποίο έχει εκτιμηθεί από τις άνωθεν διαδικασίες που περιγράψαμε στο Κεφάλαιο 4, είναι μαθηματικά καλώς ορισμένο ώστε να μπορεί να περιγράψει ορθώς μια χρονοσειρά.

4.4.1 Στασιμότητα (Stationarity)

Έχουμε ήδη περιγράψει την έννοια της στασιμότητας στην ενότητα 4.3. Οι ίδιες έννοιες στασιμότητας ισχύουν και για το μοντέλο ARIMAX που περιγράφει μια χρονοσειρά. Απαραίτητη συν-



Σχήμα 4.2: Εφαρμογή διαφόρισης πρώτου και δευτέρου βαθμού σε χρονοσειρά.

θήκη για να είναι το μοντέλο ARIMAX στάσιμο, δηλαδή για να μπορεί να προβλέπει σωστά την χρονοσειρά που περιγράφει, είναι οι ρίζες του πολυωνύμου $A(q)$ (βλέπε εξίσωση 4.46) να βρίσκονται εκτός του μοναδιαίου κύκλου.

4.4.2 Αναστρεψιμότητα (Invertibility)

Αν ένα μοντέλο MA(n_c):

$$y(t) = e(t) + c_1 e(t-1) + ... + c_{n_c} e(t-n_c) \tag{4.47}$$

μπορεί να γραφτεί σαν ένας γραμμικός συνδυασμός προηγούμενων τιμών του $\{y(t-s), s = 1, 2, ...\}$ συν το λάθος $e(t)$:

$$y(t) = \alpha + \sum_{s=1}^{\infty} \pi(s) y(t-s) + e(t) \tag{4.48}$$

για κάποια α και $\{\pi(j)\}$, τότε το μοντέλο ονομάζεται αναστρέψιμο.

Οι ρίζες του πολυωνύμου του MA(n_c) μοντέλου, δηλαδή του πολυωνύμου $C(q)$, (βλέπε εξίσωση 4.5) είναι οι αριθμοί, πραγματικοί ή φανταστικοί, οι οποίοι το μηδενίζουν, δηλαδή:

$$C(q) = 0 \overset{eq.\ (4.4)}{\iff} 1 + c_1 q^{-1} + ... + + c_{n_c} q^{-n_c} = 0 \tag{4.49}$$

Για να είναι εν τέλει το μοντέλο μας αναστρέψιμο, δηλαδή για να μπορεί να καθορίσει τα "αληθινά" λάθη που προκαλούν την χρονοσειρά, θα πρέπει οι ρίζες αυτές να βρίσκονται εκτός του μοναδιαίοι κύκλου.

4.4.3 Πλεονασμός (Redundancy)

Θεωρώντας ότι ο εξωγενής παράγοντας X δεν παίζει κανέναν ρόλο, το μοντέλο ARIMAX δεν είναι πλεονάζων, όταν οι εξισώσεις 4.46 και 4.49 δεν έχουν κοινές ρίζες.

Παρόμοια συνθήκη μπορεί να παραχθεί χρησιμοποιώντας τον πίνακα πληροφορίας κατα Fisher (*Fisher Information Matrix*). Ο παρατηρούμενος πίνακας πληροφορίας κατα Fisher (*Observed Fisher Information Matrix*) ενός δείγματος μεγέθους n ορίζεται ως:

$$I_n(\theta) = -\nabla^2 lnL(\theta) \tag{4.50}$$

δηλαδή, ορίζεται ως ο αντίθετος του Hessian πίνακα της συνάρτησης πιθανοφάνειας.

Έχει αποδειχτεί από τους Poskitt and Tremayne[96] ότι ο πίνακας πληροφορίας κατα Fisher είναι μη-ιδιόμορφος (*nonsingular*) αν και μονο αν το μοντέλο είναι μη-πλεονάζων. Έτσι, για την τιμή θ η οποία προσεγγίζει καλύτερα το μοντέλο, υπολογίζεται ο παρατηρούμενος πίνακας πληροφορίας κατα Fisher, και αν ο πίνακας είναι ιδιόμορφος, το μοντέλο θεωρείται ως πλεονάζων μοντέλο.

Όπως και στην ενότητα, όπου υιοθετείται μια μέθοδος προσέγγισης του Hessian πίνακα, ο οποίος παρουσιάζεται και στην εξίσωση, υπάρχουν αρκετοί τρόποι εκτίμησης του πίνακα πληροφορίας κατα Fisher. Μια εκτίμηση είναι το εξωτερικό γινόμενο των παραγώγων (*Outer Product of gradients, OPG*) της συνάρτησης πιθανοφάνειας:

$$I_n(\theta) = -\nabla lnL_Y(\theta) \nabla lnL_Y(\theta)^T \tag{4.51}$$

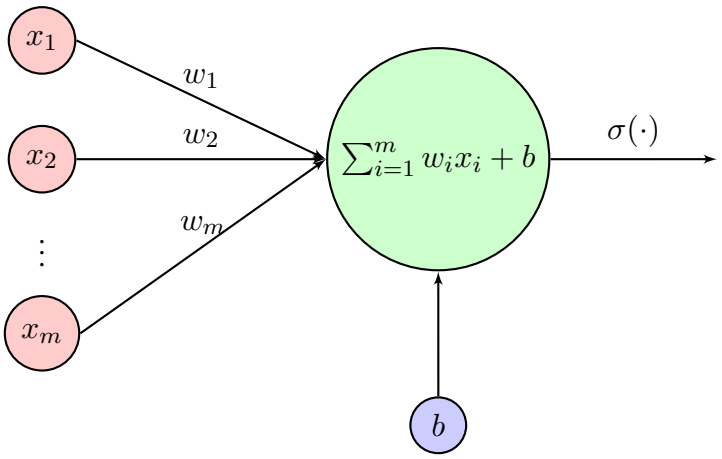
Κεφάλαιο 5

Μη-Γραμμική μοντελοποιήση με τεχνητά νευρωνικά δίκτυα

Τα τελευταία χρόνια, τα νευρωνικά δίκτυα βρίσκουν εφαρμογή σε πάρα πολλά πεδία τα οποία σχετίζονται με λειτουργίες μηχανικής μάθησης, αναγνώρισης προτύπων ή τεχνικές πρόβλεψης. Με την τελευταία αυτή κατηγορία, και πιο συγκεκριμένα, την πρόβλεψη χρονοσειρών με την βοήθεια τεχνητών νευρωνικών δικτύων θα ασχοληθούμε στην παρούσα εργασία. Σε αυτό λοιπόν το κεφάλαιο, θα εισάγουμε τις γενικές ιδέες και έννοιες γύρω από τα νευρωνικά δίκτυα, όπως και τις διαφορετικές δομές των νευρωνικών δικτύων που θα χρησιμοποιήσουμε στα πλαίσια της διπλωματικής εργασίας αυτής.

5.1 Τεχνητά Νευρωνικά Δίκτυα (ANN)

Στην υπολογιστική επιστήμη, τα τεχνητά νευρωνικά δίκτυα (*Artificial Neural Networks, ANN*), ή πιο απλά, τα νευρωνικά δίκτυα (*Neural Networks, NN*), είναι κατά βάσην συστήματα επεξεργασίας πληροφορίας. Έμπνευση για την σύλληψη και δημιουργία τους ήταν τα βιολογικά νευρωνικά δίκτυα, τα οποία αποτελούν μέρους του ανθρώπινου εγκεφάλου[97]. Το νευρωνικό δίκτυο είναι ένα δίκτυο συνδεδεμένων μεταξύ τους κόμβων, οι οποίοι αποκαλούνται νευρώνες, και αποτελούν μονάδες επεξεργασίας πληροφορίας. Κάθε νευρώνας συνδέεται με έναν ή πολλούς άλλους νευρώνες με την βοήθεια σταθμισμένων συνδέσεων, αντίστοιχες με τις συνάψεις που βρίσκουμε σε ένα βιολογικό σύστημα. Η κύρια όμως ομοιότητα των τεχνητών νευρωνικών δικτύων με τα βιολογίκα νευρωνικά δίκτυα βρίσκεται σον τρόπο με τον οποίο αποκτούν γνώση, μέσω μιας διαδικασίας μάθησης. Η γνώση αυτή ποσοτικοποιείται και αποθηκεύεται στις συνδέσεις μεταξύ των νευρώνων.[98]



Σχήμα 5.1: Το perceptron του Rosenblatt

5.1.1 Το perceptron του Rosenblatt

Ο νευρώνας αντίληπτρο (*perceptron*) είναι η πιο απλή και θεμελιώδης μορφή ενός νευρωνικού δικτύου, και περιγράφτηκε πρώτα απο τον Frank Rosenblatt[98]. Η δομή αυτή δέχεται σαν είσοδο ένα διάνυσμα $x \in \mathcal{R}$. Κάθε στοιχείο του διανύσματος x_i σταθμίζεται από έναν παράγοντα w_i. Τέλος, όλα τα σταθμισμένα στοιχεία προσθέτονται μεταξύ τους μαζί με έναν παράγοντα πόλωσης b (bias), περνάνε από μια συνάρτηση ενεργοποιήσης $\sigma(\cdot)$ και δίνουν μία μοναδική έξοδο y. Η δομή και λειτουργία του perceptron φαίνεται στο Σχήμα 5.1.

5.1.2 Συνάρτηση ενεργοποιήσης

Η συνάρτηση ενεργοποιήσης $\sigma(\cdot)$, όπως εξηγήσαμε και παραπάνω, δεχεται ως είσοδο το σταθμισμένο άθροισμα των στοιχείων του διανύσματος x μαζί με τον παράγοντα b, και δίνει μια μοναδική έξοδο. Για να μπορεί το νευρωνικό να ανιχνέυει μη-γραμμικά στοιχεία και όρια κατηγοριοποιήσης, είναι κοινή πρακτική οι συναρτήσεις ενεργοποιήσης να είναι και αυτές μη-γραμμικές. Στην θεωρία, κάθε συνάρτηση μπορεί να χρησιμοποιηθεί σαν συνάρτηση ενεργοποιήσης, παρ'όλα αυτά, στην πράξη, έχουν ξεχωρίσει κάποιες συγκεκριμένες. Εδώ παραθέτουμε μερικές απο αυτές:

1. *Σιγμοειδής Συνάρτηση (Sigmoid function)*

Η σιγμοειδής συνάρτηση, αλλιώς, λογιστική συνάρτηση (*logistic function*), είναι μια πιο "λεία" εκτίμηση της βηματικής συνάρτησης που χρησιμοποείτο παλιότερα, στις πρώτες μορφές τεχνητών νευρωνικών δικτύων:

$$\sigma(x) = \frac{1}{1 + e^{-x}} \tag{5.1}$$

Η έξοδος της συνάρτησης βρίσκεται στο διάστημα [0,1], κάνοντας την σιγμοειδή συνάρτηση ιδανική για προβλήματα κατηγοριοποίησης.

2. *Συνάρτηση Υπερβολικής Εφαπτομένης (Hyperbolic tangent, tanh)*

Η συνάρτηση υπερβολικής εφαπτομένης έχει μια παρόμοια συμπεριφορά με την σιγμοειδή συνάρτηση:

$$\sigma(x) = \frac{e^{x} - e^{-x}}{e^{x} + e^{-x}} \tag{5.2}$$

Σχηματικά, είναι σαν μια σιγμοειδής συνάρτηση να έχει υποστεί μια κάθετη διάταση, ώστε να δίνει έξοδο στο διάστημα [-1, 1] (Σχήμα 5.2).

3. *Συνάρτηση ReLU (Rectified linear unit)*

Η συνάρτηση ReLU επιτρέπει αραιές αναπαραστάσεις μέσα στο νευρωνικό δίκτυο. Αυτό το καταφέρνει με το να μηδενίζει αρνητικές τιμές του x:

$$\sigma(x) = max(0, x) \tag{5.3}$$

Επίσης, η συνάρτηση ReLU απαλείφει το πρόβλημα της εξαφάνισης της κλίσης (για αναλυτικότερη περιγραφή του προβλήματος βλέπε Ενότητα 5.2.2), όπως και άλλα προβλήματα κορεσμού. Και οι 2 προαναφερθείσες κατηγορίες προβλημάτων είναι αρκετά συχνά εμπόδια όταν χρησιμοποιούνται βαθιά νευρωνικά δίκτυα[99].

4. *Συνάρτηση softplus*

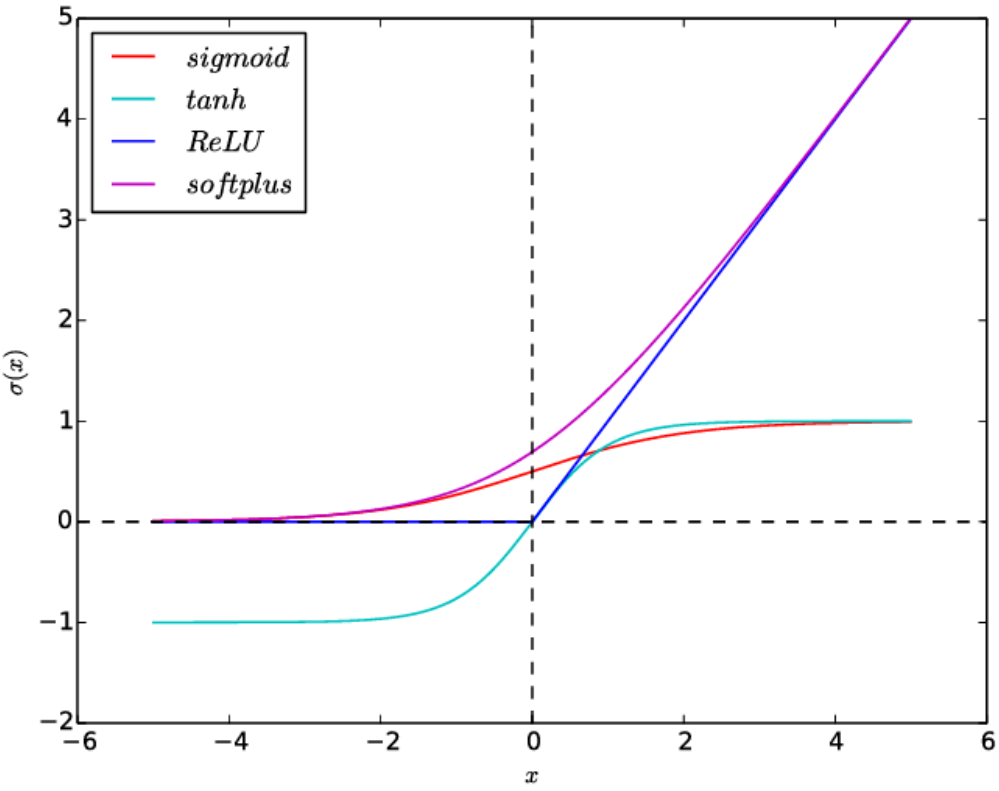
Μια πιο ”λεία” εκτίμηση της συνάρτησης ReLU είναι η συνάρτηση softplus:

$$\sigma(x) = log(1 + e^x) \tag{5.4}$$

Αξίζει εδώ να σημειωθεί ότι η παράγωγος της συνάρτησης softplus:

$$\sigma(x)' = \frac{e^x}{1 + e^x} = \frac{1}{1 + e^{-x}} \tag{5.5}$$

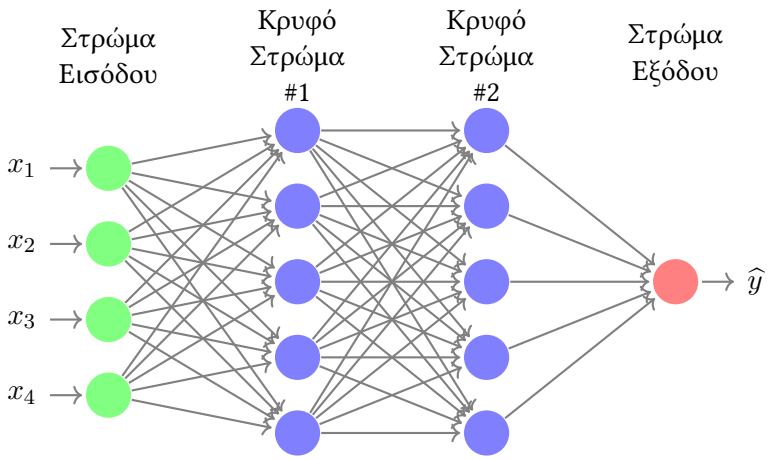
είναι η σιγμοειδής συνάρτηση.



Σχήμα 5.2: Οι συναρτήσεις ενεργοποιήσης της Ενότητας 5.1.2

5.1.3 Πολυστρωματικά perceptrons

Εφόσον πλέον ορίσαμε το απλό perceptron στην Ενότητα 5.1.1, τώρα πλέον μπορούμε να ορίσουμε την δομή των πολυστρωματικών perceptrons (*Multilayer Perceptrons, MLPs*), τα οποία αποτελούνται ουσιαστικά από πολλά perceptrons μαζί, τοποθετημένα σε διάφορα στρώματα[100]. Τα νευρωνικά δίκτυα MLP επεξεργάζονται τις εισόδους σειριακά και «στρωματικά». Κάθε στρώμα δέχεται σήματα μόνο από το προηγούμενό του. Για παράδειγμα, στο Σχήμα 5.3 βλέπουμε ένα νευρωνικό δίκτυο MLP, όπου φαίνεται το στρώμα εισόδου, το στρώμα εξόδου, και ανάμεσα τους 2 κρυφά στρώματα (*hidden layers*) νευρώνων.



Σχήμα 5.3: Ένα απλό δίκτυο MLP με 2 κρυφά στρώματα.

Στην περίπτωση ενός μόνο κρυφού στρώματος, τα νευρωνικά δίκτυα MLP δέχονται σαν είσοδο ένα διάνυσμα x και υπολογίζουν τις ενεργοποιήσεις των κρυφών στρωμάτων h:

$$h = a_1(W^{xh}x + b^h) \tag{5.6}$$

όπου W^{xh} είναι τα βάρη που συνδέουν το στρώμα εισόδου με το κρυφό στρώμα, b^h είναι ένα διάνυσμα bias για το κρυφό στρώμα, και a_1 είναι η συνάρτηση ενεργοποίησης του κρυφού στρώματος. Ως έξοδο, το νευρωνικό δίκτυο MLP δίνει ένα διάνυσμα $\widehat{y}$, το οποίο ορίζεται ως:

$$\widehat{y} = a_2(W^{h\widehat{y}}h + b^{\widehat{y}}) \tag{5.7}$$

όπου $W^{h\widehat{y}}$ είναι τα βάρη που συνδέουν το κρυφό στρώμα με το στρώμα εξόδου, $b^{\widehat{y}}$ είναι ένα διάνυσμα bias για το στρώμα εξόδου και a_2 είναι η συνάρτηση ενεργοποίησης του στρώματος εξόδου.

Προφανώς, όπως είδαμε και στο Σχήμα 5.3, ένα νευρωνικό δίκτυο μπορεί να έχει παραπάνω από ένα κρυφό στρώμα, οπότε έχουμε παραπάνω εξισώσεις από τις 2 που ορίσαμε παραπάνω. Όταν έχουμε πολλά κρυφά στρώματα, το h^l είναι το επόμενο στρώμα από το h^{l-1} όπου $l \in \{1, ..., L\}$, και το L δείχνει τον συνολικό αριθμό των κρυφών στρωμάτων. Επίσης, σε περίπτωση επέκτασης των εξισώσεων όταν έχουμε 2 ή παραπάνω κρυφά στρώματα, το b^l δείχνει το διάνυσμα bias του στρώματος l, και το W^{ij} περιγράφει τον πίνακα βαρών, ο οποίος συνδέει μεταξύ τους 2 γειτονικά στρώματα i και j.

5.1.4 Συναρτήσεις Κόστους

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, δεδομένης εισόδου x, παίρνουμε μια πρόβλεψη $\widehat{y}$ στο στρώμα εξόδου. Το πόσο καλή είναι η πρόβλεψη εκτιμείται μέσω μιας συνάρτησης κόστους $L(W, b; x, y)$. Το νευρωνικό δίκτυο βελτιστοποιείται, ή αλλιώς, εκπαιδεύεται, με γνώμονα την ελαχιστοποίηση της συνάρτησης κόστους $L(W, b; x, y)$ για όλα τα ζευγάρια εκπαίδευσης (x, y) που ανήκουν σε ένα σετ εκπαίδευσης:

$$L(W, b) = \frac{1}{N}\sum_{n=1}^{N} L(W, b; x_n, y_n) \tag{5.8}$$

όπου N ο αριθμός των ζευγαριών εκπαίδευσης.

Η έννοια της ελαχιστοποίησης της συναρτήσεις κόστους $L(W, b)$ έχει την ίδια χροιά με την διαδικασία που περιγράψαμε στο Κεφάλαιο 4. Εκεί, μέσω της διαδικασίας εκτίμησης μέγιστης πιθανόφάνειας (Φίλτρο Kalman και αλγόριθμος L-BFGS) ελαχιστοποιούσαμε την συνάρτηση αρνητικής λογαριθμικής πιθανοφάνειας $-lnL(\theta)$ για κάποιο σετ παραμέτρων θ. Στην περίπτωση των νευρωνικών δικτύων θα ακολουθηθεί παρόμοια διαδικασία μέσω του αλγορίθμου Gradient Descent

και του αλγορίθμου Backpropagation, όπου στο τέλος θα έχουμε ιδανικά βάρη W που ελαχιστοποιούν την συνάρτηση κόστους $L(W, b)$ (Για κάποιες απο τις συνήθεις συναρτήσεις κόστους που χρησιμοποιούνται, δες Ενότητα 4.2.1).

5.1.5 Ο αλγόριθμος Gradient Descent

Η γενική ιδέα και λειτουργία του αλγορίθμου Gradient Descent είναι το να ακολουθεί τις κλίσεις στην επιφάνεια της συνάρτησης κόστους για έναν συνδυασμό βαρών του νευρωνικού δικτύου, και, ταυτόχρονα, να διορθώνει τα βάρη, με σκοπό την ελαχιστοποιήση της συνάρτησης κόστους $L(W, b)$. Μια τέτοια διαδικασία πράγματι είναι επιτεύξιμη για τα νευρωνικά δίκτυα, καθώς είναι φτιαγμένα από παραγωγίσιμα μεγέθη, κάτι το οποίο επίσης είναι αληθές και για τις συνήθεις συναρτήσεις κόστους που συνήθως χρησιμοποιούνται[101].

Αρχικά, κατά την εκκίνηση της δημιουργίας του νευρωνικού δικτύου, αρχικοποιούνται τα βάρη W και τα biases b. Έπειτα, υπολογίζονται όλες οι μερικές παράγωγοι της συνάρτησης κόστους συναρτήσει όλων των βαρών και biases του νευρωνικού δικτύου, δηλαδή, οι μερικές παράγωγοι $\frac{\partial L}{\partial w_{ij}^l}$ και $\frac{\partial L}{\partial b_{ij}^l}$, όπου w_{ij}^l είναι το βάρος που συνδέει τον i νευρώνα στο στρώμα l με τον j νευρώνα στο στρώμα $l+1$. Τα βάρη και τα biases πλέον ενημερώνονται ως εξής:

$$w_i(\tau + 1) = w_i(\tau) - \alpha \frac{\partial L}{\partial w_j} \tag{5.9}$$

όπου η ποσότητα $\alpha \frac{\partial L}{\partial w_j}$ είναι η ενημέρωση του βάρους, α είναι ο ρυθμός μάθησης ο οποίος καθορίζει και το βήμα εκπαίδευσης και τ είναι η μεταβλητή επανάληψης. Οι ίδιες εξισώσεις εφάρμοζονται και για τα biases b_i.

5.1.6 Ο αλγόριθμος οπίσθιας διάδοσης σφάλματος (Back-Propagation)

Για την απλοποίηση της περιγραφής του αλγορίθμου οπίσθιας διάδοσης σφάλματος, εισάγεται ο εξής συμβολισμός: α' είναι η πρώτη παράγωγος της συνάρτησης ενεργοποίησης α, z_j^l είναι η βαρυκεντρισμένη είσοδος στον j νευρώνα που βρίσκεται στο στρώμα l και h_j^l είναι η ενεργοποίηση του j νευρώνα που βρίσκεται στο στρώμα l, δηλαδή:

$$z_j^l = \sum_{i=1}^{L} w_{ji}^l h_i^{l-1} + b_j^{l-1} \tag{5.10}$$

Ο αλγόριθμος οπίσθιας διάδοσης σφάλματος είναι η μέθοδος που χρησιμοποιείται στα τεχνητά νευρωνικά δίκτυα για τον αποδοτικό υπολογισμό των κλίσεων, οι οποίες χρειάζονται για τον αλγόριθμο gradient descent. Ονομάζεται αλγόριθμος οπίσθιας διάδοσης σφάλματος (*backpropagation*), διότι το σφάλμα υπολογίζεται στους νευρώνες του στρώματος εξόδου και διαδίδεται προς τα πίσω μέσα από το δίκτυο.

Τυπικά, το λάθος δ_j^L για κάθε νευρώνα j του στρώματος εξόδου (θυμίζουμε ότι το στρώμα εξόδου είναι το στρώμα L) υπολογίζεται ως:

$$\delta_j^L = \frac{\partial L}{\partial z_j^L} = \frac{\partial L}{\partial h_j^L} \frac{\partial h_j^L}{\partial z_j^L} = \frac{\partial L}{\partial h_j^L} \alpha'(z_j^L) \tag{5.11}$$

Βασισμένα στα λάθη δ_j^{l+1}, τα backpropagated λάθη δ_j^l στο προηγούμενο στρώμα l υπολογίζονται ως εξής:

$$\delta_j^l = \frac{\partial L}{\partial z_j^l} = \sum_{i=1}^{L} \frac{\partial L}{\partial z_j^{l+1}} \frac{\partial z_j^{l+1}}{\partial z_j^l} = \sum_{i=1}^{L} w_{ij}^{l+1} \delta_j^{l+1} \alpha'(z_j^l) \tag{5.12}$$

όπου χρησιμοποιείται η εξής σχέση:

$$\delta_j^{l+1} = \frac{\partial L}{\partial z_j^{l+1}} \tag{5.13}$$

όπως και η σχέση:

$$\frac{\partial z_j^{l+1}}{\partial z_j^l} = \frac{\partial}{\partial z_j^{l+1}} \sum_{i=1}^{L} w_{ij}^{l+1} \alpha'(z_j^l) \tag{5.14}$$

Τώρα, χρησιμοποιώντας την έκφραση:

$$\frac{\partial z_j^l}{\partial w_{ij}^l} = \frac{\partial}{\partial w_{ij}^{l+1}} \sum_{i=1}^{L} w_{ij}^l h_i^{l-1} + b_i^l = h_i^{l-1} \tag{5.15}$$

όπως και τον ορισμό του δ_j^l, οι κλίσεις $\frac{\partial L}{\partial w_{ij}^l}$ μπορουν να εκφραστούν συναρτήσει του λάθους δ_j^l:

$$\frac{\partial L}{\partial w_{ij}^l} = \frac{\partial L}{\partial z_j^l} \frac{\partial z_j^l}{\partial w_{ij}^l} = h_i^{l-1} \delta_j^l \tag{5.16}$$

Σε πλήρη αναλογία, οι κλίσεις $\frac{\partial L}{\partial b_j^l}$ της συνάρτησης κόστους συναρτήσει των όρων bias είναι:

$$\frac{\partial L}{\partial b_j^l} = \delta_j^l \tag{5.17}$$

Εφόσον πλέον, ο αλγόριθμος οπίσθιας διάδοσης σφάλματος μας δίνει με αποδοτικό τρόπο τις κλίσεις, χρησιμοποιείται ο αλγόριθμος gradient descent για την ενημέρωση των βαρών. Συνήθως, χρησιμοποιούνται παραλλαγές του αλγορίθμου stochastic gradient descent (SGD) όπως ο αλγόριθμος batch gradient descent ή ο αλγόριθμος mini-batch gradient descent. Χαρακτηριστικό των αλγορίθμων αυτών είναι το ότι χειρίζονται πολλαπλά ζευγάρια εισόδου-εξόδου (x_n, y_n) ταυτόχρονα, με αποτέλεσμα την αύξηση του χρόνου και της ταχύτητας υπολογισμού. Η αύξηση αυτή της ταχύτητας οφείλεται στην εκμετάλλευση γρήγορων μεθόδων που έχουν να κάνουν με πολλαπλασιασμό πινάκων, και τέτοιες μέθοδοι βρίσκονται σε μονάδες επεξεργασίας γραφικών, δηλαδή σε κάρτες γραφικών (graphical processing units, GPUs)[102]. Εκτός από τις προαναφερθείσες παραλλαγές του αλγορίθμου SGD, υπάρχουν κι άλλοι αλγόριθμοι βελτιστοποίησης, όπως ο αλγόριθμος RMSprop[101],ο αλγόριθμος ADADELTA[103], όπως και ο αλγόριθμος Adam [104], ο οποίος θα χρησιμοποιηθεί και στην παρούσα διπλωματική εργασία.

Ο αλγόριθμος Adam

Ο αλγόριθμος βελτιστοποίησης Adam (*adaptive moment estimation, Adam*) αναπτύχθηκε από τους Kingma et al.[104] και είναι μια επέκταση του αλγορίθμου SGD, η οποία χρησιμοποιείται ευρέως για την βελτιστοποιήση παραμέτρων βαθιάς μάθησης στους τομείς όρασης υπολογιστών και επεξεργασίας φυσικής γλώσσας. Ενώ ο αλγόριθμος SGD χρησιμοποιεί έναν κοινό ρυθμό μάθησης για όλες τις ενημερώσεις βαρών, ο αλγόριθμος Adam χρησιμοποιεί έναν ξεχωριστό ρυθμό μάθησης για κάθε βάρος. Ταυτόχρονα, χρησιμοποιεί και άλλου τύπου διαδικασίες, τις οποίες δεν θα αναλύσουμε εκτενώς για να μην αποκλίνουμε από το ίδιο το θέμα της διπλωματικής εργασίας, παρόλα αυτά, υπάρχει αναλυτική περιγραφή του αλγορίθμου από τους συγγραφείς του στο [104].

5.1.7 Βαθιά Μάθηση (Deep Learning)

Η βαθιά μάθηση (*deep learning*) , και πιο συγκεκριμένα, τα βαθιά νευρωνικά δίκτυα (*deep neural networks*) χάρη στην επιστημονική και τεχνολογική πρόοδο των τελευταίων ετών, έχει καταφέρει πάρα πολλά, σε ένα μεγάλο εύρος εφαρμογών και τεχνολογικών πεδίων. Από την μία πλευρά, η εκπαίδευση των νευρωνικών δικτύων αυτών, με πιθανότατα εκατομμύρια παραμέτρους, έχει γίνει εφικτή με την χρήση των GPUs αντί των κεντρικών μονάδων επεξεργασίας, η πιο απλά, επεξεργαστών (*central processing units, CPUs*). Πλεονεκτήματα των GPUs αντί των CPUs αποτελούν γρήγοροι και αποδοτικοί πολλαπλασιασμοί διανυσμάτων και πινάκων, πράξεις οι οποίες βρίσκονται πολύ συχνά στα νευρωνικά δίκτυα[102]. Από την άλλη πλευρά, τα τελευταία χρόνια, έχει πλαισιωθεί ένα θεωρητικό πλαίσιο γύρω από τα πλεονεκτήματα των βαθέων νευρωνικών δικτύων, τα οποία χαρακτηρίζονται από πολλά κρυφά στρώματα, αντί των πιο απλών δομών, οι οποίες χαρακτηρίζονται από ένα κρυφό στρώμα. Ο λόγος γι'αυτό είναι η αύξηση της εκφραστικότητας και δύναμης του μοντέλου, όσο αυξάνουμε τον αριθμό των κρυφών στρωμάτων[105]. Επιπροσθέτως, η γρήγορη ανάπτυξη νέων ιδεών και βαθέων αρχιτεκτονικών γίνεται εφικτή με καινούρια λογισμικά και frameworks, όπως το Tensorflow της Google[106], το Theano[107], το Pytorch[108], το Keras[109] κ.ά.

Με την βοήθεια της βαθέως μάθησης, ο τρόπος που προσεγγίζονται τα πιο σύνθετα προβλήματα έχει πλέον αλλάξει. Τα πολλαπλά κρυφά στρώματα επιτρέπουν την αυτόματη ανακάλυψη σύνθετων χαρακτηριστικών, μέσω της ιεραρχικής εκμάθησης αφαιρετικών δομών και χαρακτηριστικών στα πρώτα στρώματα, και πιο συγκεκριμένα χαρακτηριστικά στα μετέπειτα στρώματα. Ο αριθμός των εμφανών χαρακτηριστικών σε βαθιές αρχιτεκτονικές μεγαλώνει εκθετικά σε σχέση με τον αριθμό τον παραμέτρων του μοντέλου, ενώ ταυτόχρονα δείχνει καλές δυνατότητες γενίκευσης[110]. Παρόλα αυτά, πολύπλοκες και σύνθετες νευρωνικές δομές, όπου αυξάνεται κατα πολύ ο αριθμός των εισόδων και των βαρών, αυξάνεται εκθετικά και ο χρόνος επεξεργασίας, κάτι το οποίο οδηγέι στο πρόβλημα των διαστάσεων (*curse of dimensionality*), επίσης γνωστό ως φαινόμενο Hughes (*Hughes phenomenon*)[111].

5.2 Δομές νευρωνικών δικτύων

Στις επόμενες υποενότητες, θα περιγράψουμε και θα εξηγήσουμε τα μοντέλα βαθιάς μάθησης που θα χρησιμοποιήσουμε στα πλαίσια της εργασίας μας, και αυτά είναι τα δίκτυα MLP και τα δίκτυα LSTM.

5.2.1 Δίκτυα Εμπρόσθιας Τροφοδότησης (FeedForward Neural Networks)

Ένα δίκτυο εμπρόσθιας τροφοδότησης(*FeedForward Neural Network, FFN*) αποτελείται από πλήρως συνδεδεμένα μεταξύ τους στρώματα όπως εξηγήσαμε και στην Ενότητα 5.1.3 για το πιο απλό FNN δίκτυο, το MLP. Παρόλη την σχετικά απλή δομή του, ένα MLP με μόνο ένα κρυφό στρώμα μπορεί να παράξει τα χαρακτηριστικά οποιασδήποτε συνεχούς μαθηματικής συνάρτησης με πολύ καλό precision, δεδομένου ότι χρησιμοποιούνται αρκετοί μη-γραμμικοί νευρώνες στο κρυφό στρώμα, κάτι το οποίο αναφέρεται και στο θεώρημα καθολικής προσέγγισης (*Universal approximation theorem*)[112]. Το πρόβλημα έγκειται στο γεγονός ότι ο απαραίτητος αριθμός νευρώνων στο κρυφό στρώμα είναι a priori άγνωστος. Παρόλα αυτά, τα MLP πολλά κρυφά στρώματα έχουν δείξει έγκυρα αποτελέσματα σε προβλήματα όπως η αναγνώριση χειρόγραφων αριθμών[100] και η αναγνώριση φωνής[113].

Παρόλο που υπάρχουν και έχουν χρησιμοποιηθεί και πιο σύνθετα δίκτυα τύπου FNN, όπως τα συνελικτικά νευρωνικά δίκτυα(*Convolutional Neural Networks, CNN*) ή τα πιθανοτικά νευρωνικά δίκτυα (*Probabilistic Neural Networks, PNN*) στα πλαίσια αυτής της διπλωματικής θα χρησιμοποιηθούν μόνο τα δίκτυα MLP.

5.2.2 Αναδρομικά Νευρωνικά Δίκτυα (Recurrent Neural Networks)

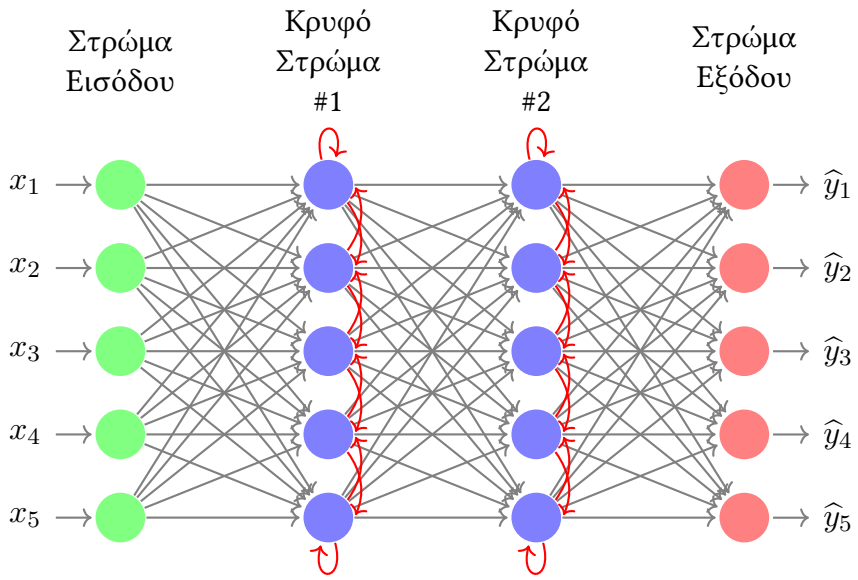
Για κάποιες εφαρμογές όπως η φυσική επεξεργασία γλώσσας (*natural language processing, NLP*) ή εφαρμογές αναγνώρισης φωνής, η πληροφορία την οποία μεταφράζουμε σαν διάνυσμα εισόδου στο νευρωνικό δίκτυο έχει μια ακολουθιακή μορφή. Εμπειρικά, μπορεί κάποιος να ισχυριστεί ότι οι παραδοσιακές FNN αρχιτεκτονικές, λόγω της δομής τους, πιθανότατα να μην μεταφράζουν και να μην αναγνωρίζουν σωστά την διαδοχική/ακολουθιακή φύση των δεδομένων και πληροφοριών εισόδου. Οι δομές των αναδρομικών νευρωνικών δικτύων (*Recurrent Neural Network, RNN*) παρουσιάζουν μια λύση στο πρόβλημα της διαδοχικότητας, καθώς εισάγουν συνδέσεις ανάδρασης μεταξύ των στρωμάτων. Τα τελευταία χρόνια, έχουν αναπτυχθεί πολλές παραλλαγές των RNN δικτύων, όπως τα Elman RNNs [114], τα δίκτυα μακράς-βραχείας μνήμης (*long short-term memory, LSTM*)[115], όπως και οι ανατροφοδοτούμενες μονάδες με θύρες (*gated recurrent unit, GRU*)[116].

Γενικά, για μια ακολουθία διανυσμάτων εισόδου $\{x_1, ..., x_T\}$, το δίκτυο RNN υπολογίζει μια ακολουθία κρυφών ενεργοποιήσεων $\{h_1, ..., h_T\}$ και διανυσμάτων εξόδου $\{\widehat{y}_1, ..., \widehat{y}_T\}$ για κάθε χρονική στιγμή $t \in [1, ..., N]$:

$$h_t = a_1(W^{xh}x_t + W^{hh}h_{t-1} + b^h) \tag{5.18}$$

$$\widehat{y}_t = a_2(W^{h\widehat{y}}h_t + b^{\widehat{y}}) \tag{5.19}$$

όπου W_{ij} οι πίνακες βαρών που συνδέουν τα στρώματα i και j, b^j είναι όροι bias και a_1, a_2 είναι συναρτήσεις ενεργοποίσης.

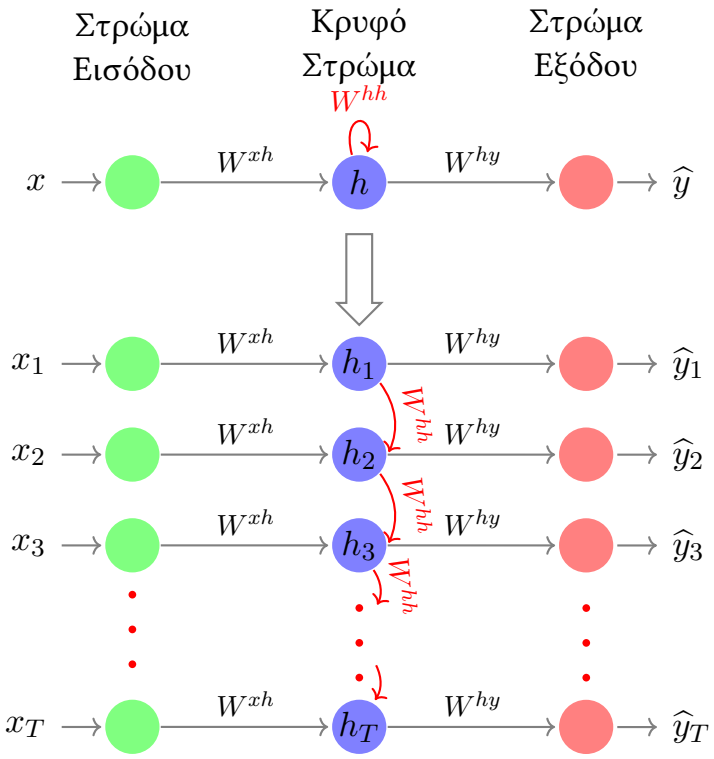


Σχήμα 5.4: Ένα δίκτυο RNN με 2 κρυφά στρώματα.

Σε ένα δίκτυο RNN με πολλά κρυφά στρώματα συνδεδεμένα μεταξύ τους, τα κρυφά αυτά στρώματα δέχονται την ενεργοποίηση των προηγούμενων κρυφών στρωμάτων σε κάθε χρονικό βήμα. Η προσθήκη των συνδέσεων ανάδρασης στα στρώματα επιτρέπει στο δίκτυο RNN να αφήσει την πληροφορία να κυλήσει στον χρόνο, ενώ τα κρυφά στρώματα παράγουν ενεργοποιήσεις, οι οποίες έχουν τον ρόλο μνήμης στο δίκτυο. Τα κρυφά στρώματα, βήμα-βήμα, χτίζουν ένα internal state μέσω των διανυσμάτων ενεργοποιήσεων h_t. Έτσι, η έξοδος $\widehat{y}_t$ την χρονική στιγμή t πλέον εξαρτάται από όλες τις εισόδους $\{x_1, ..., x_t\}$ και τις κρυφές ενεργοποιήσεις $\{h_1, ..., h_t\}$ πριν το βήμα t. Έτσι, βασισμένα σε αυτά τα χαρακτηριστικά, τα δίκτυα RNN είναι ειδικά σχεδιασμένα για την επεξεργασία ακολουθιακών δεδομένων. Το απλό RNN που περιγράφουμε εδώ, και παράδειγμά του φαίνεται και στο Σχήμα 5.4 είναι γνωστό ως vanilla RNN.

Ο αλγόριθμος Back-Propagation στον χρόνο (BPTT)

Ο αλγόριθμος Back-Propagation στον χρόνο (*Backpropagation through time, BPTT*) είναι μία επέκταση του κλασσικού αλγορίθμου οπίσθιας διάδοσης σφάλματος που περιγράψαμε στην Ενότητα 5.1.6. Η ιδέα είναι το "ξεδίπλωμα" ενός δικτύου RNN στον χρόνο, και αργότερα η χρήση του κλασσικού αλγορίθμου Back-Propagation, παρομοιάζοντας με αυτόν τον τρόπο το δίκτυο RNN σαν ένα δίκτυο FNN. Για καλύτερη κατανόηση του πως θα μπορούσε να δουλέυει ο αλγόριθμος αυτός, στο Σχήμα, παρουσιάζεται ένα δίκτυο RNN μίας εισόδου/εξόδου, και με ένα νευρώνα στο κρυφό στρώμα. Βλέπουμε λοιπόν πως αυτό το δίκτυο πλεον "ξεδιπλώνεται" στον χρόνο, και πλέον γίνεται ένα δίκτυο FNN, με είσοδο μια ακολουθία $\{x_1, ..., x_T\}$, και έξοδο μια ακολουθία $\{\widehat{y}_1, ..., \widehat{y}_T\}$. Έτσι, τελικά, η "ξεδιπλωμένη" στο χρόνο εκδοχή του RNN είναι ανάλογη μιας αναπαράστασης FNN, η οποία έχει έναν νευρώνα σε κάθε στρώμα για κάθε χρονικό βήμα, ενώ μοιράζεται τα βάρη[117].



Σχήμα 5.5: "Ξεδίπλωμα" του RNN - Αλγόριθμος BPTT

Το πρόβλημα εξαφάνισης και εκτόξευσης των κλίσεων

Μία μεγάλη δυσκολία με τα δίκτυα RNN είναι το πρόβλημα της εξαφάνισης και εκτόξευσης των κλίσεων(*vanishing and exploding gradients problem*), το οποίο εμφανίζεται κατα την εκπαίδευση ενός RNN δικτύου. Το πρόβλημα κάνει τα δίκτυα RRN να μην μπορούν να χρησιμοποιηθούν για πολλές περιπτώσεις, κάτι το οποίο ήταν εμφανές ειδικά τα πρώτα χρόνια της χρήσης τους[118]. Το πρόβλημα παρουσιάζεται στις επόμενες παραγράφους.

Έστω η συνάρτηση κόστους L η οποία καθορίζει την καλή απόδοση και ακρίβεια ενός νευρωνικού δικτύου. Στην περίπτωση των δικτύων RNN, η συνάρτηση κόστους L_t υπολογίζεται μέχρι την χρονική στιγμή t βάση των προβλέψεων $\widehat{y}_t$ και των αληθινών/πραγματικών τιμών y_t, όπου το $t \in [1, T]$. Έτσι, η συνολική συνάρτηση κόστους L ορίζεται ως:

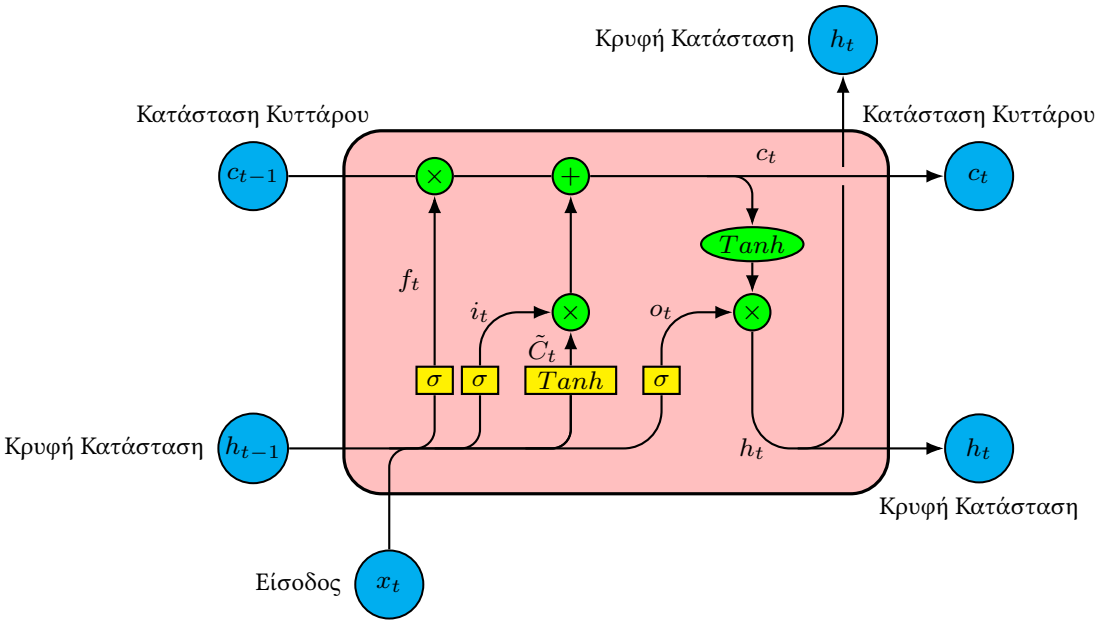
$$L = \sum_{t=1}^{T} L_t \tag{5.20}$$

Σε αντίθεση με τον αλγόριθμο οπίσθιας διάδοσης σφάλματος στα δίκτυα FNN, οι κλίσεις των συναρτήσεων κόστους L_t συναρτήσει των βαρών W^{hh} χρειάζεται να διαδοθούν πολλές φορές από τον πίνακα βαρών W^{hh}, καθώς η έξοδος $\widehat{y}_t$ εξαρτάται από την ενεργοποιήση του κρυφού στρώματος h_t, και αυτή η ενεργοποίηση εξαρτάται από όλες τις προηγούμενες ενεργοποιήσεις του κρυφού στρώματος $h_1, h_2, ..., h_{t-1}$. Έτσι, οι κλίσεις γίνονται όλο και μικρότερες(εξαφάνιση κλίσεων), ή όλο και μεγαλύτερες(εκτόξευση κλίσεων), σύμφωνα με τον κανόνα αλυσίδας στον αλόριθμο οπίσθιας διάδοσης σφάλματος. Κατα συνέπεια, η αποδοτική εκπαίδευση του δικτύου είναι αδύνατη για έναν μεγάλο αριθμό χρονικών βημάτων. Γενικά, το πρόβλημα εξαφάνισης και εκτόξευσης των κλίσεων μπορεί να εμφανιστεί σε οποιοδήποτε είδους βαθέως νευρωνικού δικτύου, αλλά τα δίκτυα RNN συγκεκριμένα είναι πολύ επιρρεπή στο συγκεκριμένο πρόβλημα, λόγω του ξεδιπλώματος που προκαλεί ο αλγόριθμος BPTT, ο οποίος προφανώς, μέσω του ξεδιπλώματος του δικτύου, προκαλεί ένα πολύ μεγάλο και βαθύ νευρωνικό δίκτυο σαν αποτέλεσμα.

Ενώ η εκτόξευση κλίσεων μπορεί να αραιωθεί μέσω του "ψαλιδίσματος" των κλίσεων των οποίων οι νόρμες ξεπερνάνε κάποιο συγκεκριμένο όριο, η εξαφάνιση των κλίσεων είναι σημαντικά πιο δύσκολο πρόβλημα[119]. Παρόλα αυτά, αρκετές μέθοδοι έχουν αναπτυχθεί ώστε να ξεπεραστούν οι περιορισμοί των vanilla RNN δικτύων, όπως για παράδειγμα τα δίκτυα μακράς-βραχείας μνήμης, τα οποία θα παρουσιάσουμε στην παρακάτω υποενότητα.

5.2.3 Δίκτυα Μακράς-Βραχείας Μνήμης (LSTM)

Για να διορθωθεί το πρόβλημα της εξαφάνιση κλίσεων στα vanilla RNN δίκτυα, οι Hochreiter et al. το 1997[115] πρότειναν την δομή των δικτύων μακράς-βραχείας μνήμης (*Long Term Short Term Memory Networks, LSTM*), αντικαθιστώντας τους πιο απλούς νευρώνες με LSTM δομές, οι οποίες αλλιώς ονομάζονται και κύτταρα μνήμης (memory cells). Στο Σχήμα 5.6, μπορούμε να δούμε μέσα σε μία τέτοια δομή, η οποία λειτουργεί σαν ένας νευρώνας, αλλά με πολύ πιο σύνθετες λειτουργίες στο εσωτερικό του.



Σχήμα 5.6: Η δομή ενός LSTM κυττάρου

Το κλειδί πίσω από τα δίκτυα LSTM είναι η οριζόντια γραμμή που περνάει από το πάνω μέρος του LSTM κυττάρου, και ονομάζεται κατάσταση κυττάρου (*cell state*, c_t). Μπορεί κάποιος να το παρομοιάσει με μεταφορικό ιμάντα, ο οποίος περνάει απο όλη την εσωτερική αλυσίδα με μικρές γραμμικές μεταβολές. Το κύτταρο LSTM έχει την δυνατότητα να προσθέσει ή να αφαιρέσει πληροφορία στην κατάσταση κυττάρου μέσω προσεκτικά κανονικοποιημένων δομών, οι οποίες

ονομάζονται θύρες. Οι θύρες είναι ένας τρόπος ώστε να περάσει προεραιτικά πληροφορία στην κατάσταση κυττάρου c_t. Τις περισσότερες φορές, αποτελούνται από μία σιγμοειδή συνάρτηση, η οποία θα δώσει τιμές απο 0 εώς 1, εκφράζοντας έτσι το ποσό πληροφορίας που θα περάσει στην κατάσταση κυττάρου c_t, και από μία πράξη γινομένου Hadamart. Έτσι, με σκοπό τον έλεγχο και την προστασία της κατάσταση κυττάρου c_t, ένα κύτταρο LSTM έχει 3 τέτοιες θύρες:

1. *Η θύρα λησμόνησης (forget gate)*

Το πρώτο βήμα για το κύτταρο LSTM είναι να αποφασίσει ποια πληροφορία θα κρατήσει και ποια πληροφορία θα πετάξει από την κατάσταση κυττάρου c_t. Η απόφαση αυτή παίρνεται από μια θύρα, η οποία περιέχει μία σιγμοειδή συνάρτηση, και ονομάζεται θύρα λησμόνησης (*forget gate*, f_t). Η θύρα λησμόνησης κοιτάει τα h_{t-1} και x_t και δίνει ως έξοδο έναν αριθμό μεταξύ του 0 και 1 για κάθε αριθμό στην κατάσταση κυττάρου c_{t-1}. Ο αριθμός 1 αντιπροσωπεύει την διατήρηση ολόκληρη την ποσότητα πληροφορίας, ενώ ο αριθμός 0 αντιπροσωπεύει την αποβολή όλης της πληροφορίας. Έτσι, η θύρα λησμόνησης f_t αντιπροσωπεύεται από της εξίσωση:

$$f_t = \sigma(W^{xf}x_t + W^{hf}h_{t-1} + b^f) \tag{5.21}$$

όπου b ένα διάνυσμα πόλωσης (bias).

2. *Η θύρα εισόδου (input gate)*

Το επόμενο βήμα για το κύτταρο LSTM είναι να αποφασίσει ποια νέα πληροφορία θα εισάγει στην κατάσταση κυττάρου. Η συγκεκριμένη διεργασία έχει 2 κομμάτια. Αρχικά, μια σιγμοειδής συνάρτηση, η οποία ονομάζεται θύρα εισόδου (*input gate*, i_t) αποφασίζει ποιες τιμές θα ενημερωθούν. Αργότερα, ένα στρώμα υπερβολικής εφαπτομένης δημιουργεί έναν πίνακα νέων τιμών $\tilde{C}_t$, ο οποίος θα προσθεθεί στην κατάσταση κυττάρου. Τα 2 μέγεθη που μόλις περιγράψαμε ορίζονται απο τις εξισώσεις:

$$i_t = \sigma(W^{xi}x_t + W^{hi}h_{t-1} + b^i) \tag{5.22}$$

$$\tilde{C}_t = tanh(W^{xc}x_t + W^{hc}h_{t-1} + b^c) \tag{5.23}$$

όπου x_t η είσοδος τη χρονική στιγμή t, και b ένα διάνυσμα πόλωσης (bias).

Πλέον, οι 2 διεργασίες που μόλις περιγράψαμε μπορούν να συνδυαστούν, μαζί με την θύρα λησμόνησης, για την ενημέρωση της κατάστασης κυττάρου. Πιο συγκεκριμένα, η παλία κατάσταση κυττάρου, c_{t-1}, μπορεί να ενημερωθεί κατάλληλα, ώστε να έρθει σε μια νέα κατάσταση κυττάρου, c_t. Πολλαπλασιάζεται έτσι η παλιά κατάσταση κυττάρου με την θύρα λησμόνησης, ώστε να διαγραφεί οποιαδήποτε περιττή πληροφορία, και αργότερα, προστίθεται ο νέος πίνακας τιμών $\tilde{C}_t$, ο οποίος κλιμακώνεται βάση της θύρας εισόδου. Η διαδικασία αυτή περιγράφεται από την παρακάτω εξίσωση:

$$C_t = f_t \odot C_{t-1} + i_t \odot \tilde{C}_t \tag{5.24}$$

όπου $\odot$ η πράξη του γινομένου Hadamard.

3. *Η θύρα εξόδου (output gate)*

Σαν τελευταίο στάδιο, πρέπει να αποφασιστεί τι θα δώσει το κύτταρο LSTM σαν έξοδο. Η έξοδος αυτή θα είναι βασισμένη στην κατάσταση κυττάρου c_t, αλλά σε μια φιλτραρισμένη εκδοχή της. Αρχικά, υπάρχει μια σιγμοειδής συνάρτηση, η οποία καθορίζει τα κομμάτια της κατάστασης κυττάρου που θα είναι μέρη της εξόδου, και ονομάζεται θύρα εξόδου (*output gate*, o_t). Αργότερα,

η κατάσταση κυττάρου c_t περνάει από μια συνάρτηση υπερβολικής εφαπτομένης(ώστε να κανονικοποιηθούν οι τιμές στο διάστημα [-1,1]) και πολλαπλασιάζεται με την σιγμοειδή συνάρτηση, ώστε να περάσουν στην έξοδο μόνο τα κομμάτια που χρειάζονται. Η έξοδος αυτή τελικώς είναι η επόμενη κρυφή ενεργοποιήση στον χρόνο, h_t. Η διεργασία αυτή μαθηματικά περιγράφεται απο τις παρακάτω εξισώσεις:

$$o_t = \sigma(W^{xo}x_t + W^{ho}h_{t-1} + b^o) \tag{5.25}$$

$$h_t = o_t \odot tanh(C_t) \tag{5.26}$$

όπου x_t η είσοδος τη χρονική στιγμή t, και b ένα διάνυσμα πόλωσης (bias).

Συνολικά/Επιπρόσθετα για το δίκτυο LSTM

Χρησιμοποιώντας όλα τα παραπάνω για να ορίσουμε συνολικά το πως λειτουργεί ένα κύτταρο LSTM, τελικώς, η κρυφή ενεργοποιήση h_t σε ένα κύτταρο LSTM υπολογίζεται χρησιμοποιώντας όλες τις εξισώσεις που ορίσαμε παραπάνω με την σειρά:

$$f_t = \sigma(W^{xf}x_t + W^{hf}h_{t-1} + b^f) \tag{5.27}$$

$$i_t = \sigma(W^{xi}x_t + W^{hi}h_{t-1} + b^i) \tag{5.28}$$

$$\tilde{C}_t = tanh(W^{xc}x_t + W^{hc}h_{t-1} + b^c) \tag{5.29}$$

$$C_t = f_t \odot C_{t-1} + i_t \odot \tilde{C}_t \tag{5.30}$$

$$o_t = \sigma(W^{xo}x_t + W^{ho}h_{t-1} + b^o) \tag{5.31}$$

$$h_t = o_t \odot tanh(C_t) \tag{5.32}$$

όπου f_t είναι η θύρα λησμόνησης, i_t είναι η θύρα εισόδου, o_t είναι η θύρα εξόδου, c_t είναι η κατάσταση κυττάρου, $\sigma(\cdot)$ είναι η σιγμοειδής συνάρτηση ενεργοποίησης, W^{ij} είναι οι πίνακες βαρών, b^j είναι τα διανύσματα πόλωσης (bias), x_t είναι η είσοδος την χρονική στιγμή t, και $\odot$ το γινόμενο Hadamard.

Η θύρα λησμόνησης προσθέθηκε στο πρωτότυπο LSTM από τους Gers et al. το 1999[120], και αυτήν την έκδοση του LSTM χρησιμοποιούμε κι εμείς στα πλαίσια της διπλωματικής αυτής εργασίας. Το πρόβλημα της εξαφάνισης των κλίσεων διορθώνεται μέσω της σύνδεσης c_t με βάρος 1, η οποία εμποδίζει τις κλίσεις από το να κλιμακώνονται πολλαπλές φορές.

Κεφάλαιο 6

Μέθοδοι Εξαγωγής Χαρακτηριστικών από τα σήματα ECG και ABP

Στο Κεφάλαιο αυτό ουσιαστικά ξεκινάει το πειραματικό μέρος της εργασίας αυτής. Η αρχή του πειραματικού μέρους αφορά την ανίχνευση και εξαγωγή των σημείων ενδιαφέροντος από τα σήματα ECG και αρτηριακής πίεσης, με απώτερο σκοπό την κατασκευή των χρονοσειρών RR Interval και Pulse Interval αντίστοιχα. Οι εξαγόμενες αυτές χρονοσειρές πρόκειται να χρησιμοποιηθούν από τις μεθόδους εκτίμησης της ευαισθησίας των τασεοϋποδοχέων, τις οποίες αναλύουμε στο παρακάτω Κεφάλαιο 7.

Αρχικά, θα παρουσιαστούν τα δεδομένα που χρησιμοποιήθηκαν σε αυτήν την μελέτη, απο που και πως πάρθηκαν και μετρήθηκαν τα σήματα ECG και BP, όπως και τα χαρακτηριστικά του πληθυσμού, στον οποίο ανιστοιχούν οι κυματομορφές ECG και BP. Αργότερα, θα παρουσιάσουμε αναλυτικά τις μεθόδους που αναπτύξαμε ή επεκτείναμε για τον υπολογισμό των χρονοσειρών RR Interval και Pulse Interval αντίστοιχα.

6.1 Πληθυσμός και βάση δεδομένων

Τα δεδομένα μας, δηλαδή, τις κυματομορφές ECG και αρτηριακής πίεσης, πάρθηκαν από την βάση δεδομένων EuroBavar[121]. Στην βάση αυτή, υπάρχουν ECG και BP καταγραφές από 21 άτομα (17 γυναίκες, 4 άντρες). Οι καταγραφές της πίεσης ήταν συνεχής και μη-επεμβατικές, κάτι το οποίο επετεύχθην χρησιμοποιώντας της συσκευή Finapres 2300 (Ohmeda, Ελσίνκι, Φιλανδία, συνεχίζονται ως Finometer, παρέχονται από την FMS, Arnheim, Ολλανδία), την οποία αναλύσαμε στο Κεφάλαιο. Οι καταγραφές των ECG σημάτων έγιναν χρησιμοποιώντας το Datex cardiocap II monitor (Datex Engstrom, Ελσίνκι, Φινλανδία)[122]. Η συχνότητα δειγματοληψίας είναι ίση με 500 Hz για όλα τα σήματα που κατεγράφησαν.

Σύμφωνα με την περιγραφή της βάσης δεδομένων, τα σήματα των συμμετεχόντων, οι οποίοι απαρτίζονται από εθελοντές και ασθενείς, κατεγράφησαν σε ένα ήσυχο δωμάτιο, σε σταθερή θερμοκρασία (20℃) και φωτεινότητα. Κάθε διατάραξη της ησυχίας, όπως θόρυβος, ή οποιαδήποτε είσοδος/έξοδος από το δωμάτιο αποφεύχθηκε, καθώς όλα τα τηλέφωνα ήταν κλειστά, και το δωμάτιο ήταν πλήρως κλειστό καθ'όλη την διάρκεια της καταγραφής. Μόνο ένα άτομο ήταν παρών στο δωμάτιο. Οι συμμετέχοντες αρχικά εγκλιματίστηκαν στο δωμάτιο και στον εξεταστή. Ο εξεταστής, με την σειρά του, τους εξήγησε τον σκοπό της συνεδρίας, όπως και το πώς δουλεύουν το σύνολο των ηλεκτροδίων και αισθητήρων. Χρησιμοποίησε επίσης ένα μικρό τεστ, για να δείξει ότι πράγματι η εξέταση είναι "μη-επεμβατική". Οι συμμετέχοντες κλήθηκαν να μην κινούνται και να μην ομιλούν κατά την διάρκεια της καταγραφής. Επίσης, δεν μπορούσαν να δουν την οθόνη από τον πίνακα εξέτασης. Η πρώτη καταγραφή έγινε σε όρθια στάση και είχε διάρκεια 10-12 λεπτά. Η καταγραφή άρχισε, αφού ο συμμετέχων ήταν όρθιος για 5 τουλάχιστον λεπτά. Ακολούθησε μια περίοδος ξεκούρασης 10 λεπτών, όπου αφαιρέθηκε η περιχειρίδα δακτύλου, και οι συμμετέχοντες μπορούσαν να μιλήσουν κανονικά. Η δεύτερη καταγραφή έγινε σε ύπτια στάση και είχε διάρκεια 10-12 λεπτά. Η καταγραφή άρχισε, αφού ο συμμετέχων βρισκόταν σε ύπτια στάση για 5 τουλάχιστον λεπτά. Για τις καταγραφές, όλοι οι συμμετέχοντες συναίνεσαν θετικά, και η μελέτη εγκρίθηκε από την επιτροπή Paris-Necker για την προστασία των ανθρώπων που είναι συμμετέχοντες σε βιο-

ιατρικές έρευνες.

Όσον αφορά τους ίδιους τους συμμετέχοντες, ένας ήταν ασθενής με εμφανή καρδιακή αυτόνομη νευροπάθεια, ενώ ένας ήταν ασθενής ο οποίος πρόσφατα υπέστη μεταμόσχευση καρδιάς. Τα συνηθισμένα τεστ (τεστ Ewing) κατέγραψαν τις ανεπαρκείς αποκρίσεις του καρδιακού παλμού στους 2 αυτούς ασθενείς, άρα, οι συγκεκριμένοι ασθενείς θεωρήθηκαν ως συμμετέχοντες με καρδιακή τασεουποδοχική ανεπάρκεια. Οι άλλοι συμμετέχοντες ήταν 12 νορμοτασικοί ασθενείς (συμπεριλαμβανομένου ενός διαβητικού ασθενή χωρίς καρδιακή νευροπάθεια, 2 θεραπευμένους υπερχολεστερολαιμικών ασθενών και μία 3-μηνών έγκυο γυναίκα), έναν μη-θεραπευμένο υπερτασικό ασθενή, και 2 θεραπευμένους υπερτασικούς ασθενείς. Επίσης, 4 συμμετέχοντες είναι υγιείς εθελοντές. Τα δημογραφικά δεδομένα των ασθενών παρουσιάζονται στον Πίνακα 6.1.

Χαρακτηριστικά	
Γένος (αρσενικό/θηλυκό)	4/17
Ηλικία (χρόνια)	38.4 ± 3.3
Βάρος (kg)	64.1 ± 2.4
Ύψος (m)	1.65 ± 0.02
Δείκτης μάζας σώματος (kg/m^2)	23.3 ± 0.8
Συστολική πίεση (mmHg)	121.1 ± 4.0
Διαστολική πίεση (mmHg)	61.8 ± 2.6
Καρδιακός ρυθμός (bpm)	70.7 ± 3.0

Πίνακας 6.1: Δημογραφικά δεδομένα των ασθενών από την βάση δεδομένων EuroBavar

6.2 Αυτόματη ανίχνευση του RR Interval από το ECG μέσω του DWT

Κατά την διάρκεια καταγραφής του ηλεκτροκαρδιογραφήματος, έχουμε ταυτόχρονη καταγραφή αρκετών θορύβων λόγω της ύπαρξης χαμηλών και υψηλών συχνοτήτων[123], οι οποίες προκαλούν αναταράξεις και άνοδο/κάθοδο της ισο-ηλεκτρικής γραμμής στο σήμα ECG, κάνοντας έτσι την όποια διάγνωση δυσκολότερη. Έτσι, για την καλύτερη διάγνωση του σήματος ECG, χρειάζεται αποθορυβοποιήση του σήματος. Η απο-θορυβοποιήση αυτή χωρίζεται σε 2 στάδια: το στάδιο de-trending[124], όπου αφαιρούμε την μετατόπιση της ισο-ηλεκτρικής γραμμής, και το στάδιο de-noising[125], όπου αφαιρούμε τον θόρυβο. Και οι 2 αυτές διαδικασίες κατατάσσονται στην προ-επεξεργασία του σήματος. Αφού το ECG σήμα μας περάσει από το στάδιο της προ-επεξεργασίας, πλέον θα είμαστε έτοιμοι να εξάγουμε την χρονοσειρά RR Interval από το σήμα μας.

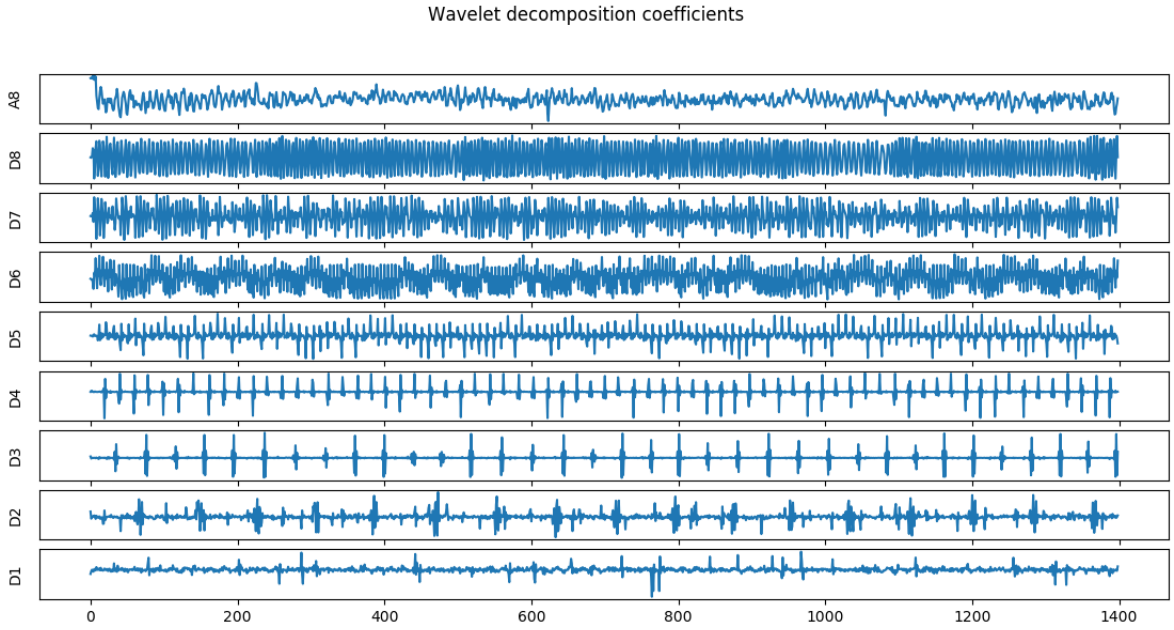
Για την εξαγωγή των σημείων ενδιαφέροντος, και συγκεκριμένα, την εξαγωγή των συμπλεγμάτων QRS, υπάρχουν πολλές προσεγγίσεις που θα μπορούσαν να ακολουθηθούν. Σε αυτήν την μελέτη, έχει ακολουθηθεί κυρίως η προσέγγιση των Vanisree K και Jyothi Singaraju[126], η οποία ως εργαλείο, χρησιμοποιεί τον μετασχηματισμό κυματιδίων (περισσότερα στην Ενότητα 3.2.2). Η προσέγγιση συνοπτικά έχει ώς εξής:

1. Αποσύνθεση 8 επιπέδων του σήματος ECG μέσω του DWT.
2. Αφαίρεση της μετατόπισης της ισο-ηλεκτρικής γραμμής (στάδιο de-trending).
3. Αφαίρεση του θορύβου (στάδιο de-noising) μέσω μιας thresholding διαδικασίας.
4. Αφαίρεση υπολοίπων συνιστωσών χαμηλών και υψηλών συχνοτήτων.
5. Ανασύνθεση του σήματος μέσω του αντίστροφου DWT, εφαρμογή κάτω ορίου για την απόρριψη ψευδο-κορυφών (*pseudo-peaks*), και τετραγωνισμός του σήματος με σκοπό να τονιστούν οι κορυφές για τον υπολογισμό του RR Interval.

Παρακάτω, θα αναλύσουμε λεπτομερώς την διαδικασία εξαγωγής κορυφών και υπολογισμού του RR Interval από το σήμα ECG. Για τον μετασχηματισμό DWT, όπως και για τον αντίστροφο μετασχηματισμό DWT, χρησιμοποιήθηκε η βιβλιοθήκη pywt, η οποία είναι βιβλιοθήκη της Python.

6.2.1 Αποσύνθεση (decomposition)

Για να είμαστε ικανοί να εφαρμόσουμε τις παραπάνω διαδικασίες (προ-επεξεργασία και ανίχνευση κορυφών), αρχικά, εφαρμόζουμε τον μετασχηματισμό DWT στο σήμα ECG. Αποτέλεσμα της 8 επιπέδων αποσύνθεσης είναι approximation και detail συνιστώσες. Πιο συγκεκριμένα, έχουμε $cD1, cD2, ..., cD8$ τις detail συνιστώσες και ως τελευταία approximation συνιστώσα την $cA8$. Το mother wavelet που χρησιμοποιείται στην αποσύνθεση είναι το Dabachies (db6)[127]. Αναλυτικά οι detail και approximation συνιστώσες του στάδιου αποσύνθεσης φαίνονται στο Σχήμα 6.1. Κανονικά, λόγω της διαδικασίας υπο-δειγματοληψίας, σε κάθε επίπεδο, οι συνιστώσες μειώνονται κατα παράγοντα 2 σε μήκος, έτσι, εδώ, φέρνονται τεχνητά στο ίδιο μήκος χάριν ευκρίνειας.



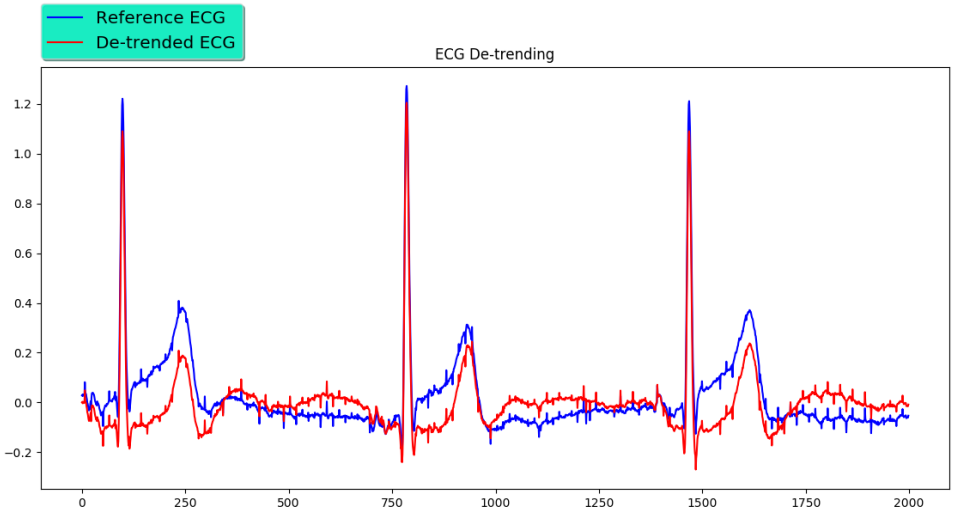
Σχήμα 6.1: Detail και approximation συνιστώσες του στάδιου αποσύνθεσης

6.2.2 Στάδιο de-trending

Εφόσον αυτό που προκαλεί την μετατόπιση της ισο-ηλεκτρικής γραμμής είναι συνήθως περιεχόμενο χαμηλών συχνοτήτων, τότε αυτό το περιεχόμενο πρέπει να αφαιρεθεί, με στόχο την αφαίρεση και της μετατόπισης της ισο-ηλεκτρικής γραμμής. Το περιεχόμενο χαμηλών συχνοτήτων βρίσκεται στις συνιστώσες $cD8$ και $cA8$. Οπότε, για να αφαιρέσουμε την μετατόπιση της ισο-ηλεκτρικής γραμμής, πρέπει να αφαιρέσουμε αυτές τις συνιστώσες. Έτσι λύνεται το πρόβλημα της μετατόπισης της ισο-ηλεκτρικής γραμμής. Στο Σχήμα 6.2 φαίνεται μέρος του σήματος ECG πριν και μετά την αφαίρεση των συνιστωσών $cD8$ και $cA8$.

6.2.3 Στάδιο de-noising

Ενώ αφαιρέσαμε το περιεχόμενο των χαμηλών συχνοτήτων στο σήμα μας, σίγουρα ακόμα υπάρχει θόρυβος, λόγω περιεχόμενου υψηλών συχνοτήτων. Για να αφαιρεθεί αυτός ο θόρυβος, είναι απαραίτητο να αναγνωρίσουμε ποιες συνιστώσες περιέχουν τον θόρυβο, ώστε να τις αφαιρέσουμε από το σήμα μας. Κατά την διάρκεια εφαρμογής του DWT, μπορεί να παρατηρήσει κανείς ότι όσο προχωράμε επίπεδα, οι approximation συνιστώσες γίνονται όλο και λιγότερο θορυβώδεις,



Σχήμα 6.2: ECG πριν και μετά το στάδιο de-trending.

κάτι το οποίο είναι λογικό, αφού, σε κάθε στάδιο, φιλτράρεται όλο και περισσότερο πληροφορία που έχει να κάνει με υψηλό συχνοτικό περιεχόμενο από το βαθυπερατό φίλτρο. Έτσι, είναι λογικό ο υψηλοσυχνοτικός θόρυβος να υπάρχει στο μεγαλύτερο μέρος του στις πρώτες detail συνιστώσες, και άρα, από εκεί πρέπει να τον αφαιρέσουμε. Όμως, αφαιρώντας όλο το υψηλό συχνοτικό περιεχόμενο, μπορεί να αλλοιωθεί πάρα πολύ το σήμα, αφού χάνει όλο τον «αιχμηρό» χαρακτήρα του. Έτσι, δεν μπορούμε απλά να αφαιρέσουμε detail συνιστώσες με υψηλό συχνοτικό περιεχόμενο. Αντίθετα, η ιδανική απο-αποθορυβοποίηση χρειάζεται μια άλλη προσέγγιση, η οποία ονομάζεται κατωφλιοποίηση(*thresholding*)[128].

Η διαδικασία της συρρίκνωσης αυτής των κυματιδίων μπορεί να χωριστεί σε 2 μεγάλες κατηγορίες, την Hard και την Soft κατωφλίωση. Στην Hard κατωφλίωση, οι συνιστώσες μικρότερες του threshold αφαιρούνται, και οι άλλες μένουν ανέπαφες:

$$w_{ht} = \begin{cases} w & |w| > t \\ 0 & |w| < t \end{cases}$$

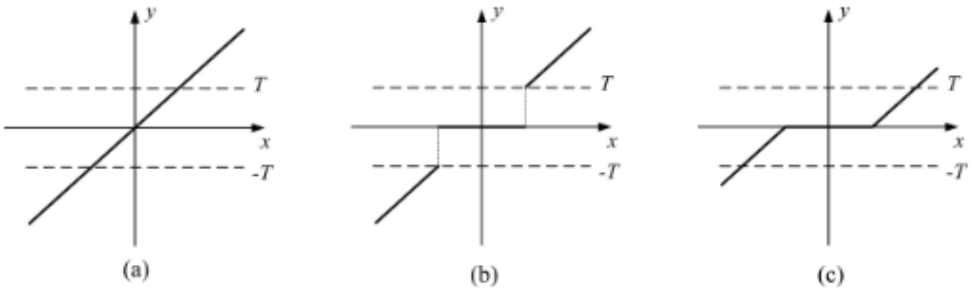
όπου t η τιμή του κατωφλίου. Αντίθετα, η Soft κατωφλίωση, μέσω μιας scaling μεθόδου, καταφέρει να φτιάξει μια συνεχή κατανομή των συνιστωσών που μένουν, ώστε να μην υπάρχουν απότομες μεταβολές γύρω απο το μηδέν:

$$w_{st} = \begin{cases} [sign(w)](|w| - t) & |w| \geq t \\ 0 & |w| < t \end{cases}$$

Στο Σχήμα 6.3, φαίνεται η διαφορά μεταξύ του Hard thresholding και του Soft thresholding. Στο (α) φαίνεται το πρωτότυπο σήμα, στο (β) το σήμα Hard thresholding και στο (γ) το σήμα Soft thresholding. Οπτικά και μόνο, φαίνεται ότι η διαδικασία Soft thresholding είναι πολύ πιο ομαλή και σταθερή στις συνιστώσες που φεύγουν και μένουν από την διαδικασία Hard thresholding.

Όσον αφορά την εφαρμογή μας, χρησιμοποιούμε Soft thresholding έναντι του Hard thresholding επειδή ταιριάζει στην εφαρμογή μας καλύτερα. Πιο συγκεκριμένα, δεν μας ενδιαφέρει καθόλου η οποιαδήποτε ανάκτηση του μεγέθους του σήματος, και σίγουρα χρειαζόμαστε το σήμα μας, μετά το στάδιο de-noising να είναι κανονικοποιημένο[129].

Ένα άλλο σημαντικό στοιχείο, εκτός από τον προσδιορισμό του τρόπου κατωφλίωσης που ακολουθείται σε κάθε εφαρμογή, είναι και η ίδια η τιμή του κατωφλίου. Ενώ υπάρχουν διάφορες μέθοδοι στην βιβλιογραφία, εδώ, θα χρησιμοποιήσουμε τεχνική εφαρμογής κατωφλίου σε όλη την έκταση των συνιστωσών μας(*universal thresholding*), μέθοδος ανεπτυγμένη από τους Donoho-



Σχήμα 6.3: Soft και Hard μέθοδοι threholding

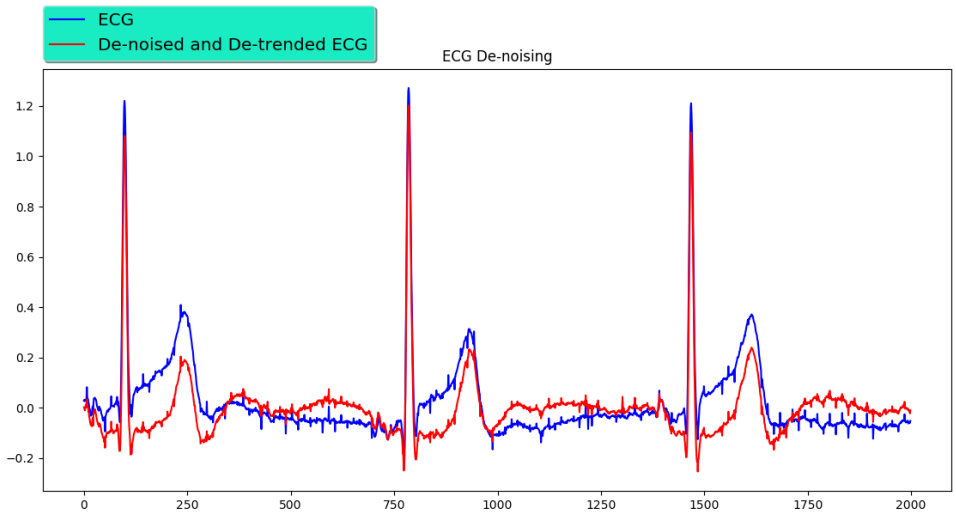
Johnstone[130], η οποία εφαρμόζει ένα fixed κατώφλι σε όλα τα σημεία του σήματος. Το κατώφλι που έχουμε επιλέξει είναι το εξής:

$$Threshold = \frac{MAD}{0.6745} * \sqrt{2 \log L} \tag{6.1}$$

όπου L το μήκος της συνιστώσας, και MAD είναι η μέση απόκλιση από τη μέση τιμή(*Mean Absolute Deviation, MAD*), η οποία δίνεται από τον τύπο:

$$MAD = \frac{\sum_{i=1}^{N} \mid x_i - \overline{x} \mid}{N} \tag{6.2}$$

Οι detail συνιστώσες με υψηλό συχνοτικό περιεχόμενο είναι οι detail συνιστώσες $cD1$ και $cD2$. Θα εφαρμόσουμε λοιπόν το παραπάνω universal κατώφλι για κάθε σημείο της συνιστώσας $cD1$ και της συνιστώσας $cD2$, με τρόπο Soft threholding.



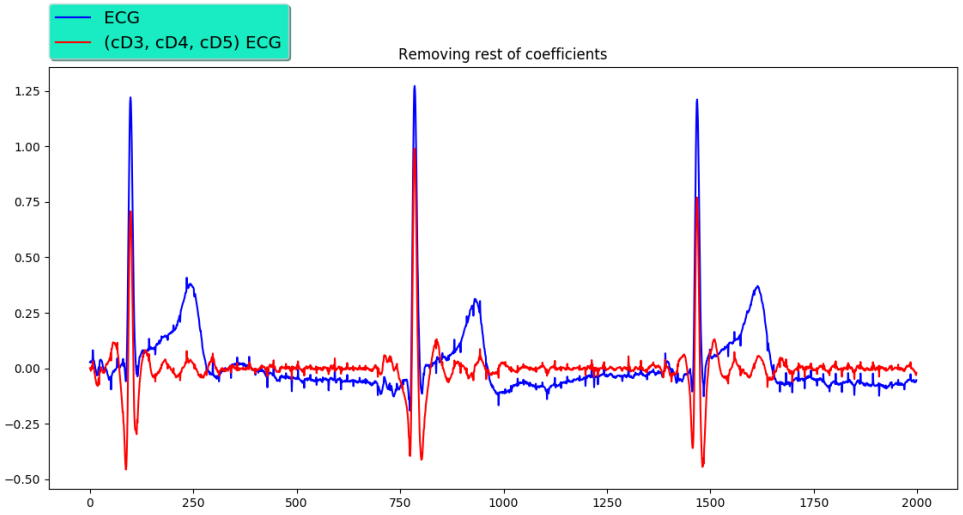
Σχήμα 6.4: ECG πριν και μετά τα στάδια de-trending και de-noising.

Σημειώνουμε εδώ ότι, όπως φαίνεται και απο το Σχήμα 6.4, η μέθοδος universal thresholding φαίνεται να μην κάνει τέλεια αποθορυβοποίηση, παρά να κόβει μόνο κάποιες αιχμηρές κορυφές. Γιαυτό, πήραμε υπόψιν και άλλες wavelet τεχνικές καθορισμού του threshold, όπως η τεχνική Rigorous sure, στην οποία το threshold υπολογίζεται από το αξίωμα SURE (*Stein's Unbiased Risk Estimate*)[131], όπως και η τεχνική Minimax Threshold[129], μια βελτιωμένη εκδοχή του universal thresholding. Και τις 2 τεχνικές αυτές όμως τις χαρακτηρίζει μικρότερο ρίσκο από την universal thresholding μέθοδο, που αυτό σημαίνει ότι ενώ θεωρητικά είναι βελτιωμένες εκδοχές της universal thresholding μεθόδου, θα είχαμε ακόμα λιγότερη αποκοπή αιχμηρών κορυφών. Γιαυτό, αποφασί-

σαμε να μην ακολουθήσουμε άλλη wavelet τεχνική καθορισμού του threshold, εκτός της universal thresholding μεθόδου.

6.2.4 Αφαίρεση υπόλοιπων συνιστωσών

Για την εκτίμηση του μεγέθους RR Interval από το σήμα ECG, είναι απαραίτητος ο εντοπισμός των κορυφών R από το ήδη προ-επεξεργασμένο σήμα μας. Εφόσον οι κορυφές R έχουν μεγαλύτερο πλάτος από το υπόλοιπο του κύματος, μπορούν να βρεθούν εύκολα. Για να τις ανιχνεύσουμε υπολογιστικά, πρέπει να κρατήσουμε συγκεκριμένες detail συνιστώσες του σήματος, και όλο το άλλο χαμηλό συχνοτικό περιεχόμενο και υψηλό συχνοτικό περιεχόμενο να αφαιρεθεί. Με γνώμονα την μελέτη των Vanisree K και Jyothi Singaraju[126], αφαιρούμε όλες τις συνιστώσες, εκτός από τις detail συνιστώσες $cD3$, $cD4$ και $cD5$, με αποτέλεσμα αυτό που φαίνεται στο Σχήμα 6.5.



Σχήμα 6.5: ECG πριν και μετά τα στάδια de-trending, de-noising και αφαίρεσης των cD3, cD4, cD5.

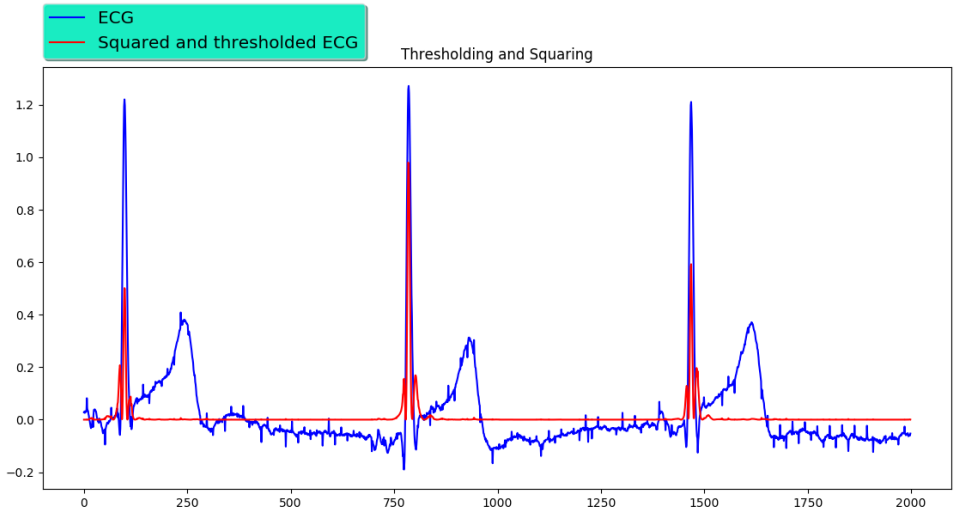
6.2.5 Εύρεση κορυφών R

Αφού κρατήσουμε τις συνιστώσες που μας ενδιαφέρουν, κάνουμε ανασύνθεση του σήματος μέσω του αντίστροφου μετασχηματισμού DWT. Στο σήμα πλέον που έχουμε ανασυνθέσει, αρχικά, εφαρμόζουμε ένα κατώφλι (στο πεδίο του χρόνου) για να αφαιρέσουμε πολύ μικρές κορυφές που δεν αντιστοιχούν σε κορυφή R, όπως και ότι αρνητικές τιμές έχουν μείνει στο σήμα μας. Αργότερα, για να κάνουμε πιο εμφανείς τις κορυφές R, σε σχέση με άλλες κορυφές που μπορεί να έχουν ακόμα μείνει, τετραγωνίζουμε το σήμα μας (Σχήμα 6.6).

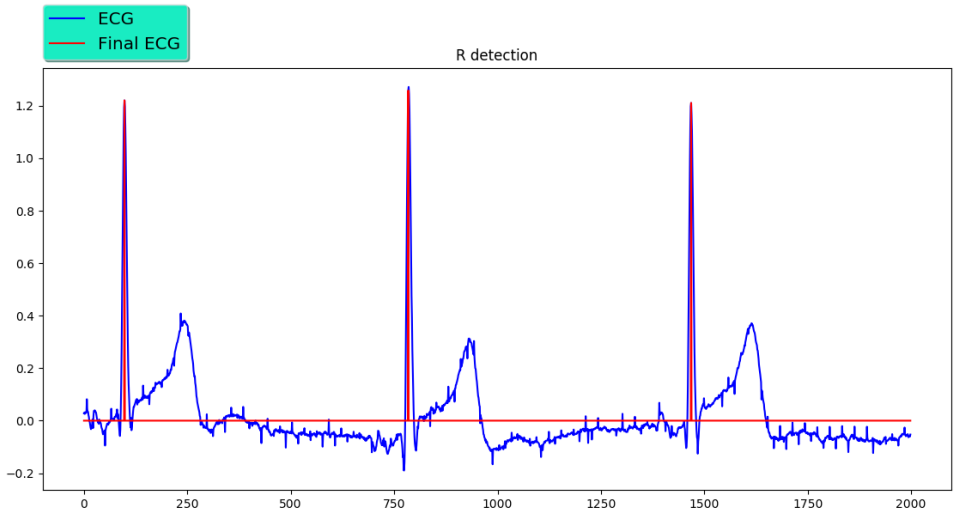
Τέλος, λόγω του ότι δεν είναι πολύ εφικτό να υπάρχουν 2 κορυφές R μέσα σε 250 σημεία, τα κύματα τα οποία είναι μικρότερα του μεγαλυτέρου κύματος σε αυτό το διάστημα αφαιρούνται, και έτσι μένει μόνο το κύμα R (Σχήμα 6.7).

6.2.6 Υπολογισμός χρονοσειράς RR Interval από τις κορυφές R

Ο παραπάνω αλγόριθμος εύρεσης των R σημείων, ενώ δίνει τα σημεία, δεν δίνουν την ολοκληρωτικά κατασκευασμένη χρονοσειρά RR Interval, έτσι λοιπόν, είναι απαραίτητη η κατασκευή της. Ώς RR Interval στην Ενότητα 3.1.5, έχουμε ορίσει την απόσταση μεταξύ 2 κυμάτων R στο σήμα ECG. Επειδή το κύμα R ταυτίζεται με το μέγιστο περιοδικά σημείο της κυματομορφής ECG, τότε αρκεί ο υπολογισμός της διαφοράς των σημείων, δηλαδή, πιο συγκεκριμένα, την απόσταση μεταξύ τους επί την περίοδο δειγματοληψίας T_s. Στα συγκεκριμένα σήματα που δίνονται από την βάση δεδομένων, η συχνότητα δειγματοληψίας είναι 500 Hz (περισσότερα για την μορφή δεδομένων στο



Σχήμα 6.6: ECG πριν και μετά τα στάδια προ-επεξεργασίας, κατωφλίωσης και τετραγωνισμού.



Σχήμα 6.7: Αρχικό και τελικό ECG σήμα (κορυφές R).

Κεφάλαιο 4), άρα η περίοδο δειγματοληψίας T_s είναι ίση με $\frac{1}{T_s} = 2$ msec. Για παράδειγμα, αν η απόσταση μεταξύ 2 σημείων είναι 350 beats, τότε το συγκεκριμένο RR Interval είναι ίσο με 350*0.002 = 0,7 sec. Η ίδια διαδικασία ακολουθείται για όλα τα διαδοχικά σημεία μεγίστων.

Τώρα, ενώ έχουμε πλέον διαθέσιμη την χρονοσειρά RR Interval, για να βρίσκεται σε μια ολοκληρωμένη, επεξεργάσιμη μορφή, θα πρέπει να κατασκευάσουμε τον άξονα x, ο οποίος ουσιαστικά εκφράζει την συμπεριφορά της χρονοσειράς στο πέρας του χρόνου. Η κατασκευή του άξονα x γίνεται ως εξής. Έστω ότι έχουμε το πρώτο κύμα R της κυματομορφής ECG. Τότε το πρώτο RR Interval θα είναι η απόσταση του δεύτερου R κύματος από το πρώτο. Επειδή ο χρόνος αυτό ταυτίζεται με τον χρόνο που έχει περάσει ως αυτό το γεγονός, στο πρώτο beat, θα έχουμε στον άξονα x την ίδια τιμή με τον άξονα y, ο οποίος εκφράζει την τιμή του RR Interval. Το δεύτερο RR Interval θα είναι η απόσταση του τρίτου R κύματος από το δεύτερο. Εφόσον ο άξονας x εκφράζει τον χρόνο τέλεσης του 3ου κύματος R, η τιμή του άξονα x θα ταυτίζεται με τον χρόνο του πρώτου RR Interval και του δεύτερου RR Interval. Παρόμοια, για κάθε RR Interval, η τιμή που του αντιστοιχεί στον άξονα των x θα ισούται με το άθροισμα όλων των προηγούμενων RR Interval συν του τωρινού. Έτσι, με το πέρας και αυτής της διαδικασίας, έχουμε ολοκληρωμένη πλέον την RR Interval χρονοσειρά.

6.3 Εξαγωγή χαρακτηριστικών σημείων και περιοχών από το σήμα της αρτηριακής πίεσης

Στην Ενότητα 3.3.3, παρουσιάσαμε την τεχνολογία PPG, τονίζοντας την απλότητά της τεχνολογικά, αλλά και την εγκυρότητά της σε αποτελέσματα. Λόγω των χαρακτηριστικών αυτών, χρησιμοποιείται κατά κόρον σήμερα για την καταγραφή του σήματος αρτηριακής πίεσης. Δεδομένου λοιπόν ότι η τεχνολογία PPG είναι μια τόσο απλή και τόσο πανταχού παρών τεχνολογία, είναι λογικό να πρέπει να μεγιστοποιηθούν οι δυνατότητές της, μέσω καινοτόμων εφαρμογών. Μια από αυτές τις εφαρμογές είναι η εκτίμηση του RR Interval από τις κορυφές του σήματος PPG. Η εκτίμηση αυτή γίνεται μέσω της εύρεσης συγκεκριμένων σημείων σε κάθε περίοδο του σήματος αρτηριακής πίεσης, και, αργότερα, βρίσκοντας την απόσταση μεταξύ αυτών. Το μέγεθος που προκύπτει θα το ονομάσουμε διάστημα αρτηριακού παλμού (*Pulse interval, PI*). Συγκρίνοντας την μέθοδο αυτή με την "gold standard" εκτίμηση του RR Interval από το σήμα ECG, μπορούμε να διακρίνουμε ήδη κάποια πλεονεκτήματα. Σε κάποιες κλινικές περιπτώσεις, όπου μια συσκευή παλμικού οξυμέτρου είναι πάντα εύκαιρη, η ικανότητα να έχουμε μια εκτίμηση επιπρόσθετων μεγεθών, όπως το RR Interval, χωρίς να χρειάζεται η καταγραφή του σήματος ECG, ήδη μειώνει πολύ το κόστος και την ταχύτητα, αφού σε μια καταγραφή ECG, εκτός του ότι χρειαζόμαστε την διαδικασία εφαρμογής των ηλεκτροδίων, οι ασθενείς θα πρέπει εκτελέσουν διάφορες λειτουργίες, όπως π.χ. να βγάλουν τα ρούχα τους, διαδικασίες οι οποίες είναι τουλάχιστον χρονοβόρες. Μάλιστα, σε καταστάσεις όπως καταγραφή MRI εικόνων, τα ηλεκτρόδια του ECG, ή άλλου τύπου αισθητήρες δεν επιτρέπονται, λόγω της μεγάλης αλληλεπίδρασής τους με το ηλεκτρομαγνητικό πεδίο[132].

6.3.1 Προ-επεξεργασία του σήματος χρησιμοποιώντας φίλτρο Savitzky–Golay

Όπως στα περισσότερα φυσιολογικά σήματα, έτσι, και τα σήματα PPG είναι δύσκολο να καταγραφούν χωρίς την επίδραση κάποιου είδους θορύβου η παραμόρφωσης. Παραδείγματα τέτοιου θορύβου είναι: α) μετατόπιση της βασικής γραμμής, β) τυχαίες αιχμές, γ) λευκός θόρυβος. Κατά συνέπεια, το στάδιο προ-επεξεργασίας PPG είναι πολύ σημαντικό, καθώς η «μόλυνση» του σήματος PPG από θορύβους ή παραμορφώσεις μπορεί να επηρεάσει την κλινική πληροφορία, και άρα, την οποιαδήποτε διάγνωση μιας ασθένειας. Ο τρόπος που καταφέρνουμε να αφαιρέσουμε τέτοιου είδους θόρυβο, είναι μέσω του φίλτρου Savitzky–Golay.

Το φίλτρο Savitzky–Golay χρησιμοποιείται σε εφαρμογές όπου οι διαδικασίες εξομάλυνσης είναι απαραίτητες. Τέτοιες εφαρμογές είναι η ψηφιακή επεξεργασία σήματος, ψηφιακή επεξεργασία εικόνων και σπεκτροσκοπική ανάλυση. Στο κλασσικό πλέον άρθρο τους, οι Abraham Savitzky και Marcel J.E Golay ανέπτυξαν ένα είδος FIR ψηφιακού φίλτρου για εξομάλυνση[133]. Η εξομάλυνση γίνεται εφικτή με το διαδοχικό ταίριασμα, ή, πιο καλά, συνέλιξη πολυωνύμων σε σημεία του σήματος με την μέθοδο ελαχίστων τετραγώνων.

Οι Savitzky και Golay έδειξαν ότι οι συντελεστές της διαδικασίας εξομάλυνσης είναι ίδιοι για κάθε σημείο, δηλαδή δεν εξαρτώνται από το ίδιο το σήμα που θέλουμε να εξομαλύνουμε, και οι συντελεστές αυτοί εξαρτώνται μόνο από το μέγεθος του παραθύρου και τον βαθμό του πολυωνύμου, κάνοντας έτσι εξαιρετικά εύκολη την εφαρμογή του φίλτρου. Πιο συγκεκριμένα, για μία περιοχή $2M+1$ σημείων, κεντραρισμένα στο $n=0$, έστω το πολυώνυμο:

$$p(n) = \sum_{k=0}^{N} a_k n^k \tag{6.3}$$

το οποίο πρέπει να κάνει το καλύτερο ταίριασμα πάνω στο σήμα μας. Για να γίνει αυτό, πρέπει η συνάρτηση:

$$\mathcal{E}_N = \sum_{n=-M}^{M} (p(n) - x[n])^2 = \sum_{n=-M}^{M} (\sum_{k=0}^{N} a_k n^k - x[n])^2 \tag{6.4}$$

η οποία δείχνει το τετραγωνικό λάθος του πολυωνύμου και του σήματος στην περιοχή των $2M+1$ σημείων (από $-M$ μέχρι M) να γίνει ελάχιστη. Η ανάλυση αυτή είναι η ίδια για οποιαδήποτε περιοχή $2M+1$ σημείων, και ουσιαστικά, εφαρμόζεται ολισθαίνοντας κατά 1 σημείο, δηλαδή για κάθε σημείο, βρίσκουμε διαφορετικό πολυώνυμο κάθε φορά το οποίο κάνει καλύτερο ταίριασμα.

Όσον αφορά την έξοδο, δηλαδή την εξομαλυμένη τιμή που δίνει το φίλτρο για κάθε σημείο, είναι ταυτόσημη με έναν συγκεκριμένο γραμμικό συνδυασμό του συνόλου των δεδομένων, δηλαδή, κάθε $2M+1$ σύνολο εισόδων μέσα στο διάστημα προσέγγισης, συνδυάζεται με ένα συγκεκριμένο σύνολο βαρών, τα οποία υπολογίζονται εξαρχής, έχοντας ως δεδομένα το μέγεθος του παραθύρου $2M+1$ και τον βαθμό του πολυωνύμου N. Έτσι, η έξοδος μπορεί να υπολογιστεί ως μια συνέλιξη της μορφής:

$$y[n] = \sum_{m=-M}^{M} h[m]x[n-m] = \sum_{m=n-M}^{n+M} h[n-m]x[m] \tag{6.5}$$

Για να βρούμε τους ιδανικούς συντελεστές του πολυωνύμου, παραγωγίζουμε την συνάρτηση του τετραγωνικού λάθους, δηλαδή την εξίσωση (6.4). Θέτοντας το αποτέλεσμα αυτό ίσο με το μηδέν, έχουμε:

$$\begin{aligned} \frac{\partial \mathcal{E}_N}{\partial a_i} &= \sum_{n=-M}^{M} 2n^i(\sum_{k=0}^{N} a_k n^k - x[n]) = 0 \Leftrightarrow \\ \Leftrightarrow \sum_{k=0}^{N}(\sum_{n=-M}^{M} n^{i+k})a_k &= \sum_{n=-M}^{M} n^i x[n], \quad i = 0, 1, ..., N. \end{aligned} \tag{6.6}$$

Οι εξισώσεις που προκύπτουν είναι οι λεγόμενες κανονικές εξισώσεις για το πρόβλημα βελτιστοποίησης των ελαχίστων τετραγώνων. Σημαντικό είναι εδώ να τονιστεί πριν προχωρήσουμε ότι πρέπει οπωσδήποτε να έχουμε περισσότερα δεδομένα από συντελεστές πολυωνύμου, δηλαδή, ισχύει $N <= 2M$. Μάλιστα, στην περίπτωση όπου $N = 2M$ δεν έχουμε καθόλου εξομάλυνση. Παρόμοια, αν τα M και N είναι αρκετά μεγάλα, και το N πλησιάζει το $2M$, τότε οι κανονικές εξισώσεις αρχίζουν και γίνονται προβληματικές.

Επόμενο βήμα είναι να εκφράσουμε τις κανονικές εξισώσεις σε μορφή πινάκων. Έτσι ορίζουμε τον $(2M+1) \times (N+1)$ πίνακα $A = \{a_{n,i}\}$, με στοιχεία $a_{n,i} = n^i$, με $-M <= n <= M$ και $i = 0, 1, ..., N$. Επίσης, ορίζουμε τον ανάστροφο πίνακα του A, A^T, όπως και τον $(N+1) \times (N+1)$ πίνακα $B = A^T A$. Αργότερα ορίζουμε το διάνυσμα συντελεστών του πολυωνύμου $a = [a_0, a_1, ..., a_N]$ και το διάνυσμα εισόδων $x = [x[-M], ..., x[-1], x[0], x[1], .., x[M]]$. Τότε οι κανονικές εξισώσεις μετατρέπονται στην μορφή:

$$Ba = A^T Aa = A^T x \tag{6.7}$$

και άρα, η λύση των ιδανικών συντελεστών του πολυωνύμου γράφεται ως:

$$a = (A^T A)^{-1} A^T x = Hx \tag{6.8}$$

Επειδή όπως αναφέραμε και πριν, ορίζουμε το πολυώνυμο για μία περιοχή $2M+1$ σημείων, κεντρισμένα στο $n = 0$, τότε, μας ενδιαφέρει μόνο η κεντρική τιμή της εξόδου y, δηλαδή ισχύει ότι:

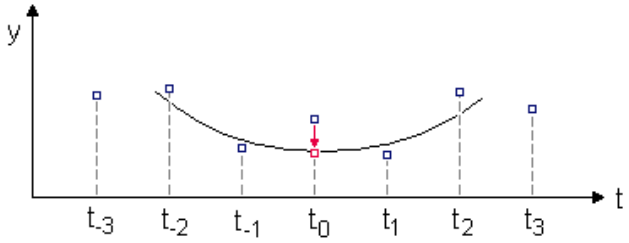
$$y[0] = p(0) = a_0 \tag{6.9}$$

Άρα χρειαζόμαστε μόνο τον συντελεστή a_0, τον οποίο μπορούμε να πάρουμε, παίρνοντας μόνο της μηδενική γραμμή του $(N+1) \times (2M+1)$ πίνακα $H = (A^T A)^{-1} A^T$ (γνωστό και ως μητρώο hat), και πολλαπλασιάζοντας την με το $(2M+1) \times 1$ διάνυσμα εισόδου x (γνωστό και ως μητρώο Vandermond). Έτσι θα έχουμε σαν αποτέλεσμα ένα 1×1 στοιχείο, το a_0.

Η σημαντική εδώ παρατήρηση είναι ότι ο πίνακας εξαρτάται μόνο, όπως αναφέραμε και πριν, μόνο από το μέγεθος του παραθύρου $2M+1$ και τον βαθμό του πολυωνύμου , και είναι τελείως

ανεξάρτητος του σήματος εισόδου. Γιαυτό και μπορούμε να υπολογίσουμε από πριν τον πίνακα H, και μετά, ολισθαίνοντας, να εφαρμόσουμε μια τύπου συνέλιξη για να πάρουμε το εξομαλυμένο σήμα μας[134].

Μια εφαρμογή του φίλτρου μπορεί να φανεί στο Σχήμα 6.8. Φαίνεται όχι έχουμε ένα παράθυρο μεγέθους 7 και ένα πολυώνυμο δευτέρου βαθμού, το οποίο, κεντραρισμένο στο $n = 0$, και έχοντας την ελάχιστη απόσταση από όλα τα σημεία (ιδανικοί συντελεστές πολυωνύμου), καθορίζει την νέα τιμή που θα πάρει η συνάρτηση στο σημείο t_0.



Σχήμα 6.8: Παράδειγμα εφαρμογής φίλτρου Savitzky–Golay.

Στον αλγόριθμό μας, χρησιμοποιούμε φίλτρο προ-επεξεργασίας Savitzky–Golay με μήκος παραθύρου 15 και βαθμό πολυωνύμου 2, για την αρχικό καθαρισμό του σήματος από τον θόρυβο. Σε μερικές περιπτώσεις εύρεσης σημείου, όπως στην περίπτωση μεθόδου εφαπτόμενων που θα αναλύσουμε παρακάτω στην Ενότητα 6.3.2, υπάρχει περίπτωση να χρειαστούμε επαναληπτική εφαρμογή φίλτρου Savitzky–Golay με μήκος παραθύρου 5 και μέγεθος πολυωνύμου 2 μέχρι την ικανοποίηση της συνθήκης.

6.3.2 Επιλογή χαρακτηριστικών σημείων

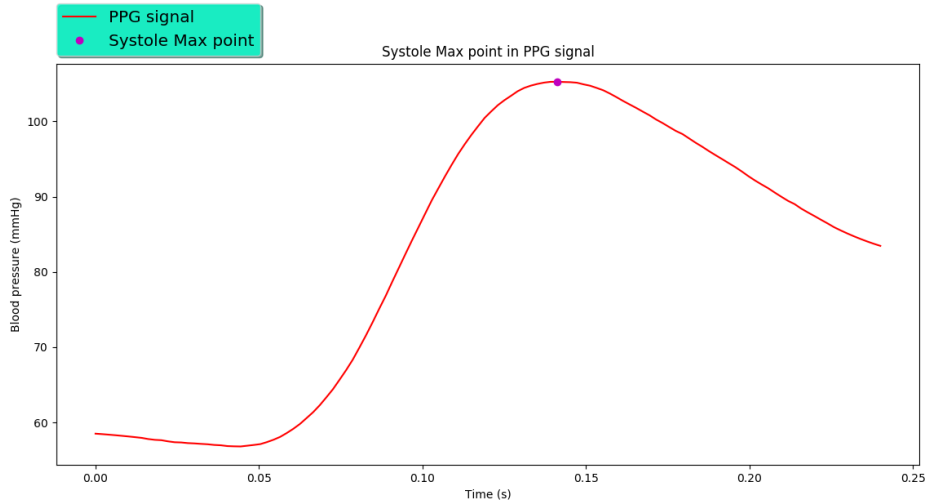
Είναι εύλογο κάποιος να ρωτήσει ποιο θα είναι το σημείο που θα επιλέξουμε ως αντίστοιχο του κύματος R στο σήμα ECG, με σκοπό την εξαγωγή της χρονοσειράς PI. Στην παρούσα μελέτη, έχουν επιλεγεί 4 διαφορετικά χαρακτηριστικά σημεία, τα οποία μετέπειτα θα συγκριθούν με το κύμα R, όχι απ'ευθείας, αλλά μέσω των BRS τιμών:

1. *Σημείο μέγιστης τιμής.*

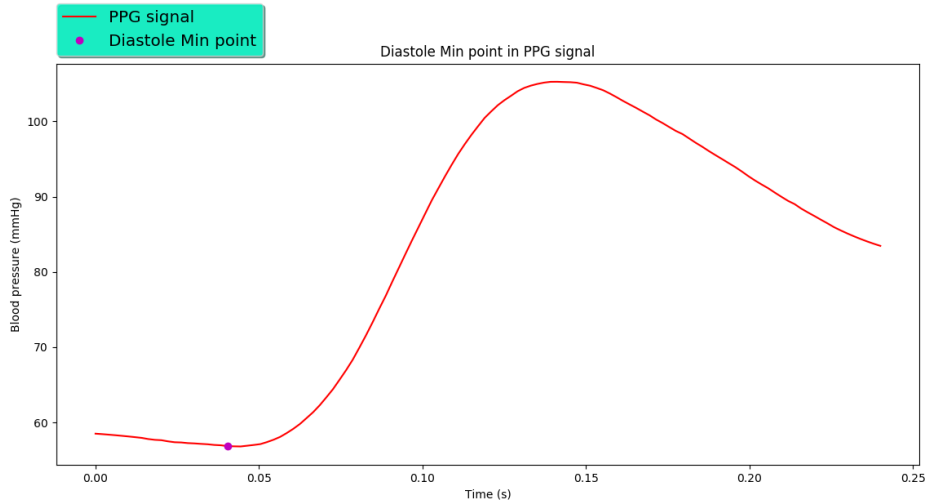
Το σημείο μέγιστης τιμής σε μια περίοδο του σήματος αρτηριακής πίεσης είναι η πιο ενστικτώδης επιλογή για χαρακτηριστικό σημείο για τον υπολογισμό του PI. Είναι λογικό κάποιος με την πρώτη ματιά να συνδέσει το μέγιστο του σήματος ECG με το μέγιστο της αρτηριακής πίεσης, χωρίς όμως απαραίτητα αυτή να είναι η καλύτερη μέθοδος. Τονίζεται εδώ ότι το μέγιστο σημείο σε μια περίοδο της κυματομορφή της αρτηριακής πίεσης συμβαδίζει με το μέγεθος της συστολικής πίεσης. (Σχήμα 6.9)

2. *Σημείο ελάχιστης τιμής*

Εδώ, ψάχνουμε το σημείο ελάχιστης τιμής σε μια περίοδο της κυματομορφής της αρτηριακής πίεσης, το συμβαδίζει με το μέγεθος της διαστολικής πίεσης (Σχήμα 6.10). Το σημείο αυτό αποκαλείται επίσης και βάση του σήματος της πίεσης. Η βάση θεωρείται ως το σημείο το οποίο υφίσταται την λιγότερη αντανάκλαση, αφού το είναι το πρώτο σημείο στον επερχόμενο συστολικό κύκλο, και έτσι, είναι λιγότερο επιρρεπές σε οποιαδήποτε «μόλυνση θορύβου» απο τα κύματα που έρχονται προς τα πίσω, λόγω της αντανάκλασης[135].



Σχήμα 6.9: Σημείο μέγιστης τιμής στο σήμα αρτηριακής πίεσης.



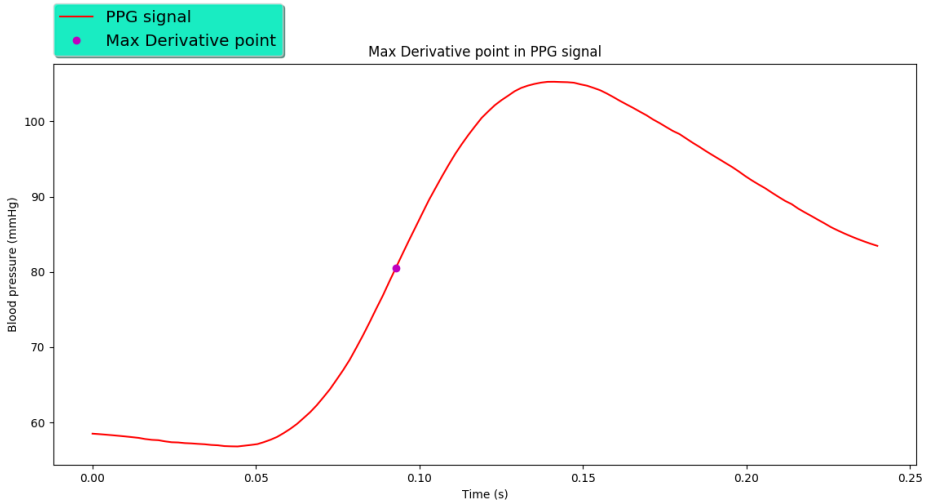
Σχήμα 6.10: Σημείο ελάχιστης τιμής στο σήμα αρτηριακής πίεσης.

3. *Σημείο μέγιστης πρώτης παραγώγου*

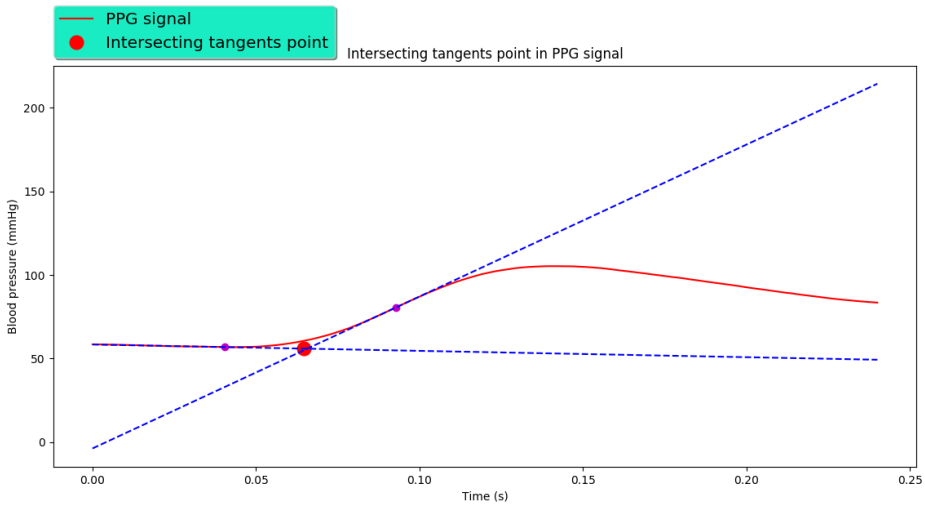
Το σημείο αυτό είναι ουσιαστικά το σημείο με την μέγιστη κλίση. Βρίσκεται ανάμεσα στα σημεία μεγίστου και ελαχίστου (Σχήμα 6.11). Πιο συγκεκριμένα, όπως περιγράφουν στην μελέτη τους οι Chiu et al[136], το σημείο μέγιστης πρώτης παραγώγου βρίσκεται σε μιά περιοχή απο το σημείο ελάχιστης αρτηριακής πίεσης μέχρι και 175 ms μετά την διαστολή. Αξίζει εδώ να σημειώσουμε ότι, ενώ πολλές μελέτες χρησιμοποίησαν και το σημείο μέγιστης δεύτερης παραγώγου ως υποψήφιο σημείο για τον υπολογισμό του PI, τελικά έδειξαν κακή συσχέτιση με το RR Interval, και, έτσι, αποφασίσαμε να μην το εντάξουμε για υποψήφιο σημείο στην παρούσα μελέτη[137][138].

4. *Σημείο τομής εφαπτόμενων (Intersecting Tangents Method)*

Η μέθοδος τομής εφαπτόμενων χρησιμοποιεί ως χαρακτηριστικό σημείο το σημείο τομής 2 εφαπτόμενων του σήματος. Η πρώτη εφαπτομένη ορίζεται ως η γραμμή που περνάει εφαπτομενικά από το σημείο ελάχιστης τιμής, και είναι παράλληλη στον άξονα του χρόνου. Η δεύτερη εφαπτομένη ορίζεται ως η γραμμή που περνάει εφαπτομενικά από το σημείο μέγιστης πρώτης παραγώγου (Σχήμα 6.12). Στην υπάρχουσα βιβλιογραφία, είναι από τις μεθόδους που προσφέρουν τα καλύτερα αποτελέσματα προσέγγισης του καρδιακού παλμού σε κλινικές περιπτώσεις[135][138].



Σχήμα 6.11: Σημείο μέγιστης τιμής παραγώγου στο σήμα αρτηριακής πίεσης.



Σχήμα 6.12: Μέθοδος τομής εφαπτομένων.

6.3.3 Αλγόριθμος εύρεσης χαρακτηριστικών σημείων από το σήμα PPG

Στην παρούσα μελέτη, προσπαθήσαμε να μην ακολουθήσουμε κάποια ήδη υπάρχουσα μέθοδο από αυτές που έχουν αναπτυχθεί στην βιβλιογραφία για την εξαγωγή χαρακτηριστικών σημείων από το σήμα PPG (βλέπε Ενότητα 3.4), και να αναπτύξουμε τον δικό μας αλγόριθμο εύρεσης σημείων. Ο αλγόριθμος κάνει χρονική ανάλυση πάνω στο σήμα, και, κατά συνέπεια, δεν χρησιμοποιεί καμία μέθοδο μετασχηματισμού η μεθόδους ψηφιακής επεξεργασίας σήματος, εκτός από την εφαρμογή φίλτρου Savitzky–Golay (αναπτύχθηκε στην Ενότητα 6.3.1). Βασιζόμαστε πάρα πολύ στην περιοδική μορφή του σήματος αρτηριακής πίεσης, και συγκεκριμένα, στην μορφή που έχει η συστολική φάση, δηλαδή την άνοδο της κυματομορφής, όπως και την διαστολική φάση, δηλαδή την κάθοδο της κυματομορφής.

Γενική ιδέα του αλγορίθμου είναι ο εντοπισμός του κατάλληλου παραθύρου για τον καθορισμό ορίων κάθε περιόδου του σήματος (η οποία χαρακτηρίζεται από την συστολική άνοδο και κορυφή, απο την δικροτική εγκοπή, και απο την διαστολική κάθοδο), το φιλτράρισμα για την σωστή εύρεση του ελάχιστου σημείου, και ο καθορισμός των άλλων σημείων από το ελάχιστο σημείο. Σημειώνουμε βέβαια ότι ο αλγόριθμος αυτός δεν έχει δοκιμαστεί σε άλλα δεδομένα εκτός αυτών που χρησιμοποιήθηκαν για την εκπόνηση της διπλωματικής αυτής, οπότε μπορούμε να εγγυηθούμε

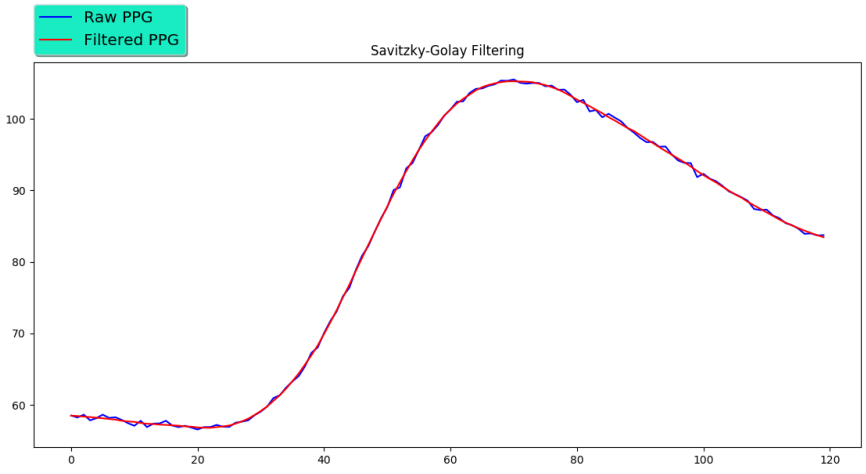
την σωστή λειτουργία του μόνο για τα συγκεκριμένα δεδομένα, αφού έχει προσαρμοστεί για αυτά, και όχι ακόμα για άλλες κυματομορφές ABP.

1ο Στάδιο: Καθορισμός περιόδου

Ο καθορισμός της περιόδου γίνεται με ένα μεταβλητού μεγέθους παράθυρο. Ξεκινώντας από την τιμή παραθύρου 200, και έχοντας σαν σημείο αναφοράς το προηγούμενο μέγιστο σημείο της προηγούμενης περιόδου, βρίσκουμε το ελάχιστο σημείο στο διάστημα $(i, i+window_length]$, όπου i η θέση του μεγίστου σημείου της προηγούμενης περιόδου, και $window_length = 200$. Αργότερα, βρίσκουμε το ελάχιστο σημείο στο διάστημα $[\xi, \xi+120]$, όπου ξ η θέση του ελαχίστου που βρήκαμε προηγουμένως. Αυτά τα 2 σημεία θα πρέπει να ταυτίζονται, αφού, θεωρητικά, στα επόμενα σημεία θα έχουμε την άνοδο της κυματομορφής, διαφορετικά, θα πρέπει να μεταβάλλουμε το μέγεθος του παραθύρου μέχρι τα 2 σημεία να ταυτιστούν. Σημειώνουμε ότι αν το παράθυρο περάσει μια καθορισμένη τιμή (μέγεθος 500), τότε, επειδή κινδυνεύουμε να ξεπεράσουμε μια ολόκληρη περίοδο, το επαναφέρουμε στην αρχική τιμή του (μέγεθος 200), και προσθέτουμε ένα offset μεγέθους 120 στο σημείο εκκίνησης, δηλαδή προχωράμε λίγο στο σήμα μας, όχι όμως αρκετά για να χάσουμε μια ολόκληρη περίοδο.

2ο Στάδιο: Εφαρμογή φίλτρου Savitzky–Golay

Λόγω θορύβου του σήματος αρτηριακής πίεσης, σχηματίζονται μικροί κυματισμοί, οι οποίοι μπορεί να προκαλέσουν την λανθασμένη εκτίμηση του ελάχιστου σημείου. Απαραίτητο για την εξομάλυνση είναι ένα φίλτρο Savitzky–Golay, το οποίο εφαρμόζουμε σε κάθε περίοδο την οποία επεξεργαζόμαστε. Εδώ, χρησιμοποιούμε φίλτρο προ-επεξεργασίας Savitzky–Golay με μήκος παραθύρου 5 και βαθμό πολυωνύμου 2. Η εφαρμογή του φίλτρου Savitzky–Golay γίνεται μέσω της συνάρτησης savgol_filter(), η οποία ανήκει στην επιστημονική βιβλιοθήκη scipy.



Σχήμα 6.13: Εφαρμογή φίλτρου Savitzky–Golay στο σήμα αρτηριακής πίεσης.

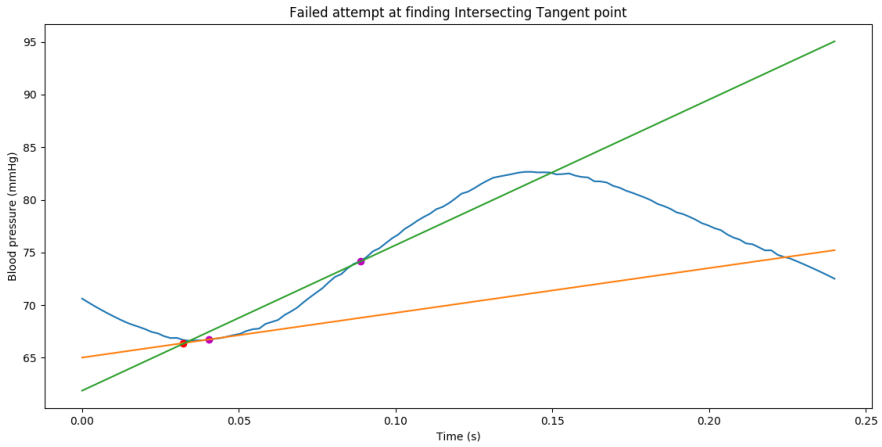
3ο Στάδιο: Εύρεση σημείων

Σε αυτό λοιπόν το διάστημα 120 σημείων όπου επαληθεύσαμε το ελάχιστο σημείο βρίσκουμε το μέγιστο σημείο, το σημείο μέγιστης παραγώγου, όπως και το σημείο τομής εφαπτόμενων. Το διάστημα 120 σημείων είναι παραπάνω από αρκετό για το μέγιστο σημείο, μιας και η φάση ανόδου του σήματος αρτηριακής πίεσης σε μια περίοδο μέχρι το μέγιστο σημείο είναι πολύ μικρής διάρκειας, και, ουσιαστικά, την μεγαλύτερη διάρκεια έχει η κάθοδος του σήματος.

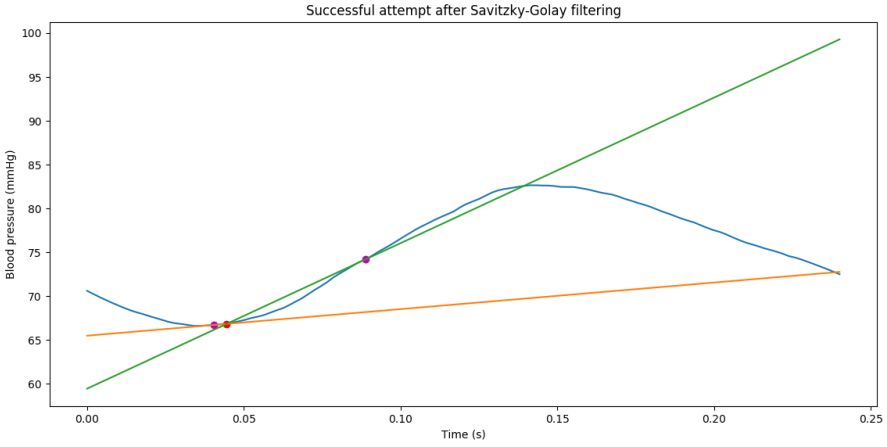
Για τον καθορισμό του σημείου μέγιστης παραγώγου, χρειάζεται να παραγωγίζουμε κάθε περίοδο. Αυτό επιτυγχάνεται με την βοήθεια της κλάσης UnivariateSpline() της Python, ώστε να

πάρουμε μια εξομαλυμένη spline συνάρτηση, και μετά, μέσω της μεθόδου derivative(), όπου παίρνουμε την παράγωγο της spline συνάρτησης. Αργότερα βρίσκουμε το μέγιστο της παραγώγου, το οποίο πρέπει αναγκαστικά να βρίσκεται ανάμεσα στο σημείο μεγίστου και στο σημείο ελαχίστου. Και η κλάση UnivariateSpline() ανήκει στην Python βιβλιοθήκη scipy.

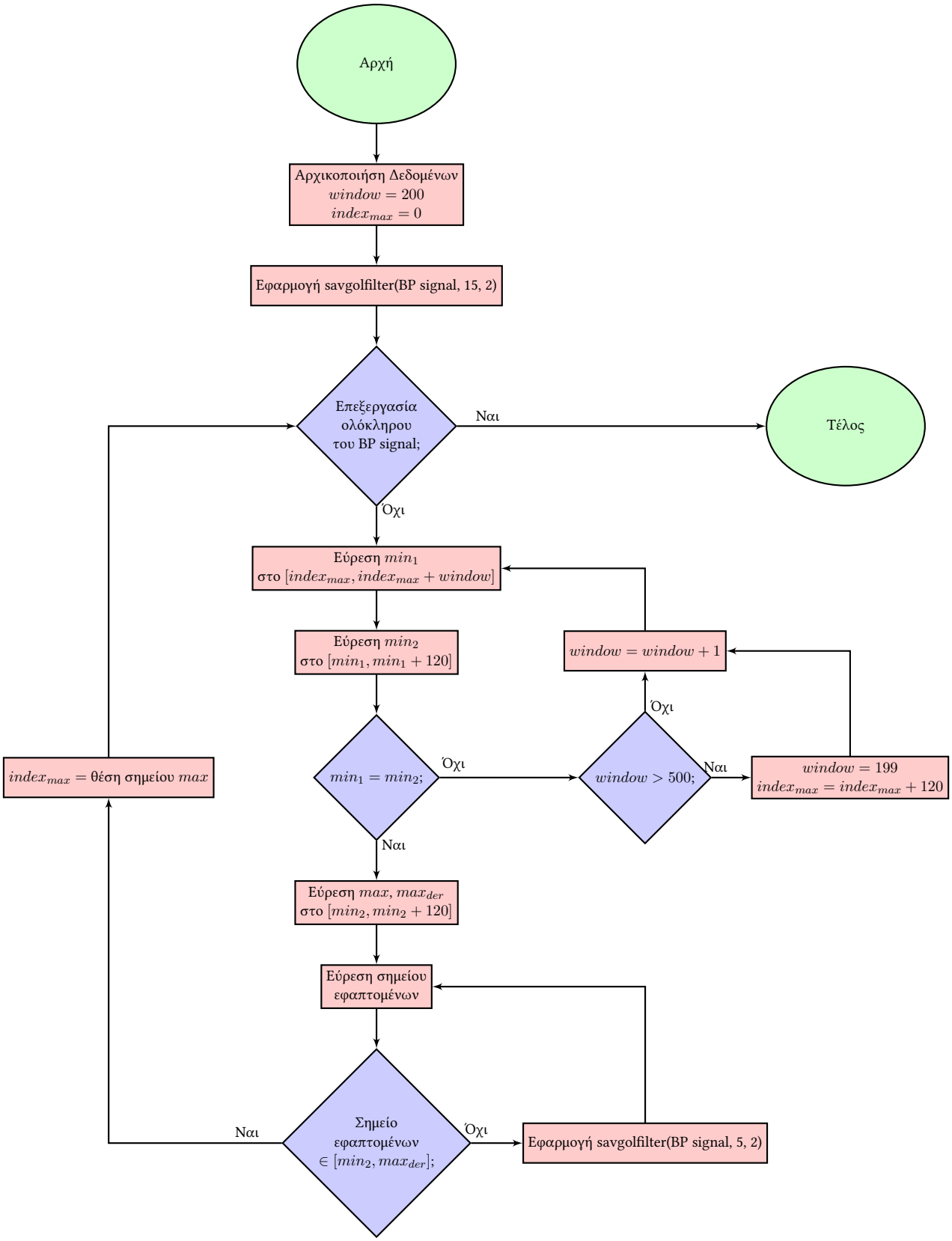
Για τον καθορισμό του σημείου τομής των εφαπτόμενων, είναι απαραίτητο οι εφαπτομένη του ελάχιστου σημείου και η εφαπτομένη του σημείου μέγιστης παραγώγου να τέμνονται σε σημείο, το οποίο να βρίσκεται ανάμεσά τους. Λόγω υπολειπόμενου θορύβου, πολλές φορές αυτό δεν είναι εφικτό. Γιαυτό τον λόγο, χρησιμοποιείται επαναληπτική εφαρμογή φίλτρου Savitzky–Golay με μήκος παραθύρου 5 και βαθμό πολυωνύμου 2 μέχρι να γίνει τόσο εξομαλυμένο το σήμα που θα ικανοποιείται αυτή η συνθήκη. Στις περισσότερες περιπτώσεις, λόγω της προ-επεξεργασίας, η εφαρμογή κι άλλων φίλτρων Savitzky–Golay δεν χρειάζεται καθόλου, μιας και το σημείο τομής βρίσκεται στο διάστημα που πρέπει. Στα Σχήματα 6.14 και 6.15 φαίνεται μια περίπτωση που, ενώ το σήμα μας υφίσταται αρχική προ-επεξεργασία, δεν είναι αρκετό για να βρεθεί σωστά το σημείο τομής εφαπτόμενων. Έτσι, εφαρμόζεται κι άλλη εξομάλυνση, με αποτέλεσμα τον σωστότερο καθορισμό του σημείο τομής. Σε περιπτώσεις που όση εξομάλυνση σε μια περίοδο του σήματος και αν γίνει αυτό δεν συμβαίνει, ως σημείο τομής θεωρείται το σημείο μέγιστης παραγώγου, παρόλα αυτά, στο σύνολο των δεδομένων, αυτό συμβαίνει μονάχα μια φορά.



Σχήμα 6.14: Αποτυχημένη προσπάθεια καθορισμού του σημείο τομής εφαπτόμενων.



Σχήμα 6.15: Επιτυχημένη προσπάθεια μετά από διαδοχική εξομάλυνση.



Σχήμα 6.16: Διάγραμμα ροής του αλγορίθμου εξαγωγής σημείων από το σήμα BP

6.3.4 Υπολογισμός χρονοσειράς PI από τα χαρακτηριστικά σημεία της ABP κυματομορφής

Όπως και στην περίπτωση του σήματος ECG και την κατασκευή της χρονοσειράς RR Interval, έτσι και εδώ, πρέπει, για κάθε μέθοδο επιλογής χαρακτηριστικού σημείου από την κυματομορφή ABP (4 συνολικά μέθοδοι στον αριθμό), να κατασκευάσμου 4 διαφορετικές PI χρονοσειρές. Η διαδικασία είανι η ίδια που ακολουθείται και στην περίπτωση του σήματος ECG και την κατασκευή της χρονοσειράς RR Interval, δηλαδή υπολογίζουμε την διαφορά μεταξύ των σημείων και πολλαπλασιάζουμε με την περίοδο δειγματοληψίας T_s. Η ίδια διαδικασία ακολουθείται και με τον άξονα x των τεσσάρων PI χρονοσειρών, δηλαδή για κάθε σημείο x_k θα ισχύει $x_k = y_1 + y_2 + ... + y_k$, όπου y_i η τιμή της χρονοσειράς PI στο i σημείο. (βλέπε Ενότητα 6.2.6 για μια πιο αναλυτική περιγραφή της διαδικασίας).

Κεφάλαιο 7

Μέρος Πρώτο: Μοντέρνες μέθοδοι για την ανάλυση και εκτίμηση της τιμής BRS

Όπως έχουμε αναφέρει και στο Κεφάλαιο 2, η λειτουργία των τασεοϋποδοχέων αναπαριστά ένα μηχανισμό θεμελιώδους σημασίας για την ομοιοστασία της πίεσης, και η βλάβη του μπορεί να παίξει ρόλο σε πάρα πολλές καρδιαγγειακές ασθένειες[10]. Ένα παράδειγμα είναι το έμφραγμα του μυοκαρδίου, όπου βλάβη στην λειτουργία των τασεοϋποδοχέων συσχετίζεται με αυξημένη θνησιμότητα[139]. Επιπροσθέτως, ανωμαλίες στην λειτουργία των τασεοϋποδοχέων έχουν βρεθεί στον σακχαρώδη διαβήτη, και είναι αυτές που προκαλούν υποτασικά επεισόδια[10]. Η κλινική συσχέτιση της μη ορθής λειτουργίας των τασεοϋποδοχέων με ασθένειες επιβεβαιώνεται και από μελέτες που έχουν παρατηρήσει ότι βελτίωση της ευαισθησίας των τασεοϋποδοχέων με σωματική άσκηση[139], η με αποκλεισμό του β-αδρενεργικού υποδοχέα[10], βοηθάει στην πρόγνωση των ασθενών[139].

Ένα σημαντικό βήμα μπροστά πάνω στην έρευνα της ευαισθησίας των τασεοϋποδοχέων σε ανθρώπους ήταν η εφεύρεση τεχνικών και μεθόδων, οι οποίες αναλύουν την ευαισθησία της «αυθόρμητης BRS διαμόρφωσης» στον καρδιακό παλμό.[140]Με τον όρο αυθόρμητη BRS διαμόρφωση εννοούμε την εκτίμηση της ευαισθησίας των τασεοϋποδοχέων που ανιχνεύεται σε μικρές μεταβολές της πίεσης και του καρδιαγγειακού παλμού, και όχι σε μεγάλες μεταβολές, οι οποίες προκαλούνται μέσω των εργαστηριακών μεθόδων εκτίμησης της ευαισθησίας των τασεοϋποδοχέων, όπως τις έχουμε αναλύσει στην ενότητα 2.2. Ένα χαρακτηριστικό αυτών των μεθόδων είναι ότι δεν χρειάζονται εξωτερική παρέμβαση στο άτομο υπό εξέταση. Μάλιστα, δεν χρησιμοποιούνται μόνο για την εκτίμηση της τιμής BRS σε ένα κλινικό, εργαστηριακό πλαίσιο, αλλά χρησιμοποιούνται και για την δυναμική ανάλυση της ευαισθησίας των τασεοϋποδοχέων στην καθημερινότητα.[140] Όλες αυτές οι μέθοδοι βασίζονται στην υπολογιστική ανάλυση των κυματομορφών της μεταβολής της πίεσης και της μεταβολής του καρδιακού παλμού ανά τον χρόνο. Για αυτόν τον λόγο, παρακάτω, θα αναλύσουμε τις μεθόδους που χρησιμοποιούνται για αυτόν τον σκοπό, με έμφαση στις μη-επεμβατικές μεθόδους, που είναι και ο σκοπός της διπλωματικής αυτής άσκησης.

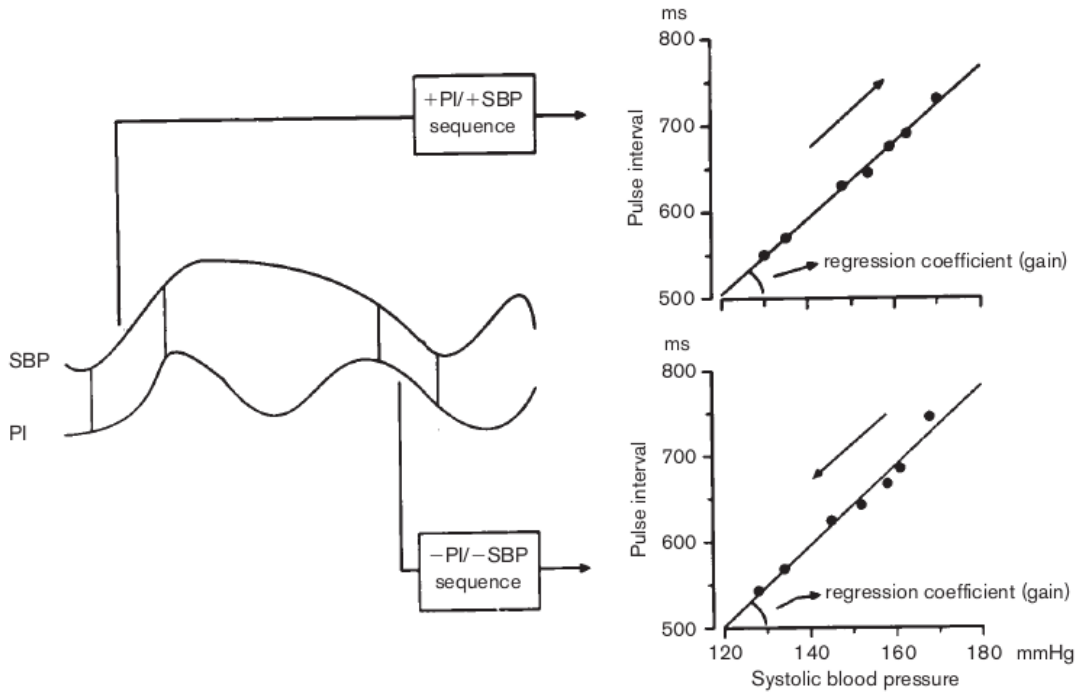
Οι κύριες μέθοδοι που θα παρουσιαστούν εδώ, και θα χρησιμοποιηθούν και στην διπλωματική αυτή εργασία είναι οι:

- Μέθοδος ακολουθιών (*Sequence Method*)
- Φασματική μέθοδος (*Spectral Method*)

Κύριο γνώρισμα και των 2 αυτών μεθόδων είναι η εκτίμηση της ευαισθησίας των τασεοϋποδοχέων μέσω των κυματομορφών συστολικής πίεσης (SBP) και RR Interval. Κάθε μέθοδος χρησιμοποιεί και έναν άλλο τρόπο για να συσχετίσει αυτές τις 2 χρονοσειρές.

7.1 Μέθοδος ακολουθιών (Sequence Method)

Η μέθοδος ακολουθιών είναι βασισμένη στην υπολογιστική ανίχνευση αυθόρμητων ακολουθιών στο πεδίο του χρόνου, οι οποίες αποτελούνται από συνήθως 3 ή περισσότερα σημεία (βλέπε Ενότητα 7.1.1), τα οποία χαρακτηρίζονται από άνοδο στην κυματομορφή της συστολικής πίεσης (SBP) και ταυτόχρονη άνοδο στην χρονοσειρά RR Interval. Ως ακολουθίες μετρούν επίσης και οι ταυτόχρονες κάθοδοι στις 2 χρονοσειρές. Η κλίση της ευθείας, η οποία προσεγγίζει καλύτερα τα σημεία σε ένα xy επίπεδο, με άξονα x την SBP και άξονα y το RR Interval, αντιστοιχίζεται με την ευαισθησία των τασεοϋποδοχέων, παρόμοια με την μέθοδο απευθείας έγχυσης δόσης αγγειο-δραστικού φαρμάκου, όπως την έχουμε περιγράψει στην Ενότητα 2.2.4. Η διαφορά της μεθόδου ακολουθιών με την μέθοδο απευθείας έγχυσης δόσης αγγειο-δραστικού φαρμάκου είναι ότι, ενώ στην τελευταία παίρνουμε μονο μια απότομη ακολουθία ανοδικών (έγχυση φαινυλεφρίνης) ή καθοδικών (έγχυση νιτρογλυκερίνης) σημείων, και, κατά συνέπεια, μία μόνο κλίση, στην μέθοδο ακολουθιών, παίρνουμε πολλές τέτοιες ευθείες, εφόσον οι ακολουθίες μπορούν (και πρέπει) να είναι παραπάνω από μία στον αριθμό, και άρα, η συνολική ευαισθησία εκτιμάται ως ο μέσος όρος των κλίσεων των ευθειών αυτών.[140] Μια οπτική αναπαράσταση της μεθόδου φαίνεται στο Σχήμα 7.1.



Σχήμα 7.1: Η μέθοδος ακολουθιών (Sequence Method) στην πράξη.

Ένα πλεονέκτημα της μεθόδου αυτής είναι ότι ο διαχωρισμός των ακολουθιών σε αυξήσεις SBP και μειώσεις SBP επιτρέπει την σωστή εκτίμηση της ξεχωριστής ενεργοποίησης και απενεργοποίησης των τασεοϋποδοχέων αντίστοιχα. Δεύτερον, τα κριτήρια για την επιλογή μιας ακολουθίας είναι σαφώς ορισμένα, δίνοντας έτσι μεγάλη ειδικότητα στο αποτέλεσμα μας.

Παραδείγματα της εφαρμογής της μεθόδου ακολουθιών μπορεί να βρεί κανείς σε συγκεκριμένες μελέτες, όπου αναφέρεται ότι έχουν γίνει καταγραφές πίεσης και παλμών 3-4 ωρών σε γάτες, πριν και μετά από την απονεύρωση των νεύρων της αορτής και του καρωτιδικού κόλπου (*Sino-aortic denervation, SAD*)[141], με τα αποτελέσματα να δείχνουν ότι οι αλλαγές στο RR Interval, ως αντίδραση σε αυθόρμητες αλλαγές στο SBP εξαρτώνται από την ευαισθησία των τασεοϋποδοχέων. Αρχικά, ανιχνεύτηκαν 100 ακολουθίες, ενώ, μετά το SAD, ανιχνεύτηκε σχεδόν μηδενικός αριθμός ακολουθιών. Επιπροσθέτως, διάφορες μελέτες δείχνουν ότι το μέσο BRS το οποίο υπολογίζεται από την μέθοδο ακολουθιών από καταγραφές 10-15 λεπτών είναι αναπαράξιμο σε μεγάλο βαθμό.[142]

7.1.1 Κριτήρια για την ανίχνευση ακολουθίας

Έχει ήδη αναφερθεί ότι τα κριτήρια για την επιλογή μιας ακολουθίας είναι σαφώς ορισμένα, και αυτό προσφέρει στην ειδικότητα του αποτελέσματος. Παρακάτω, θα ορίσουμε, σε 2 χρονοσειρές RR Interval και SBP, ποια είναι τα κριτήρια για την επιλογή μιας ακολουθίας:

1. *Αριθμός άνωθεν/κάτωθεν σημείων.*

Μια ακολουθία χαρακτηρίζεται από ένα σύνολο ακόλουθων σημείων στις 2 χρονοσειρές, τα οποία είτε ανεβαίνουν μαζί, είτε κατεβαίνουν μαζί, προκαλώντας την ταυτόχρονη άνοδο ή κάθοδο αντίστοιχα των 2 κυματομορφών. Είναι λοιπόν εύλογο να ορίσουμε πόσα σημεία χρειαζόμαστε ώστε να ορίσουμε μία ακολουθία. Πολλές πηγές στην βιβλιογραφία ορίζουν ως τον ιδανικό αριθμό συνεχόμενων σημείων στα 3 ή 4 σημεία. Για το σκοπό της διπλωματικής αυτής, θα χρησιμοποιηθούν τα 3 σημεία, καθώς ο αριθμός αυτός φαίνεται να έχει χρησιμοποιηθεί περισσότερο στην βιβλιογραφία.[143]

2. *Συντελεστής συσχέτισης Pearson*

Όπως ήδη αναφέρθηκε, στην μέθοδο ακολουθιών, η BRS ταυτίζεται με την κλίση της ευθείας που κάνει καλύτερο fit στα σημεία της ακολουθίας σε ένα 2D επίπεδο (X:SBP, Y:RR Interval). Είναι λοιπόν λογικό να υπάρχει ένας αρκετά μεγάλος γραμμικός συσχετισμός των σημείων αυτών, που σημαίνει καλή συνάφεια των SBP και RR Interval, ώστε να υπάρχει μια καλή εκτίμηση για την BRS, δηλαδή να ισχύει η υπόθεση της γραμμικότητας. Για αυτόν τον σκοπό χρησιμοποιούμε τον συντελεστή συσχέτισης Pearson:

$$\rho_{XY} = \frac{C_{XY}}{\sigma_X \sigma_Y} \tag{7.1}$$

όπου:

- C_{XY} είναι η συνάρτηση αυτοσυσχέτισης (βλέπε Ενότητα 7.2.1)
- σ_X είναι η τυπική απόκλιση του X
- σ_Y είναι η τυπική απόκλιση του Y

Μπορεί κάποιος λοιπόν να πει ότι, κατάλληλες ακολουθίες για την εκτίμηση της BRS τιμής θα πρέπει είναι ακολουθίες οι οποίες έχουν ένα αρκετά μεγάλο βαθμό γραμμικής συσχέτισης, και άρα, έναν μεγάλο συντελεστή συσχέτισης Pearson.

Μελέτες που έχουν ασχοληθεί με την μέθοδο ακολουθιών έχουν χρησιμοποιήσει διαφορετικά όρια για τον συντελεστή συσχέτισης Pearson, ώστε να ορίσουν valid και non-valid ακολουθίες. Πιο συγκεκριμένα, σαν όρια έχει τεθεί το 0 (δηλαδή όλες οι ακολουθίες είναι valid)[144], μέχρι και το 0.95 (μεγάλη γραμμική συσχέτιση).[145] Παρόλα αυτά, μελέτη από τους Davies et al[143] έχει δείξει ότι αύξηση του ορίου του συντελεστή, ενώ μειώνει τον αριθμό των ακολουθιών, δεν έχει μεγάλη αυξομείωση στην τιμή BRS. Μάλιστα, ο αριθμός των ακολουθιών που ανιχνεύτηκε με ένα threshold της τάξεως του 0.8 δεν ήταν πολύ διαφορετικός από τον αριθμό των ακολουθιών που ανιχνεύτηκαν χωρίς να παρθεί υπόψη ο συντελεστή συσχέτισης Pearson. Έτσι, προτείνεται από τους Davies et al[143] να μην μπει κάποιο όριο στον συντελεστή συσχέτισης Pearson, εφόσον αυτό μεγιστοποιεί τον αριθμό των ακολουθιών, χωρίς να εισχωρεί κάποιο bias στην εκτίμηση της τιμής BRS, μέθοδος η οποία ακολουθείται και στην παρούσα μελέτη.

3. *Thresholds στην SBP και στο RR interval*

Η πρωτότυπη περιγραφή της μεθόδου ακολουθιών που έγινε σε γάτες, συμπεριλάμβανε ακολουθίες όπου η πίεση αυξανόταν ή μειωνόταν κάτα 1 mmHG και το RR Interval αυξανόταν ή μειωνόταν χωρίς κάποιο συγκεκριμένο όριο.[141] Σε μια πιο αναλυτική περιγραφή της μεθόδου ακολουθιών, οι ίδιοι συγγραφείς πρότειναν όρια 1 mmHg για την πίεση και 4 ms για το RR Interval.[141] Αυτά τα όρια χρησιμοποιούνται ευρέως πλέον στην κλινική έρευνα, και αυτά τα όρια θα χρησιμοποιηθούν και στην παρούσα διπλωματική. Παρόλα αυτά, εναλλακτικές τιμές έχουν προταθεί, κυρίως για το RR interval, οι οποίες κυμαίνονται από τα 6 ms[146] μέχρι και της άρνησης κάποιου συγκεκριμένου threshold.[147]

4. *Ολίσθηση (Shift)*

Στην πρωτότυπη περιγραφή της μεθόδου ακολουθιών, η ολίσθηση μεταξύ της SBP και του RR Interval είχε οριστεί ως 1 beat.[141] Αυτό σημαίνει πως, πιθανότατα λόγω της καθυστέρησης των τασεοϋποδοχέων να δώσουν σήμα στον εγκέφαλο, και ο εγκέφαλος με την σειρά του να δώσει σήμα για άυξηση καρδιακών παλμών, καλό είναι να παίρνονται υπόψιν ταυτόχρονες άνοδοι ή κάθοδοι στις κυματομορφές με 1 lag στο RR Interval, για την καλύτερη εκτίμηση της BRS τιμής. Παρόλα αυτά, προηγούμενη έρευνα που είχε γίνει με την επεμβατική μέθοδο ενδοφλέβιας απευθείας έγχυσης φαινυλεφρίνης, έδειξε ότι, όταν η πίεση αναταράσσεται προσωρινά, η σχέση μεταξύ του RR interval και της SBP εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τον καρδιακό παλμό, με μηδενική ολίσθηση να είναι ιδανική, όταν ο καρδιακός παλμός ήταν 75 παλμοί/λεπτό, και ολίσθηση 1 beat σε περίπτωση γρηγορότερων παλμών.[148] Άλλες μελέτες έχουν χρησιμοποιήσει ολίσθηση, η οποία απλά μεγιστοποιεί τον αριθμό των ακολουθιών.[147] Φαίνεται ο τελευταίος τρόπος, σε ένα πλαίσιο σχετικών κοντινών ολισθήσεων (π.χ. από -4 μέχρι 4), να είναι η ιδανική αντιμετώπιση, μιας και δεν εισχωρεί κάποιο bias στην εκτίμηση της τιμής BRS, και αυτή η αντιμετώπιση ακολουθείται και στην παρούσα μελέτη.

7.1.2 Κριτική στην μέθοδο ακολουθιών

Η πρώτη μελέτη πάνω στην μέθοδο ακολουθιών έγινε σε γάτες, άρα, τα παραπάνω κριτήρια που περιγράψαμε αναλυτικά στην Ενότητα 7.1.1 έχουν παρθεί από μελέτες σε μη-ανθρώπινους οργανισμούς.[141] Όμως, τα παραπάνω κριτήρια έχουν υιοθετηθεί, σχεδόν απαράλλαχτα, σε έρευνες πάνω σε ανθρώπους. Δεν υπάρχουν αποδείξεις ότι αυτές οι τιμές είναι και οι βέλτιστες. Αν οι αυθαίρετες αυτές σταθερές δεν είναι οι βέλτιστες, τότε ότι αποτελέσματα δίνει η μέθοδος ακολουθιών μπορεί να είναι τελείως λάθος.

Στην μελέτη τους, οι Davies et al[143] δείξανε ότι η τροποποίηση των παραπάνω «αυθαίρετων» threshold στην μέθοδο ακολουθιών έχει πολύ σημαντικά αποτελέσματα στον αριθμό των ακολουθιών που βρίσκει ο αλγόριθμος, όπως και στην εκτιμώμενη τιμή της BRS. Αλλαγή των ορίων σε SBP και RR Interval προκαλεί σημαντικές αλλαγές στην εκτιμώμενη BRS τιμή. Όσον αφορά την ολίσθηση και τον συντελεστή συσχέτισης Pearson, οποιαδήποτε αλλαγή ή μεταβολή τους, ενώ δεν προκαλεί σημαντικές αλλαγές στην BRS τιμή, αλλάζει πολύ τον αριθμό των ακολουθιών που ανιχνεύονται.

Συμπερασματικά λοιπόν, κατά τους Davies et al[143], τα κριτήρια αυτά ποικίλουν από άνθρωπο σε άνθρωπο και εξαρτώνται από το αν έχουμε κανονική ή παθολογική λειτουργία των τασεοϋποδοχέων. Επίσης, BRS τιμές που έχουν εκτιμηθεί από διαφορετικές πηγές, έρευνες ή μελέτες, και χρησιμοποιούν διαφορετικά κριτήρια για τα thresholds αυτά, ίσως να μην είναι ορθό να συγκριθούν μεταξύ τους, με αφορμή την εξαγωγή οποιουδήποτε συμπεράσματος πάνω στην λειτουργία των τασεοϋποδοχέων.

7.1.3 Σύγκριση μεθόδου ακολουθιών με εργαστηριακές μεθόδους

Η μέθοδος ακολουθιών έχει συγκριθεί με εργαστηριακές μεθόδους, κυρίως με την μέθοδο απευθείας έγχυσης αγγειο-δραστικού φαρμάκου, φαινυλεφρίνης και νιτρογλυκερίνης.[140] Στις περισ-

σότερες περιπτώσεις, έχει βρεθεί μεγάλος βαθμός συσχέτισης μεταξύ των 2 BRS τιμών που έχουν εκτιμηθεί από τις 2 μεθόδους. Βέβαια, η ταύτισή τους δεν φτάνει σε επιβλητικό σημείο, αφού αυτές οι 2 μέθοδοι μετράνε ουσιαστικά 2 διαφορετικές πλευρές της επιρροής των τασεοϋποδοχέων στον φλεβόκομβο.[140] Εξάλλου, όπως αναφέραμε και στην Ενότητα 2.2.4, τα αγγειο-δραστικά φάρμακα μπορούν να προκαλέσουν αλλαγές και στις μηχανικές ιδιότητες του αρτηριακού τοίχους όπου βρίσκονται οι τασεουποδοχείς, κάτι το οποίο μπορεί να προκαλέσει ένα μεγαλύτερο, και με έναν τρόπο, λιγότερο φυσιολογικό ερέθισμα για αντανακλαστικές αλλαγές στον καρδιακό παλμό.[17] Επίσης, η μέθοδος απευθείας έγχυσης φαρμάκου συνήθως προκαλεί σχετικά μεγάλες αλλαγές στην αρτηριακή πίεση, και έτσι, επιτρέπει την παρακολούθηση και εξέταση της ευαισθησίας των τασεοϋποδοχέων, όχι μόνο σε γραμμικού τύπου ερεθίσματα, αλλά και σε περιοχές και καταστάσεις όπου η λειτουργία των τασεοϋποδοχέων προκαλεί κορεσμό. Αντίθετα, οι αλλαγές στην αρτηριακή πίεση σε μια ακολουθία που έχει ανιχνευτεί με την μέθοδο ακολουθιών είναι συνήθως μικρές, που αυτό σημαίνει ότι η μέθοδος αυτή, στις περισσότερες περιπτώσεις, δεν προσφέρει μία «full-range» ανάλυση της ευαισθησίας των τασεοϋποδοχέων.[17] Διαφορές λοιπόν μεταξύ των αποτελεσμάτων των 2 αυτών μεθόδων θα πρέπει να είναι αναμενόμενες, και οι τεχνικές αυτές θα πρέπει να θεωρούνται όχι ως εναλλακτικές, αλλά συμπληρωματικές μεταξύ τους προσεγγίσεις για την εκτίμηση της λειτουργίας των τασεοϋποδοχέων.

7.1.4 Αποτελέσματα της μεθόδου ακολουθιών στην καθημερινότητα

Αποτελέσματα που έχουν καταγραφεί από μελέτες όπου έχει χρησιμοποιηθεί η μέθοδος ακολουθιών δείχνουν τον μεγάλο βαθμό μεταβλητότητας που χαρακτηρίζει φυσιολογικά τις τιμές BRS σε διαφορετικές συμπεριφορικές καταστάσεις.[146] Μεταβολές στην BRS είναι ακόμα πιο έντονες όταν παίρνεται επίσης υπ'οψην ο κύκλος ύπνου-αγρυπνίας. Επιστημονικές μελέτες έχουν δείξει τα συνηθισμένα μοτίβα αυθόρμητης λειτουργίας των τασεοϋποδοχέων πάνω στον καρδιακό παλμό σε 24ωρες καταγραφές που γίνανε σε ομάδες νέων και σε ομάδες ηλικιωμένων ανθρώπων. Εκτός της ύπαρξης μεταβλητότητας, η BRS τιμή στους νέους ανθρώπους έδειξε μεγάλη διαφορά την μέρα και την νύχτα, με μικρότερες τιμές την μέρα και μεγαλύτερες την νύχτα. Στους ηλικιωμένους ανθρώπους, όχι μόνο η BRS τιμή ήταν μικρότερη από αυτήν των νέων σε όλη την 24ωρη περίοδο, αλλά επίσης υπήρξε απώλεια αυτής της φυσιολογικής διαφοράς των BRS τιμών την μέρα και των BRS τιμών την νύχτα. Εν μέρει η διαφορετικότητα αυτή μπορεί να οφείλεται στην μείωση σωματικής δραστηριότητας των ηλικιωμένων. Παρόλα αυτά, μπορεί να δείχνει και βλάβη του μηχανισμού των τασεοϋποδοχέων στην τροποποίηση του καρδιακού παλμού.[17]

7.1.5 Πρόσφατη πρόοδος στην μέθοδο ακολουθιών

Εκτός από μία εκτίμηση της BRS τιμής, η μέθοδος ακολουθιών επίσης προφέρει την ποσοτικοποίηση του αριθμού των φορών που η επίδραση της ευαισθησίας των τασεοϋποδοχέων είναι μεγαλύτερη από τις επιρροές που δεν έχουν σχέση με τον μηχανισμό των τασεοϋποδοχέων, αλλά βοηθούν στην ρύθμιση του φλεβόκομβου (π.χ κεντρικές νευρικές επιρροές, αναπνοή, χυματικοί (*humoral*) παράγοντες). Αυτό ουσιαστικά εκτιμείται υπολογίζοντας τον λόγο μεταξύ των υποψήφιων ακολουθιών, δηλαδή α) των ακολουθιών που τις χαρακτηρίζει αύξηση της SBP και αύξηση του RR Interval, συν β) τις ακολουθίες που τις χαρακτηρίζει μείωση της SBP και μείωση του RR Interval, δια τον συνολικό αριθμό αξιοσημείωτων αλλαγών στην SBP, με σκοπό να υπολογιστεί ο επονομαζόμενος δείκτης αποτελεσματικότητας της ευαισθησίας των τασεοποδοχών (*Baroreflex Effectiveness Index, BEI*). Σε 24ωρες καταγραφές, στις οποίες υπολογίστηκε το BEI, βρέθηκε ότι μόνο ένα μικρό ποσοστό αξιοσημείωτων αλλαγών στην SBP συνδέεται με τις αλλαγές στο RR interval, δείχνοντας έτσι ότι οι αλλαγές στην ρύθμιση του φλεβόκομβου που προκαλούνται από επιρροές που δεν έχουν σχέση με τον μηχανισμό των τασεοϋποδοχέων είναι πολύ μεγαλύτερες στον αριθμό από τις αλλαγές που προκαλεί ο μηχανισμός των τασεοϋποδοχέων. Αυτό επίσης δείχνει ότι ο αριθμός των αλλαγών που προκαλεί ο μηχανισμός των τασεοϋποδοχέων στον φλεβόκομβο μπορεί να ερμηνευτεί ως μια μέτρηση της αποτελεσματικότητάς του στον έλεγχο του κυκλοφορικού.[17]

7.2 Φασματική μέθοδος (Spectral Method)

Παράλληλα με την μέθοδο ακολουθιών, αναπτύχθηκε και μία άλλη μέθοδος εκτίμησης της BRS τιμής, η οποία ασχολείται όχι με το πεδίο του χρόνου, αλλά με το πεδίο της συχνότητας. Η φασματική μέθοδος φαίνεται ξεπερνάει τα εμπόδια που βρίσκει η μέθοδος ακολουθιών, και ταυτόχρονα, προσφέρει και άλλου τύπου πληροφορίες για την ευαισθησία των τασεοϋποδοχέων. Παρακάτω, θα παρουσιάσουμε διάφορες έννοιες οι οποίες είναι απαραίτητες για την κατανόηση του πεδίου των συχνοτήτων, και κατά συνέπεια, της μεθόδου, και θα παρουσιάσουμε αναλυτικά το πως εφαρμόζεται στην συγκεκριμένη μελέτη, όπως και το πως συγκρίνεται και με άλλες μεθόδους.

7.2.1 Φασμα πυκνότητας ισχύος

Το φάσμα πυκνότητας ισχύος (*Power Density Spectrum, PSD*) είναι ουσιαστικά η γραφική παράσταση της πυκνότητας ισχύος, δεδομένων των συχνοτήτων. Από το φάσμα πυκνότητας ισχύος μπορεί κάποιος να παρατηρήσει τις περιοχές συχνοτήτων που φέρουν το μεγαλύτερο ποσοστό πληροφοριών, κοιτώντας ουσιαστικά τις περιοχές όπου η πυκνότητα ισχύος λαμβάνει τις μεγαλύτερες τιμές.

Το φάσμα πυκνότητας ισχύος $P_X(\omega)$ και η συνάρτηση αυτοσυσχέτισης $C_X(t)$ ενός τυχαίου σήματος X_t διαμορφώνουν ένα ζευγάρι Fourier μετασχηματισμού:

$$P_X(\omega) = \int_{-\infty}^{\infty} C_X(t) e^{-i\omega t} dt \tag{7.2}$$

$$C_X(t) = \int_{-\infty}^{\infty} P_X(\omega) e^{i\omega t} d\omega \tag{7.3}$$

Οι παραπάνω 2 σχέσεις δείχνουν ότι αν για ένα τυχαίο σήμα είναι γνωστό έστω ένα από τα 2 μεγέθη, είτε το φάσμα πυκνότητας ισχύος, είτε η συνάρτηση αυτοσυσχέτισης, τότε το άλλο μέγεθος μπορεί να βρεθεί ακριβώς.[149]

Επειδή πολλές φορές δεν είναι γνωστό κανένα από τα 2 παραπάνω μεγέθη, όπως και λόγω της σημασίας του φάσματος ισχύος στη μελέτη σημάτων, έχουν αναπτυχθεί πολλές μέθοδοι εκτίμησης του. Συνήθως χωρίζουμε τις μεθόδους σε τρεις κύριες κλάσεις:

1. *Κλασικές ή μη-παραμετρικές μέθοδοι εκτίμησης*

Η εκτίμηση του φάσματος ισχύος γίνεται απευθείας από το σήμα. Τέτοιες μέθοδοι είναι για παράδειγμα το περιοδόγραμμα (*periodogram*), όπως και οι μέθοδοι Bartlett και Welch.

2. *Μοντέρνες ή παραμετρικές μέθοδοι*

Η εκτίμηση του φάσματος ισχύος γίνεται μέσα από την εκτίμηση των παραμέτρων ενός γραμμικού μοντέλου που προσαρμόζεται στο σήμα. Τέτοιες μέθοδοι είναι αυτές που βασίζονται στην εκτίμηση των παραμέτρων ενός AR μοντέλου, όπως η μέθοδος Yule-Walker (αυτοσυσχέτισης) και η μέθοδος Burg.

3. *Μέθοδοι υποχώρου ή μέθοδοι υψηλής ευκρίνειας*

Η εκτίμηση αφορά τις συχνότητες που έχουν υψηλή ισχύ παρά το φάσμα ισχύος και βασίζεται στην ανάλυση ιδιοτιμών του πίνακα συσχέτισης. Τέτοιες μέθοδοι είναι η ταξινόμηση πολλαπλών σημάτων(*multiple signal classification method, MUSIC*) και η μέθοδος των ιδιοδιανυσμάτων (*eigenvector method , EV*). Αυτές οι μέθοδοι είναι κατάλληλες σε φάσματα σημάτων περιοδικού τύπου για τον εντοπισμό της ακριβής συχνότητας ημιτονοειδών ταλαντώσεων που καλύπτονται από θόρυβο.

7.2.2 Το περιοδόγραμμα Lomb-Scargle

Ένα χαρακτηριστικό το οποίο διέπει τις χρονοσειρές RR Interval και SBP είναι το γεγονός ότι απο την κατασκευή τους, δεν είναι ομοιόμορφα κατανεμημένες στον άξονα x τους. Από την εξήγηση της κατασκευής των χρονοσειρών που έχουμε δώσει στην Ενότητα 6.2.6, εφόσον υπάρχει ποικιλομορφία και μεταβλητότητα στις τιμές του RR Interval, και εφόσον ο άξονας x των χρονοσειρών κατασκευάζεται με μερικά προηγούμενα αθροίσματα RR Interval, είναι επόμενο η διαφορά ενός σημείου x με ένα άλλο να μην είναι σταθερή για όλη την χρονοσειρά.

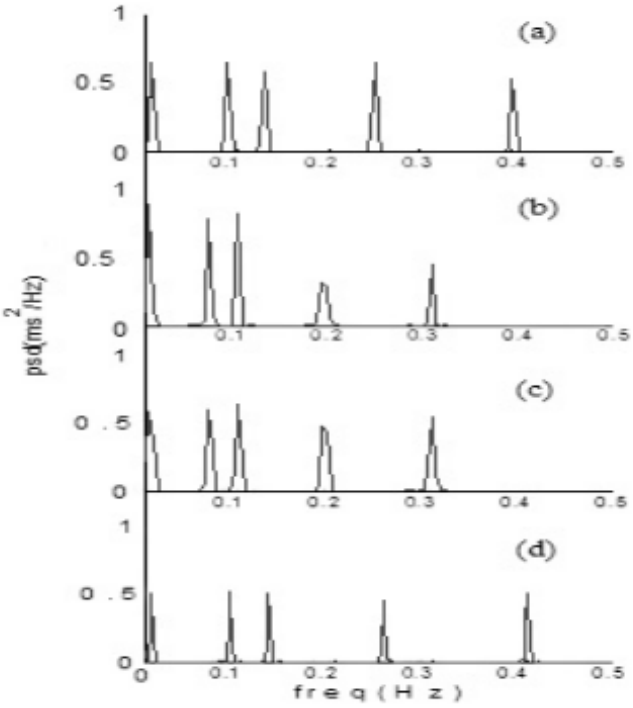
Οι αλγόριθμοι εκτίμησης του PSD που περιγράψαμε παραπάνω προυποθέτουν η κυματομορφή υπο επεξεργασία να χαρακτηρίζεται απο ομοιόμορφη δειγματοληψία. Ένα πρόβλημα λοιπόν, είναι το πως πως θα υπολογίσουμε το PSD από 2 χρονοσειρές, οι οποίες δεν χαρακτηρίζονται από ομοιόμορφη δειγματοληψία, αλλά αντιθέτως, οι αποστάσεις μεταξύ των τιμών χρόνου στον άξονα x είναι τελείως ανόμοιες.

Το περιοδόγραμμα Lomb-Scargle (*Lomb-Scargle periodogram, LSP*)[150][151] είναι ένας γνωστός αλγόριθμος, σχεδιασμένος για την αναγνώριση και χαρακτηρισμό της περιοδικότητας πάνω σε χρονοσειρές που έχουν υποστεί ανόμοια δειγματοληψία. Χρησιμοποιείται κυρίως στον τομέα της αστρονομίας, όπου από την φύση του έχουμε άτακτες στον χρόνο καταγραφές. Έτσι, το LSP είναι μια μέθοδος, η οποία επιτρέπει αποτελεσματική εκτίμηση ενός PSD από τέτοιου είδους δεδομένα, με αποτέλεσμα να μπορεί κάποιος να αποφανθεί για την περιοδικότητα μιας μη-ομοιόμορφης καταγραφής.

Είναι εύλογο το ερώτημα του γιατί να χρησιμοποιηθεί το LSP, και όχι κάποια άλλη μέθοδος, όπως μεθόδους παρεμβολής + Fourier, μεθόδους ελαχίστων τετραγώνων, Phase-folding μεθόδους, η Μπαεσιανές προεγγίσεις. Μάλιστα η μέθοδος Fourier με παρεμβολή είναι από τις πλέον πιο χρησιμοποιημένες μεθόδους, και αφορά την επαναδειγματοληψία των χρονοσειρών ώστε να είναι πλέον ομοιόμορφες, και αργότερα, την εκτίμηση του PSD με μία απο τις μεθόδους αναφέραμε παραπάνω. Υπάρχουν πολλοί λόγοι για την επιλογή του LSP, με πρώτο και κύριο λόγο η εκτενής χρήση του σε μη-ομοιόμορφα δεδομένα, κυρίως στον τομέα της αστρονομίας, όπως και σε άλλα επιστημονικά πεδία. Αλλά υπάρχει και ένας άλλος λόγος, ο οποίος έχει να κάνει με την ίδια την φύση του αλγορίθμου, και αυτός είναι ότι συνδυάζει λίγο απο κάθε μέθοδο που αναφέραμε, δηλαδή, εμπνέεται από την ανάλυση Fourier, μπορεί να προσεγγιστεί σαν μέθοδος ελαχίστων τετραγώνων, μπορεί να εξαχθεί από την Μπαεσιανή θεωρία πιθανοτήτων, και, μελέτες έχουν δείξει ότι, κάτω από ορισμένες συνθήκες, συνδέεται στενά με Phase-folding μεθόδους[152].

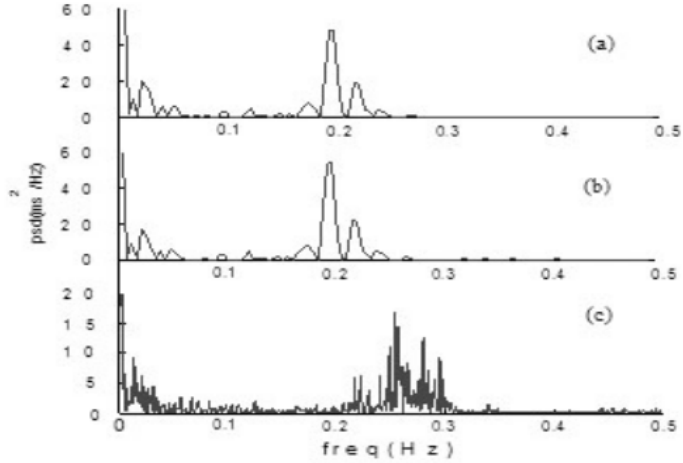
Ίσως όμως ο πιο σημαντικός λόγος υιοθέτησης της συγκεκριμένης μεθόδου είναι η αδυναμία των μεθόδων παρεμβολής, που είναι και οι πιο συνηθισμένες, να κρατήσουν άθικτα τα φασματικά στοιχεία των χρονοσειρών. Στο Σχήμα 7.2 βλέπουμε το PSD μιας RR Interval χρονοσειράς, υπολογισμένο με 2 διαφορετικές μεθόδους παρεμβολής. Η κυματομορφή (α) αντιστοιχεί στο PSD μιας χρονοσειράς με κανονικό και ομοιόμορφο sampling, και οι κυματομορφές (β), (γ) και (δ) αντιστοιχούν στα PSD της ίδιας χρονοσειράς, αλλά με ανομοιόμορφο sampling. Στο PSD (β) επαναδειγματοληπτήται η χρονοσειρά χρησιμοποιώντας γραμμική παρεμβολή, στο PSD (γ) χρησιμοποιοείται κυβική παρεμβολή, ενώ στο PSD (δ) χρησιμοποιείται ο αλγόριθμος Lomb-Scargle. Φαίνεται ότι έχει αλλοιωθεί κατά πολύ το φασματικό περιεχόμενο στα 2 μεσαία PSD, φαινόμενο το οποίο έχει προκαλέσει η διαδικασία παρεμβολής, και προφανώς, στην μελέτη μας, μπορεί να έχει τεράστια επίπτωση στον υπολογισμό της BRS τιμής. Το LSP, εφόσον δεν ακολουθεί καμία διαδικασία παρεμβολής, σίγουρα διατηρεί καλύτερα το φασματικό περιεχόμενο της χρονοσειράς μας, όπως φαίνεται και απο το PSD (δ).[153]

Φαίνεται λοιπόν ότι στην μέθοδο ανάλυσης της RR Interval χρονοσειράς με μεθόδους Fourier + παρεμβολής, ο κύριος λόγος για τον οποίο εισάγεται λάθος στο φάσμα είναι λόγω της παρεμβολής που χρησιμοποιείται για την επαναδειγματοληψία της ανομοιόμορφης RR Interval χρονοσειράς. Έτσι, η μέθοδος LSP, η οποία δεν χρειάζεται επαναδειγματοληψία της χρονοσειράς, είναι πιο ακριβής και καταλληλότερη για την φασματική ανάλυση ανομοιόμορφων σημάτων. Σε κάποιες περιπτώσεις δε πραγματικών δεδομένων, η διαφορά μεταξύ των PSD που παίρνονται από την μέθοδο LSP και από μεθόδους παρεμβολής + Fourier είναι τεράστια. Βλέποντας απλά και μόνο τα 3 δια-



Σχήμα 7.2: PSD που δείχνουν την αλλοίωση φασματικού περιεχομένου λόγω παρεμβολής.

φορετικα PSD στο Σχήμα 7.3, όπου το PSD (α) έχει εκτιμηθεί με την μέθοδο γραμμικής παρεμβολής + Fourier, το PSD (β) έχει εκτιμηθεί με την μέθοδο κυβική παρεμβολή + Fourier και το PSD (γ) έχει εκτιμηθεί με την μέθοδο LSP, φαίνεται ότι το PSD που έχει εκτιμηθεί με την μέθοδο LSP είναι πολύ πιο ακριβές και αυθεντικό. Συμπερασματικά λοιπόν, μέθοδοι βασισμένοι σε παρεμβολή + Fourier μπορεί να οδηγήσουν ακόμα και σε λανθασμένη διάγνωση σε κλινικές περιπτώσεις.[153]



Σχήμα 7.3: Λεπτομέρεια και ακρίβεια του Lomb μετασχηματισμού.

Όσον αφορά το μαθηματικό περιεχόμενο του LSP, πρόκειται για μία διαδικάσια ελαχίστων τετραγώνων, η οποία χρησιμοποιείται για την εκτίμηση του PSD ενός σήματος. Η διαφορά μεταξύ του LSP και του Fourier μετασχηματισμού είναι ότι στον LSP χρησιμοποιείται ένα χρονικό offset, το οποίο εγγυάται την αμεταβλητότητα του εκτιμώμενου PSD. Γι'αυτόν τον λόγο, τα δείγματα δεν χρειάζεται να χαρακτηρίζονται από ομοιόμορφη δειγματοληψία, αρκεί να γνωρίζουμε τον χρόνο που πάρθηκαν τα δείγματα αυτά, ή την χρονική διαφορά μεταξύ αυτών. Μετά την δημοσίευσή του αλγορίθμου από τον Lomb[150], και ξεχωριστά από τον Scargle αργότερα[151], υπήρξαν και άλλες

επεκτάσεις του LSP αλγορίθμου, με αρκετά σημαντική την επέκταση του Quinn[154], ο οποίος συμπεριλαμβάνει έναν όρο DC, ο οποίος αντί να διορθώνει άμεσα το σήμα, εισάγεται ως εκτιμώμενος όρος στην εξίσωση:

$$P(\omega) = \frac{(\sum_{n=1}^{N} X_n cos(\omega t_n - \phi) - N\overline{X}E_1)^2}{\sum_{n=1}^{N} cos^2(\omega t_n - \phi) - NE_1^2} + \frac{(\sum_{n=1}^{N} X_n sin(\omega t_n - \phi) - N\overline{X}E_2)^2}{\sum_{n=1}^{N} sin^2(\omega t_n - \phi) - NE_2^2} \tag{7.4}$$

όπου:

$$\overline{X} = N^{-1} \sum_{n=1}^{N} X_n \tag{7.5}$$

$$E_1 = N^{-1} \sum_{n=1}^{N} cos(\omega t_n - \phi) \tag{7.6}$$

$$E_2 = N^{-1} \sum_{n=1}^{N} sin(\omega t_n - \phi) \tag{7.7}$$

$$tan(2\phi) = \frac{sin(2\omega t_n) - 2ND_1D_2}{\sum_{n=1}^{N} cos(2\omega t_n) + ND_1^2 - ND_2^2} \tag{7.8}$$

$$D_1 = N^{-1} \sum_{n=1}^{N} cos(2\omega t_n) \tag{7.9}$$

$$D_1 = N^{-1} \sum_{n=1}^{N} sin(2\omega t_n) \tag{7.10}$$

7.2.3 Εφαρμογή φασματικής μεθόδου

Η εκτίμηση του BRS με την φασματική μέθοδο εφαρμόζεται με βάση τις εξής λειτουργίες:

1. Διαχωρίζουμε τις SBP και RR interval κυματομορφές σε μικρότερα πλαίσια. Στην βιβλιογραφία προτείνεται μέγεθος πλαισίου 128 με 1024 beats. Στα πλαίσια της εργασίας μας, χρησιμοποιούμε πλαίσια των 128 beat. Τονίζουμε εδώ ότι τα πλαίσια είναι ξεχωριστά μεταξύ τους, και δεν υπάρχει καθόλου επικάλυψη (*overlapp*) μεταξύ τους.

2. Σε καθένα από αυτά τα πλαίσια, εφαρμόζουμε τον αλγόριθμο Lomb-Scargle όπως τον περιγράψαμε στην Ενότητα 7.2.2, με την βοήθεια της κλάσης *LombScargle()*, η οποία αποτελεί μέρος της Python βιβλιοθήκης astropy. Το πακέτο astropy περιέχει διάφορες κλάσεις, εργαλεία, και γενικότερα, ένα packaging framework το οποίο αποσκοπεί στην προσφορά εργαλείων τους χρήστες, εργαλεία τα οποία σχετίζονται με το αντικείμενο της αστρονομίας.

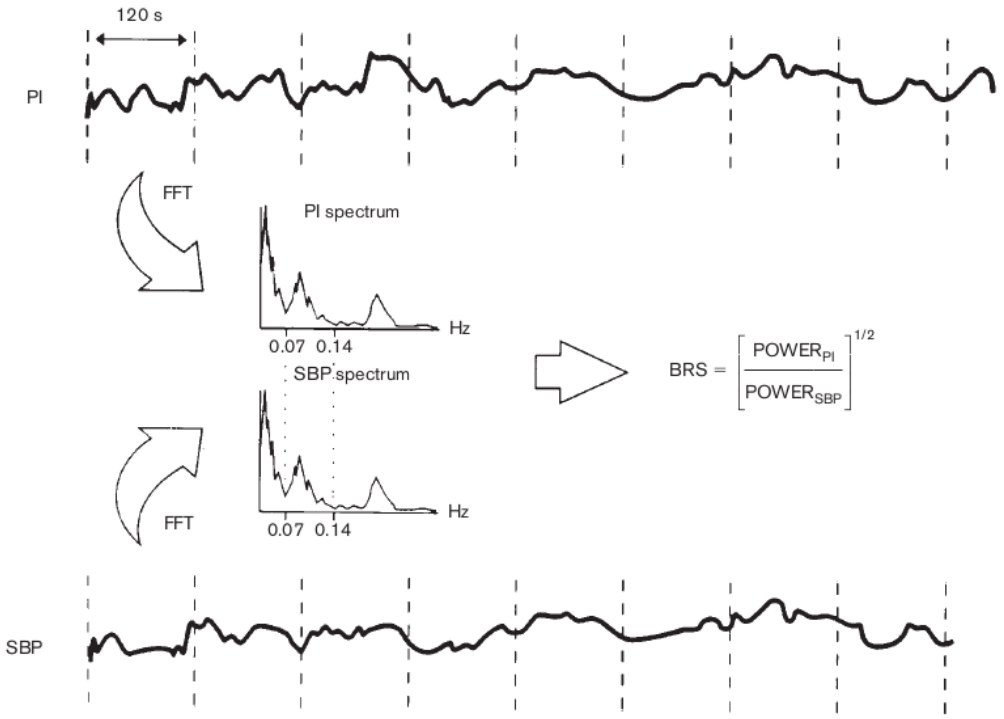
3. Εστιάζουμε στην συχνοτική περιοχή των 0.07 Hz, την οποία ονομάζουμε περιοχή των χαμηλών συχνοτήτων (*low frequency, LF*), όπως και στην αναπνευστική περιοχή των 0.14 Hz, την οποία ονομάζουμε περιοχή των υψηλών συχνοτήτων (*high frequency, HF*). Στην περιοχή LF και στην περιοχή HF, οι χρονοσειρές RR Interval και SBP παρουσιάζουν συνήθως υψηλή συνεκτικότητα, και έχουν συσχετιστεί, όπως εξηγούμε πιο αναλυτικά και παρακάτω, με λειτουργίες των τασεοϋποδοχέων.

4. Υπολογίζουμε την τετραγωνική ρίζα του λόγου του PSD του RR Interval προς το PSD του SBP στις 2 περιοχές αυτές[155]:

$$\alpha = \sqrt{\frac{PSD_{RR}}{PSD_{SBP}}} \tag{7.11}$$

   Η τιμή αυτή αναφέρεται ως «α-coefficient»[140], και αντικατοπτρίζει μια ποσοτικοποίηση της ευαισθησίας των ταση̈οϋποδοχέων. Μια οπτική αναπαράσταση της μεθόδου φαίνεται στο Σχήμα 7.4.

5. Προφανώς η παραπάνω διαδικασία, δηλαδή, ο υπολογισμός της «α-coefficient» μέσω των 2 PSD αναφέρεται σε ένα μόνο πλαίσιο (μεγέθους 128 beat). Άρα, για κάθε πλαίσιο υπολογίζουμε την «α-coefficient» που το χαρακτηρίζει. Η τελική BRS τιμή εκτιμάται ως ο μέσος όρος των «α-coefficient» που έχουμε υπολογίσει για κάθε πλαίσιο.[140]



Σχήμα 7.4: Η φασματική μέθοδος (Spectral Method) στην πράξη.

Η άνωθεν διαδικασία βασίζεται στην υπόθεση ότι ο λόγος των δυνάμεων των RR interval και SBP αντικατοπτρίζει την λειτουργία των ταση̈οϋποδοχέων. Όσον αφορά την ειδικότητα του αποτελέσματος της μεθόδου αυτής, έχουν γίνει πειράματα σε ποντίκια, όπου έχουν γίνει καταγραφές πίεσης και παλμών, πριν και μετά το SAD.[156] Όπως ήταν αναμενόμενο, η απονεύρωση προκάλεσε μείωση στην διακύμανση του RR interval, γεγονός που ήταν εμφανές στις συχνοτικές περιοχές LF και HF. Οι φασματικές δυνάμεις του SBP, αντίστοιχα, άλλαξαν με διαφορετικό τρόπο, σε διάφορες συχνοτικές περιοχές. Αυτές οι φασματικές τροποποιήσεις στα PSD των SBP και RR interval προκάλεσαν, όπως είναι επόμενο, σημαντικές μειώσεις στην «α-coefficient» , και για την LF περιοχή, αλλά και για την HF περιοχή. Αυτό ουσιαστικά κάνει την «α-coefficient» μια καλή προσέγγιση του BRS.

Είναι εύλογο κάποιος να αναρωτηθεί ποια από τις 2 συχνοτικές περιοχές (LF, HF) αντικατοπτρίζει καλύτερα την ευαισθησία των ταση̈οϋποδοχέων. Μελέτες έχουν δείξει ότι, μετά το SAD, έχει επηρεασθεί κατά πολύ η «α-coefficient» της LF περιοχής, αλλά όχι τόσο της HF περιοχής. Αυτό μπορεί να σημαίνει ότι η HF περιοχή μπορεί να αντικατοπτρίζει αλλαγές που έχουν διαφορετική προέλευση, και όχι από την λειτουργία των ταση̈οϋποδοχέων. Μια υπόθεση είναι ότι

αλλαγές στην συστολική πίεση αλλά και στον καρδιακό παλμό μπορούν να προκληθούν και από άλλους κεντρικούς και περιφερειακούς μηχανισμούς (ορμόνες, κεντρικές επιρροές, αναπνοή).[156] Έτσι, αποφασίσαμε, στην στατιστική μελέτη που παρουσιάζεται στο Κεφάλαιο 9, να μην συμπεριλάβουμε την HF περιοχή, και να ασχοληθούμε μόνο με την ανάλυση της LF περιοχής.

7.2.4 Το κριτήριο συμφωνίας (Coherence Criterion)

Σύμφωνα με τους Robbe et al[157], η «α-coefficient» υπολογίζεται παίρνοντας τα σημεία των 2 PSD κυματομορφών (X:SBP, Y:RR Interval) τα οποία έχουν μεγάλο βαθμό συμφωνίας (μεγαλύτερη του 0.5):

$$\rho(f) = \frac{S_{XY}^2(f)}{S_{XX}(f)S_{YY}(f)} > 0.5 \tag{7.12}$$

όπου $S_{XY}(f)$ είναι η ετεροπυκνότητα ισχύος φάσματος. Το όριο αυτό έχει επιλεχθεί αυθαίρετα ώστε να υπάρχει μια εγγύηση για αξιόπιστα αποτελέσματα στην BRS εκτίμηση. Βέβαια, το κριτήριο συμφωνίας των Robbe et al έχει υποστεί αρκετή κριτική, στην βάση του ότι ελέγχοντας και βάζοντας όρια στην συμφωνία μεταξύ των 2 PSD δεν εγγυάται πιο αξιόπιστες μετρήσεις της BRS.[158] Μάλιστα, συχνά, αποκλείει μετρήσεις σε παθολογικές περιπτώσεις, λόγω του ότι η συμφωνία τείνει στο 0 όσο οι ταση ευποδοχείς χάνουν την καλή τους λειτουργία.[159] Επιπροσθέτως, με αυτόν τον τρόπο, ο αριθμός των σημείων που θα χρησιμοποιηθούν για τον υπολογισμό της «α-coefficient» αλλάζει από άνθρωπο σε άνθρωπο, και άρα, μειώνεται η αξιοπιστία του αποτελέσματος. Λόγω αυτών των προβληματισμών, νέα κριτήρια έχουν αναπτυχθεί για τον υπολογισμό BRS, τα οποία στοχεύουν στο να ξεπεραστούν τα εμπόδια που θέτει η εφαρμογή ορίου στην συμφωνία των 2 PSD.[160] Μέσα σε αυτά, αυτό που ξεχωρίζει, και για την ακρίβειά του, αλλά και για την απλότητά του, είναι ο απλός μέσος όρος της «α-coefficient» σε όλη την LF περιοχή.[160] Πρόσφατες μελέτες έχουν αποδείξει την κλινική ικανότητα αυτής της μεθόδου να εντοπίζει βλάβες στην λειτουργία των ταση εϋποδοχέων σε ασθενείς με καρδιαγγειακές ασθένειες.[161] Γι αυτόν τον λόγο, επιλέγουμε να εγκαταλείψουμε το κριτήριο συμφωνίας στην εργασία μας, και να πάρουμε το απλό κριτήριο του μέσου όρου της «α-coefficient» σε όλη την LF περιοχή.

7.2.5 Σύγκριση φασματικής μεθόδου με εργαστηριακές μεθόδους

Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι η φασματική εκτίμηση της ευαισθησίας των ταση εϋποδοχέων είναι μια πολύ αξιόπιστη εναλλακτική της μεθόδου απευθείας έγχυσης φαινυλεφρίνης.[157] Μάλιστα, κάποιες μελέτες αναφέρουν ότι η BRS τιμή που εκτιμάται με φασματικές μεθόδους αντικατοπτρίζει σχεδόν πλήρως τον αγγειακό έλεγχο πάνω στον καρδιακό παλμό, ιδιότητα την οποία μοιράζεται με την BRS τιμή που εκτιμάται με την μέθοδο απευθείας έγχυσης φαινυλεφρίνης.[162] Τα αποτελέσματα όμως αυτά έχουν προκύψει μόνο από μικρές ομάδες ατόμων, ή υπερτασικών ασθενών, και έχουν βασιστεί σε μια απλή ανάλυση συσχέτισης. Χρησιμοποιώντας μια πιο κατάλληλη μεθοδολογία, άλλοι ερευνητές έχουν εκτιμήσει την συμβατότητα μεταξύ φασματικών BRS μετρήσεων και μετρήσεων που έχουν παρθεί με την μέθοδο απευθείας έγχυσης φαινυλεφρίνης σε ασθενείς που έχουν υποστεί έμφραγμα στο μυοκάρδιο και καρδιακή ανεπάρκεια.[163] Οι μελέτες αυτές δείχνουν, με αρκετή συνοχή, ότι ενώ υπάρχει μια σαφής γραμμική συσχέτιση, τυχαίες διαφορές μεταξύ των μετρήσεων των 2 μεθόδων μπορεί να είναι πολύ μεγάλες. Αυτό δεν προκαλεί ιδιαίτερη έκπληξη, αφού αυτές οι 2 μέθοδοι μετράνε ουσιαστικά 2 διαφορετικές πλευρές των δυναμικών των ταση εϋποδοχέων. Οι φασματικές μέθοδοι βασίζονται στις τυχαίες μεταβάσεις της συστολικής πίεσης, ενώ η μέθοδος απευθείας έγχυσης φαινυλεφρίνης εστιάζει στην αντίδραση σε μία μεγάλη άνοδο της πίεσης. Επιπροσθέτως, η αντίδραση στην φαινυλεφρίνη, που είναι το αποτέλεσμα του ερεθίσματος και της λειτουργίας και άλλων υποδοχών, εκτός των ταση εϋποδοχέων, παρέχει πληροφορίες για όλη την δυνατότητα του συστήματος να προκαλέσει την αντίδραση αυτή, ενώ οι φασματικές μετρήσεις δεν περιέχουν τέτοιου τύπου «side-effect» αντιδράσεις. Αυτή η διαφορά είναι

σίγουρα εμφανής σε ασθενείς με δυσλειτουργία στον αριστερό κόλπο, ή σε ασθενείς με μιτροειδή παλινδρόμηση, λόγω της οξείας αύξησης του όγκου του αίματος που προκαλεί η αγγειοσυστολή.

7.2.6 Σύγκριση της μεθόδου ακολουθιών και της φασματικής μεθόδου

Οι μέθοδοι της υπολογιστικής ανάλυσης της ευαισθησίας των τασεοϋποδοχέων μοιράζονται τα ίδια πλεονεκτήματα της εκτίμησης της μέσης BRS τιμής. Η μέθοδος ακολουθιών δε έχει το επιπλέον πλεονέκτημα της minute-to-minute παροχής πληροφοριών, όσον αφορά την μεταβλητότητα της αποτελεσματικότητας που έχουν οι τασεουποδοχείς στο να τροποποιούν τον καρδιακό παλμό. Αυτό συμβαίνει διότι η φασματική μέθοδος, όπως αναλύσαμε και στην Ενότητα 7.2.3, χρειάζεται τμηματοποίηση των χρονοσειρών σε παράθυρα, τα οποία δεν μπορούν δεν έχουν μέγεθος λιγότερο από 128 beats, ενώ οι τιμές BRS που εκτιμάει η μέθοδος ακολουθιών αντικατοπτρίζουν την λειτουργία των τασεοϋποδοχέων ακόμα και για λίγα δευτερόλεπτα.

Η μέθοδος ακολουθιών και η φασματική μέθοδος χαρακτηρίζονται και από άλλα διακριτά χαρακτηριστικά. Η φασματική μέθοδος, για παράδειγμα, εστιάζει στις ρυθμικές ταλαντώσεις της SBP και του RR Interval, γύρω από στενές περιοχές συχνοτήτων. Αυτό σημαίνει ότι οι «α-coefficients» που παίρνουμε σαν αποτέλεσμα από την φασματική μέθοδο αντικατοπτρίζουν την ικανότητα των τασεοϋποδοχέων να τροποποιούν τον φλεβόκομβο, μόνο σε συγκεκριμένες συχνότητες.[164] Έτσι, η φασματική μέθοδος προσφέρει την δυνατότητα να εκτιμηθεί ξεχωριστά η συμπαθητική και η παρασυμπαθητική συνεισφορά στην τροποποίηση του καρδιακού παλμού. Από την άλλη, η μέθοδος ακολουθιών εστιάζει σε αλλαγές στην πίεση και στο RR interval, οι οποίες μπορεί να έχουν ένα μεγαλύτερο συχνοτικό περιεχόμενο, και έτσι, η BRS εκτίμηση που παίρνουμε από την μέθοδο ακολουθιών είναι περίπου ένας δείκτης «κατανόησης» του έλεγχου που έχουν οι τασεουποδοχείς στον καρδιακό παλμό, ο οποίος όμως είναι η μέση τιμή για διάφορες συχνότητες.

Επιπροσθέτως, οι ακολουθίες που ανιχνεύονται με την μέθοδο ακολουθιών συμβαίνουν άνισα μέσα στον χρόνο, αφού προφανώς σχετίζονται με συμπεριφορές μέσα στην μέρα. Τέτοια ακανόνιστα συμβάντα δεν μας εμποδίζουν από τον να έχουμε μια ακριβή εκτίμηση των BRS τιμών την μέρα και την νύχτα, διότι ο αριθμός των ακολουθιών που εντοπίζονται σε μια περίοδο 24ωρης καταγραφής είναι αρκετά μεγάλος. Έτσι, έχουμε την δυνατότητα να αποφανθούμε για την ευαισθησία των τασεοϋποδοχέων σε μία ωριαία βάση. Όμως, μπορεί ο αριθμός αυτός των εντοπισμένων ακολουθιών να μην είναι αρκετά μεγάλος, ώστε να μπορούμε να αποφανθούμε για την ευαισθησία των τασεοϋποδοχέων σε μικρότερα χρονικά διαστήματα. Σε τέτοιες περιπτώσεις, η φασματική μέθοδος μπορεί να είναι πιο κατάλληλη, διότι στην συχνοτική περιοχή γύρω από τα 0.1 Hz, ταλαντώσεις στην SBP συμβαίνουν συχνά, ακόμα και σε πολύ μικρές χρονικές περιόδους.[165]

Μια τελευταία διαφορά είναι ότι στην μέθοδο ακολουθιών, μπορούμε να ξεχωρίσουμε τις ανοδικές ακολουθίες (αύξηση της SBP και του RR Interval) και τις καθοδικές ακολουθίες (μείωση της SBP και του RR Interval). Κάτι τέτοιο μπορεί να είναι χρήσιμο σε κλινικές περιπτώσεις, όπως το σύνδρομο αποφρακτικής άπνοιας στον ύπνο.[17] Την διαφοροποίηση αυτή των ακολουθιών που επιτυγχάνει η μέθοδος ακολουθιών δεν μπορεί να την καταφέρει η φασματική μέθοδος, η οποία βάζει σε μια κοινή ομάδα τις επιρροές που έχει η αλλαγή της πίεσης στην ενεργοποίηση και απενεργοποίηση των τασεοϋποδοχέων.

Παρά τις προηγούμενες διαφορές, η ποσοτικοποίηση των BRS τιμών που παίρνονται χρησιμοποιώντας την μέθοδο ακολουθιών και την φασματική μέθοδο φαίνεται να είναι ποιοτικά και ποσοτικά παρόμοιες, όταν παίρνονται σε ένα χρονικό παράθυρο καταγραφής μερικών λεπτών. Αυτό συνέβη τουλάχιστον σε μελέτες που προσπαθούσαν να εκτιμήσου τα αποτελέσματα και τις παρενέργειες που έχει το SAD σε ζώα, όπου μετά το SAD, υπήρξε μείωση στην ευαισθησία των τασεοϋποδοχέων και στο πεδίο του χρόνου, αλλά και στο πεδίο της συχνότητας.[141] Αυτό επίσης συνέβη και σε σύγκριση μέσων BRS τιμών που πάρθηκαν από 24ωρες ή 15λεπτες καταγραφές σε κλινικό περιβάλλον, ανάμεσα σε ανθρώπους διαφορετικής ηλικίας.[165]

Κεφάλαιο 8

Μέρος Δεύτερο: Μοντελοποιήση Του Καρδιαγγειακού Συστήματος

Όπως έχουμε περιγράψει και σε προηγούμενα κεφάλαια, η ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης γίνεται μέσω του καρδιαγγειακού συστήματος, όπου, στην διαδικασία αυτή, προφανώς συμπεριλαμβάνεται η λειτουργία των ταση εϋποδοχέων. Όπως έχουμε εξηγήσει και στο Κεφάλαιο 2, μέσω του νευρικού συστήματος (συμπαθητικού και παρασυμπαθητικού), είναι εφικτή η ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης. Πιο συγκεκριμένα, το CNS μεταβάλλει κατάλληλα αιμοδυναμικές μεταβλητές, όπως ο καρδιακός παλμός και η περιφερειακή αγγειακή αντίσταση, με σκοπό την ρύθμιση της αγγειακής πίεσης. Με άλλα λόγια, οι δυναμικές ιδιότητες του καρδιαγγειακού συστήματος αντικατοπτρίζονται στις μεταβολές των αιμοδυναμικών μεταβλητών. Εφαρμόζοντας προσεγγίσεις θεωρίας ελέγχου, μπορεί κάποιος να μελετήσει τις μεταβολές αυτές, και να ποσοτικοποιήσει τους μηχανισμούς του καρδιαγγειακού συστήματος. Η ποσοτικοποιήση των μηχανισμών αυτών βοηθάει στην κατανόηση της λειτουργίας του καρδιαγγειακού συστήματος, και προσφέρει νεα κλινικά εργαλεία, τα οποία συνεισφέρουν στην διαχείριση και φροντίδα ασθενών, οι οποίοι πάχουν απο διάφορες καρδιολογικές νευρολογικές ασθένειες.

Οι προσεγγίσεις θεωρίας ελέγχου που αναφέραμε στην προηγούμενη παράγραφο προσφέρουν έναν τρόπο χαρακτηρισμού και κατηγοριοποιήσης των φυσιολογικών μηχανισμών του καρδιαγγειακού συστήματος. Αυτό γίνεται εφικτό με την ανάλυση της εισόδου και της εξόδου ενός συστήματος. Η ανάλυση αυτή αφορά την περιγραφή της εισόδου και της εξόδου μέσω ενός μαθηματικού μοντέλου, το οποίο και επιλέγεται από τον εκάστοτε μελετητή. Είναι ορθό να δοκιμαστούν διαφορετικά μοντέλα, ώστε να επιλεγεί το καλύτερο απο άποψη ακρίβειας. Αφού επιλεγεί το μοντέλο, καθορίζονται οι παράμετροί του, ώστε το μοντέλο να περιγράφει καλύτερα την έξοδο του συστήματος. Στην περίπτωσή μας π.χ., χρησιμοποιούνται βιολογικά σήματα ώστε να καθοριστούν οι παράμετροι του μαθηματικού μοντέλου, το οποίο θα περιγράφει καλύτερα την λειτουργία του καρδιαγγειακού συστήματος.

Η άνωθεν διαδικασία στοχεύει στην καλύτερη μοντελοποιήση του καρδιαγγειακού συστήματος, και πιο ειδικά, στην εξήγηση της έμφυτης πολυπλοκότητας των αλληλεπιδράσεων της πίεσης και του καρδιακού παλμού που φυσιολογικά συμβαίνουν σε μια κατάσταση «κλειστού βρόγχου», δηλαδή, σε μια κατάσταση που όχι μόνο αλλαγές στην πίεση προκαλούν αντανακλαστικές αλλαγές στον καρδιακό παλμό, αλλά και που, αντίστροφα, αλλαγές στον καρδιακό παλμό είναι υπεύθυνες για αλλαγές στην πίεση. Η εικόνα του προβλήματος γίνεται ακόμα πιο περίπλοκη, αν λάβουμε υπόψιν ότι η τιμή της πίεσης, έστω σε μια χρονική στιγμή t, εξαρτάται επίσης από μερικές προηγούμενες τιμές της πίεσης, $t - i$. Το ίδιο συμβαίνει και για τον καρδιακό παλμό, και κατά συνέπεια, και για το RR Interval. Έτσι λοιπόν, όταν ένα μαθηματικό μοντέλο έχει πλέον οριστεί αναλυτικά ώστε να λάβει όλους αυτούς τους μηχανισμούς υπόψιν, η συνάρτηση μεταφοράς, η καθυστέρηση, και οι διάφορες άλλες χρονικές σταθερές που χαρακτηρίζουν το καρδιαγγειακό σύστημα, μπορούν να εξαχθούν με τον κατάλληλο χειρισμό των εξισώσεων που περιγράφουν το μοντέλο αυτό. Η ακρίβεια των εκτιμήσεων για τις διάφορες παραμέτρους του μοντέλου εξαρτάται από το πόσο καλά οι έμφυτες απλοποιήσεις ενός μαθηματικού μοντέλου προσεγγίζουν την φυσιολογική πολυπλοκότητα των μηχανισμών ελέγχου του καρδιαγγειακού συστήματος.

Στο κεφάλαιο αυτό λοιπόν, θα περιγράψουμε τις έννοιες γύρω απο την μαθηματική μοντελο-

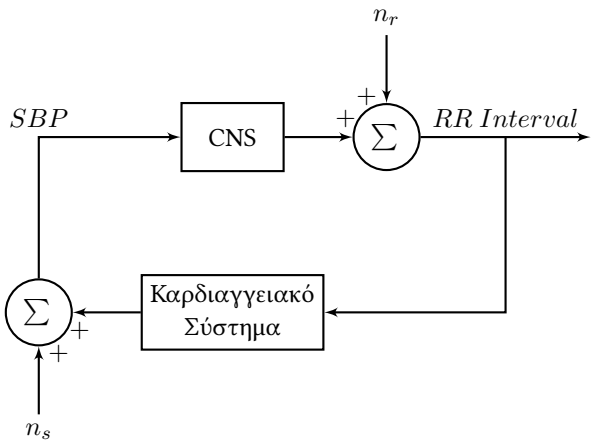
ποιήση του καρδιαγγειακού συστήματος (το οποίο συμπεριλαμβάνει την λειτουργία των ταση-οϋποδοχέων), τις προσεγγίσεις μαθηματικής μοντελοποιήσης του καρδιαγγειακού συστήματος όπως έχουν γίνει στην βιβλιογραφία, όπως και την πειραματική διαδικασία που ακολουθήσαμε, εφαρμόζοντας γραμμικά μοντέλα (το μαθηματικό μοντέλο ARIMAX, το οποίο περιγράψαμε στο Κεφάλαιο 4), μη-γραμμικά μοντέλα (μοντελοποιήση με την βοήθεια νευρωνικών δικτύων, τα οποία περιγράψαμε στο Κεφάλαιο 5), αλλά και υβριδικά μοντέλα (συνδυασμός γραμμικής και μη-γραμμικής μοντελοποιήσης), με σκοπό την καλύτερη κατανόηση των μηχανισμών κανονικοποιήσης του καρδιαγγειακού συστήματος.

8.1 Μοντελοποίηση συστήματος κλειστού βρόχου

Στην ενότητα αυτή, θα ορίσουμε το φυσιολογικό μοντέλο του καρδιαγγειακού συστήματος, την μαθηματική αναπαράστασή του, όπως και τις προσεγγίσεις στην βιβλιογραφία, όσον αφορά την επιλογή του κατάλληλου μαθηματικού μοντέλου για την περιγραφή του καρδιαγγειακού συστήματος.

8.1.1 Φυσιολογικό μοντέλο κλειστού βρόχου

Στα πλαίσια λειτουργίας του καρδιαγγειακού συστήματος και του μηχανισμού των ταση-οϋποδοχέων, που αποσκοπεί στην ρύθμιση του αγγειακής πίεσης, μπορούμε να ορίσουμε ένα φυσιολογικό μοντέλο. Αυτό το μοντέλο περιλαμβάνει όλες τις επιμέρους λειτουργίες των ταση-οϋποδοχέων, δηλαδή τον έλεγχο την πίεσης (της διάτασης ή συρρίκνωσης των αγγείων), όπως και τα σήματα που θα στείλει στο CNS για την αύξηση ή την μείωση των καρδιακών παλμών.



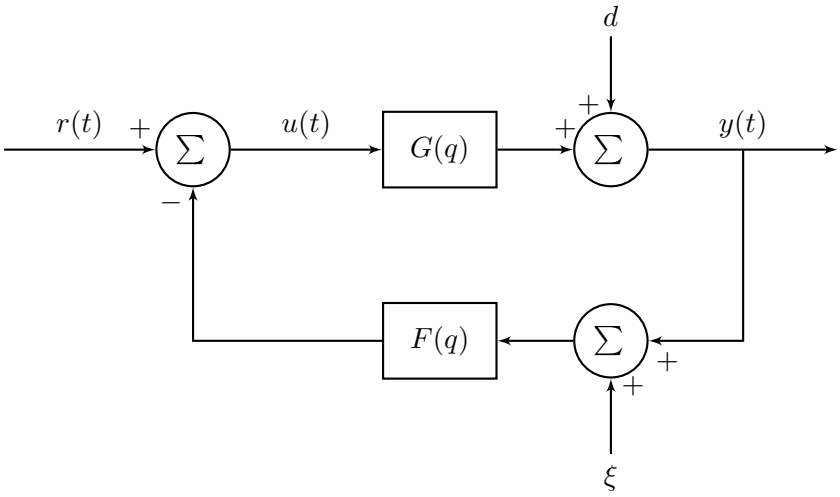
Σχήμα 8.1: Φυσιολογικό Μοντέλο της λειτουργίας των ταση-οϋποδοχέων

Το Σχήμα 8.1 αναπαριστά την λειτουργία των ταση-οϋποδοχέων σαν ένα σύστημα κλειστού βρόχου με ανάδραση. Στην πάνω πλευρά, το RR Interval ρυθμίζεται μέσω του CNS, ενώ στο κάτω μέρος, η SBP εξάγεται μέσω της επίδρασης του περιφερειακού αγγειακού συστήματος και της καρδιάς. Υπάρχουν 2 εξωτερικές πηγές θορύβου, οι οποίες επηρεάζουν την SBP και το RR interval, και συμπεριλαμβάνουν επιρροές όπως η αναπνοή, κεντρικές επιρροές ρύθμισης του φλεβόκομβου κ.ά.[156] Το κέρδος (συνάρτηση μεταφοράς) του CNS αντικατοπτρίζει την ευαισθησία των ταση-οϋποδοχέων.

8.1.2 Μαθηματική μοντελοποίηση του φυσιολογικού μοντέλου κλειστού βρόχου

Παρατηρώντας λοιπόν το Σχήμα 8.1, βγαίνει σαν συμπέρασμα το γεγονός ότι για να μπορέσουμε να μοντελοποιήσουμε μαθηματικά την λειτουργία του καρδιαγγειακού συστήματος, είναι

απαραίτητη η προσέγγιση του προβλήματος από μια σκοπιά συστημάτων αυτόματου ελέγχου. Είναι λοιπόν θεμιτό να αναπροσδιορίσουμε το Σχήμα 8.1 με έναν πιο μαθηματικό τρόπο, ώστε να μπορούμε πιο εύκολα να αναγνωρίσουμε και να περιγράψουμε το σύστημα μας. Το Σχήμα 8.2 δείχνει μια οπτική αναπαράσταση του πλέον πιο μαθηματικοποιημένου συστήματος κλειστού βρόχου, όπου $r(t)$ είναι η είσοδος αναφοράς, $y(t)$ είναι η έξοδος του συστήματος, d είναι μία απροσδιόριστη διατάραξη, ξ είναι μετρήσιμος θόρυβος, και $u(t)$ είναι η είσοδος στο $G(q)$. Άρα, παρατηρώντας τα 2 σχήματα αυτά (Σχήματα 8.1 και 8.2), ο στόχος είναι πιο σαφής.



Σχήμα 8.2: Μαθηματικό Μοντέλο λειτουργίας των τασεοϋποδοχέων (Μοντέλο κλειστού βρόχου)

8.1.3 Μαθηματικές μέθοδοι αναγνώρισης συστήματος κλειστού βρόχου

Γενικά, είναι απαραίτητοι 3 παράγοντες για την αναγνώριση ενός συστήματος κλειστού βρόχου:

- Χρειάζεται να υπάρχει κάποια καθυστέρηση (*delay*) είτε στο $G(q)$, είτε στο $F(q)$.
- Το σύστημα κλειστού βρόχου χρειάζεται να είναι ευσταθές.
- Όποιο μαθηματικό μοντέλο και να χρησιμοποιηθεί για την αναγνώριση του συστήματος και τον προσδιορισμό εν τέλει του $G(q)$ χρειάζεται να συμπεριλαμβάνει το αληθινό σύστημα.

Υπάρχουν αρκετοί τρόποι προσέγγισης για την αναγνώριση του συστήματος. Ακολουθεί μια περιγραφή μερικών τρόπων αναγνώρισης συστήματος κλειστού βρόχου, όπως και το γιατί επιλέγουμε έναν συγκεκριμένο τρόπο από αυτούς, με βάση το σύστημά μας:

1. *Direct μέθοδος:*

Η direct μεθοδος, η οποία είναι και η πιο γνωστή μέθοδος για αναγνώριση συστημάτων κλειστού βρόχου, έχει ως κύριο γνώρισμα την εφαρμογή μιας μεθόδου πρόβλεψης λάθους (*prediction error method, PEM*) κατευθείαν στο κομμάτι της εισόδου $u(t)$, χωρίς να λαμβάνει καθόλου υπόψιν την ανάδραση. Τα σήματα που χρησιμοποιούνται σε αυτήν την μέθοδο είναι η είσοδος $u(t)$, η έξοδος $y(t)$, ενώ το σήμα αναφοράς $r(t)$ απλά αγνοείται, ακόμα κι αν είναι γνωστό. Έτσι, συμπεριφερόμαστε στο σύστημα κλειστού βρόχου σαν να είναι ένα σύστημα ανοιχτού βρόχου. Αξίζει εδώ να σημειωθεί ότι, αν το όλο σύστημα είναι ευσταθές, τότε το κομμάτι $G(q)$ μπορεί ακόμα να αναγνωριστεί, έστω κι αν είναι ασταθές.

2. *Indirect μέθοδος:*

Στην περίπτωση της indirect μεθόδου, για ένα σύστημα ανάδρασης όπως το παραπάνω, το $F(q)$ πρέπει να μας είναι γνωστό. Η συνάρτηση μεταφοράς του συστήματος κλειστού βρόχου είναι:

$$G_{cl}(q) = \frac{G(q)}{1 + G(q)F(q)} \tag{8.1}$$

Η παραπάνω σχέση υπολογίζεται χρησιμοποιώντας το σήμα αναφοράς $r(t)$ και την έξοδο $y(t)$. Το $G(q)$ υπολογίζεται ως:

$$G(q) = \frac{G_{cl}(q)}{1 - G_{cl}(q)F(q)} \tag{8.2}$$

Η μέθοδος αυτή επιτρέπει την χρήση οποιασδήποτε τεχνικής ανοιχτού βρόχου για την αναγνώριση της συνάρτησης $G_{cl}(q)$. Παρόλα αυτά, οποιοδήποτε λάθος στο υποτιθέμενο $F(q)$ θα οδηγήσει σε τελείως λανθασμένο $G(q)$.

3. *Μέθοδοι joint input-output:*

Σε αυτήν την μέθοδο, και η $u(t)$, αλλά και η $y(t)$ θεωρούνται έξοδοι του συστήματος κλειστού βρόχου. Οι παράμετροι του $F(q)$ μπορούν να είναι άγνωστοι, αλλά χρειάζεται να ξέρουμε την δομή του, όπως και το σήμα αναφοράς $r(t)$. Η $G_{cl}(q)$ βρίσκεται μέσω των $r(t)$ και $y(t)$, χρησιμοποιώντας μεθόδους ανοιχτού βρόχου. Η $G(q)$ βρίσκεται ως:

$$G(q) = \frac{G_{cl}(q)}{G_{ur}(q)} \tag{8.3}$$

Η συνάρτηση μεταφοράς $G_{ur}(q)$ ορίζεται ως:

$$G_{ur}(q) = \frac{1}{1 + G(q)F(q)} \tag{8.4}$$

και υπολογίζεται μέσω των $r(t)$ και $u(t)$, χρησιμοποιώντας και εδώ μεθόδους ανοιχτού βρόχου.

4. *Μέθοδος παραγοντοποίησης σχετικών πρώτων (Coprime Factor Method)*:

Σε αυτήν την μέθοδο, υπολογίζονται πρώτα οι συναρτήσεις μεταφοράς μεταξύ του $r(t)$ και των $y(t)$ και $u(t)$, και, αργότερα, η συνάρτηση μεταφοράς του συστήματος ανοιχτού βρόχου παίρνεται ως πηλίκο των 2 αυτών συναρτήσεων μεταφοράς κλειστού βρόχου. Χρειάζεται έτσι να είναι γνωστά τα $u(t)$, $y(t)$ και το $r(t)$. Επίσης γνωστά θα πρέπει να είναι και η $F(q)$, όπως και ο μετρήσιμος θόρυβος . Σαν βοηθητική πληροφορία, χρειαζόμαστε οποιοδήποτε βοηθητικό σύστημα G_x με παραγοντοποίηση:

$$G_x = \frac{N_x}{D_x} \tag{8.5}$$

το οποίο σταθεροποιείται από το $F(q)$. Οι 2 συναρτήσεις μεταφοράς μεταξύ του $r(t)$ και των $y(t)$ και $u(t)$ ορίζονται ως:

$$N(q) = \frac{G(q)F^{-1}}{1 + G(q)F(q)} \tag{8.6}$$

και:

$$D(q) = \frac{F^{-1}}{1 + G(q)F(q)} \tag{8.7}$$

με:

$$F^{-1} = D_x + F(q)N_x \tag{8.8}$$

Η συνάρτηση μεταφοράς του συστήματος ανοιχτού βρόχου παίρνεται ως:

$$G(q) = \frac{N(q)}{D(q)} \tag{8.9}$$

Χρησιμοποιώντας μία διαδικασία κανονικοποίησης, και στην διαδικασία ανίχνευσης μια παραμετροποίηση κοινού παρονομαστή, η τάξη του μοντέλου $G(q)$ θα είναι ίση με την μέγιστη τάξη των $N(q)$ και $D(q)$.

5. *Μέθοδος Dual-Youla:*

Σε αυτήν την μέθοδο, γίνεται μια εκτίμηση της συνάρτησης μεταφοράς του συστήματος κλειστού βρόχου, και, χρησιμοποιώντας την πληροφορία που παίρνουμε από τον ελεγκτή, κατασκευάζουμε ένα μοντέλο ανοιχτού βρόχου. Το μοντέλο αυτό είναι εγγυημένο ότι θα σταθεροποιηθεί από τον υλοποιημένο ελεγκτή. Ουσιαστικά, αυτή η μέθοδος είναι μια γενίκευση της indirect μεθόδου.

Χρειάζεται έτσι να είναι γνωστά τα $u(t)$, $y(t)$ και το $r(t)$, όπως και ο μετρήσιμος θόρυβος . Σαν βοηθητική πληροφορία, χρειαζόμαστε οποιοδήποτε βοηθητικό σύστημα G_x με παραγοντοποίηση:

$$G_x = \frac{N_x}{D_x} \tag{8.10}$$

Το οποίο σταθεροποιείται από τον ελεγκτή $F(q)$, ο οποίος επίσης πρέπει να ναι γνωστός:

$$F(q) = \frac{N_c}{D_c} \tag{8.11}$$

Η συνάρτηση μεταφοράς του συστήματος κλειστού βρόχου είναι:

$$G_{cl}(q) = \frac{(G(q) - G_x)D_x}{D_c(1 + G(q)F(q))} \tag{8.12}$$

Το $G(q)$ υπολογίζεται ως:

$$G(q) = \frac{N_x + D_c G_{cl}(q)}{D_x - N_c G_{cl}(q)} \tag{8.13}$$

Η τάξη του μοντέλου $G(q)$ γενικά θα είναι ίση με το άθροισμα των τάξεων των μοντέλων G_x, $F(q)$, και $G_{cl}(q)$.

8.1.4 Επιλογή μαθηματικής μεθόδου αναγνώρισης συστήματος κλειστού βρόχου

Ένα κοινό όλων των μεθόδων περιγράψαμε στην Ενότητα 8.1.3 εκτός της direct μεθόδου είναι ότι το σήμα αναφοράς $r(t)$ είναι απαραίτητο για τον καθορισμό του $G(q)$. Στην περίπτωση των τασεοϋποδοχέων, το σήμα αναφοράς $r(t)$ είναι η επιθυμητή τιμή της αρτηριακής πίεσης, κάτι το οποίο όμως δεν είναι γνωστό. Επίσης, η άλλη πλευρά, δηλαδή το περιφερειακό αγγειακό σύστημα και η καρδιά ($F(q)$ στο μαθηματικό μας μοντέλο) είναι κι αυτή άγνωστη. Έτσι, η επιλογή της direct μεθόδου για τον προσδιορισμό της ευαισθησίας των τασεοϋποδοχέων είναι μονόδρομος.

Δύο σημαντικές βέβαια προϋποθέσεις, βέβαια, είναι ο σαφής ορισμός της δομής του μοντέλου, και ο σαφής ορισμός του μοντέλου του θορύβου του συστήματος. Πιο συγκεκριμένα, ο ορθός καθορισμός του μοντέλου του θορύβου είναι απαραίτητος, αν θέλουμε μια ακριβής αναγνώριση του συστήματος κλειστού βρόχου. Μάλιστα, για την συγκεκριμένη περίπτωση βιολογικών πηγών θορύβου, είναι πολύ πιθανό ένα noise colouring, οπότε ένα καλό μοντέλο θορύβου είναι υποχρεωτικό.

Έχει ειπωθεί εξάλλου πολλές φορές στην βιβλιογραφία[3] ότι η απουσία, ή ένας κακός ορισμός ενός μοντέλου θορύβου οδηγεί σε biased αποτελέσματα.

Η direct μέθοδος λοιπόν θα είναι η η προσέγγιση μας πάνω στην αναγνώριση και περιγραφή του συστήματος κλειστού βρόχου. Συχνά είναι η πιο φυσική επιλογή, λόγω έλλειψης συγκεκριμένης γνώσης, όπως και λόγω της χρήσης standard μεθόδων αναγνώρισης. Υπάρχει μια πληθώρα μαθηματικών μοντέλων που εμπίπτουν στην direct μέθοδο αναγνώρισης συστήματος κλειστού βρόχου, όπως και εναλλακτικές προσεγγίσεις όσον αφορά την μαθηματική μοντελοποιήση του καρδιαγγειακού συστήματος και της λειτουργίας των ταση ϋποδοχέων στην βιβλιογραφία. Στην παρούσα διπλωματική εργασία, θα παρουσιάσουμε ένα γραμμικό μοντέλο, ένα μη-γραμμικό μοντέλο, όπως και μια καινούρια προσέγγιση, η οποία βασίζεται σε μια υβριδική διάταξη γραμμικού και μη-γραμμικού μοντέλου.

8.1.5 Προσεγγίσεις πάνω στην επιλογή του μαθηματικού μοντέλου στην βιβλιογραφία

Στην υποενότητα αυτή, θα παρουσιάσουμε μερικές από κάποιες βιβλιογραφικές προσεγγίσεις όσον αφορά την μοντελοποιήση του καρδιαγγειακού συστήματος, και θα τις χωρίσουμε σε γραμμικές και μη-γραμμικές, ανάλογα με το μαθηματικό μοντέλο που επιλέγεται κάθε φορά.

Γραμμικές Προσεγγίσεις

Χαρακτηριστικό των γραμμικών προσεγγίσεων είναι ότι χρησιμοποιούνται γραμμικά μαθηματικά μοντέλα. Κύριο χαρακτηριστικό των γραμμικών μαθηματικών μοντέλων είναι η απλότητα τους, αλλά ταυτόχρονα, σίγουρα χάνεται πληροφορία, αφού παίρνεται ως υπόθεση ότι η διαδικασία που πάμε να μοντελοποιήσουμε ακολουθεί γραμμικούς κανόνες και νόμους. Το μοντέλο ARIMAX που αναπτύξαμε στο Κεφάλαιο 4, και θα χρησιμοποιήσουμε και στην πειραματική διαδικασία, είναι ένα γραμμικό μοντέλο, και ίσως, από τα πιο σύνθετα γραμμικά μοντέλα σε σχέση με αυτά που έχουν χρησιμοποιηθεί στην βιβλιογραφία, τα οποία αναλύουμε και παρακάτω.

Οι Appel et al.[166] χρησιμοποιήσαν το αυτοπαλινδρομούμενο μοντέλο με εξωγενή παράγοντα (*AutoRegressive model with eXogenous input, ARX*), με σκοπό να συνδυάσουν της χρονοσειρές του καρδιακού ρυθμού, της αρτηριακής πίεσης και του στιγμιαίου όγκου πνεύμονα (Instantaneous Lung Volume, ILV). Ως αποτέλεσμα, ανίχνευσαν μια σχέση κλειστού βρόχου σε αυτά τα 3 σήματα. Μια τεχνική αναγνώρισης συστήματος ARX πολλαπλών εισόδων αναπτύχθηκε από τους Perrot και Cohen[167], τεχνική την οποία υιοθέτησαν οι Mullen et al.[168] για την αναγνώριση του μοντέλου κλειστού βρόχου που αναπτύχθηκε από τους Appel et al.[166]. Ανέπτυξαν τις παλμικές συναρτήσεις απόκρισης οι οποίες αντιπροσωπεύουν την σύνδεση μεταξύ της αρτηριακής πίεσης, του καρδιακού ρυθμού και της χρονοσειράς ILV σε υγειή άτομα, πριν και μετά κάποιον τεχνητό β-συμπαθητικό και παρασυμπαθητικό φαρμακολογικό αποκλεισμό. Σαν συμπέρασμα, καταλήγουν στο ότι οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ της χρονοσειράς ILV και της χρονοσειράς της αρτηριακής πίεσης συνδέονται μηχανικά και όχι ουδέτερα.

Στην μελέτη τους, οι Virgilio et al.[169] προσεγγίζουν το πρόβλημα των αντανακλαστικών μηχανισμών οι οποίοι κανονικοποιούν τον καρδιακό παλμό και την αρτηριακή πίεση από μια συχνοτική σκοπιά, δηλαδή, εστιάζοντας στις αλλαγές του φασματικού περιεχομένου των σημάτων κατα την διάρκεια δυναμικών καταστάσεων, όπου η συμπεριφορά των μηχανισμών ελέγχου αλλάζει έντονα από παλμό σε παλμό. Προτείνουν μια μέθοδο εκτίμησης, με την βοήθεια ενός αυτοπαλινδρομούμενου μοντέλου, το οποίο έχει την ικανότητα να διαβάσει τέτοιες δυναμικές αλλαγές στα σήματα αυτά. Επεκτείνουν ταυτόχρονα αυτήν την μέθοδο και σε πολυμεταβλητές περιπτώσεις. Τονίζουν ότι η μέθοδος είναι ικανή να περιγράψει την φυσιοπαθολογία του καρδιαγγειακού συστήματος, ακόμα και σε μη-στάσιμες περιπτώσεις.

Ο Mukkamala[170], στην διδακτορική του διατριβή, ανέπτυξε ένα υπολογιστικό μοντέλο του καρδιαγγειακού συστήματος, το οποίο συμπεριλαμβάνει ένα μοντέλο αθροιστικής παραμέτρου για την καρδιά και για την κυκλοφορία, και ένα μοντέλο της αντανακλαστικής λειτουργίας του ρυθμι-

στικού καρδιαγγειακού συστήματος, το οποίο υφίσταται συνεχόμενες φυσιολογικές διαταραχές. Δείχνει ότι το μοντέλο αυτό εξηγεί πειραματικά δεδομένα, όσον αφορά την χαμηλοσυχνοτική αιμοδυναμική μεταβλητότητα και την steady-state παλμικότητα.

Οι Xiao et al.[171] προτείνουν μια αρκετά σύνθετη μέθοδο αναγνώρισης συστήματος μέσω μιας διαδικασίας παλινδρόμησης κύριων συνιστωσών με βάρη (*Weighted-Principal Component Regression , WPCR*). Η προσέγγιση αυτή έχει στόχο την αναγνώριση των δυναμικών σε ένα γραμμικό χρονοανεξάρτητο (*Linear Time-Invariant (LTI)*) μοντέλο, το οποίο μπορεί να αντιστοιχεί σε ένα φυσιολογικό σύστημα. Η μέθοδος WPCR που προτείνουν επιτρέπει την ένταξη πρότερης γνώσης του συστήματος μέσω μιας διαδικασίας εφαρμογής βαρών. Σαν πειραματικά δεδομένα χρησιμοποιούν τις χρονοσειρές της αρτηριακής πίεσης, του καρδιακού ρυθμού και την χρονοσειρά IVL, και δείχνου ότι η μέθοδος WPCR είναι πιο ακριβής στην αναγνώριση του συστήματος απο άλλες μεθόδους, ειδικά όταν το σήμα εισόδου είναι colored (με αρκετά μη-επίπεδο PSD).

Σε 2 διαφορετικές μελέτες, την μελέτη των Xiao et al. [172], όπως και την μελέτη των Chen και Mukkamala[173], γίνεται προσπάθεια ποσοτικοποίησης της απόκρισης του συμπαθητικού νευρικού συστήματος και της απόκρισης του παρασυμπαθητικού νευρικού συστήματος, με σκοπό την μοντελοποίση της λειτουργείας των ταση̈οδοχέων, και, κατα συνέπεια, την μοντελοποίηση των μηχανισμών του καρδιαγγειακού συστήματος, κάτι το οποίο γίνεται εφικτό με την ανάλυση πολλών σημάτων. Η βασική ιδέα είναι η αναγνώριση των συναρτήσεων μεταφοράς των χρονοσειρών αρτηριακής πίεσης και IVL που σχετίζονται με beat-to-beat διακυμάνσεις στον καρδιακό ρυθμό ώστε να αφαιρεθεί η επίδραση των εισόδων στον καρδιακό ρυθμό, και αργότερα, η μοντελοποίηση αυτών των συναρτήσεων μεταφοράς στο πεδίο του χρόνου (και όχι στο πεδίο της συχνότητας), με σκοπό το ”ξέμπλεγμα” του συμπαθητικού νευρικού συστήματος από το παρασυμπαθητικό νευρικό σύστημα. Πιο συγκεκριμένα, πρώτα, εκτιμούνται οι αποκρίσεις ώθησης (ανάλογο των συναρτήσεων μεταφοράς στο πεδίο του χρόνου), οι οποίες σχετίζουν beat-to-beat διακυμάνσεις στην αρτηριακή πίεση με τον καρδιακό ρυθμό (ABP -> HR), όπως και beat-to-beat διακυμάνσεις στην χρονοσειρά IVL με τον καρδιακό ρυθμό (IVL -> HR). Αυτό γίνεται μέσω μαθηματικής αναγνώρισης μοντέλου κλειστού βρόχου με 2 εισόδους. Αργότερα, καθεμία από τις 2 εκτιμηθείσες αποκρίσεις ώθησης ABP -> HR και IVL -> HR χωρίζεται σε 2 μέρη: ένα γρήγορο και πρόωρο παρασυμπαθητικό μέρος, και ένα αργό και αργοπορημένο συμπαθητικό μέρος, και υπολογίζονται οι 2 νόρμες των μερών αυτών ώστε να φτάσουμε στους βαθμωτούς δείκτες του συμπαθητικού νευρικού συστήματος και του παρασυμπαθητικού νευρικού συστήματος. Η τεχνική αυτή αξιολογήθηκε χρησιμοποιώντας φαρμακολογικό νευρικό αποκλεισμό σε 14 ανθρώπους[173], με τα αποτελέσματα να δείχνουν ότι οι δείκτες που πάρθηκαν ειδικά από την απόκριση ώθησης ABP -> HR υπερείχαν των παραδοσιακών PSD δεικτών του καρδιακού παλμού, όσον αφορά την σωστή πρόβλεψη των αποτελεσμάτων που έχει η ατροπίνη και/ή προπανολόλη στο συμπαθητικό νευρικό σύστημα και στο παρασυμπαθητικό νευρικό σύστημα.

Οι McLoone και Ringwood[174] χρησιμοποιούν μια μέθοδο αναγνώρισης συστήματος με τελικό σκοπό της εκτίμηση της ευαισθησίας των ταση̈οδοχέων. Το μοντέλο που χρησιμοποιούν είναι το μοντέλο ARMAX, και ως είσοδο χρησιμοποιούν ένα προεπεξεργασμένο σήμα RR Interval, με εξωγενή παράγοντα ένα προεπεξεργασμένο σήμα αρτηριακής πίεσης. Μια παραλλαγή αυτής της μεθόδου θα χρησιμοποιήσουμε κι εμείς στα πλαίσια της διπλωματικής αυτής εργασίας.

Μη Γραμμικές Προσεγγίσεις

Οι περισσότερες, αν όχι όλες, λειτουργίες και δυναμικές των φυσιολογικών συστημάτων εμπεριέχουν μη-γραμμικό έλεγχο. Αυτό είναι αρκετά λογικό, αν παρθεί υπόψιν η εγγενής πολυπλοκότητα των φυσιολογικών συστημάτων, πόσο μάλλον του καρδιαγγειακού συστήματος. Έχει ήδη αναφερθεί στην βιβλιογραφία ότι οι μη-γραμμικοί μηχανισμοί ανάδρασης είναι σημαντικοί ώστε να διατηρηθεί ομοιόσταση στο καρδιαγγειακό σύστημα[175]. Η αναγνώριση συστημάτων κλειστού βρόχου έχει κυρίως προσεγγιστεί από γραμμικές τεχνικές, υποθέτοντας πάντα ότι η συνεισφορά των μη-γραμμικών στοιχείων είναι μικρή. Η υπόθεση όμως αυτή δεν έχει εξεταστεί διεξοδικά, καθώς, οι μη-γραμμικές μέθοδοι αναγνώρισης συστημάτων κλειστού βρόχου δεν ήταν διαχει-

ρίσιμες υπολογιστικά, δηλαδή, χρειάζονταν αρκετοί υπολογιστικοί πόροι. Παρόλα αυτά, αρκετές μη-γραμμικές μέθοδοι έχουν αναπτυχθεί στην βιβλιογραφία, ειδικά τα τελευταία χρόνια.

Οι Ahmed et al.[176] χρησιμοποίησαν έναν αλγόριθμο αναγνώρισης πυρήνων της σειράς Volterra μέχρι και την δεύτερη της τάξη, ώστε να βρουν κάποια σύνδεση μεταξύ της χρονοσειράς ILV και του καρδιακού ρυθμού. Κατά τους ίδιους, ο αλγόριθμος αυτός μειώνει δραστικά το υπολογιστικό φορτίο, όπως και εξαλείφει τον περιορισμό της χρήσης λευκού Γκαουσσιανού θορύβου στην είσοδο σαν test σήμα. Έδειξαν ότι ο πυρήνας δεύτερης τάξεης της σειράς Volterra είναι ο πιο κατάλληλος για μια καλή εκτίμηση της δυναμικής του συστήματος. Πιο συγκεκριμένα, το μοντέλο περιέχει το γραμμικό κομμάτι (πυρήνας πρώτης τάξεως) και το τετραγωνικό κομμάτι (πυρήνας δεύτερης τάξεως), και, έτσι, είναι εφικτός ο διαχωρισμός των γραμμικών και των μη-γραμμικών στοιχείων της διαδικασίας.

Σε πολλές μελέτες έχει χρησιμοποιηθεί σαν μαθηματικό εργαλείο η επέκταση πολυωνύμων Laguerre. Ο Marmarelis[177] χρησιμοποιεί επεκτάσεις Laguerre με μια προσέγγιση ελαχίστων τετραγώνων, μια δηλαδή διαφορετική προσέγγιση από την προσέγγιση του Weiner[178] και του Ogura[179], οι οποίοι εκτελούσαν time-averaging στην συνδιακύμανση. Τα αποτελέσματά του υποδεικνούουν ότι η μέθοδος αυτή είναι αποτέλεσματική ακόμα και σε παρουσία θορύβου, ακόμα κι όταν τα φασματικά χαρακτηριστικά του σήματος εισόδου απέχουν αρκετά από τα ζητούμενα (λευκός θόρυβος). Η τεχνική αυτή χρησιμοποιήθηκε για την μη-γραμμική μοντελοποιήση του καρδιαγγειακού συστήματος. Οι Chon et al.[180] παρουσιάζουν μια μη-γραμμική ανάλυση στην επίδραση που έχουν οι στιγμιαίες μεταβολές της χρονοσειράς ILV και της χρονοσειράς αρτηριακής πίεσης στον καρδιακό ρυθμό. Χρησιμοποιούν τεχνικές επεκτάσεων Laguerre, σε συνδυασμό με την διεύρυνση του φασματικού περιεχομένου των άνωθεν χρονοσειρών προσθέτοντας λευκό θόρυβο. Αναφέρουν ότι με την προσθήκη λευκού θορύβου στα σήματα, η τεχνική επέκτασης Laguerre δίνει σταθερές εκτιμήσεις πυρήνων, ενώ, χωρίς τον θόρυβο, η τεχνική επέκτασης Laguerre δίνει ασταθείς εκτιμήσεις πυρήνων. Επιπροσθέτως επεκτείνουν την εφαρμογή επέκτασης Laguerre και σε πολυμεταβλητές εισόδους, ώστε να δουν συνδυαστικά τα αποτελέσματα που έχουν οι χρονοσειρές ILV και ABP στον καρδιακό ρυθμό. Σε σύγκριση γραμμικού και μη-γραμμικού μοντέλου, παίρνουν ως αποτέλεσμα ότι το γραμμικό μοντέλο είναι υπεύθυνο για 67% διακύμανση στο καρδιακό ρυθμό, ενώ, το μη-γραμμικό μοντέλο είναι υπεύθυνο για 80% διακύμανση στο καρδιακό ρυθμό. Οι McCombie et al.[181] προτείνουν μια μέθοδο σύγκρισης πολλαπλών κυκλοφοριακών κυματομορφών οι οποίες έχουν παρθεί σε διαφορετικά σημεία, με σκοπό την βελτίωση της εκτίμησης των παραμέτρων του καρδιαγγειακού συστήματος. Η μέθοδος αυτή αναγνωρίζει τις διακριτές αγγειακές δυναμικές που σχηματίζουν κάθε κυματομορφή ξεχωριστά, και εκτιμά την κοινή καρδιακή ροή που μοιράζονται όλες. Ο αλγόριθμος αυτός χρησιμοποιεί την σειρά επέκτασης συναρτήσεων Laguerre για την μοντελοποίηση των αιμοδυναμικών κάθε αρτηριακής διακλάδωσης, και αναγνωρίζει άγνωστες παραμέτρους στα μοντέλα αυτά απο περιφερειακές κυματομορφές χρησιμοποιώντας πολυκαναλική τυφλή αναγνώριση συστήματος. Χρησιμοποιώντας έξυπνες μεθόδους με σκοπό την γρήγορη σύγκλιση των σειρών Laguerre, όπως και μεθόδους αποσυγκρέντρωσης με στόχο την εκτίμηση της καρδιακής εξόδου από της περιφερειακές κυματομορφές πίεσης, καταφέρνουν να έχουν μέσο λάθος μικρότερο του 5%.

Πρόσφατα, σε αναγνώριση της έλλειψης μη-γραμμικών παραμετρικών μεθόδων αναγνώρισης συστημάτων κλειστού βρόχου, οι Wang et al.[182] παρουσίασαν τον μη-γραμμικό αλγόριθμο αναζήτησης βέλτιστων παραμέτρων διανύσματος (*Vector Optimal Parameter Search, VOPS*), όπως και τον μη-γραμμικό αλγόριθμο βέλτιστων παραμέτρων με περιορισμούς (*Constrained Optimal Parameter Search, COPS*), οι οποίοι, στα αποτελέσματα είναι πιο ακριβείς από τον αλγόριθμο ελαχίστων τετραγώνων διανυσμάτων (*Vector Least Squares, VLS*). Στην ίδια μελέτη, εφαρμόζουν τους 2 αλγορίθμους κλινικά, πιο συγκεκριμένα, στο συστημα κλειστού βρόχου των τασεοϋποδοχέων. Βρήκαν ότι ενώ και ο έλεγχος και ο αποκλεισμός του παρασυμπαθητικού νευρικού συστήματος κυριαρχείται από γραμμικές δυναμικές, στο συμπαθητικό νευρικό σύστημα υπάρχει μεγάλη μη-γραμμικότητα.

Για την μαθηματική μοντελοποίηση του καρδιαγγειακού συστήματος, ένα μικρό ρόλο στην βι-

βλιογραφία έχει παίξει και ο τομέας της ασαφούς λογικής. Στην έρευνα που έκαναν οι Liu et al. [183], χρησιμοποιήσαν μια υβριδική παράλληλη κατασκεύη ενός αυτοπαλινδρομούμενου μοντέλου και ενός συστήματος νευροασαφούς συμπερασμού (*Neuro-Fuzzy Inference System, NFIS*). Το αυτοπαλινδρομούμενο μοντέλο είναι υπεύθυνο στην αναγνώριση του γραμμικού μηχανισμού του καρδιακού συστήματος, και το σύστημα NFIS είναι υπέθυνο για την αναγνώριση των συναρτήσεων της αυτόνομης νευρικής κανονικοποίησης. Σαν αποτέλεσμα, είχαν 78% ακρίβεια στην αναγνώριση του καρδιαγγειακού συστήματος. Σε μια προέκταση της προηγούμενης μελέτης, οι Jalali et al. [184] χρησιμοποιήσαν ένα σύστημα προσαρμοστικού νευροασαφούς συμπερασμού (*Adaptive Neuro-Fuzzy Inference System, ANFIS*) για την πρόβλεψη του καρδιακού ρυθμού δεδομένων χρονοσειρών καρδιακού ρυθμού και αρτηριακής πίεσης. Πιο συγκεκριμένα, για να βρουν το τύπο εισόδου που θα εισχωρήσει στο σύστημα ANFIS για την μοντελοποίηση της χρονοσειράς του καρδιακού ρυθμού, εφαρμόζουν πολλά μη-γραμμικά αυτοπαλινδρομούμενα μοντέλα με εξωγενή παράγοντα (*Non-linear AutoRegressive model with eXogenous input, NARX*), ώστε να βρουν την κατάλληλη είσοδο (αυτή που δίνει το μικρότερη τιμή AIC, βλέπε Ενότητα 8.2.3), και αφου βρουν τον τύπο εισόδου, περνάνε την είσοδο στο σύστημα ANFIS, το οποίο και μοντελοποιεί το καρδιαγγειακό σύστημα, αλλα δίνει και μια οπτική αναπαράσταση των συναρτήσεων συμμετοχής του συμπαθητικού και παρασυμπαθητικού νευρικού συστήματος.

Καθώς στον τομέα της μοντελοποιήσης χρονοσειρών έχουν μπει τα νευρωνικά δίκτυα τα τελευταία χρόνια (μια δομή εξ' ορισμού μη-γραμμικής φύσης), δεν θα μπορούσε να λείπει μια τέτοια υλοποίηση απο την βιβλιογραφία. Έτσι, στην έρευνα τους, οι Chon et al.[185] ανέπτυξαν μια μέθοδο που χρησιμοποιεί τεχνητά νευρωνικά δίκτυα για την μελέτη της σύνδεσης μεταξή του καρδιακού παλμού και της χρονοσειράς ILV. Ως στατιστική μελέτη, σύγκριναν την παραπάνω μέθοδο με μια πιο παραδοσιακή μέθοδο εκτίμησης ελαχίστων τετραγώνων. Παρόλα αυτά, κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι δεν υπάρχει μεγάλη διαφορά ανάμεσα στις 2 μεθόδους.

8.2 Γραμμική Μοντελοποίηση του καρδιακού συστήματος με το μοντέλο ARIMAX

Σε αυτήν την ενότητα, θα περιγράψουμε 2 ξεχωριστές λειτουργίες: (i) τις μεθόδους που ακολουθήσαμε, ώστε να φέρουμε τις χρονοσειρές μας στην κατάλληλη μορφή για μοντελοποίηση, δηλαδή, επαναδειγματοληψία και μετατροπή της χρονοσειράς σε στάσιμη (αν και μόνο η χρονοσειρά μας είναι μη στάσιμη), και (ii) εφόσον έχουμε πλεον φέρει τα δεδομένα στην απαραίτητη μορφή, θα περιγράψουμε ακριβώς τα βήματα που ακολουθούμε για την γραμμική μοντελοποίηση του καρδιαγγειακού συστήματος. Θα χρησιμοποιήσουμε το μοντέλο ARIMAX (Κεφάλαιο 4 για το θεωρητικό υπόβαθρο).

8.2.1 Επαναδειγματοληψία των χρονοσειρών (re-sampling) με την βοήθεια της κυβικής Ερμιτιανής παρεμβολής (cubic Hermite interpolation)

Απαραίτητη προυπόθεση για την μοντελοποιήση της RR Interval χρονοσειράς μας με τον μοντέλο ARIMAX, είναι η ομοιόμορφη δειγματοληψία της. Αυτό σημαίνει ότι η χρονοσειρά RR Interval πρέπει να χαρακτηρίζεται από μια συχνότητα/περίοδο δειγματοληψίας, ώστε στο πεδίο του χρόνου, η απόσταση μεταξύ των σημείων του άξονα xx' να είναι ίδια για όλα τα σημεία. Ενώ στην φασματική μέθοδο κάτι τέτοιο δεν ήταν απαραίτητο λόγω του περιοδογράμματος Lomb-Scargle, εν τούτοις, για την μαθηματική μοντελοποιήση της χρονοσειράς RR Interval, δεν μπορεί μια διαδικασία επαναδειγματοληψίας να αποφευχθεί.

Ένα αρκετά σημαντικό στοιχείο είναι ο προσδιορισμός της κατάλληλης συχνότητας, στην οποία θα κάνουμε re-sampling τα δεδομένα μας. Οι D. Singh, K. Vinod και S. C. Saxena[186] ανέλυσαν τις RR Interval χρονοσειρές απο επιλεγμένους συμμετέχοντες που συμμετείχαν στην έρευνα τους, και δοκίμασαν διαφορετικές συχνότητες επαναδειγματοληψίας, όπως και σύγκριναν τα λάθη που παρουσιάζονται σε συγκεκριμένες περιοχές του φάσματος των χρονοσειρών RR Interval, με

απώτερο σκοπό, να καθορίσουν την ιδανική συχνότητα δειγματοληψίας για την μελέτη των RR Interval χρονοσειρών. Η χρονοσειρά RR Interval υπολογίστηκε σε κάθε ασθενή, εξάγοντας τα μέγιστα σημεία μιας ECG καταγραφής, συγκεκριμένης διάρκειας για τον καθέ ασθενή. Κατέληξαν στο γεγονός ότι ενώ η κατάλληλη συχνότητα δειγματοληψίας μπορεί να είναι τυχαία και διαφορετική για κάθε εφαρμογή, η συχνότητα $f_s = 4$Hz είναι αρκετά καλή για την μελέτη της αυτόνομης και αυτόματης κανονικοποιήσης της αρτηριακής πίεσης, καθώς μας επιτρέπει την φασματική ανάλυση ανάμεσα στην DC συνιστώσα ($f_{DC} = 0$Hz) και την συχνότητα 1 Hz, περιοχή που αντιπροσωπεύει την απόκριση του νευρικού συστήματος. Επίσης, αναφέρεται το γεγονός ότι ενώ η συχνότητα των 4 Hz είναι μία ικανοποιητική συχνότητα δειγματοληψίας για κάθε περίπτωση, θα πρέπει, ιδανικά, να λαμβάνεται υπόψην ο καρδιακός παλμός του συμμετεχόντος. Για παράδειγμα, στα βρέφη, όπως και σε άλλους ανθρώπους με καταγεγγραμένο καρδιακό παλμό΄μεγαλύτερο των 117 bpm, η συχνότητα δειγματοληψίας θα πρέπει να είναι τουλάχιστον 8 Hz και πάνω. Για συμμετέχοντες με καταγεγγραμένο καρδιακό παλμό απο 90 μέχρι 117 bpm, ιδανική συχνότητα είναι η συχνότητα των 6 Hz, και για ανθρώπους με καταγεγγραμένο παλμό κάτω των 90 Hz, αρκεί η συχνότητα των 4 Hz. Τονίζουν το γεγονός ότι η υπερδειγματοληψία, που μπορεί κάποιος να προκαλέσει θέτοντας μεγάλη συχνότητα δειγματολειψίας, προκαλεί την ψευδαίσθηση της υψηλής ανάλυσης, ενώ μπορεί να προκαλέσει αλλοίωση των αποτελεσμάτων, υπογραμμίζοντας μάλιστα την μη-αποδοτικότητά της. Τέλος, καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι η RR Interval χρονοσειρά, για να προσφέρει τα καλύτερα αποτελέσματα, δεν πρέπει να υποστεί ούτε μεγάλη υποδειγματοληψία, ούτε μεγάλη υπερδειγματοληψία, και, γενικά, μια περίοδος δειγματοληψίας της τάξεως του ενός τετάρτου της ελάχιστης τιμή RR Interval στην χρονοσειρά είναι ικανοποιητική.

Το συμπέρασμα των D. Singh, K. Vinod και S. C. Saxena[186] ακολουθούμε κι εμείς στα πλαίσια της επαναδειγματοληψίας της RR Interval χρονοσειράς μας. Επαναδειγματοληπτούμε λοιπόν την χρονοσειρά RR Interval, με συχνότητα, η οποία καθορίζεται απο τον τύπο:

$$f_s = \frac{1}{\frac{RR_{min}}{4}} = \frac{4}{RR_{min}} \tag{8.14}$$

όπου RR_{min} η ελάχιστη τιμή της χρονοσειράς RR Interval.

Είναι σαφές το ότι, εφόσον το μοντέλο ARIMAX λαμβάνει ως εξωγενή παράγοντα την χρονοσειρά της συστολικής πίεσης, αυτό συνεπάγεται παράλληλη επεξεργασία των 2 χρονοσειρών, και, κατ'επέκταση, την απαραίτητη επαναδειγματοληψία και της χρονοσειράς της συστολικής πίεσης, με την ίδια συχνότητα f_s (εξίσωση (8.14)), ώστε να έχουμε σωστή beat-to-beat επεξεργασία.

Σε αυτό το σημείο θα πρέπει να αποσαφηνίσουμε με ποιον τρόπο γίνεται επιτεύξιμη η λειτουργία της επαναδειγματοληψίας των χρονοσειρών RR Interval και SBP. Η διαδικάσία που θα μας βοηθήσει σε αυτό είναι η διαδικασία παρεμβολής (*interpolation*). Η παρεμβολή είναι μια διαδικασία, όπου, δεδομένου ενα σύνολο από γνωστές τιμές μια άγνωστου τύπου συνάρτησης y σε κάποια δεδομένα σημεία x_k, γίνεται μια εκτίμηση των τιμών της συνάρτησης y σε κάποιο νέο σύνολο σημείων x, χρησιμοποιώντας τις τιμές x_k που ήδη γνωρίζαμε. Απαραίτητη για την διαδικασία αυτή είναι η συνθήκη του ότι του σύνολο των νέων σημείων x θα πρέπει να είναι υποσύνολο του παλιού συνόλου, αλλιώς έχουμε την διαδικασία της παρεκβολής (*extrapolation*). Υπάρχουν διάφοροι τύποι interpolation που μπορεί κάποιος να εφαρμόσει, με παραδείγματα όπως η γραμμική παρεμβολή (*linear interoplation*), η κυβική παρεμβολή (*cubic interpolation*), η παρεμβολή συνημιτόνου (*cosine interpolation*) ή η ερμιτιανή παρεμβολή (*Hermite interpolation*).

Θα πρέπει εδώ να αποφασιστεί ποια διαδικασία παρεμβολής απο αυτές που χρησιμοποιούνται στην βιβλιογραφία είναι η κατάλληλη για τα δεδομένα μας, καθώς είναι απαραίτητο να ακολουθήσουμε μια διαδικασία παρεμβολής η οποία δίνει τα λιγότερα λάθη, ώστε το φασματικό περιεχόμενο της χρονοσειράς μας να μείνει όσο το δυνατόν πιο ανέπαφο, καθώς όπως εξηγήσαμε και στην Ενότητα 7.2.2, εφαρμογή της διαδικασίας παρεμβολής σε μια χρονοσειρά αλλοιώνει σίγουρα το φασματικό περιεχόμενό της. Στην μελέτη τους, οι Dae-Geun Jang et al[187] συγκρίνουν 4 διαφορετικές μεθόδους παρεμβολής (γραμμική παρεμβολή, παρεμβολή Lagrange, Ερμιτιανή παρεμβολή και κυβική παρεμβολή), με σκοπό να βρεθεί η καλύτερη μέθοδος παρεμβολής για την χρονοσειρά

RR Interval. Για να το καταφέρουν αυτό, συγκρίνουν τους 4 αλγόριθμους μεταξύ τους, ως προς τα λάθη στο πεδίο της LF περιοχής, στο πεδίο της HF περιοχής, όπως και τον λόγο LF/HF, λαμβάνοντας υπόψην και τον χρόνο εκτέλεσης τους. Ενώ τα αποτελέσματά τους δείχνουν ότι η καλύτερη μέθοδος παρεμβολής είναι η παρεμβολή Lagrange, λόγω του ότι έχει το μικρότερο λάθος, όπως και τον μικρότερο χρόνο εκτέλεσης (μετά απο την πολύ γρήγορη γραμμική παρεμβολή), εν τούτοις, όταν εφαρμόσαμε την παρεμβολή Lagrange στον κώδικά μας, παρατηρήσαμε πολλά αριθμητικά λάθη, όπως και πολύ μεγάλο χρόνο εκτέλεσης. Γι'αυτό τον λόγο, επιλέξαμε την Ερμιτιανή παρεμβολή, πιο συγκεκριμένα, την κυβική Ερμιτιανή παρεμβολή (*cubic Hermite interpolation*), η οποία, όσον αφορά την μελέτη των Dae-Geun Jang et al[187], μοιράζεται το μικρότερο λάθος μαζί με την παρεμβολή Lagrange, και, τουλάχιστον στον κώδικά μας και στα δεδομένα μας, είναι εξαιρετικά γρήγορη.

Για να κατανοήσουμε το πως δουλεύει η Κυβική Ερμιτιανή παρεμβολή, πρέπει να κατανοήσουμε την λειτουργία της γραμμικής παρεμβολής. Δεδομένων σημείων (x_k, y_k), όπου $k = 1, ..., N$, εφαρμόζουμε την εξής διαδικασία για κάθε σημείο x του άξονα xx' που θέλουμε να προβλέψουμε την y τιμή του:

1. Βρίσκουμε σε ποιο διάστημα $[x_k, x_{k+1}]$ ανήκει το σημείο x.

2. Υπολογίζουμε την διαφορά $s_k = x - x_k$, η οποία εκφράζει την απόσταση του σημείου από το αμέσως γνωστό προηγούμενο του.

3. Υπολογίζουμε το πηλικό:

$$\delta_k = \frac{y_{k+1} - y_k}{x_{k+1} - x_k} \tag{8.15}$$

   το οποίο εκφράζει την κλίση της ευθείας στο διάστημα $[x_k, x_{k+1}]$ της γραμμικής παρεμβολής. Τονίζεται εδώ το γεγονός ότι τα s_k και δ_k είναι μοναδικά για κάθε διάστημα $[x_k, x_{k+1}]$.

4. Υπολογίζεται τέλος η ευθεία $P(x) = y_k + s_k\delta_k$, η οποία περνάει απο τα σημεία (x_k, y_k) και (x_{k+1}, y_{k+1}), αφού ικανοποιούνται οι συνθήκες $P(x_k) = y_k$ και $P(x_{k+1}) = y_{k+1}$.

Η κυβική Ερμιτιανή παρεμβολή είναι μια επέκταση της γραμμικής παρεμβολής, με επιπρόσθετο στοιχείο το ότι ικανοποιούνται και οι συνθήκες $P'(x_k) = y'_k$ και $P'(x_{k+1}) = y'_{k+1}$, όπου P' η παράγωγος της παρεμβολής. Είναι λογικό λοιπόν οι 4 πλέον συνολικά συνθήκες να οδηγούν σε μια κυβική παρεμβολή, αφού οι 2 συνθήκες οδηγούν σε γραμμική παρεμβολή. Στο ίδιο μοτίβο, 2 ακόμα συνθήκες οδηγούν σε παρεμβολή πολυωνύμου 5ου βαθμού, και γενικά, n συνθήκες οδηγούν σε παρεμβολή πολυωνύμου $n - 1$ βαθμού.

Μένοντας στην κυβική Ερμιτιανή παρεμβολή, για ένα σημείο που ανήκει στο διάστημα $[x_k, x_{k+1}]$, η παρεμβολή έχει την εξής μορφή:

$$P(x) = \frac{3hs^2 - 2s^3}{h^3}y_{k+1} + \frac{h^3 - 3hs^2 + 2s^3}{h^3}y_k + \frac{s^2(s-h)}{h^2}d_{k+1} + \frac{s(s-h)^2}{h^2}d_k \tag{8.16}$$

όπου:

$$h = x_{k+1} - x_k \tag{8.17}$$

$$\delta_k = \frac{y_{k+1} - y_k}{h} \tag{8.18}$$

$$d = P'(x_k) \tag{8.19}$$

$$s = x - x_k \tag{8.20}$$

Η κυβική Ερμιτιανή παρεμβολή μπορεί να είναι πολύ χρήσιμη, με την προυπόθεση θα μας δίνονται οι τιμές των παραγώγων y'_k. Στην περίπτωση που δεν μας δίνονται, θα πρέπει να βρούμε κάποιον τρόπο να τις ορίσουμε. Εδώ βοηθάει η shape-preserving μέθοδος κυβικής Ερμιτιανής παρεμβολής (*Piecewise Cubic Hermite Interpolating Polynomial, PCHIP*), η οποία ορίζοντας με έναν ξεχωριστό τρόπο τις παραγώγους, εγγυάται ότι η τιμή της παρεμβολής βρίσκεται κοντά στην τιμή των τοπικών σημείων. Η μορφή των παραγώγων εξαρτάται απο 2 παράγοντες: α) το πρόσημο των δ_k και δ_{k-1}, όπως και β) από το αν κάνουμε ομοιόμορφη δειγματοληψία η όχι. Αν κάνουμε ομοιόμορφη δειγματοληψία, δηλαδή η απόσταση μεταξύ των σημείων είναι η ίδια, τότε η τιμή της παραγώγου για κάθε σημείο (x_k, y_k) δίνεται απο τον τύπο του "άρμονικού μέσου":

$$\frac{1}{d_k} = \frac{1}{2}\left(\frac{1}{\delta_{k+1}} + \frac{1}{\delta_k}\right) \tag{8.21}$$

Στην περίπτωση που έχουμε ανομοιόμορφη δειγματοληψία, τότε η παράγωγός δίνεται απο τον τύπο του "σταθμισμένου αρμονικού μέσου":

$$\frac{\omega_1 + \omega_2}{d_k} = \frac{\omega_1}{\delta_{k-1}} + \frac{\omega_2}{\delta_k} \tag{8.22}$$

με βάρη:

$$\omega_1 = 2h_k + h_{k-1} \tag{8.23}$$

$$\omega_2 = h_k + 2h_{k-1} \tag{8.24}$$

όπου:

$$h_k = x_{k+1} + x_k \tag{8.25}$$

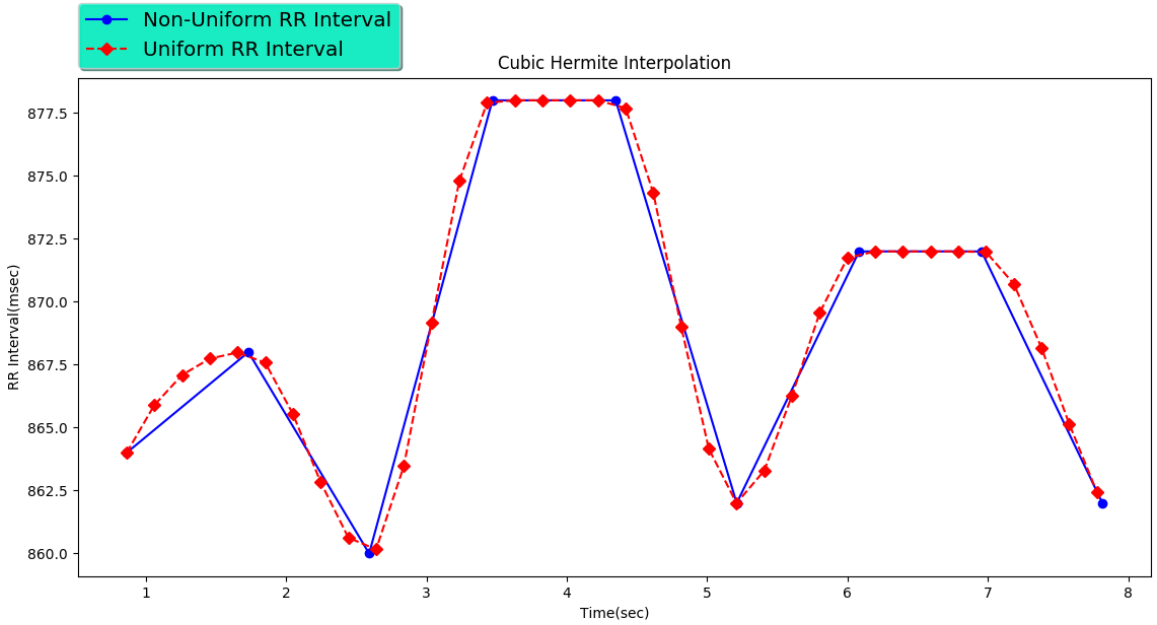
$$h_{k-1} = x_k + x_{k-1} \tag{8.26}$$

Στην περίπτωση που οι κλίσεις δ_{k-1} και δ_k έχουν διαφορετικό πρόσημο, ή τουλάχιστον 1 από τα δ_{k-1} και δ_k είναι 0, τότε ορίζουμε την παράγωγο d_k ίση με 0, αφού αυτό σημαίνει ότι το σημείο (x_k, y_k) είναι στάσιμο.

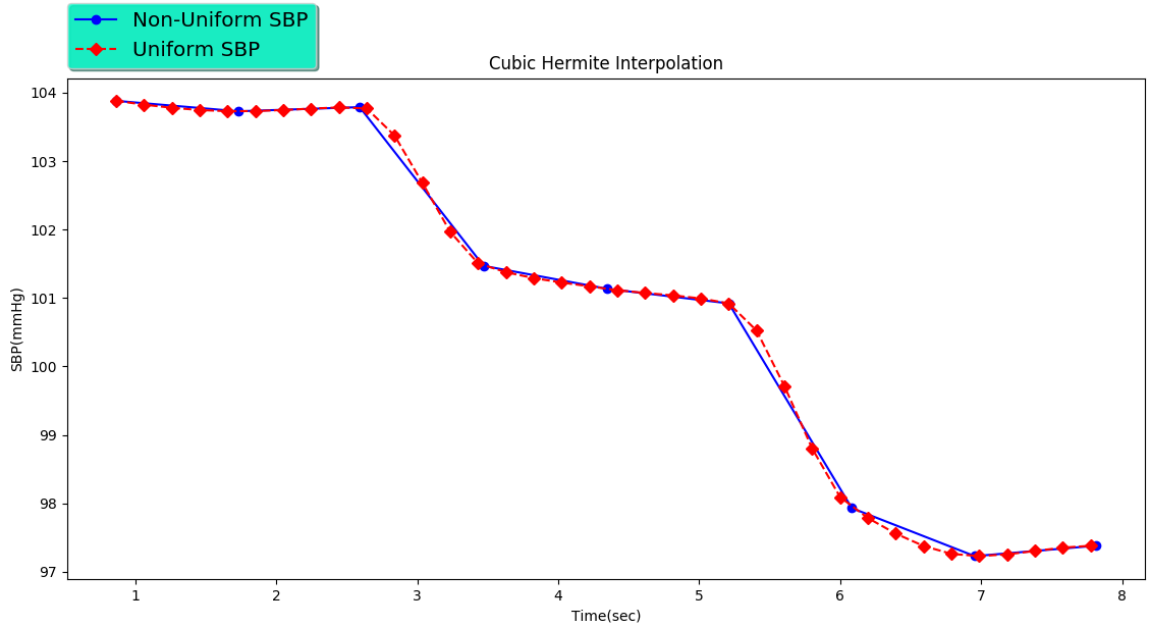
Στον κώδικα μας, εφαρμόζουμε κυβική Ερμιτιανή παρεμβολή στις 2 χρονοσειρές μας μέσω της κλάσης PchipInterpolator(), η οποία ανήκει στο επιστημονικό πακέτο scipy. Στο Σχήμα 8.3, βλέπουμε τα πρώτα σημεία των χρονοσειρών RR Interval και SBP, πριν, και μετά την εφαρμογή κυβικής Ερμιτιανής παρεμβολής, με συχνότητα δειγματοληψίας f_s που δίνεται από την εξίσωση (8.14). Για ευκολία, παρουσιάζουμε τα πρώτα σημεία των χρονοσειρών, καθώς δεν θα ήταν εμφανής η διαφορά αν βάζαμε όλη την γραφική παράσταση. Παρ'ότι υπάρχει μια ελάχιστη αλλοίωση στην χρονοσειρά, σίγουρα η αλλοίωση αυτή θα έχει αποτελέσματα στο φασματικό της περιεχόμενο. Παρ'όλα αυτά, η επιλογή της κυβικής Ερμιτιανής παρεμβολής ίσως είναι η καλύτερη δυνατή.

8.2.2 Εφαρμογή του Augmented Dickey-Fuller test

Σε αυτό το στάδιο της προεπεξεργασίας της χρονοσειράς, θα πρέπει να αποφανθούμε με κάποιον αυτοματοποιημένο υπολογιστικά τρόπο αν η χρονοσειρά είναι μη-στάσιμη ή στάσιμη, δηλαδή, αν χρειάζεται διαφόριση η όχι. Γι'αυτόν τον λόγο, χρησιμοποιούμε το augmented Dickey-Fuller test (βλέπε Ενότητα 4.3.1). Το augmented Dickey-Fuller test επιστρέφει ουσιαστικά την πιθανότητα (*p-value*) να έχουμε μοναδιαία ρίζα στην χρονοσειρά μας, την οποία υποθέτουμε ότι περιγραφεί απο ένα αυτοπαλινδρομούμενο (AR) μοντέλο. Υψηλές πιθανότητες σηματοδοτούν την έλλειψη στασιμότητας και μικρές την ύπαρξή της, ή καλύτερα τη μη ύπαρξη ενδείξεων για να υποστηριχθεί το αντίθετο. Συνήθως, ένα εμπειρικό κριτήριο που ακολουθείται για να υποστηρίξει



(a) Χρονοσειρά RR Interval



(b) Χρονοσειρά SBP

Σχήμα 8.3: Εφαρμογή PCHIP στις χρονοσειρές του ασθενή no.19 σε όρθια στάση

κανείς την αρχική υπόθεση (η οποία είναι να μην υπάρχει μοναδιαία ρίζα), είναι η πιθανότητα που υπολογίζεται να ξεπερνά το 0.05 (5%), και, αυτό το κριτήριο ακολουθούμε και εμείς εδώ. Αν η πιθανότητα ξεπερνάει το 5%, τότε διαφορίζουμε την χρονοσειρά RR Interval. Στο Σχήμα

8.2.3 Συνήθης προσέγγιση: Τα διαγράμματα ACF-PACF

Εφόσον πλέον τις χρονοσειρές RR Interval και SBP τις χαρακτηρίζει ομοιόμορφη δειγματοληψία, όπως και ο κατάλληλος έλεγχος για στασιμότητα, είμαστε σε θέση να μοντελοποιήσουμε την χρονοσειρά RR Interval με την βοήθεια του μαθηματικού μοντέλου ARIMAX. Ενώ στο Κεφάλαιο 4 ήδη έχουμε καλύψει το πως καθορίζεται το κατάλληλο διάνυσμα θ, δηλαδή, τον προσδιορισμό

των σταθερών, με σκοπό το κατάλληλο fit του μοντέλου ARIMAX στις χρονοσειρά μας, εν τούτοις, πρώτα, θα πρέπει να καθορίσουμε το μέγεθος του διανύσματος θ, δηλαδή να επιλέξουμε τις παραμέτρους n_a, n_b και n_c (οι οποίες εκφράζουν τον βαθμό των πολυωνύμων $A(q)$, $B(q)$ και $C(q)$ αντίστοιχα), εν ολίγοις, πριν αναγνωρίσουμε το μοντέλο, να καθορίσουμε πρώτα τον βαθμό του. Η διαδικασία αυτή είναι ιδιαιτέρως σημαντική, και, είναι εύλογη η ερώτηση του πως καθορίζεται η τιμή των παραμέτρων n_a, n_b και n_c, η αλλιώς, ο βαθμός του μοντέλου προς αναγνώριση.

Ο πιο συνηθισμένος τρόπος για να φτάσουμε σε ένα συγκεκριμένο βαθμό μοντέλου είναι μέσω των τιμών συντελεστών αυτοσυσχέτισης (*Auto-Correlation Factor , ACF*) και μερικής αυτοσυσχέτισης (*Partial Auto-Correlation Factor, PACF*). Οι συγκεκριμένοι συντελεστές αποτελούν σημαντικές ενδείξεις για τον βαθμό του αυτοπαλινδρομούμενου μοντέλου (AR) και για τον βαθμό του μοντέλου κινούμενου μέσου (MA), στην βάση του ότι υπάρχει συσχέτιση μεταξύ διαδοχικών παρατηρήσεων.

Ο συντελεστής αυτοσυσχέτισης μας δείχνει κατά πόσο μια τιμή της χρονοσειράς εξαρτάται από τις k προηγούμενες της τιμές. Οι τιμές που λαμβάνει ο συντελεστής αυτός ανήκουν στο διάστημα [-1, 1], με την τιμή -1 να δείχνει απόλυτα αρνητική γραμμική συσχέτιση, την τιμή +1 να δείχνει απόλυτα θετική γραμμική συσχέτιση και την τιμή 0 να δείχνει την απουσία οποιασδήποτε συσχέτισης. Ο συντελεστής αυτοσυσχέτισης εκφράζεται ως:

$$p_k = \frac{\sum_{t=k+1}^{n}(Y_t - \mu)(Y_{t-k} - \mu)}{\sum_{t=1}^{n}(Y_t - \mu)^2} \tag{8.27}$$

όπου μ η μέση τιμή της χρονοσειράς.

Ο συντελεστής μερικής αυτοσυσχέτισης μας δείχνει κατά πόσο μια τιμή της χρονοσειράς εξαρτάται από την k προηγούμενη της τιμή, χωρίς να λαμβάνονται υπόψιν οι τιμές των τιμών που παρεμβάλλονται ανάμεσά τους. Οι τιμές που λαμβάνει ο συντελεστής αυτός ανήκουν στο διάστημα [-1, 1], με την τιμή -1 να δείχνει απόλυτα αρνητική γραμμική συσχέτιση, την τιμή +1 να δείχνει απόλυτα θετική γραμμική συσχέτιση και την τιμή 0 να δείχνει την απουσία οποιασδήποτε συσχέτισης. Ο συντελεστής μερικής αυτοσυσχέτισης εκφράζεται με τις παρακάτω σχέσεις:

$$\phi_{11} = \rho_1 \tag{8.28}$$

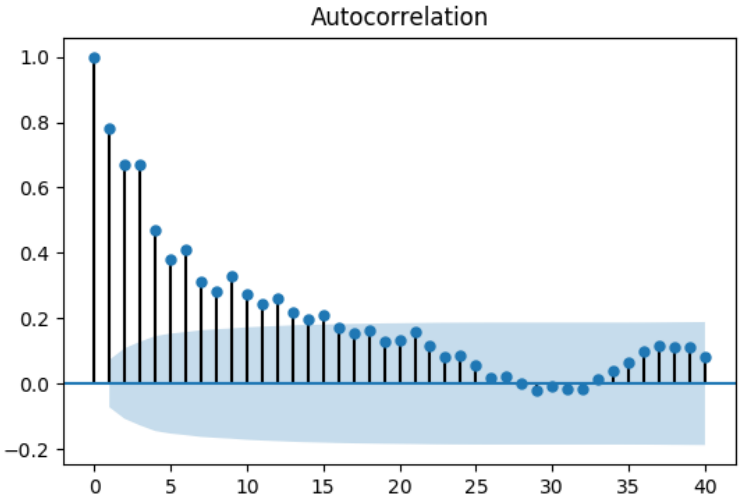
$$\phi_{22} = \frac{\rho_2 - \rho_1^2}{1 - \rho_1^2} \tag{8.29}$$

$$\phi_{kk} = \frac{\rho_k - \sum_{j=1}^{k-1}\phi_{k-1,j}r_{k-j}}{1 - \sum_{j=1}^{k-1}\phi_{k-1,j}r_j},\ k = 3, ... \tag{8.30}$$

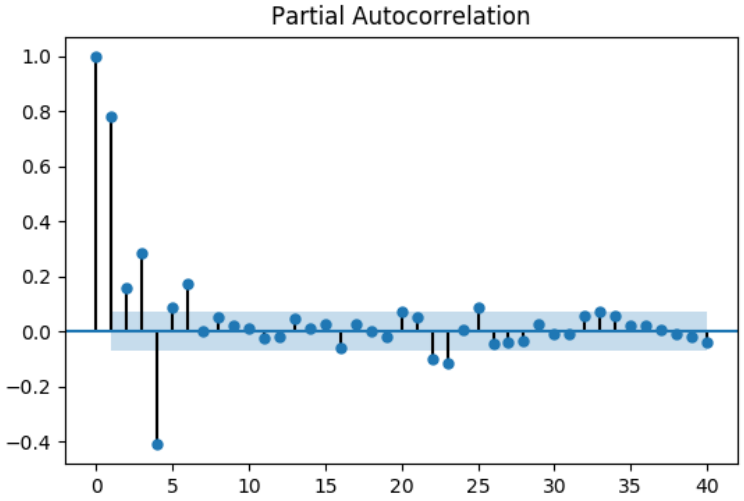
$$\phi_{kj} = \phi_{k-1,j} - \phi_{kk}\phi_{k-1,j-1},\ k = 2, ...\ \ j = 1, 2, ..., k-1 \tag{8.31}$$

Ενώ κοιτώντας τις τιμές και την τάση (Σχήμα 8.4) των συντελεστών αυτοσυσχέτισης και μερικής αυτοσυσχέτισης μπορούμε, ακολουθώντας κάποιους εμπειρικούς κανόνες, να προσεγγίσουμε περίπου τον βαθμό του αυτοπαλινδρομούμενου μοντέλου και για τον βαθμό του μοντέλου κινούμενου μέσου, εν τούτοις, η παραπάνω διαδικασία δεν αποτελεί κάποιον αυστηρό μαθηματικό τρόπο ή διαδικασία εύρεσης του βαθμού του μοντέλου που περιγράφει τα δεδομένα, παρα μόνο μια εκτίμηση, η οποία μπορεί να είναι και λανθασμένη. Επίσης, οι τιμές των συντελεστών αυτοσυσχέτισης και μερικής αυτοσυσχέτισης δεν μας λενε τίποτα για τον βαθμό πολυωνύμου του εξωγενή παράγοντα, δηλαδή, της χρονοσειράς SBP, παράγοντας ο οποίος είναι ίσως και ο πιο σημαντικός, αν λάβει κανείς υπόψιν τον τρόπο με τον οποίο λειτουργούν οι τασεουποδοχείς.

Είναι απαραίτητη λοιπόν μια αυτοματοποιημένη διαδικασία, η οποία θα καθορίζει τον βαθμό του μοντέλου ARIMAX που θα μοντελοποιήσει την χρονοσειρά RR Interval. Ενώ στην βιβλιογραφία υπάρχουν αρκετά κριτήρια τα οποία μπορούν να κρίνουν την καταλληλότητα ενός μοντέλου, π.χ το κριτήριο πληροφορίας του Akaike (*Akaike Information criterion, AIC*)[188], ή το Μπεζυανό κριτήριο πληροφορίας (*Bayesian Information criterion, BIC*)[189], εν τούτοις, επιλέγουμε μια διαδικασία περισσότερο γενικευμένη, η οποία να μπορεί να ακολουθηθεί σε κάθε μοντέλο, γραμμικό ή



(a) Συντελεστής αυτοσυσχέτισης



(b) Συντελεστής μερικής αυτοσυσχέτισης

Σχήμα 8.4: Συντελεστές ACF και PACF του ασθενή no.19 σε όρθια στάση

μη. Η διαδικασία που θα ακολουθήσουμε για την καλύτερη επιλογή του μοντέλου είναι ο αλγόριθμος cross validation.

8.2.4 ML προσέγγιση: Η διαδικασία cross validation

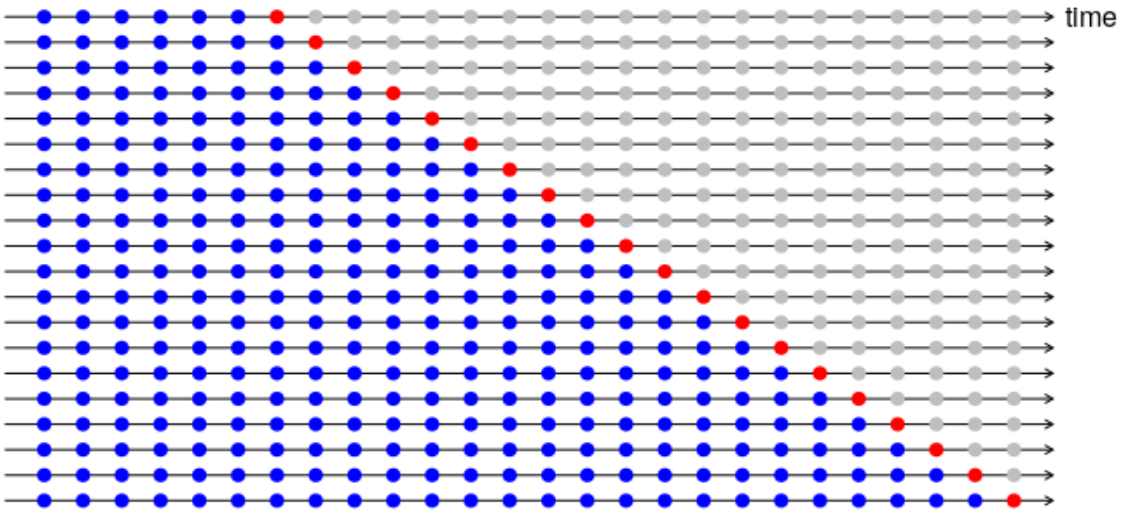
Η διαδικασία cross validation είναι στην ουσία ένα σύνολο τεχνικών, το οποίο χρησιμοποιείται για την επιλογή του κατάλληλου μοντέλου. Περιγραφικά, η γενική ιδέα είναι ο χωρισμός των δεδομένων σε υποσύνολα για εκπαίδευση και δοκιμή. Η διαδικασία της εκπαίδευσης αφορά την εφαρμογή του μοντέλου πάνω στα δεδομένα, ενώ η διαδικασία δομικής αφορά την μέτρηση του πόσο καλό είναι το μοντέλο που επιλέξαμε, μετρώντας το λάθος πρόβλεψης. Το σύνολο εκπαίδευσης και το σύνολο δοκιμής είναι πλήρως ξεχωριστά μεταξύ τους, με σκοπό να μην χρησιμοποιηθεί ούτε ελάχιστο μέρος του συνόλου της δοκιμής κατά την διάρκεια εκπαίδευσης του μοντέλου. Η διαδικασία cross validation χρησιμοποιείται σε ένα μεγάλο εύρος εφαρμογών, όπως ο καθορισμός παραμέτρων, η εκτίμηση πυκνότητας και η κατηγοριοποίηση. Αξίζει εδώ να σημειωθεί ότι η διαδικασία cross validation δεν συγγενεύει με οποιοδήποτε κριτήριο πληροφορίας, όπως π.χ. τα κριτήρια AIC και BIC που παραθέσαμε παραπάνω, από την άποψη ότι η διαδικασία cross validation δεν «τιμωρεί» με οποιονδήποτε τρόπο ένα υπερβολικά καλό fit. Παρόλα αυτά, έχουν αποδειχτεί

ασυμπτωτικές ισότητες μεταξύ τεχνικές cross validation και κριτήρια πληροφόρίας[190].

Έστω λοιπόν ένα σετ δεδομένων $D = \{(x_i, y_i), i = 1, ..., N\}$ και επιθυμούμε να μετρήσουμε πόσο καλά κάνει fit τα δεδομένα αυτά ένα μοντέλο παλινδρόμησης M. Χωρίζουμε λοιπόν το μοντέλο αυτό σε 2 σύνολα: $D = D_1 \cup D_2$, με k αριθμό δεδομένων στο σύνολο D_1 και $N - k$ αριθμό δεδομένων στο σύνολο D_2. Κάνουμε fit το μοντέλο M χρησιμοποιώντας το σύνολο D_1, δηλαδή εκπαιδεύουμε το μοντέλο μας πάνω σε αυτό το σύνολο, και γι'αυτό και το σύνολο D_1 ονομάζεται σύνολο εκπαίδευσης. Αργότερα, χρησιμοποιούμε το μοντέλο M για να πάρουμε τις επόμενες προβλέψεις $\widehat{Y_{D_2}}$, δεδομένου X_{D_2}. Αυτή η διαδικασία είναι και η δοκιμή του μοντέλου M πάνω στο σύνολο D_2, και γι'αυτό και το σύνολο D_2 ονομάζεται σύνολο δοκιμής. Υπάρχουν $\binom{N}{k}$ διαφορετικοί τρόποι να χωρίσει κάποιος τα δεδομένα, και η διαδικασία αυτή επαναλαμβάνεται πολλές φορές. Η εκτίμηση λάθους της διαδικασίας cross validation είναι το μέσο λάθος πρόβλεψης για διαφορετικούς τρόπους διαχωρισμού του συνόλου D, και αυτή η εκτίμηση απότελεί επίσης μια εκτίμηση του μέσου λάθους γενίκευσης, το οποίο παίρνουμε αν εφαρμόσουμε την συνάρτηση που εκπαιδεύσαμε σε ένα ανεξάρτητο τελείως σύνολο δεδομένων[191].

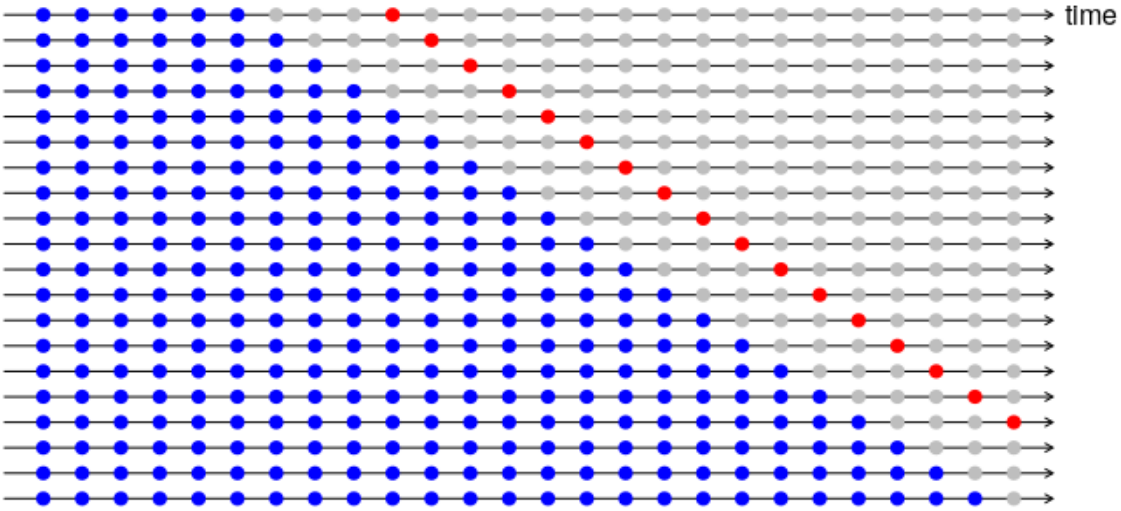
Ένα ζήτημα το οποίο προκύπτει με την εφαρμογή του αλγορίθμου cross validation σε χρονοσειρές είναι ότι τα δεδομένα είναι εξαρτώμενα στον χρόνο μεταξύ τους. Όταν δεν ισχύει αυτό, η διαδικασία διαχώρισης είναι τετριμμένη, καθώς μπορεί να γίνει με τον οποιονδήποτε τρόπο. Παρόλα αυτά, με δεδομένο ότι μία τιμή ίσως να εξαρτάται από προηγούμενες της, περιπλέκει τα πράγματα, και μας περιορίζει ιδιαίτερα στο πώς να εφαρμόσουμε cross validation αλγορίθμους.

Μία λύση δίνουν οι Hyndman και Athanasopoulos στο βιβλίο τους "Forecasting: Principles and Practice"[192], και περιγράφουν την εξής διαδικασία: Υπάρχει μια σειρά από test sets, και κάθε ένα αποτελείται από μόνο ένα σημείο και όχι περισσότερα. Το αντίστοιχο training set αποτελείται από σημεία που βρίσκονται χρονικά πιο πίσω από το σημείο του test set, έτσι, κανένα μελλοντικό σημείο της χρονοσειράς δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί για πρόβλεψη. Στο Σχήμα 8.5, φαίνεται πιο καθαρά η διαδικασία που ακολουθείται, όπου τα μπλε σημεία ανήκουν στο training set, και τα κόκκινα σημεία ανήκουν στο test set. Η ακρίβεια της πρόβλεψης υπολογίζεται ως το μέσο λάθος για κάθε περίπτωση του σχήματος. Η διαδικασία αυτή ονομάζεται και «εκτίμηση λάθους με πρόβλεψη ολίσθησης», αφού κάθε φορά, το σημείο που αποτελεί το test set ολισθαίνει στα δεξιά.



Σχήμα 8.5: Cross validation σε χρονοσειρά (ένα βήμα)

Παρόλα αυτά, με την πρόβλεψη χρονοσειράς, προβλέψεις μόνο του επόμενου βήματος μπορεί να μην είναι και τόσο αξιόπιστες. Έτσι, οι Hyndman και Athanasopoulos[192] προτείνουν πρόβλεψη πολλών βημάτων. Για παράδειγμα, στο Σχήμα 8.6, φαίνεται η τροποποιήση της άνω διαδικασίας, ώστε η διαδικασία cross validation να γίνεται σε πρόβλεψη k-επόμενων βημάτων. Πιο συγκεκριμένα, στο Σχήμα 8.6, έχουμε πρόβλεψη τεσσάρων βημάτων, δηλαδή $k = 4$.



Σχήμα 8.6: Cross validation σε χρονοσειρά (πολλαπλά βήματα)

8.2.5 Διαδικασία εφαρμογής του μοντέλου ARIMAX στα δεδομένα

Αρχίζει και γίνεται λοιπόν πιο ξεκάθαρη η διαδικασία η οποία πρέπει να ακολουθηθεί για την αναγνώριση του μοντέλου:

1. Αρχικά, χωρίζουμε την χρονοσειρά RR interval σε 2 κομμάτια, το train κομμάτι (τα πρώτα $\frac{2}{3}$ της χρονοσειράς), και το test κομμάτι (το τελευταίο $\frac{1}{3}$ της χρονοσειράς). Με την σειρά του, το train κομμάτι χωρίζεται σε 80% train και 20% validation κομματι.

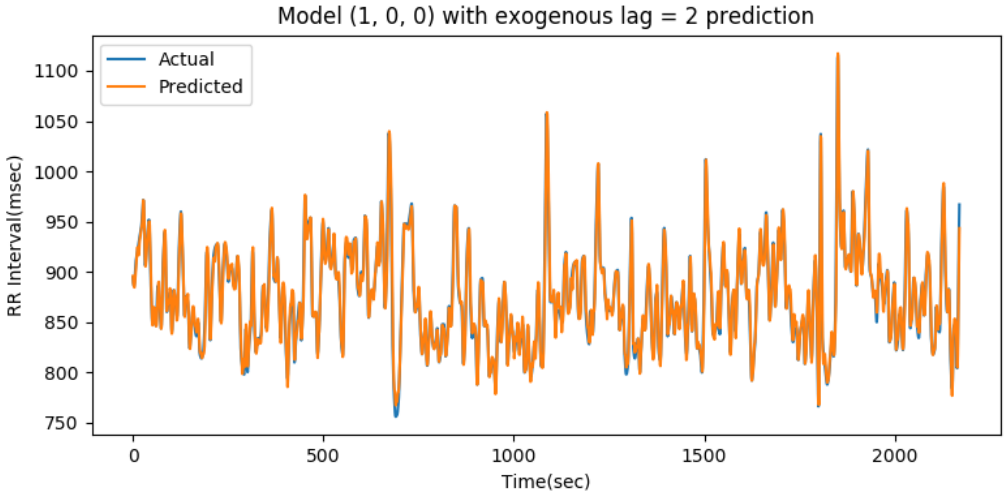
2. Ξεκινώντας απο αρχικές τιμές (n_a, n_b, n_c) = (1,0,0), δηλαδή, ήδη καθορίζοντας μόνοι μας τον βαθμό του μοντέλου ARIMAX, εφαρμόζουμε την διαδικασία εφαρμογής μοντέλου, όπως αυτή περιγράφηκε στο Κεφάλαιο 4 (δηλαδή, εφαρμογή φίλτρου Kalman και εκτίμηση διανύσματος θ μέσω της συνάρτησης πιθανοφάνειας). Πιο συγκεκριμένα, καλούμε την κλάση SARIMAX(), η οποία ανήκει στο python πακέτο statsmodels, και είναι υπέθυνη για τον ορισμό μοντέλου, με βαθμό, ενδογενή και εξωγενή παράγοντα να καθορίζονται απο τον χρήστη. Αφού το μοντέλο οριστεί, καλούμε την μέθοδο fit(), που είναι μέρος της κλάσης SARIMAX(), και η οποία βρίσκει τις κατάλληλες παραμέτρους για το μοντέλο, με την βοήθεια του φίλτρου Kalman και του αλγορίθμου L-BFGS.

3. Αφού γίνει fit το μοντέλο, ξεκινάμε να εφαρμόζουμε την διαδικασία cross validation που μόλις περιγράψαμε στο validation κομμάτι της χρονοσειράς. Η διαδικασία θα δώσει ένα cross validation λαθος για το μοντέλο αυτό, το οποίο, όπως αναφέραμε παραπάνω, αντικατοπτρίζει την δυνατότητά του να γενικεύει σε δεδομένα που δεν έχει ξαναδεί ποτέ.

4. Τα βήματα 2 και 3 ακολουθούνται για κάθε πιθανή τριπλέτα (n_a, n_b, n_c) για την οποία ισχύει $1 \leq n_a \leq 4$, $1 \leq n_b \leq 5$ και $0 \leq n_c \leq 4$, με την τελευταία τριπλέτα να παίρνει την τιμή (4,5,4). Κρατάμε τον βαθμό του μοντέλου, όπως και το μοντέλο το ίδιο, για το οποίο παίρνουμε το ελάχιστο cross validation λαθος. Έτσι για μια πληθώρα βαθμών, παίρνουμε ταυτόχρονα τον βαθμό του μοντέλου που περιγράφει καλύτερα τα δεδομένα μας, όπως και τις παραμέτρους του διανύσματος θ του μοντέλου αυτού, δηλαδή, στην περίπτωσή μας, τους συντελεστές των πολυωνύμων $A(q)$, $B(q)$ και $C(q)$.

Ένα εύλογο ερώτημα είναι το πως καθορίζεται το όριο (4,5,4) σαν όριο των (n_a, n_b, n_c). Στην πραγματικότητα, καλό είναι ο βαθμός του αυτοπαλινδρομούμενου μοντέλου και ο βαθμός του μοντέλου κινούμενου μέσου να μην υπερβούν τον αριθμό 4, καθώς μετά, μιλάμε για μοντέλα αρκετά

περίπλοκα. Μάλιστα, ο αριθμός των μοντέλων που θα έπρεπε να ψάξουμε θα ξεπερνούσε κατα πολύ τον ήδη αρκετό αριθμό των 100 (4×5×5) στο σύνολο μοντέλων που ήδη ψάχνουμε, οπότε η διαδικασία αναγνώρισης και εφαρμογής του μοντέλου θα έπαιρνε πολύ χρόνο.



Σχήμα 8.7: Μοντελοποιήση του μοντέλου ARIMAX στο training set του ασθενή no.19 σε όρθια στάση

Η άνωθεν λοιπόν διαδικασία βασίζεται σε 3 επαναλήψεις εμφωλευμένες μεταξύ τους, όπου έτσι περνάμε απο όλους τους πιθανούς συνδυασμούς των n_a, n_b και n_c, μέχρι και το όριο (4,5,4). Σε κάθε επανάληψη, ακολουθούμε ακριβώς την ίδια διαδικασία, μέχρι να βρούμε το καλύτερο μοντέλο. Προφανώς, δεν είναι όλα τα μοντέλα που προκύπτουν από την άνωθεν διαδικασία κατάλληλα μαθηματικώς ορισμένα, κατά συνέπεια, πρέπει να φροντίσουμε για την καταλληλότητά τους. Χρησιμοποιώντας τα ορίσματα $enforce_stationarity$ και $enforce_invertibility$ της κλάσης SARIMAX(), απορρίπτουμε μοντέλα τα οποία δεν ακολουθούν τους κανόνες της στασιμότητας και της αναστρεψιμότητας, τους οποίους ορίσαμε στις Ενότητες 4.4.1 και 4.4.2 αντίστοιχα. Επίσης, χρησιμοποιώντας τον αλγόριθμο εκτίμησης του πίνακα πληροφορίας κατα Fisher, OPG, που εξηγήσαμε στην Ενότητα 4.4.3, και, ελέγχοντας την τάξη του πίνακα, απορρίπτουμε το μοντέλο που έχει singular πίνακα πληροφορίας κατα Fisher, και, άρα, είναι πλεονάζον μοντέλο.

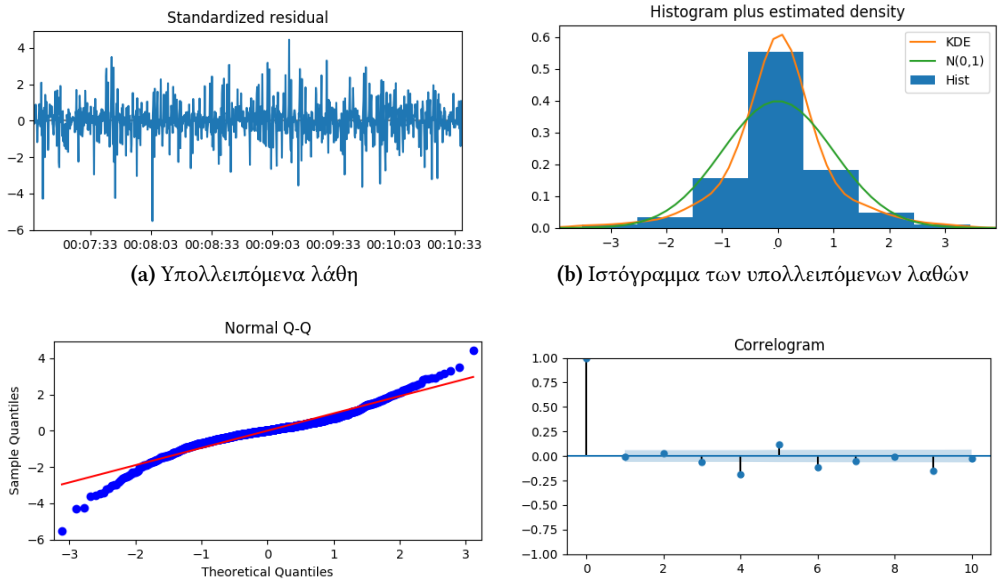
Στο Σχήμα 8.7, βλέπουμε την χρονοσειρά RR Interval, και το πως έχει εφαρμόσει το μοντέλο πάνω στην χρονοσειρά μας. Το μοντέλο εδώ που έδωσε το καλύτερο fit, ήταν ένα μοντέλο με αυτπαλινδρομούμενο βαθμό 1 ($n_a = 1$), χωρίς καθόλου κινούμενο μέσο ($n_c = 0$), και με εξωγενή παράγοντα τις προηγούμενες 3 τιμές της πίεσης ($n_b = 3$). Πιο συγκεκριμένα, μετά την εφαρμογή του αλγορίθμου εύρεσης βαθμού και παραμέτρων του μοντέλου ARIMAX που μόλις περιγράψαμε, για τον 19ο ασθενή σε όρθια στάση (αυτόν αφορά το Σχήμα 8.7), παίρνουμε το παρακάτω μαθηματικό μοντέλο για την χρονοσειρά RR Interval:

$$\begin{aligned} y(t) = 0.9922y(t-1) + 4.5569u(t) + 26.3444u(t-1) - \\ - 22.0736u(t-3) + \epsilon(t), \;\; \epsilon(t) \sim NID(0, 74.335) \end{aligned} \tag{8.32}$$

Στα επόμενα διαγράμματα του Σχήματος 8.8, φαίνονται κάποιες μετρικές, ώστε να δούμε οπτικά την απόδοση του παραπάνω μοντέλου, δηλαδή, το πόσο καλά εξηγεί το validation set της RR Interval χρονοσειράς. Η διαδικασία αυτή ονομάζεται ανάλυση υπολλειπόμενων λαθών (*Residual Analysis*). Στο Σχήμα 8.8a φαίνονται τα υπολλειπόμενα λάθη του validation set, που ουσιαστικά είναι η διαφορά των τιμών από τις εκτιμώμες τιμές που βρήκε το μοντέλο ARIMAX της εξίσωσης (8.32):

$$e(t) = y(t) - \widehat{y}(t|\theta) \tag{8.33}$$

Συνεχίζοντας στα λάθη, στο Σχήμα 8.8b φαίνεται το ιστόγραμμα κατανομής των τιμών των λαθών, το οποίο ιδανικά πρέπει να προσεγγίζει κανονική κατανομή $\sim NID(0,1)$. Στο Σχήμα 8.8c, έχουμε το κανονικό Q-Q διάγραμμα, το οποίο είναι και αυτό μια γραφική μέθοδος ελέγχου των λαθών. Άν το κανονικό Q-Q διάγραμμα προσεγγίζει ευθεία γραμμή, τότε η υπόθεση ότι τα λάθη είναι κανονικά κατανεμημένα είναι λογική. Τέλος, στο Σχήμα 8.8d, έχουμε το κορρελόγραμμα (*Correlogram*), το οποίο ταυτίζεται με τον συντελεστή αυτοσυσχέτισης. Πρώτος συντελεστής στο 1, και καθόλου χαρακτηριστική κίνηση στους επόμενους, όπως εδώ στην περίπτωσή μας, υποδυκνείει καλό μοντέλο.



(a) Υπολλειπόμενα λάθη

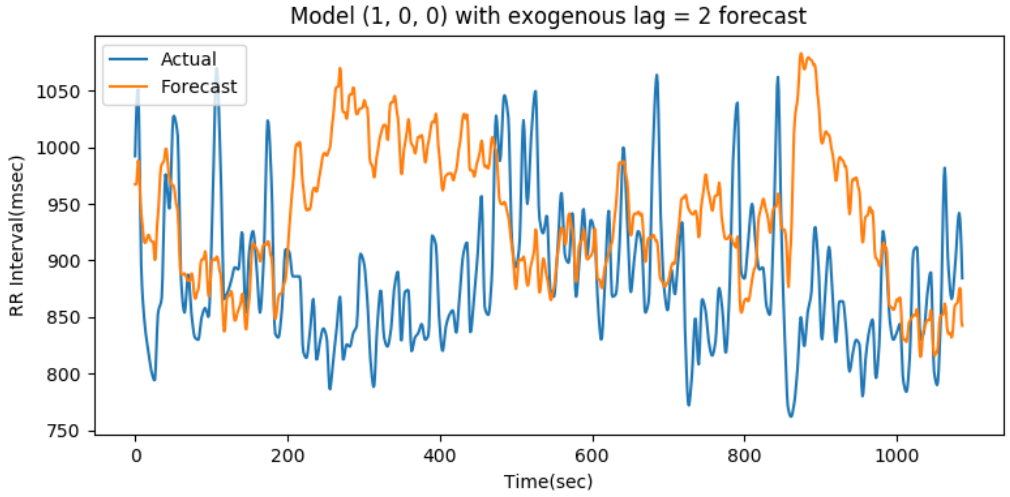
(b) Ιστόγραμμα των υπολλειπόμενων λαθών

(c) Διάγραμμα Q-Q

(d) Κορρελόγραμμα (ACF)

Σχήμα 8.8: Ανάλυση υπολλειπόμενων λαθών (Residual Analysis) στον ασθενή no.19 σε όρθια στάση

Κλείνοντας την ενότητα εδώ, στο Σχήμα 8.9, φαίνεται η πρόβλεψη του μοντέλου ARIMAX πάνω στο test set. Είναι εμφανές ότι η κυματομορφή πρόβλεψης δεν συμβαδίζει καθόλου με την κυματομορφή του test set.



Σχήμα 8.9: Πρόβλεψη του μοντέλου ARIMAX στον ασθενή no.19 σε όρθια στάση

8.3 Μη-Γραμμική μοντελοποίηση του καρδιακού συστήματος με την βοήθεια νευρωνικών δικτύων

Δεδομένου ότι μπορούμε να θεωρήσουμε την χρονοσειρά RR Interval (και, κατ'επέκταση, τον καρδιακό ρυθμό), όπως και την χρονοσειρά της συστολικής αρτηριακής πίεσης, ως δυναμικές, μη-γραμμικές χρονοσειρές (όπως έχουν κάνει και αρκετές μελέτες, δες Ενότητα 8.1.5), μπορούμε να χρησιμοποιήσουμε την βοήθεια νευρωνικών δικτύων ώστε να μοντελοποίησουμε, σε ένα μη-γραμμικό πλαίσιο, την χρονοσειρά μας. Για τον σκοπό αυτό, θα χρησιμοποιήσουμε 2 δομές νευρωνικών δικτύων, ώστε να δούμε ποια δομή από αυτές αποφέρει τα καλύτερα αποτελέσματα: τα δίκτυα MLP και τα δίκτυα LSTM (δες Ενότητες 5.1.3 και 5.2.3 αντίστοιχα για κάλυψη θεωρητικού πλαισίου των δομών).

Αρχιτεκτονική

Σε αυτήν την μελέτη, χρησιμοποιήθηκαν αρκετές δομές, διαφορετικού αριθμού νευρώνων στην κάθε μία, όπως και διαφορετικός αριθμός κρυμμένων στρωμάτων, και για τα δίκτυα MLP, αλλα και για τα δίκτυα LSTM. Πιο συγκεκριμένα, στην παρούσα διπλωματική εργασία, χρησιμοποιήθηκαν αρχιτεκτονικές 8, 32 και 128 νευρώνων στο κρυφό στρώμα. Επίσης, για κάθε αριθμό νευρώνων, χρησιμοποιήθηκαν 1 εως 3 κρυφά στρώματα, ώστε να δούμε αν πιο βαθιές αρχιτεκτονικές έχουν αποτέλεσμα στην μοντελοποιήση και σωστή πρόβλεψη της χρονοσειράς RR Interval. Επίσης, είδαμε αυτήν την διαδικασία ως μονόδρομο, καθώς δεν μας ήταν γνωστή a priori η πρέπουσα δομή, ούτε υποδεικνύαν κάπως τα δεδομένα μας τον σωστό δρόμο σε κάποια συγκεκριμένη αρχιτεκτονική.

Όσον αφορά το κομμάτι της εισόδου, και εκεί, χρειαζόμαστε μια ολιστική προσέγγιση, καθώς, όπως και στο κομμάτι της γραμμικής μοντελοποίσης, πρέπει να αποφασίσουμε για τον αριθμό των lags, συγκεκριμένα, για τις τιμές των n_a, n_b και n_c. Εδώ, δεν υπάρχει καθόλου το κομμάτι του κινούμενου μέσου, οπότε η παράμετρος n_c μπορεί να αγνοηθεί. Παρόλα αυτά, πρέπει να αποφασίσουμε για τις τιμές των n_a και n_b που δίνουν το καλύτερο μοντέλο. Για να είμαστε συνεπείς με το γραμμικό μοντέλο στην σύγκριση, παλί, για τις τιμή n_a όριο τιμής είναι το 4, και για την τιμή n_b όριο τιμής είναι το 5. Παρόλα αυτά, έχουμε έναν μεγάλο αριθμό μοντέλων που πρέπει να εφαρμόσουμε στα δεδομένα μας, αν πάρουμε και την περίπτωση LSTM, αλλά και την περίπτωση MLP. Λόγω των χρονικά στενών ορίων της εκπόνησης της διπλωματικής αυτές εργασίας, αλλά και λόγω έλλειψης υπολογιστικών πόρων, αποφασίσαμε να ελέγξουμε μόνο τις περιπτώσεις $n_a = n_b$. Άρα, τελικά, έχουμε 4 μοντέλα εισόδου για την περίπτωση LSTM και 4 μοντέλα εισόδου για την περίπτωση MLP (RR_{t-1}, SBP_{t-1} [Μοντέλο 1], RR_{t-1}, RR_{t-2}, SBP_{t-1}, SBP_{t-2} [Μοντέλο 2], RR_{t-1}, RR_{t-2}, RR_{t-3}, SBP_{t-1}, SBP_{t-2}, SBP_{t-3} [Μοντέλο 3], RR_{t-1}, RR_{t-2}, RR_{t-3}, RR_{t-4}, SBP_{t-1}, SBP_{t-2}, SBP_{t-3}, SBP_{t-4} [Μοντέλο 4]), και, για κάθε μια απο αυτές τις 2 περιπτώσεις, επιλέγουμε το μοντέλο που δίνει μικρότερη τιμή στην συνάρτηση κόστους.

Ακολουθήσαμε μια όμοια περίπτωση διαχωρισμού του συνόλου των δεδομένων μας όπως και στο μοντέλο ARIMAX. Τα $\frac{2}{3}$ των χρονοσειρών μας χρησιμοποιήθηκαν ως σύνολο εκπαίδευσης στα νευρωνικά μας δίκτυα, με το 20% αυτού να αποτελεί το validation σύνολο, ώστε να αποφύγουμε περιπτώσεις overfitting, και το υπόλοιπο $\frac{1}{3}$ αφιερώνεται στο test σύνολο, όπου απο εκεί αποφαινόμαστε για την ακρίβεια του μοντέλου, όπως και για την τιμή της συνάρτησης κόστους. Πάλι για λόγους έλλιεψης πόρων και χρόνου, εδώ, δεν έχουμε ακολουθήσει κάποια cross validation διαδικασία όπως στην γραμμική μοντελοποίηση, αλλά έχουμε επιλέξει απλά να δοκιμάσουμε όλα τα μοντέλα στο test σύνολο και να δούμε ποιο εφαρμόζει καλύτερα σε αυτό.

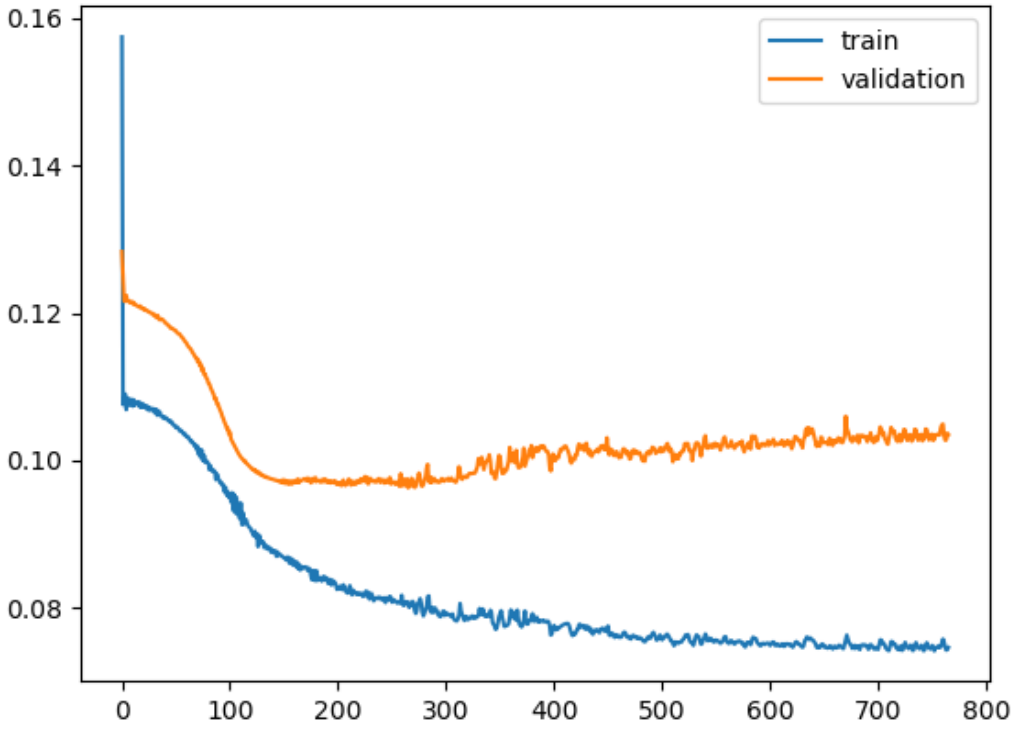
Η έξοδος του νευρωνικού δικτύου αποτελείται απο έναν νευρώνα, ο οποίος μας δίνει την πρόβλεψη του επόμενου βήματος (*one-step ahead prediction*). Ως συνάρτηση ενεργοποίησης στην έξοδο κάθε κρυμμένου στρώματος έχουμε δηλώσει την συνάρτηση sigmoid, και στην έξοδο έχουμε γραμμική συνάρτηση ενεργοποίησης.

Εκπαίδευση

Η εκπάιδευση του νευρωνικού δικτύου έγινε εφικτή με τον αλγόριθμο Adam, μια έκδοση από τους αρκετούς αλγορίθμους mini-batch gradient descent που κυκλοφορούν. Χρησιμοποιήσαμε μια early stopping μέθοδο κατα την εκπαίδευση, δηλαδή, το νευρωνικό μας δίκτου να σταματάει την διαδικασία εκπαίδευσης, αν σε πάνω απο 20 επαναλήψεις (εποχές) δεν έχουμε βελτίωση της τιμής της συνάρτησης λάθους, με σκοπό την αυτόματη αποφυγή υπερεκπαίδευσης του μοντέλου. Ως συνάρτηση λάθους, έχουμε χρησιμοποιήσει το μέγιστο απόλυτο σφάλμα. Η διαδικασία εκπαίδευσης χρησιμοποιήσε ελάχιστους επεξεργαστικούς πόρους για να γίνει εφικτή, πιο συγκεκριμένα, έναν διπύρηνο επεξεργαστή Pentium(R) Dual-Core CPU T4500, με την βοήθεια των python πακέτων Theano[107] και Keras[109].

Σημαντικό είναι να αναφέρουμε ότι τα δεδομένα μας, πριν εκπαιδευτούν, κανονικοποιούνται στις τιμές [0, 1] για πιο αποτελεσματική εκπαίδευση. Όταν ένα νευρωνικό δίκτυο προσπαθεί να διαβάσει μη-κανονικοποημένα δεδομένα, τα οποία έχουν διάφορες τιμές, είναι πιθανό, όταν το μέγεθος της εισόδου είναι μεγάλο (όπως και εδώ), η εκπαίδευση, όπως και η σύγκλιση σε ένα ελάχιστο, να καθυστερήσει αρκετά. Σε μερικές δε περιπτώσεις, μη-κανονικοποιημένα δεδομένα αποτρέπουν το νευρωνικό δίκτυο απο το να εκπαιδευτεί σωστά.

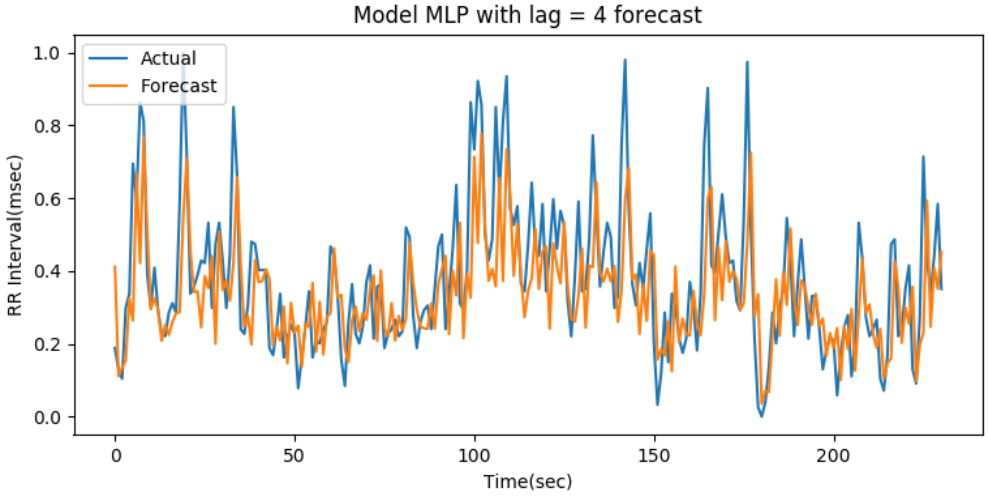
Στο Σχήμα 8.10 φαίνεται η διαδικασία της εκπαίδευσης του νευρωνικού. Θα επιλεγεί με Early Stopping ο συνδυασμός των βαρών και biases στο ελάχιστο της validation γραμμής, στην περίπτωσή μας, γύρω στις 150 εποχές. Έτσι, θα αποφύγουμε κάποια περίπτωση overfitting, κάτι το οποίο εμφανώς ισχύει για αριθμό εποχών > 200.



Σχήμα 8.10: Διαδικασία εκπαίδευσης του νευρωνικού δικτύου

Στο Σχήμα 8.11 φαίνεται η πρόβλεψη του μοντέλου ARIMAX πάνω στο test set. Ενώ σαφώς έχουμε καλύτερο fit απο το μοντέλο ARIMAX, αν παρατηρήσει κανείς προσεκτικά, φαίνεται ότι το μοντέλο έχει εκφυλιστεί σε μία μορφή "αφελούς προβλεπτή", δηλαδή χρησιμοποιεί σε μεγάλο

βαθμό μόνο την προηγούμενη τιμή για να προβλέψει την επόμενη, καταλήγοντας σε μια μορφή πορόβλεψης που είναι σαν να έχει ολισθήσει προς τα δεξιά κατα μία χρονική στιγμή.



Σχήμα 8.11: Πρόβλεψη του νευρωνικού δικτύου στον ασθενή no.19 σε όρθια στάση

8.4 Υβριδική προσέγγιση στην μοντελοποιήση του καρδιακού συστήματος

Δεδομένου ότι υπάρχουν αρκετές γραμμικές και μη-γραμμικές προσεγγίσεις όσον αφορά την μοντελοποιήση του καρδιαγγειακού συστήματος, και γενικότερα, την μαθηματική μοντελοποίηση χρονοσειρών, είναι εύλογο το ερώτημα του γιατί να προσεγγίσουμε το συγκεκριμένο πρόβλημα απο μια υβριδική σκοπιά. Αρχικά, συχνά είναι δύσκολο σε πρακτικό επίπεδο να καθορίσει κάποιος αν μια χρονοσειρά δημιουργείται απο μια γραμμική ή μη-γραμμική διαδικασία, και, κατα συνέπεια, ποια προσέγγιση, γραμμική ή μη-γραμμική, πρέπει να ακολουθηθεί για την μοντελοποίηση και πρόβλεψή της. Τυπικά, δοκιμάζεται ένας αριθμός διαφορετικών μοντέλων, και κρατείται αυτό με το καλύτερο αποτέλεσμα. Παρόλα αυτά, το τελικό μοντέλο που επιλέγεται δεν είναι απαραίτητα το καλύτερο για μελλοντική χρήση, λόγω πάρα πολλών παραγόντων που επηρεάζουν την ίδια την χρονοσειρά, όπως η μεταβλητότητα της δειγματοληψίας (*sampling variation*), η συνεχής αλλαγή της δομής, και η αβεβαιότητα του ίδιου το μοντέλου. Έτσι, συνδυάζοντας μεταξύ τους διαφορετικές μεθόδους, το πρόβλημα επιλογής του μοντέλου γίνεται λίγο πιο ξεκάθαρο, με μηδαμινή σχεδόν προσπάθεια. Δεύτερον, οι πραγματικές χρονοσειρές που απαρτίζουν διάφορες λειτουργίες σπάνια είναι καθαρά γραμμικές ή μη-γραμμικές, και συχνά, συμπεριλαμβάνουν και γραμμικά και μη-γραμμικά μοτίβα. Εάν λοιπόν ισχύει το προηγούμενο, ούτε γραμμικά μοντέλα όπως το μοντέλο ARIMAX, ούτε μη-γραμμικές προσεγγίσεις όπως αυτές των νευρωνικών δικτύων είναι αρκετές απο μόνες τους να περιγράψουν στον βέλτιστο βαθμό μια χρονοσειρά, αφού το μοντέλο ARIMAX δεν θα πιάσει τα μη-γραμμικά της στοιχεία, ενώ ένα νευρωνικό δίκτυο απο μόνο του δεν θα είναι ικανό να πιάσει και τα γραμμικά, αλλα και τα μη-γραμμικά στοιχειά ταυτόχρονα. Έτσι, τελικά, μια υβριδική δομή, αν όχι πανάκεια, αξίζει να προσεγγιστεί, ώστε να δούμε κατα πόσο βελτιώνει την ακρίβεια των αποτελεσμάτων. Στην επόμενη ενότητα, θα περιγράψουμε διάφορες υβριδικές προσεγγίσεις που ακολουθούμε στην παρούσα εργασία μας, όπως και την εφαρμογή καθεμιας απο αυτές.

8.4.1 Το υβριδικό μοντέλο του Zhang

Θεωρητικό υπόβαθρο

Στην μελέτη που εκδόθηκε το 2003, ο Zhang[193] περιέγραψε πρώτος μια τέτοια υβριδική προσέγγιση στο πρόβλημα πρόβλεψης χρονοσειρών. Ανέφερε ότι είναι αρκετά λογικό να θεωρήσουμε ότι μια χρονοσειρά αποτελείται από ένα γραμμικό, και απο ένα μη-γραμμικό στοιχείο:

$$y_t = L_t + N_t \tag{8.34}$$

όπου το L_t είναι το γραμμικό στοιχείο, και το N_t είναι το μη-γραμμικό στοιχείο. Σκόπος λοιπόν είναι η εκτίμηση των στοιχείων αυτό στα δεδομένα μας, δηλαδή στην χρονοσειρά RR Interval. Αρχικά, χρησιμοποιούμε ένα μοντέλο ARIMAX για να μοντελοποιήσουμε το γραμμικό μέρος, και αργότερα, τα υπολείμματα (*residuals*) που μένουν από την γραμμική μοντελοποίηση θα περιέχουν μόνο το μη-γραμμικό στοιχείο. Έστω e_t το residual την χρονική στιγμή t. Τότε, θα ισχύει:

$$e_t = y_t - \widehat{L_t} \tag{8.35}$$

όπου $\widehat{L_t}$ η γραμμική πρόβλεψη της χρονοσειράς RR Interval την χρονική στιγμή t από το μοντέλο ARIMAX. Τα residuals, όπως είδαμε και στην Ενότητα 8.2.3, είναι αρκετά σημαντικά στην διάγνωση της αποτελεσματικότητας των γραμμικών μοντέλων. Ένα γραμμικό μοντέλο δεν είανι αερκετό, αν υπάρχουν ακόμα ενδείξεις γραμμικότητας στα residuals. Παρόλα αυτά, η ανάλυση των residuals δεν μπορεί να μας πει τίποτα για το μη-γραμμικό κομμάτι που μπορεί να υπάρχει. Μάλιστα, μέχρι σήμερα, δεν υπάρχει καμία τέτοιου τύπου διαγνωστική διαδικασία που να μας δείχνει μια στατιστική μετρική των μη-γραμμικών σχέσεων αυτοσυσχέτισης. Έτσι, ακόμα κι αν ένα γραμμικό μοντέλο δίνει καλά διαγνωστικά αποτελέσματα, μπρεί να μην είναι αρκετό όσον αφορά την μοντελοποιήση των μη-γραμμικών σχεσεων. Έτσι, οποιοδήποτε μη-γραμμικό μοτίβο ανιχνευθεί στα residuals υποδηλώνει τους εγγενείς περιορισμούς των μοντέλων ARIMAX. Μπορούμε λοιπόν να μοντελοποιήσουμε μη-γραμμικά τα residuals χρησιμοποιώντας δομές τεχνητών νευρωνικών δικτύων (ANN). Με n εισόδους, το ANN μοντέλο για τα residuals θα είναι:

$$e_t = f(e_{t-1}, e_{t-2}, ..., e_{t-n}) + \epsilon_t \tag{8.36}$$

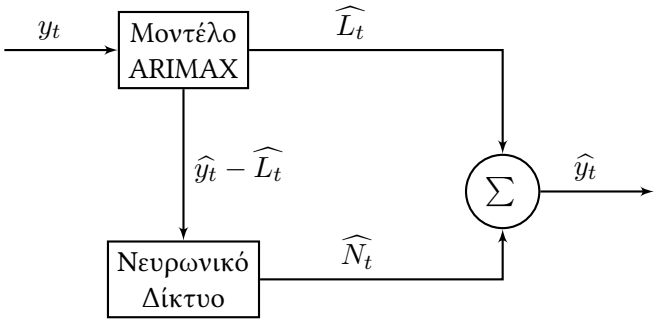
όπου f είναι μια μη-γραμμική συνάρτηση, καθορισμένη από το νευρωνικό δίκτυο, και ϵ_t είναι ένα τυχαίο λάθος. Σημειώνουμε έδώ ότι αν το μοντέλο δεν είανι το κατάλληλο, ο όρος λάθους δεν είναι αναγκαστικά τυχαίος. Έτσι, είναι πάρα πολύ σημαντική η σωστή αναγνώριση του μοντέλου. Αν συμβολίσουμε λοιπόν την μη-γραμμική πρόβλεψη των residuals με έναν όρο $\widehat{N_t}$, τότε η συνδυαστική πρόβλεψη/μοντελοποίηση της χρονοσειράς RR Interval θα είναι:

$$\widehat{y_t} = \widehat{L_t} + \widehat{N_t} \tag{8.37}$$

Ανακεφαλαιώνοντας λοιπόν, η προτεινόμενη μεθοδολογία του υβριδικού συστήματος του Zhang αποτελείται απο 2 βήματα. Στο πρώτο βήμα, χρησιμοποιούμε ένα μοντέλο ARIMAX για να αναλύσουμε το γραμμικό μέρος του προβλήματος μας. Στο δεύτερο βήμα, χρησιμοποιούμε ένα νευρωνικό δίκτυο για να μοντελοποιήσουμε τα residuals του ARIMAX μοντέλου. Στο Σχήμα 8.12, μπορούμε να δούμε μια σχηματική αναπαράσταση του μοντέλου του Zhang.

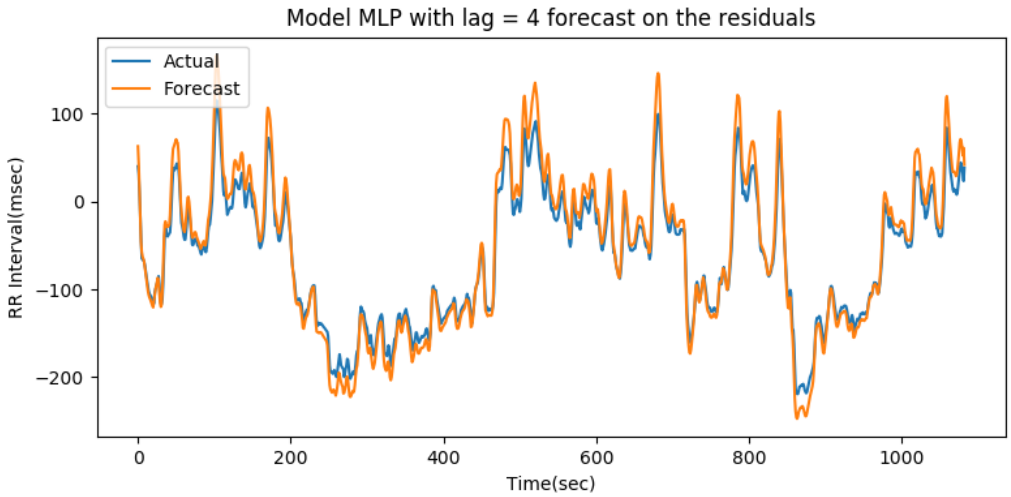
Υλοποίηση

Όσον αφορά το πρώτο βήμα της παραπάνω μεθοδολογίας, δηλαδή την γραμμική μοντελοποίηση με το μοντέλο ARIMAX, η μέθοδος είναι ακριβώς ίδια με την μέθοδο που έχουμε περιγράψει στην Ενότητα 8.2.3, δηλαδή, απο διαφρετικά μοντέλα, παίρνουμε το μοντέλο που δινει το μικρότερο cross validation σφάλμα. Εφαρμόζοντας λοιπόν την μέθοδο, παίρνουμε τα residuals, αφαιρώντας απο την δεδομένη χρονοσειρά, την μοντελοποίηση της.



Σχήμα 8.12: Το υβριδικό μοντέλο του Zhang

Όσον αφορά το δεύτερο βήμα της παραπάνω μεθοδολογίας, δηλαδή την μη-γραμμική μοντελοποίηση των residuals με την βοήθεια τεχνητών νευρωνικών δικτύων , η μέθοδος είναι μια παραλλαγή της μεθόδου που έχουμε περιγράψει στην Ενότητα 8.3. Χρησιμοποιούμε 2 διαφορετικούς τύπους νευρωνικών δικτύων, τα MLP και τα LSTM, για να δούμε ποιες δομές νευρωνικών κάνουν καλύτερη δουλειά στην μοντελοποίηση των residuals. Επίσης, για να είμαστε συνεπείς με την παράμετρο n_a του μοντέλου ARIMAX, για κάθεμια απο τις 2 δομές νευρωνικών δικτύων, χρησιμοποιούμε 4 μοντέλα εισόδου, δηλαδή, 4 μοντέλα εισόδου για την περίπτωση LSTM και 4 μοντέλα εισόδου για την περίπτωση MLP (e_{t-1} [Μοντέλο 1], e_{t-1}, e_{t-2} [Μοντέλο 2], e_{t-1}, e_{t-2}, e_{t-3} [Μοντέλο 3], e_{t-1}, e_{t-2}, e_{t-3}, e_{t-4} [Μοντέλο 4]). Για καθεμία απο τις 2 ξεχωριστές δομές, κρατάμε το μοντέλο εισόδου που δίνει την ελάχιστη συνάρτηση κόστους, δηλαδή το ελάχιστο απόλυτο λάθος στο test set. Η διαδικασία εκπαίδευσης είναι παρόμοια με αυτήν της μη-γραμμική μοντελοποίσης όπως περιγράφεται στην Ενότητα 8.3. Στο Σχήμα 8.13 φαίνεται πως έχει προβλέψει την κίνηση των residuals το νευρωνικό δίκτυο MLP, και στο Σχήμα 8.14 φαίνεται το πως έχει προσαρμοστεί η πρόβλεψη του γραμμικού μοντέλου ARIMAX με την διόρθωση που υφίσταται από την μη-γραμμική πρόβλεψη των residuals.

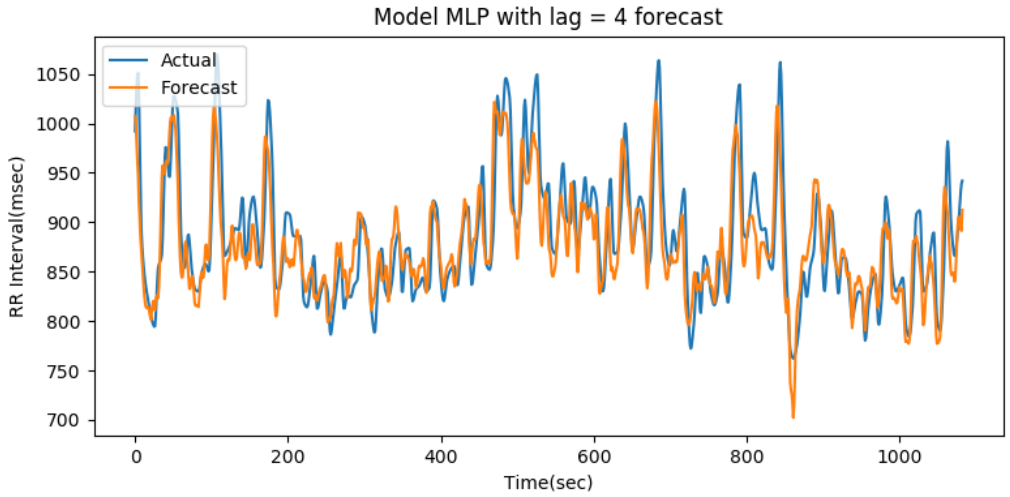


Σχήμα 8.13: Πρόβλεψη του νευρωνικού δικτύου στα residuals της γραμμικής του ασθενή no.19 σε όρθια στάση (Zhang)

8.4.2 Το πολλαπλασιαστικό υβριδικό μοντέλο

Θεωρητικό υπόβαθρο

Στην μελέτη τους το 2013, οι Wang et al.[194] προσάρμοσαν την μέθοδου του Zhang[193]. Ανέφεραν ότι η μέθοδος του Zhang έχει μια αθροιστική χροιά, αφού υποθέτει ότι το γραμμικό και



Σχήμα 8.14: Διόρθωση της γραμμικής πρόβλεψης στον ασθενή no.19 σε όρθια στάση (Zhang)

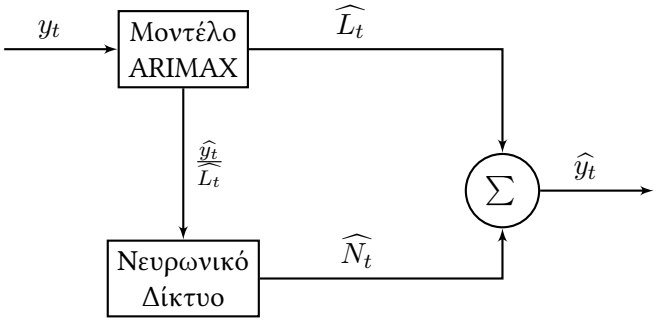
το μη-γραμμικό μέρος της χρονοσειράς σχετίζονται αθροιστικά (βλέπε Εξίσωση (8.34)), και, κατα συνέπεια, ορίζει τα residuals ως την διαφορά μεταξύ της δεδομένης χρονοσειράς και της μοντελοποίησής της. Αντίθετα, αυτοί, ορίζουν το πολλαπλασιαστικό υβριδικό μοντέλο, όπου υποθέτουν ότι η χρονοσειρά προκύπτει ως ένα γινόμενο γραμμικών και μη-γραμμικών στοιχείων:

$$y_t = L_t * N_t \tag{8.38}$$

όπου το L_t είναι το γραμμικό στοιχείο, και το N_t είναι το μη-γραμμικό στοιχείο. Η δεδομένη χρονοσειρά λοιπόν μοντελοποιείται όπως και στην μέθοδο του Zhang, δηλαδή με ένα μοντέλο ARIMAX. Αφού γίνει αυτό, παίρνουμε τα residuals ως:

$$e_t = \frac{y_t}{\widehat{L_t}} \tag{8.39}$$

όπου $\widehat{L_t}$ η γραμμική πρόβλεψη της χρονοσειράς RR Interval την χρονική στιγμή t από το μοντέλο ARIMAX. Τα residuals αυτά μοντελοποιούνται με την σειρά τους όπως και στην μέθοδο του Zhang, δηλαδή, με μια μορφή τεχνητών νευρωνικών δικτύων. Στο Σχήμα 8.15, μπορούμε να δούμε μια σχηματική αναπαράσταση του πολλαπλασιαστικού μοντέλου, και στο Σχήμα - φαίνεται μια πειραματική αναπαράσταση των residuals που προκαλούνται από μία μοντελοποίηση.

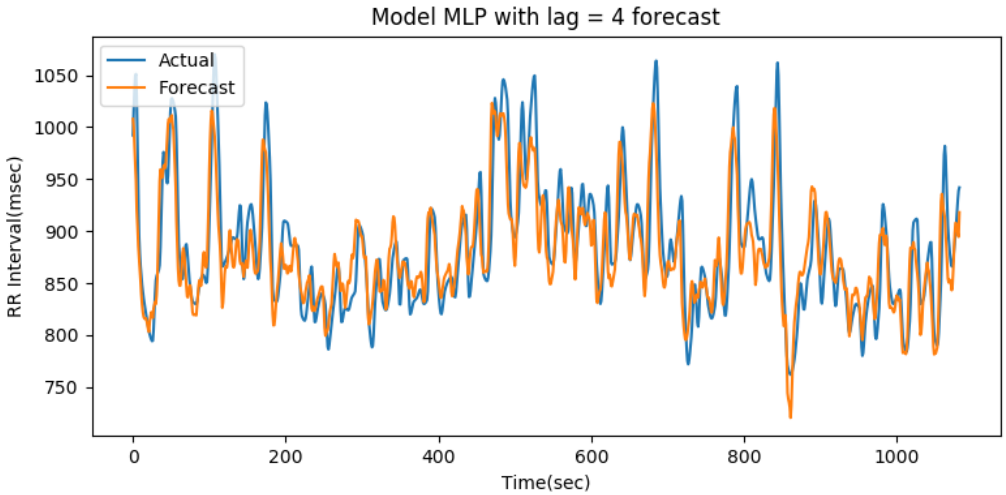


Σχήμα 8.15: Το υβριδικό πολλαπλασιαστικό μοντέλο

Υλοποίηση

Όσον αφορά το πρώτο βήμα της παραπάνω μεθοδολογίας, δηλαδή την γραμμική μοντελοποίηση με το μοντέλο ARIMAX, η μέθοδος είναι ακριβώς ίδια με την μέθοδο που έχουμε περιγράψει

στην Ενότητα 8.2.3 και στην μέθοδο Zhang. Όσον αφορά το δεύτερο βήμα της παραπάνω μεθοδολογίας, δηλαδή την μη-γραμμική μοντελοποίηση των residuals με την βοήθεια τεχνητών νευρωνικών δικτύων, πάλι ακολουθούμε ακριβώς τον ίδιο τρόπο με την μεδοθο του Zhang, δηλαδή, χρησιμοποιούμε και συγκρίνουμε δίκτυα MLP και LSTM με 4 διαφορετικές μεθόδους στο κομμάτι της εισόδου. Στο Σχήμα 8.14 φαίνεται το πως έχει προσαρμοστεί η πρόβλεψη του γραμμικού μοντέλου ARIMAX με την διόρθωση που υφίσταται από την μη-γραμμική πρόβλεψη των residuals με την πολλαπλασιαστική μέθοδο.



Σχήμα 8.16: Διόρθωση της γραμμικής πρόβλεψης στον ασθενή no.19 σε όρθια στάση (Wang)

Κεφάλαιο 9

Στατιστική Ανάλυση Αποτελεσμάτων και Συμπεράσματα

Στο κεφάλαιο αυτό θα παρουσιάσουμε αναλυτικά τις στατιστικές μεθόδους που ακολουθήσαμε και στα 2 μέρη της παρούσας μελέτης, όπως και τα στατιστικά αποτελέσματα που εξάγουμε. Αρχικά, θα ξεκινήσουμε την περιγραφή του απλού μοντέλου γραμμικής παλινδρόμησης και της μεθόδου Bland-Altman, που αφορούν το πρώτο μέρος. Στην συνέχεια, θα παρουσιάσουμε τα στατιστικά μεγέθη που χρησιμοποιήσαμε για να συγκρίνουμε τις εξαγόμενες από την στατιστική ανάλυση τιμές και στα 2 μέρη. Αργότερα, ακολουθεί αναλυτική περιγραφή και σχολιασμός των αποτελεσμάτων και στα 2 μέρη, όπως και τελικά συμπεράσματα και μελλοντικές επεκτάσεις.

9.1 Στατιστικές μέθοδοι ανάλυσης

9.1.1 Το απλό γραμμικό μοντέλο παλινδρόμησης

Η απλή γραμμική παλινδρόμηση είναι ένα μοντέλο που περιλαμβάνει μια ανεξάρτητη μεταβλητή x και μία εξαρτημένη μεταβλητή y, και ορίζει την γραμμική σχέση μεταξύ τους, δηλαδή το πόσο μεταβάλλεται η μεταβλητή y, δεδομένης μεταβολής της μεταβλητής x. Το απλό γραμμικό μοντέλο παλινδρόμησης μπορεί να εκφραστεί ως:

$$y_i = \beta_0 + \beta_1 x_i + \varepsilon_i \tag{9.1}$$

όπου β_0 το σημείο τομής της ευθείας που χαρακτηρίζει καλύτερα τα δεδομένα μας με τον άξονα yy', και β_1 η κλίση της ευθείας. Οι συντελεστές αυτοί ονομάζονται και συντελεστές γραμμικής παλινδρόμησης. Το ε_i εκφράζει το τυχαίο λάθος, το οποίο υποθέτουμε ότι ακολουθεί κανονική κατανομή. Για την εύρεση του καταλληλότερου μοντέλου περιγραφής των δεδομένων μας, που σημαίνει τον καθορισμό των optimal συντελεστών β_0 και β_1, χρησιμοποιείται η μέθοδος ελαχίστων τετραγώνων. Στην μέθοδο ελαχίστων τεραγώνων, γίνεται ουσιαστικά η εκτίμηση των συντελεστών β_0 και β_1, ώστε το άθροισμα των τετραγώνων των διαφορών μεταξύ των παρατηρήσεων y_i και της ευθείας γραμμής που καθορίζεται από τους συντελεστές β_0 και β_1 να είναι ελάχιστη. Μια εκτίμηση αυτών των παραμέτρων β_0 και β_1 με την μέθοδο ελαχίστων τετραγώνων είναι:

$$\widehat{\beta_1} = \frac{\sum_{i=1}^{n}(x_i - \overline{x})(y_i - \overline{y})}{\sum_{i=1}^{n}(x_i - \overline{x})^2} \tag{9.2}$$

$$\widehat{\beta_0} = \overline{y} - \beta_1 \overline{x} \tag{9.3}$$

Προφανώς, το απλό γραμμικό μοντέλο παλινδρόμησης είναι μια ειδική περίπτωση του πιο γενικού γραμμικού μοντέλου παλινδρόμησης, με παραπάνω από μία ανεξάρτητες μεταβλητές:

$$y_i = \beta_0 + \beta_1 x_{1i} + \beta_2 x_{2i} + ... + \varepsilon_i \tag{9.4}$$

Παρόλα αυτά, στην παρούσα διπλωματική εργασία, θα χρησιμοποιηθεί το απλό γραμμικό μοντέλο παλινδρόμησης, καθώς έχουμε σαν ανεξάρτητη μεταβλητή την reference BRS τιμή που υπολογίσαμε χρησιμοποιώντας το RR Interval, και σαν εξαρτημένες μεταβλητές τις 4 BRS τιμές για

κάθε τρόπο εξαγωγής χαρακτηριστικών σημείων από το σήμα της αρτηριακής πίεσης. Αυτό σημαίνει ότι θα έχουμε ένα ξεχωριστό μοντέλο παλινδρόμησης για κάθε μέθοδο εξαγωγής σημείων από το σήμα αρτηριακής πίεσης.

9.1.2 Η μέθοδος Bland-Altman

Η μέθοδος Bland-Altman[195] εκτιμάει την συμφωνία μεταξύ 2 διαφορετικών μεθόδων που μετράνε την ίδια ποσότητα. Στην ουσία, είναι γραφικές παραστάσεις, όπου στον άξονα x είναι η μέση τιμή των 2 μετρήσεων πάνω στο ίδιο αντικείμενο, και στον άξονα y η διαφορά μεταξύ των 2 μετρήσεων $d = x1 - x2$ πάνω στο ίδιο αντικείμενο. Επιπροσθέτως, σχεδιάζονται οριζόντιες γραμμές στην μέση τιμή των διαφορών (δηλαδή την μέση τιμή του άξονα y), όπως και στα 2 σημεία του άξονα y τα οποία ισούται με $\overline{d} \pm 1.96 s_D$, όπου $\overline{d}$ η μέση τιμή των διαφορών:

$$\overline{d} = \frac{\sum_{i=1}^{n} d_i}{n} \tag{9.5}$$

και s_D η τυπική απόκλιση των διαφορών:

$$s_D = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^{n} (d_i - \overline{d})^2}{n-1}} \tag{9.6}$$

Οι δύο τιμές αυτές $(\overline{d} + 1.96 s_D)$ και $(\overline{d} - 1.96 s_D)$ ονομάζονται άνω όριο συμφωνίας και κάτω όριο συμφωνίας αντίστοιχα, και εκφράζουν ένα 95% διάστημα εμπιστοσύνης των παρατηρούμενων διαφορών. Αν οι διαφορές d βρίσκονται εντός του διαστήματος $[\overline{d}+1.96 s_D, \overline{d}-1.96 s_D]$, τότε έχουμε καλή συμφωνία μεταξύ των 2 μεθόδων.

9.1.3 Στατιστικές Μετρικές

Για να ελέγξουμε με πόση συμφωνία και ακρίβεια μπορούμε να προσεγγίσουμε τις BRS τιμές από το RR Interval με την βοήθεια του PI, όπως και το πόση μεταβλητότητα και σχέση υπάρχει μεταξύ των 2 μεγεθών αυτών, χρησιμοποιούμε διάφορα στατιστικά μεγέθη, τα οποία και παρουσιάζουμε παρακάτω:

1. *Συντελεστής Προσδιορισμού (R^2)*

Ο συντελεστής προσδιορισμού εκφράζει το ποσοστό της διασποράς της εξαρτημένης μεταβλητής y απο το απλό μοντέλο παλινδρόμησης. Ο συντελεστής προσδιορισμού παίρνει τιμές στο διάστημα [0,1]. Όσο πιο κοντά είμαστε στην τιμή 1, τόσο καλύτερη προσαρμογή της ευθείας του απλού μοντέλου παλινδρόμησης έχουμε, υπο την προυπόθεση ότι το μοντέλο αυτό είναι το κατάλληλο. Δίνεται από τον τύπο:

$$R^2 = 1 - \frac{\sum_{i=1}^{n} (y_i - \widehat{y_i})}{\sum_{i=1}^{n} (y_i - \overline{y_i})} \tag{9.7}$$

όπου n ο αριθμός των δειγμάτων της εξαρτημένης μεταβλητής y. Αποδεικνύεται επίσης ότι, στο απλό γραμμικό μοντέλο -το οποίο και χρησιμοποιούμε-, η παραπάνω ποσότητα ισούται με το τετράγωνο του συντελεστή συσχέτισης Pearson, τον οποίο έχουμε περιγράψει στην Ενότητα 7.1.1.

2. *Συντελεστής Ενδοσυσχέτισης (Intraclass Correlation Coefficient, ICC)*

Ένα σημαντικό μέγεθος που καθορίζει 2 σύνολα μετρήσεων είναι η αξιοπιστία, η οποία χαρακτηρίζει τα όργανα μετρήσεων ή εργαλεία αποφάσεων που χρησιμοποιούνται σε οποιεσδήποτε ερευνητικές και κλινικές εφαρμογές. Η αξιοπιστία αντικατοπτρίζει όχι μόνο τον βαθμό συσχέτισης

μεταξύ 2 μετρήσεων, αλλά και την συμφωνία των μετρήσεων. Μαθηματικά, η αξιοπιστία αντικατοπτρίζει τον λόγο της πραγματικής διακύμανσης προς την συνολική διακύμανση (αληθινή διακύμανση συν το λάθος διακύμανσης):

$$Reliability\ index = \frac{true\ variance}{true\ variance + error\ variance} \tag{9.8}$$

Από τον παραπάνω τύπο, φαίνεται ότι οι τιμές της αξιοπιστίας παίρνουν τιμές στο διάστημα [0,1]. Όσο πιο κοντά είμαστε στην τιμή 1, τόσο μεγαλύτερη η αξιοπιστία μας. Ιστορικά, για να καθοριστεί η αξιοπιστία, γινόταν χρήση του συντελεστή συσχέτισης Pearson, το t-test, όπως και η μέθοδος Bland-Altman. Παρ'όλα αυτά, η μέθοδος Bland-Altman και το t-test αποτελούν μόνο μεθόδους ανάλυσης της συμφωνίας μεταξύ των μετρήσεων, και ο συντελεστής συσχέτισης Pearson αντιπροσωπεύει μόνο τον βαθμό συσχέτισης μεταξύ των μετρήσεων, έτσι, οι παραπάνω μέθοδοι δεν είναι και οι πιο ιδανικές για τον καθορισμό της αξιοπιστίας. Αντ'αυτού, χρειαζόμαστε ένα άλλο, πιο ιδανικό μέγεθος μέτρησης της αξιοπιστίας, το οποίο να αντικατοπτρίζει συγχρόνως και την συμφωνία, αλλά και τον βαθμό συσχέτισης μεταξύ των μετρήσεων. Ένα τέτοιο μέγεθος είναι ο συντελεστής ενδοσυσχέτισης (ICC).

Ο ICC πρώτα εισήχθη από τον Fisher το 1954[196] ως μια τροποποιήση του συντελεστή συσχέτισης Pearson. Παρ'όλα αυτά, οι μοντέρνες μετρήσεις του ICC υπολογίζονται με μεθόδους ανάλυσης της διακύμανσης. Σήμερα, ο ICC χρησιμοποιείται εκτενώς στην συντηρητική ιατρική περίθαλψη για την εκτίμηση διαφόρων ειδών αξιοπιστίας.[197] Η εκτίμηση αυτή είναι καθοριστική για την κλινική αξιολόγηση, δίοτι, χωρίς αυτήν, δεν μπορούμε να έχουμε εμπιστοσύνη στις μετρήσεις μας, ούτε μπορούμε να εξάγουμε οποιοδήποτε λογικό συμπέρασμα από αυτές.

Συγκεκριμένα, στην μελέτη μας, μας ενδιαφέρει μια πολύ συγκεκριμένου είδους αξιοπιστία, η οποία ονομάζεται αξιοπιστία "test-retest". Ενδείκνυται γενικά η αξιοπιστία "test-retest" να χρησιμοποιείται σε καταστάσεις όπου δεν υπάρχουν βαθμολογητές, όπως στην περίπτωση μας, όπου απλά έχουμε υπολογιστικές μετρήσεις.

Υπάρχουν διαφόρων ειδών μορφές του ICC, οι οποίες δίνουν διαφορετικά αποτελέσματα όταν εφαρμοστούν στο ίδιο σύνολο δεδομένων. Οι McGraw και Wong [198] όρισαν 10 διαφορετικές μορφές του ICC, βασισμένες στο "Μοντέλο" (1-way random effects, 2-way random effects, η 2-way fixed effects), τον "Τύπο" (ένας βαθμολογητής/μέτρηση ή ο μέσος όρος των k βαθμολογητών/μετρήσεων) και τον "Ορισμό" της σχέσης που είναι πιο σημαντική (συνοχή ή απόλυτη συνάφεια). Έτσι, ανάλογα το πείραμά μας, εφαρμόζουμε τον κατάλληλο τύπο ICC.

Συγκεκριμένα, στην μελέτη μας, σύμφωνα με την μελέτη των Terry K. Koo και Mae Y. Li[199], εφόσον μας ενδιαφέρει η αξιοπιστία "test-retest", και δεν έχουμε βαθμολογητές, χρησιμοποιώντας τον συμβολισμό των Shrout και Fleiss[200], χρησιμοποιούμε την μορφή ICC(3,1), στην οποία ο ICC υπολογίζεται με τον εξής τύπο:

$$ICC(3,1) = \frac{MS_R - MS_E}{MS_R + (k-1)MS_E} \tag{9.9}$$

Το k συμβολίζει τον αριθμό των μετρήσεων, και άρα, στην περίπτωση μας, $k = 2$, εφόσον συγκρίνουμε 2 μετρήσεις μεταξύ τους. Τα MS_R και MS_E συμβολίζουν τα μέσα τετράγωνα για τις σειρές και τα μέσα τετράγωνα για τις υπολειμματικές πηγές διακύμανσης αντίστοιχα, και δίνονται από τους τύπους:

$$MS_R = \frac{n\sum_{i=1}^{n}(x+y)^2 - (\sum_{i=1}^{n}x + \sum_{i=1}^{n}y)^2}{2n(n-1)} \tag{9.10}$$

και:

$$MS_E = \frac{2\sum_{i=1}^{n}x + 2\sum_{i=1}^{n}y - \sum_{i=1}^{n}(x+y)^2}{2n} \tag{9.11}$$

όπου n ο αριθμός των δειγμάτων της ανεξάρητητης μεταβλητής και εξαρτημένης μεταβλητής y (κοινός και για τις 2) στο απλό γραμμικό μοντέλο παλινδρόμησης.

3. *Συντελεστής Μεταβλητότητας (Coefficient of Variation, CV)*

Ο συντελεστής μεταβλητότητας ενός συνόλου μετρήσεων ορίζεται ως το πηλίκο της τυπικής απόκλισης s δια την απόλυτη τιμή της μέσης τιμής $|\overline{x}|$:

$$CV = \frac{s}{|\overline{x}|} \tag{9.12}$$

Ο συντελεστής μεταβλητότητας είναι ένα μέτρο σχετικής διασποράς. Χρησιμοποιείται ως μέτρο σύγκρισης της μεταβλητότητας διαφορετικών δειγμάτων μεταβλητών. Αν ένα σύνολο μετρήσεων έχει συντελεστή μεταβλητότητας μικρότερο του 10%, θεωρείται ομοιογενές. Προφανώς, όταν ένα δείγμα έχει μικρότερο συντελεστή μεταβλητότητας από το άλλο, θεωρείται περισσότερο ομοιογενές.

Ο τύπος (9.12) αφορά τον συντελεστής μεταβλητότητας ενός συνόλου. Για να πάρουμε τον συγκριτικό συντελεστή μεταβλητότητας ανάμεσα σε 2 σύνολα παρατηρήσεων x_1 και x_2 (επί τοις εκατό), έχουμε την μορφή:

$$CV(\%) = 100 * \frac{SD}{Mean} \tag{9.13}$$

όπου η μέση τιμή $Mean$ δίνεται απο τον τύπο:

$$Mean = \frac{\sum_{i=1}^{n}(x_{1i} + x_{2i})}{2n} \tag{9.14}$$

και η τυπική απόκλιση SD δίνεται από τον τύπο:

$$SD = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^{n}(x_{1i} - x_{2i})^2}{2n}} \tag{9.15}$$

4. *Διαφορά Μέσων Τιμών (Mean Difference, MD)*

Η διαφορά των μέσων τιμών μετράει την διαφορά μεταξύ των μέσων τιμών 2 συνόλων μετρήσεων:

$$MD = \overline{x_1} - \overline{x_2} \tag{9.16}$$

Από μόνη της, η στατιστική αυτή μετρική δεν εξηγεί και πολλά. Η τιμή της μπορεί να είναι στατιστικά σημαντική, ή μπορεί απλά να καθορίζεται από τυχαίες μεταβολές. Παρ'όλα αυτά, με την βοήθεια της τιμής MD, μπορούμε να καθορίσουμε την ακρίβεια των εκτιμώμενων BRS τιμών μέσω του PI, σε σχέση με τις reference BRS τιμές που υπολογίζονται μέσω του RR Interval. Επίσης, χρησιμοποιείται στην μέθοδο Bland-Altman, όπως εξηγείται πιο πάνω, στον καθορισμό των ορίων συμφωνίας, δηλαδή ταυτίζεται με την τιμή της εξίσωσης (9.5).

5. *Τυπική Απόκλιση Διαφοράς Μέσων Τιμών (SDD)*

Η τυπική απόκλιση διαφοράς μέσων τιμών δίνεται από τον τύπο:

$$SDD = \sqrt{SEM_x^2 + SEM_y^2} \tag{9.17}$$

όπου SEM_x και SEM_y τα τυπικά σφάλματα του μέσου (*standard error of the mean, SEM*) για την ανεξάρτητη μεταβλητή x και για την εξαρτημένη τιμή y αντίστοιχα, στο απλό γραμμικό μοντέλο παλινδρόμησης. Το τυπικό σφάλμα του μέσου δίνεται από τον τύπο:

$$SEM = \frac{s}{\sqrt{n}} \tag{9.18}$$

όπου s η τυπική απόκλιση και n ο αριθμός των δειγμάτων. Όπως και η διαφορά μέσων τιμών, η τυπική απόκλιση διαφοράς μέσων τιμών χρησιμοποιείται στην μέθοδο Bland-Altman, και πιο συγκεκριμένα, στον καθορισμό των ορίων συμφωνίας, δηλαδή ταυτίζεται με την τιμή της εξίσωσης (9.6).

6. *Ρίζα του μέσου τετραγώνου του σφάλματος (Root Mean Squared Error, RMSE)*

Για να αποφανθούμε το πόσο καλά εφαρμόζει η εκτιμώμενη ευθεία παλινδρόμησης στα στοιχεία του δείγματος, χρησιμοποιούμε 2 διαφορετικές στατιστικές παλινδρόμησης. Η πρώτη είναι ο συντελεστής συσχέτισης Pearson, το οποίο εξηγούμε θεωρητικά στην Ενότητα 7.1.1. Η δεύτερη στατιστική είναι το μέγεθος RMSE, το οποίο μετράται σε μονάδες ίδιες με τις μονάδες μέτρησης της BRS (ms/mmHg) και δίνεται από τον τύπο:

$$RMSE = \sqrt{\frac{1}{n}\sum_{i=1}^{n}(y_i - x_i)^2} \tag{9.19}$$

7. *Όρια συμφωνίας (Limits of agreement)*

Όπως εξηγήσαμε αναλυτικότερα στην μέθοδο Bland-Altman (βλέπε Ενότητα 9.1.2), τα όρια συμφωνίας $(\overline{d} + 1.96 s_D)$ και $(\overline{d} - 1.96 s_D)$ είναι μια μετρική που καθορίζει το πόσο καλή συμφωνία και precision έχουν οι 2 μετρήσεις μεταξύ τους.

8. *Μέσο Απόλυτο Ποσοστιαίο Λάθος (Mean Absolute Percentage Error, MAPE)*

Το μέσο απόλυτο ποσοστιαίο λάθος είναι μια μετρική που βοηθάει στο προσδιορισμό του πόσο καλή είναι η ακρίβεια πρόβλεψης σε μεθόδους στην στατιστική, όπως για παράδειγμα, για την εκτίμηση της τάσης. Χρησιμοποιείται επίσης σαν συνάρτηση κόστους σε προβλήματα παλινδρόμησης στον τομέα της μηχανικής μάθησης. Συνήθως εκφράζει την ακρίβεια σαν ποσοστό, και ορίζεται απο τον ακόλουθο τύπο:

$$MAPE = \frac{100\%}{n}\sum_{i=1}^{n}\left|\frac{y_i - \widehat{y_i}}{y_i}\right| \tag{9.20}$$

9. *Επεξηγούμενη Διακύμανση (Variance Accounted For, VAF)*

Η βασική ιδέα πίσω από το μέγεθος της επεξηγούμενης διακύμανσης είναι ότι η ανεξάρτητη (ή επεξηγούσα μεταβλητή) θα εξηγήσει μέρος της συνολικής διακύμανσης της εξαρτημένης (η επεξηγούμενης μεταβλητής). Έτσι, ο λόγος της επεξηγημένης διακύμανσης προς την συνολική διακύμανση μπορεί να θεωρηθεί ως το μέγεθος της επίδρασης της ανεξάρτητης μεταβλητής στην εξαρτημένη. Η επεξηγούμενη διακύμανση δίνεται από τον ακόλουθο τύπο (σε ποσοστιαία μορφή):

$$VAF = 100\%\frac{1 - var(y_t - \widehat{y_t})}{var(y_t)} \tag{9.21}$$

9.2 Αποτελέσματα πρώτου μέρους

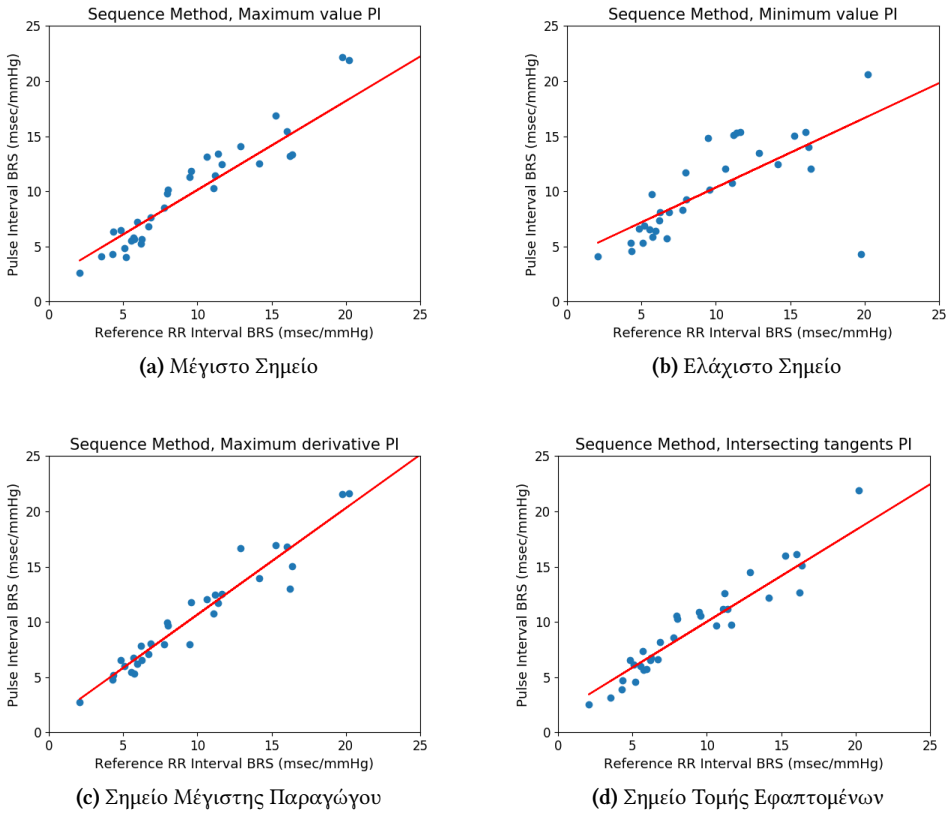
9.2.1 Αποτελέσματα μεθόδου ακολουθιών

Παρουσίαση αποτελεσμάτων στην μέθοδο ακολουθιών

Αρχικά θα ξεκινήσουμε με την παρουσίαση αποτελεσμάτων στην μέθοδο ακολουθιών. Αφού καθοριστούν οι χρονοσειρές RR Interval και SBP, βάζουμε τις κατάλληλες παραμέτρους για την μέθοδο ακολουθιών, δηλαδή τον αριθμό άνωθεν/κάτωθεν σημείων, τον συντελεστή συσχέτισης Pearson, τα thresholds στην SBP και στο RR Interval, όπως και τον αριθμό ολίσθησης, όλα έτσι όπως τα έχουμε περιγράψει στην Ενότητα 7.1.1. Έτσι, παίρνουμε το αποτέλεσμα της ευαισθησίας για κάθε dataset. Στον Πίνακα 9.1 βλέπουμε τα αποτελέσματα για όλους τους συμμετέχοντες και στις 2 στάσεις. Όπου υπάρχει αστερίσκος (*), το dataset δεν μας ήταν καθόλου διαθέσιμο από την βάση δεδομένων. Όπου υπάρχει παύλα (-) σημαίνει ότι η μέθοδος ακολουθιών δεν βρήκε καθόλου ακολουθίες για να υπολογίσει κάποιο αποτέλεσμα BRS τιμής. Προφανώς όταν συμβαίνει αυτό, δεν λαμβάνεται υπόψην το συγκεκριμένο αποτέλεσμα στην στατιστική ανάλυση, παρόλα αυτά, είναι σίγουρα ένα αρνητικό στοιχείο για την ίδια την μέθοδο. Ακολουθεί ο Πίνακας 9.2, όπου γίνεται στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων της μεθόδου ακολουθιών για κάθε τρόπο εξαγωγής του PI, όπως και τα διαγράμματα του απλού γραμμικού μοντέλου παλινδρόμησης στο Σχήμα 9.1 και τα διαγράμματα Bland-Altman στο Σχήμα 9.2.

d	Στάση	BRS από ECG		BRS Μέγιστης Τιμής		BRS Ελάχιστης Τιμής		BRS Μέγιστης Πρώτης Παραγώγου		BRS Τομής Εφαπτομένων	
		M	SD	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD
1	Ύπτια	5.954	2.911	7.224	3.432	6.4	2.883	6.237	2.473	5.712	2.761
	Όρθια	5.736	3.182	5.64	3.143	5.899	2.992	5.32	2.802	5.671	2.926
2	Ύπτια	5.179	0.837	4.052	0	6.877	1.313	-	-	4.563	0
	Όρθια	4.844	2.149	6.511	2.969	6.608	2.677	6.563	2.519	6.526	2.223
3	Ύπτια	-	-	-	-	-	-	7.059	0	-	-
	Όρθια	4.282	1.192	4.304	2.197	5.304	2.321	4.787	1.718	3.907	0.919
4	Ύπτια	10.635	3.325	13.113	5.579	12.026	4.745	12.037	3.006	9.649	3.888
	Όρθια	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
5	Ύπτια	5.564	4.091	5.559	3.024	6.539	4.639	5.48	2.944	6.021	7.259
	Όρθια	2.066	4.091	5.559	3.024	6.539	4.639	5.48	2.944	6.021	7.259
6	Ύπτια	16.019	12.195	15.471	14.566	15.378	10.575	16.825	11.551	16.114	10.571
	Όρθια	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
7	Ύπτια	16.019	12.195	15.471	14.566	15.378	10.575	16.825	11.551	16.114	10.571
	Όρθια	6.213	2.208	5.249	0	7.332	1.947	7.807	2.058	6.533	2.318
8	Ύπτια	25.617	13.335	14.9	5.558	20.609	0	24.844	16.377	19.165	7.631
	Όρθια	14.144	8.28	12.522	7.763	12.457	6.234	13.953	10.429	12.213	7.923
9	Ύπτια	8.017	2.713	10.132	3.678	9.25	3.632	9.704	3.424	10.263	3.581
	Όρθια	7.786	3.615	8.511	5.156	8.286	3.986	7.962	5.343	8.592	5.037
10	Ύπτια	11.069	4.822	10.269	4.079	10.733	4.631	10.777	6.407	11.172	5.585
	Όρθια	5.089	2.728	4.868	2.012	5.346	2.005	6.034	2.236	6.174	2.649
11	Ύπτια	11.18	6.645	11.462	8.398	15.093	8.523	12.441	7.02	12.566	7.373
	Όρθια	6.27	2.413	5.651	2.664	8.093	3.9	6.539	2.711	6.768	3.541
12	Ύπτια	11.38	5.747	13.426	0	15.298	10.626	11.708	2.182	11.157	5.524
	Όρθια	19..7	0	22.158	0	4.278	0	21.589	0	-	-
13	Ύπτια	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Όρθια	-	-	-	-	2.951	0	-	-	2.135	0
14	Ύπτια	6.728	2.835	6.792	2.277	5.747	3.099	7.096	2.264	6.631	2.505
	Όρθια	5.699	2.962	5.807	3.695	9.722	6.385	6.719	3.611	7.348	6.328
15	Ύπτια	11.635	6.151	12.467	7.289	15.364	8.108	12.495	6.509	9.726	7.194
	Όρθια	4.312	1.655	6.345	2.866	4.589	1.209	5.172	2.004	4.691	1.588
16	Ύπτια	16.213	6.061	13.182	3.813	14.053	4.424	13.006	3.847	12.656	4.901
	Όρθια	7.698	3.455	9.843	4.234	11.729	4.539	9.937	3.48	10.552	3.775
17	Ύπτια	12.923	6.389	14.113	7.378	13.455	5.514	16.678	6.319	14.467	5.425
	Όρθια	6.845	3.095	7.668	3.037	8.122	2.628	8.035	3.288	8.166	3.242
18	Ύπτια	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Όρθια	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
19	Ύπτια	15.271	6.472	16.845	6.526	15.054	6.96	16.947	7.002	15.962	7.298
	Όρθια	9.558	5.538	11.834	4.991	10.165	5.843	11.763	5.341	10.579	5.907
20	Ύπτια	9.482	4.505	11.303	5.680	14.843	5.878	7.997	4.76	10.898	5.9
	Όρθια	3.512	0	4.088	0	-	-	-	-	3.185	0
21	Ύπτια	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Ύπτια	16.393	9.587	13.321	7.729	12.027	5.799	15.035	9.024	15.114	8.22

Πίνακας 9.1: Αποτελέσματα BRS τιμών για την μέθόδο ακολουθιών



(a) Μέγιστο Σημείο

(b) Ελάχιστο Σημείο

(c) Σημείο Μέγιστης Παραγώγου

(d) Σημείο Τομής Εφαπτομένων

Σχήμα 9.1: Απλό γραμμικό μοντέλο παλινδρόμησης για την μέθόδο ακολουθιών

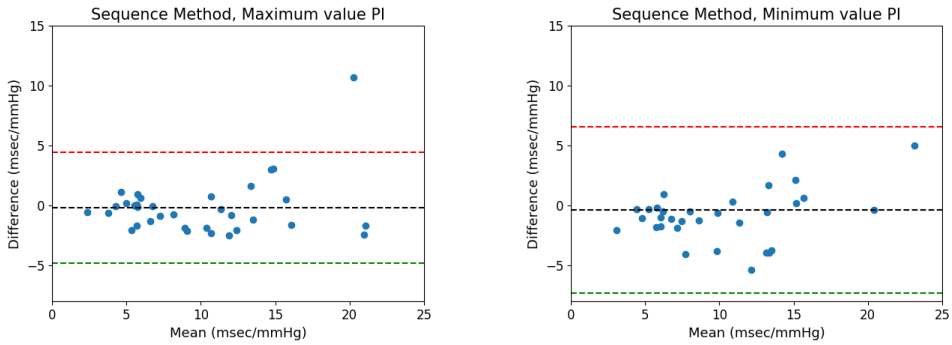
Μέθοδοι εξαγωγής PI	R^2	ICC	MD	SDD	$CV(\%)$	$RMSE$	Όρια συμφωνίας
1. Μέγιστο Σημείο	0.81	0.897	−0.163	2.358	7.24	2.364	-4.786 ; 4.459
2. Ελάχιστο Σημείο	0.572	0.749	−0.334	3.549	11.228	3.566	-7.3 ; 6.612
3. Σημείο Μέγιστης Πρώτης Παραγώγου	0.947	0.966	−0.656	1.261	6.121	1.422	-3.12 ; 1.817
3. Σημείο Τομής Εφαπτομένων	0.897	0.94	−0.102	1.716	6.189	1.719	-3.466 ; 3.262

Πίνακας 9.2: Αποτελέσματα στατιστικής ανάλυσης για την μέθόδο ακολουθιών

Σύγκριση αποτελεσμάτων στην μέθοδο ακολουθιών

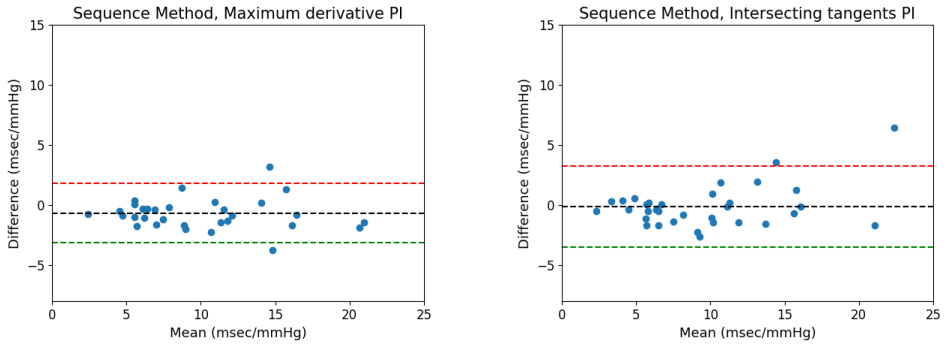
Συμφωνία/Αξιοπιστία μεταξύ BRS τιμών από RR Interval και BRS τιμών από PI. Η μέθοδος εκτίμησης του PI από τα σημεία πρώτης παραγώγου από την BP κυματομορφή, όπως και η μέθοδος εκτίμησης του PI από τα σημεία τομής των εφαπτομένων έδωσαν μια εκτίμηση BRS τιμών, οι οποίες βρίσκονται σε μεγάλη συμφωνία με τις BRS τιμές απο εκτιμούνται από το RR Interval, κάτι το οποίο επιβεβαιώνεται από τις υψηλές τιμές του ICC (0.966 και 0.94 για την μέθοδο σημείων πρώτης παραγώγου και την μέθοδο σημείων τομής των εφαπτομένων αντίστοιχα, βλέπε Πίνακα 9.2). Απροσδόκητα θετικά αποτελέσματα δίνει και η μέθοδος μεγίστων σημείων (ICC πολύ κοντά στο 0.9), σε αντίθεση με την μέθοδο ελαχίστων σημείων, η οποία παρουσιάζει αρκετά μικρή συμφωνία, σίγουρα μικρότερη συμφωνία σε σχέση με τις άλλες μεθόδους, με ICC = 0.756 (Πίνακας 9.2).

Ακρίβεια (Accuracy) μεταξύ BRS τιμών από RR Interval και BRS τιμών από PI. Όπως αναλύσαμε και παραπάνω, η ακρίβεια με την οποία εκτιμώνται οι BRS τιμές με διαφορετικές μεθόδους υπολογισμού του PI αξιολογούνται μέσω του μεγέθους MD (bias), το οποίο εκφράζει την διαφορά των μέσων τιμών των τιμών BRS που υπολογίζονται από το RR Interval με τις τιμές BRS που υπολογίζονται από το PI χρησιμοποιώντας τους 4 διαφορετικούς αλγορίθμους εξαγωγής σημείων ενδιαφέροντος. Η μέθοδος υπολογισμού του PI μέσω της μεθόδου σημείων τομής των εφαπτομένων δίνει το μικρό-



(a) Μέγιστο Σημείο

(b) Ελάχιστο Σημείο



(c) Σημείο Μέγιστης Παραγώγου

(d) Σημείο Τομής Εφαπτομένων

Σχήμα 9.2: Μέθοδος Bland-Altman για την μέθόδο ακολουθιών

τερο απόλυτο bias (0.102, Πίνακας 9.2), κάτι το οποίο υποδεικνύει μεγάλη ακρίβεια. Ακολουθεί η μέθοδος μεγίστων σημείων, με το απόλυτο bias να είναι ίσο με 0.163. Σε αντίθεση με την ανάλυση ICC, εδώ το μεγαλύτερο bias το έχει η μέθοδος σημείων μέγιστης πρώτης παραγώγου, με το απόλυτο bias να είναι ίσο με 0.656. Παρόλα αυτά, το περίεργο αυτό αποτέλεσμα ισσοροπείται από την μικρότερη τιμή RMSE για την μέθοδο σημείων μέγιστης πρώτης παραγώγου, η οποία ακολουθείται κοντά από την μέθοδο σημείων τομής των εφαπτομένων (1.422 και 1.719 για την μέθοδο σημείων πρώτης παραγώγου και την μέθοδο σημείων τομής των εφαπτομένων αντίστοιχα, βλέπε Πίνακα 9.2). Αντίθετα, σε συμφωνία με την ανάλυση ICC, η μέθοδος ελαχίστων σημείων έχει το χειρότερο συνολικά accuracy από όλες τις μεθόδους (0.334 απόλυτο bias και 3.566 RMSE, το χειρότερο RMSE από όλες τις μεθόδους, βλέπε Πίνακα 9.2).

Precision μεταξύ BRS τιμών από RR Interval και BRS τιμών από PI. Οι εκτιμώμενες BRS τιμές από το PI, το οποίο έχει υπολογιστεί με την μέθοδο σημείων μέγιστης πρώτης παραγώγου δίνει τα αποτελέσματα με το μεγαλύτερο precision σε σχέση με τις άλλες τεχνικές υπολογισμού του PI, γεγονός το οποίο αντικατοπτρίζεται από το χαμηλό SDD και τα μικρά όρια συμφωνίας, τα οποία φαίνονται και στο Σχήμα 9.2c. Όπως και προηγουμένως, η μέθοδος ελαχίστων σημείων έχει το χειρότερο συνολικά precision από όλες τις μεθόδους (SDD = 3.549 και τα χειρότερα όρια συμφωνίας από όλες τις μεθόδους, βλέπε Πίνακα 9.2), κάτι το οποίο φαίνεται και στο Σχήμα 9.2d.

Μεταβλητότητα μεταξύ BRS τιμών από RR Interval και BRS τιμών από PI. Για να εκτιμήσουμε την μεταβλητότητα μεταξύ των εκτιμώμενων BRS τιμών από RR Interval και των εκτιμώμενων BRS τιμών από το PI, χρησιμοποιούμε τον συντελεστή μεταβλητότητας. Πάλι, όπως και προηγουμένως, καλύτερο συντελεστή μεταβλητότητας έχουμε στις μεθόδους σημείων μέγιστης πρώτης παραγώγου και σημείων τομής εφαπτομένων (CV πολύ κοντά στο 6% και για τις 2 μεθόδους, με αρκετά καλό συντελεστή μεταβλητότητας και στην μέθοδο μέγιστων σημείων (CV = 7.24%), και χειρότερη είναι η

μέθοδος ελαχίστων σημείων, όπου ο συντελεστής μεταβλητότητας ξεπερνάει το 11% (Πίνακας 9.2).

Καλύτερη επιλογή σημείων για εκτίμηση της BRS μέσω του PI στην μέθοδο ακολουθιών. Από την παραπάνω σύγκριση, βλέπουμε ότι οι μέθοδοι σημείων μέγιστης πρώτης παραγώγου και σημείων τομής εφαπτομένων έχουν τα καλύτερα αποτελέσματα σε ακρίβεια, συμφωνία και precision, παρουσιάζοντας ταυτόχρονα την μικρότερη μεταβλητότητα στις εκτιμήσεις τους. Από τον Πίνακα 9.2, φαίνεται συνολικά να έχουμε καλύτερα αποτελέσματα για την μέθοδο σημείων μέγιστης πρώτης παραγώγου, με ελάχιστη διαφορά από την μέθοδο σημείων τομής εφαπτομένων, ταυτόχρονα όμως, στην μέθοδο σημείων μέγιστης πρώτης παραγώγου έχουμε το μεγαλύτερο απόλυτο bias. Έτσι, χοντρικά, τουλάχιστον για την συγκεκριμένη βάση δεδομένων, και για την μέθοδο ακολουθιών, οι 2 αυτές μέθοδοι φαίνεται να είναι ισοδύναμες.

9.2.2 Αποτελέσματα φασματικής μεθόδου

Παρουσίαση αποτελεσμάτων στην φασματική μέθοδο

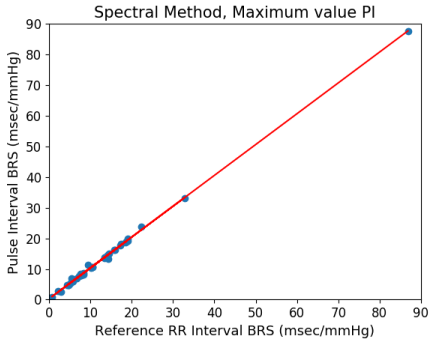
Συνεχίζουμε με την παρουσίαση αποτελεσμάτων στην μέθοδο ακολουθιών. Ακολουθώντας την διαδικασία της φασματικής μεθόδου όπως την έχουμε περιγράψει αναλυτικά στην Ενότητα 7.2.3 (χωρισμός των χρονοσειρών σε πλαίσια 128 beats, υπολογισμός PSD με την μέθοδο Lomb-Scargle, υπολογισμός της α-coefficient για κάθε πλαίσιο, και, τελικα, υπολογισμός BRS μέσω του μέσω όρου των α-coefficients), παίρνουμε το αποτέλεσμα της ευαισθησίας για κάθε dataset. Υπενθυμίζουμε ότι δεν παίρνουμε υπόψην καθόλου το κριτήριο της συμφωνίας μεταξύ των 2 χρονοσειρών RR Interval και SBP, καθώς και το ότι ασχολούμαστε μόνο με την συχνοτική περιοχή LF. Στον Πίνακα 9.3 βλέπουμε τα αποτελέσματα για όλους τους συμμετέχοντες και στις 2 στάσεις. Όπου υπάρχει αστερίσκος (*), το dataset δεν μας ήταν καθόλου διαθέσιμο από την βάση δεδομένων. Ακολουθεί ο Πίνακας 9.4, όπου γίνεται στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων της φασματικής μεθόδου για κάθε τρόπο εξαγωγής του PI, όπως και τα διαγράμματα του απλού γραμμικού μοντέλου παλινδρόμησης στο Σχήμα 9.3 και τα διαγράμματα Bland-Altman στο Σχήμα 9.4.

Σύγκριση αποτελεσμάτων στην φασματική μέθοδο

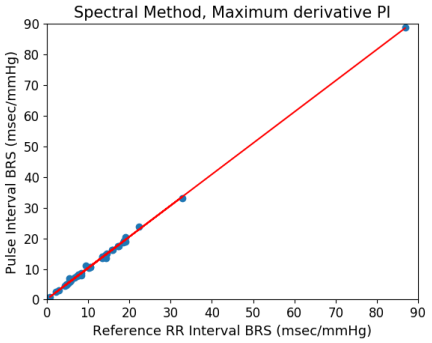
Συμφωνία/Αξιοπιστία μεταξύ BRS τιμών από RR Interval και BRS τιμών από PI. Βλέποντας τα αποτελέσματα, είναι αξιοσημείωτη η πολύ μεγάλη συμφωνία και αξοιπιστία και των τεσσάρων μεθόδων, αφού και το R^2, όπως και το ICC βρίσκονται πάρα πολύ κοντά στο 1, με χαμηλότερη τιμή να είναι το 0.998 (Πίνακας 9.4). Παρ'όλα αυτά, η μέθοδος εκτίμησης του PI από τα σημεία τομής των εφαπτομένων φάινεται να έχει ένα ελάχιστο πλεονέκτημα, καθώς και το R^2, όπως και το ICC είναι ίσα με 0.999, συνδυασμός που οι άλλες μέθοδοι δεν πετυχαίνουν (Πίνακας 9.4). Όπως και να χει, οι διαφορές μεταξύ των 4 μεθόδων στο κομμάτι της συμφωνίας και αξιοπιστίας είναι ελάχιστες.

Ακρίβεια (Accuracy) μεταξύ BRS τιμών από RR Interval και BRS τιμών από PI. Σε αντίθεση με την ανάλυση R^2 και ICC απο πάνω, εδώ, στην ανάλυση bias και καθορισμού ακρίβειας των 4 μεθόδων, αρχίζουμε και βλέπουμε τις διαφορές μεταξύ τους. Ενώ η μέθοδος υπολογισμού του PI μέσω της μεθόδου σημείων μέγιστης πρώτης παραγώγου, η μέθοδος υπολογισμού του PI μέσω της μεθόδου σημείων τομής των εφαπτομένων, αλλά καί η μέθοδος υπολογισμού του PI μέσω της μεθόδου μέγιστων σημείων έχουν μεγάλη ακρίβεια (το απόλυτο bias είναι 0.391, 0.389 και 0.362 αντίστοιχα, όλα αρκετά κοντά μεταξύ τους, βλέπε Πίνακα 9.2), η μέθοδος υπολογισμού του PI μέσω της μεθόδου ελαχίστων σημείων αρχίζει να μένει πίσω, αποτέλεσμα παρόμοιο με την μέθοδο ακολουθιών, με το απόλυτο bias να είναι ίσο με 0.553, αρκετά μεγαλύτερο από το απόλυτο bias των 3 άλλων μεθόδων.

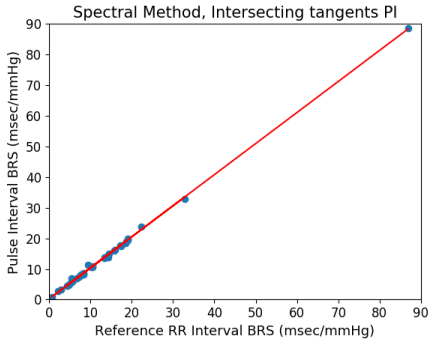
Precision μεταξύ BRS τιμών από RR Interval και BRS τιμών από PI. Στην ανάλυση του precision μεταξύ των 4 μεδόθων, οι διαφορές τους γίνονται ακόμα πιο εμφανείς. Το μικρότερο SDD το έχει η το έχει η μέθοδος σημείων τομής των εφαπτομένων (SDD = 0.472), με την μέθοδο μέγιστων σημείων να είναι πάρα πολύ κοντά (SDD = 0.481) (Πίνακας 9.4). Η μεθόδου σημείων μέγιστης πρώτης



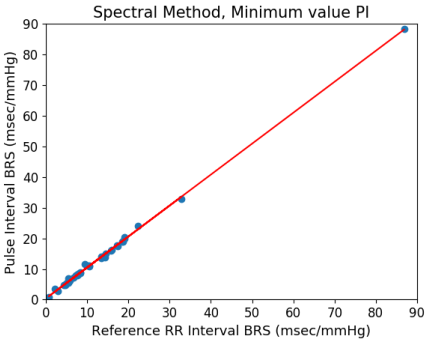
(a) Μέγιστο Σημείο



(b) Ελάχιστο Σημείο

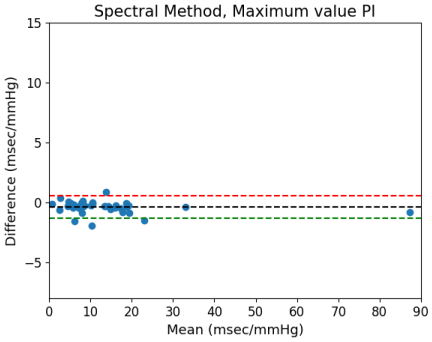


(c) Σημείο Μέγιστης Παραγώγου

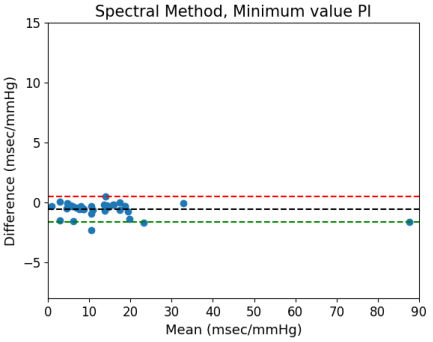


(d) Σημείο Τομής Εφαπτομένων

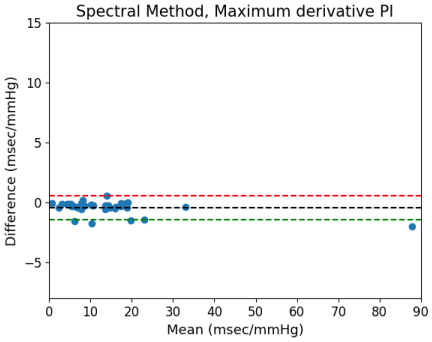
Σχήμα 9.3: Απλό γραμμικό μοντέλο παλινδρόμησης για την φασματική μέθόδο



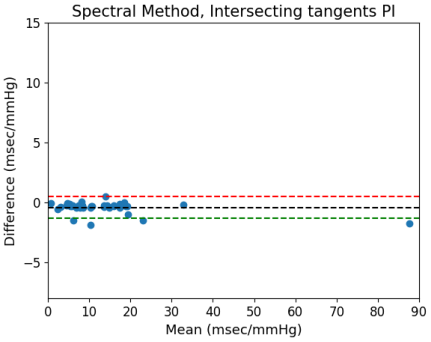
(a) Μέγιστο Σημείο



(b) Ελάχιστο Σημείο



(c) Σημείο Μέγιστης Παραγώγου



(d) Σημείο Τομής Εφαπτομένων

Σχήμα 9.4: Μέθοδος Bland-Altman για την φασματική μέθόδο

d	Στάση	BRS από ECG		BRS Μέγιστης Τιμής		BRS Ελάχιστης Τιμής		BRS Μέγιστης Πρώτης Παραγώγου		BRS Τομής Εφαπτομένων	
		M	SD	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD
1	Ύπτια	4.67	5.456	4.841	5.719	4.702	5.423	4.798	5.696	4.775	5.591
	Όρθια	5.363	3.645	5.666	3.803	5.577	3.707	5.635	3.765	5.634	3.778
2	Ύπτια	7.305	14.535	7.749	16.037	7.852	16.657	7.581	14.978	7.548	14.589
	Όρθια	6.658	4.462	7.016	4.603	7.091	4.774	7.082	4.69	7.055	4.68
3	Ύπτια	17.363	19.681	18.152	20.058	17.356	18.105	17.425	17.601	17.456	17.318
	Όρθια	4.773	3.877	4.699	3.866	4.968	3.892	4.939	4.244	4.831	4.114
4	Ύπτια	15.956	10.739	16.197	10.769	16.121	10.397	16.295	10.858	16.159	10.668
	Όρθια	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
5	Ύπτια	9.393	14.906	11.288	14.249	11.696	16.007	11.141	14.454	11.273	14.735
	Όρθια	5.372	17.539	6.919	12.193	6.912	12.419	6.918	12.013	6.877	11.513
6	Ύπτια	14.594	11.743	15.124	12.144	14.97	11.943	14.976	12.007	14.997	12.007
	Όρθια	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
7	Ύπτια	17.217	11.993	17.707	12.753	17.801	11.947	17.505	12.513	17.625	12.218
	Όρθια	10.51	20.736	10.514	16.613	11.092	23.306	10.738	21.16	10.819	22.287
8	Ύπτια	32.79	33.494	33.155	33.956	32.824	34.481	33.17	33.487	32.926	33.377
	Όρθια	18.597	15.575	18.653	15.376	18.863	15.435	18.613	15.22	18.557	15.032
9	Ύπτια	7.848	7.354	8.171	7.369	8.157	7.26	8.109	7.26	8.058	7.162
	Όρθια	5.604	5.06	6.001	5.411	5.868	5.638	5.905	5.339	5.919	5.422
10	Ύπτια	7.658	10.873	7.856	11.515	8.154	11.956	7.913	11.347	7.91	11.381
	Όρθια	4.336	4.694	4.64	4.745	4.808	5.007	4.457	4.819	4.588	4.821
11	Ύπτια	13.435	13.535	13.694	13.491	13.617	13.339	13.632	13.724	13.65	13.633
	Όρθια	5.893	5.376	6.031	5.634	6.2	5.47	6.201	5.553	6.139	5.359
12	Ύπτια	10.13	11.854	10.364	12.174	11.018	13.518	10.303	11.508	10.535	12.539
	Όρθια	8.264	8.727	8.095	8.407	8.722	8.56	8.033	8.395	8.17	8.37
13	Ύπτια	8.199	6.913	8.461	6.997	8.736	7.069	8.508	6.963	8.45	7.217
	Όρθια	2.172	3.12	2.747	4.397	3.619	5.265	2.582	4.05	2.702	3.907
14	Ύπτια	7.866	5.551	7.915	5.556	8.309	6.31	7.918	5.457	8.116	5.837
	Όρθια	7.601	10.225	8.422	11.075	8.002	10.177	8.169	10.655	8.034	10.5
15	Ύπτια	14.163	14.082	14.477	14.386	14.363	14.242	14.418	14.437	14.395	14.432
	Όρθια	5.159	4.101	5.214	3.879	5.462	4.679	5.23	3.988	5.274	4.173
16	Ύπτια	13.37	14.275	13.649	14.621	14.054	15.576	13.93	15.162	13.742	14.885
	Όρθια	8.385	4.634	8.62	4.71	8.9	5.521	8.586	4.616	8.768	5.228
17	Ύπτια	19.045	10.388	19.258	10.779	19.796	11.557	19.046	10.849	19.359	10.998
	Όρθια	10.444	12.807	10.547	11.676	10.754	11.74	10.651	12.606	10.701	12.236
18	Ύπτια	2.973	4.278	2.586	4.567	2.885	3.848	3.103	5.184	3.3	4.874
	Όρθια	0.698	1.043	0.822	1.433	0.956	1.474	0.767	1.126	0.747	0.994
19	Ύπτια	18.637	22.014	18.965	22.769	18.918	22.534	19.075	23.127	18.944	22.455
	Όρθια	15.78	11.939	16.206	12.357	15.926	11.864	16.245	12.48	16.086	12.21
20	Ύπτια	19.013	34.887	19.845	43.385	20.389	61.272	20.468	60.157	19.996	55.058
	Όρθια	14.265	13.747	13.397	12.198	13.746	14.605	13.671	13.083	13.747	13.08
21	Ύπτια	86.836	87.766	87.637	70.662	88.415	73.78	88.821	72.156	88.578	73.477
	Όρθια	22.317	24.243	23.814	24.292	23.972	24.623	23.716	23.973	23.786	24.259

Πίνακας 9.3: Αποτελέσματα BRS τιμών για την φασματική μέθοδο

Μέθοδοι εξαγωγής PI	R^2	ICC	MD	SDD	$CV(\%)$	$RMSE$	Όρια συμφωνίας
1. Μέγιστο Σημείο	0.998	0.999	−0.362	0.481	2.6	0.602	-1.305 ; 0.582
2. Ελάχιστο Σημείο	0.998	0.998	−0.553	0.543	3.451	0.754	-1.588 ; 0.543
3. Σημείο Μέγιστης Πρώτης Παραγώγου	0.998	0.999	−0.391	0.514	2.226	0.646	-1.398 ; 0.617
3. Σημείο Τομής Εφαπτομένων	0.999	0.999	−0.389	0.472	2.309	0.612	-1.315 ; 0.536

Πίνακας 9.4: Αποτελέσματα στατιστικής ανάλυσης για την φασματική μέθοδο

παραγώγου μένει αρκετά πίσω (SDD = 0.514), και, ακολουθώντας τις προηγούμενη ανάλυση του accuracy, η μέθοδος ελαχίστων σημείων έχει το χειρότερο precision, το οποίο είναι εμφανές αν συγκρίνει κανείς και τα όρια συμφωνίας της μεθόδου ελαχίστων σημείων με τα όρια συμφωνίας των άλλων 3 μεθόδων (Πίνακας 9.4).

Μεταβλητότητα μεταξύ BRS τιμών από RR Interval και BRS τιμών από PI. Οι τιμές του συντελεστή μεταβλητότητας, οι οποίες καθορίζουν σε μεγάλο βαθμό την μεταβλητότητα μεταξύ των 4 μεδόθων ακολουθούν το ίδιο περίπου μοτίβο με την ανάλυση του accuracy: Οι 3 μέθοδοι που είχαν το μικρότερο (και κοντινό) accuracy έχουν και τη μικρότερη μεταβλητότητα. Τον μικρότερο βέβαια συντελεστή μεταβλητότητας τον έχει η μέθοδος σημείων μέγιστης πρώτης παραγώγου (CV = 2.226%), αλλά η μέθοδος σημείων τομής των εφαπτομένων είναι πάρα πολύ κοντά, (CV = 2.309%), έτσι, η διαφορά μεταξύ τους είναι αμελητέα (Πίνακας 9.4). Λίγο περισσότερο ανομοιογενής είναι

η διαφορά μεταξύ της reference μεθόδου (εκτίμηση της BRS τιμής από το RR Interval) και της μεθόδου εκτίμησης της BRS τιμής από το PI το οποίο έχει υπολογιστεί απο τα μέγιστα της BP κυματομορφής, καθώς ο συντελεστής μεταβλητότητας ξεπερνάει το 2.5%, χωρίς όμως να φτάνει τον συντελεστή μεταβλητότητας της μεθόδου ελαχίστων σημείων, καθώς ο συγκεκριμένος βρίσκεται ελάχιστα πιο κάτων απο το 3.5% (Πίνακας 9.4).

Καλύτερη επιλογή μεθόδου εξαγωγής σημείων για εκτίμηση της BRS μέσω του PI. Είναι αξιοσημείωτο το πόσο καλή απόδοση έχουν και οι 4 μέθοδοι εξαγωγής σημείων στην φασματική μέθοδο, εκτός ίσως της μεθόδου ελαχίστων σημείων. Όσον αφορά τις άλλες 3 μεθόδους, μοιράζονται τα καλά ποσοστά τους στις διάφορες μετρικές, σε βαθμό που όποια κι αν επιλέγαμε για καλύτερη στα πλαίσια της φασματικής μεθόδου, δεν θα είχε ιδιαίτερη διαφορά σε επίπεδο απόδοσης. Παρ'όλα αυτά, λόγω της ελάχιστα καλύτερης της απόδοσης σε θέματα αξιοπιστίας και precision, καλύτερη απόδοση εδώ έχει η μέθοδος σημείων τομής των εφαπτομένων. Έκπληξη προκαλεί η μέθοδος μέγιστων σημείων, καθώς στην θεωρία της, είναι σαφώς χειρότερη επιλογή από την μέθοδο ελαχίστων σημείων, παρ'όλα αυτά φαίνεται να έχει πολύ καλύτερη απόδοση στατιστικά.

9.3 Αποτελέσματα Δεύτερου Μέρους

9.3.1 Σύγκριση γραμμικής/μη-γραμμικής μοντελοποίησης

Παρουσίαση Αποτελεσμάτων

Συνεχίζουμε με την παρουσίαση αποτελεσμάτων για το δεύτερο μέρος. Χρησιμοποιήσαμε 6 διαφορετικά ζεύγη (RR Interval, SBP) χρονοσειρών για μοντελοποιήση, δηλαδή, κάθε ένα από τα 6 ζεύγη μοντελοποιείται με τόσους διαφορετικούς τρόπους όσους βρίσκονται στον Πίνακα 9.5. Στον Πίνακα 9.5, παρουσιάζουμε τα αποτελέσματα διαφορετικών μοντελοποιήσεων, χρησιμοποιώντας γραμμικά μοντέλα (ARIMAX) και μη-γραμμικες δομές νευρωνικών δικτύων (MLP, LSTM). Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται ως η μέση τιμή και τυπική απόκλιση των 6 χρονοσειρών για το κάθε μοντέλο. Οι κίτρινες γραμμές αφορούν τα αθροιστικά γενικά αποτελέσματα ολόκληρης της δομής, πάλι εκφραζόμενα σε μέση τιμή και τυπική απόκλιση. Οι πράσινες γραμμές εκφράζουν τα καλύτερα αποτελέσματα για την συγκεκριμένη μη-γραμμική δομή.

d	Μοντέλο	Αριθμός Κρυφών Στρωμάτων	Αριθμός Νευρώνων	RMSE		MAE		MAPE		R^2		VAF	
				M	SD	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD
T	ARIMAX	-	-	82.607	84.829	68.595	75.537	102.262	5.786	0.051	0.058	-107.0	194.442
1	MLP	1	8	24.351	15.96	16.583	11.327	2.037	1.217	0.591	0.326	56.793	37.017
2	MLP	1	32	24.491	16.113	16.509	11.063	2.03	1.184	0.595	0.331	55.183	42.322
3	MLP	1	128	24.801	16.315	16.788	11.634	2.057	1.236	0.602	0.312	57.717	34.95
4	MLP	2	8	25.954	16.065	17.319	11.437	2.133	1.226	0.569	0.317	52.484	39.281
5	MLP	2	32	24.767	16.118	16.949	11.517	2.076	1.235	0.593	0.317	57.623	34.662
6	MLP	2	128	30.68	24.57	24.63	21.292	3.011	2.494	0.583	0.334	57.061	35.746
7	MLP	3	8	23.9	15.87	16.272	10.974	1.999	1.173	0.609	0.319	57.767	38.119
8	MLP	3	32	23.375	15.633	15.641	10.959	1.918	1.165	0.615	0.313	59.733	34.199
9	MLP	3	128	24.916	16.672	17.135	11.166	2.109	1.184	0.595	0.325	54.943	42.324
T	MLP	-	-	25.248	2.158	17.536	2.707	2.152	0.328	0.595	0.014	56.589	2.104
1	LSTM	1	8	24.153	15.945	16.432	11.655	2.022	1.254	0.589	0.323	57.677	34.154
2	LSTM	1	32	23.451	15.611	15.811	11.024	1.943	1.18	0.599	0.331	59.419	33.484
3	LSTM	1	128	24.42	16.354	16.968	11.479	2.08	1.221	0.603	0.315	56.754	38.601
4	LSTM	2	8	23.5	15.626	15.817	11.096	1.941	1.182	0.608	0.314	59.599	33.206
5	LSTM	2	32	23.275	15.402	15.634	10.786	1.921	1.151	0.612	0.312	59.833	33.289
6	LSTM	2	128	24.095	16.088	16.713	11.103	2.053	1.18	0.598	0.326	59.552	32.502
7	LSTM	3	8	23.568	15.324	15.836	10.776	1.944	1.157	0.602	0.322	59.482	32.759
8	LSTM	3	32	23.55	15.929	15.607	10.955	1.91	1.168	0.61	0.314	59.578	33.583
9	LSTM	3	128	25.067	16.895	17.677	11.868	2.165	1.264	0.585	0.316	57.106	32.884
T	LSTM	-	-	23.898	0.583	16.277	0.719	1.998	0.087	0.601	0.009	58.778	1.227

Πίνακας 9.5: Σύγκριση μοντέλου ARIMAX με διάφορες δομές νευρωνικών δικτύων

Σχολιασμός Αποτελεσμάτων

Το πρώτο πράγμα που μπορεί να παρατηρήσει κάποιος από τον Πίνακα 9.5 είναι η ανεπάρκεια του μοντέλου ARIMAX να προβλέψει την κίνηση του καρδιακού παλμού. Πιο συγκεκριμένα, οι μετρικές RMSE, MAE και MAPE είναι πολύ πιο πάνω από άλλες δομές, το R^2 είναι ουσιαστικά 0, δηλαδή δεν παρατηρείται καμία συσχέτιση ανάμεσα στις προβλέψεις και στο test σύνολο, και από την αρνητική τιμή της VAF βλέπουμε ότι το μοντέλο ARIMAX δεν μπορεί να εξηγήσει καθόλου την διασπορά. Αντίθετα, οποιαδήποτε μη-γραμμική δομή δοκιμάστηκε αποφέρει πολύ καλύτερα αποτελέσματα από τα μοντέλα ARIMAX, σε όλες τις μετρικές.

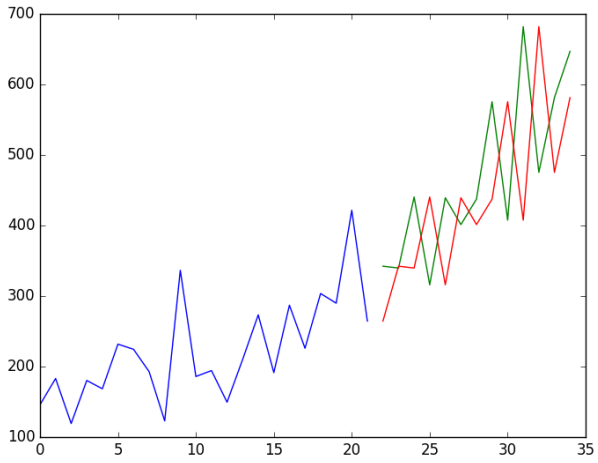
Όσον αφορά τον αριθμό των νευρώνων, και για τις 2 δομές νευρωνικών δικτύων, ανεξάρτητα από τον αριθμό των στρωμάτων, φαίνεται ο αριθμός 32 να είναι η χρυσή τομή ανάμεσα σε όλες τις τιμές, αφού μικρότερος αριθμός φαίνεται να μην αρκεί για να επεξηγήσει τα δεδομένα τόσο καλά, και μεγαλύτερος αριθμός νευρώνων φαίνεται να είναι δύσκολο να εκπαιδευτεί στα δεδομένα μας.

Όσον αφορά τον αριθμό των κρυφών στρωμάτων, όσο αυξάνεται, οι περισσότερες περιπτώσεις φαίνεται να ανταποκρίνονται καλά σε αυτήν την αύξηση. Ειδικότερα, αρχιτεκτονικές πάλι των 32 νευρώνων φαίνεται να αυξάνουν προς το καλύτερο τα αποτελέσματα τους όσο αυξάνεται ο αριθμός των νευρώνων.

Σε γενικότερο επίπεδο, οι τα LSTM δίκτυα φαίνεται να είναι πιο σταθερά και ακριβή στα αποτελέσματά τους σε σχέση με τα MLP, και ότι δομή και αν χρησιμοποιηθεί, υπάρχει μια καλή εξήγηση, όπως φαίνεται και από την συνολική μέση τιμή. Αντίθετα, στα MLP, οι τιμές στις μετρικές «παίζουν» παραπάνω, κάτι το οποίο φαίνεται και από την τιμή της συνολικής διασποράς. Σε πιο ειδικό επίπεδο όμως, φαίνεται ότι συγκεκριμένες δομές των MLP διαβάζουν καλύτερα τα δεδομένα από τα LSTM. Πιο συγκεκριμένα, η καλύτερη δομή των MLP είναι καλύτερη από την καλύτερη δομή των LSTM, σε όλες τις μετρικές.

Τονίζεται εδώ το γεγονός ότι κάθε δομή εκπαιδεύτηκε πάνω από μια φορά για να διασφαλίσει περιπτώσεις κακής εκπαίδευσης. Ισχύει και το γεγονός ότι οι τιμές μεταξύ των νευρωνικών δομών είναι αρκετά κοντά μεταξύ τους, σε σημείο που η παραπάνω ανάλυση μπορεί και να μην είναι έγκυρη, και να χρειάζεται πολλαπλές εκπαιδεύσεις των δομών για να φανούν σωστά οι διαφορές μεταξύ τους.

Ένας παραπάνω λόγος που η παραπάνω ανάλυση μπορεί να μην είναι έγκυρη είναι ο τρόπος με τον οποίο μοντελοποιεί το νευρωνικό δίκτυο τις χρονοσειρές. Όπως φάνηκε και στην αντίστοιχη ενότητα, η μοντελοποίηση τείνει να προσεγγίζει naive, δηλαδή το πιο απλό σκεπτικό προσέγγισης (Σχήμα 9.5), κοιτάζοντας μόνο την προηγούμενη τιμή, μη μπορώντας έτσι να δώσει πιο εκφραστικές προβλέψεις.



Σχήμα 9.5: Αφελής πρόβλεψη επόμενου βήματος σε τυχαίο dataset

9.3.2 Σύγκριση μη-γραμμικής/υβριδικής μοντελοποίησης

Παρουσίαση Αποτελεσμάτων

Κλείνουμε με την παρουσίαση αποτελεσμάτων στην προσέγγιση της υβριδικής μοντελοποίησης. Όπως και πριν, χρησιμοποιήσαμε 6 διαφορετικά ζεύγη (RR Interval, SBP) χρονοσειρών για μοντελοποιήση. Στον Πίνακα 9.6, παρουσιάζουμε τα αποτελέσματα διαφορετικών μοντελοποιήσεων. Έχουμε χρησιμοποιήσει τις 2 καλύτερες αρχιτεκτονικές, μία για κάθε δομή (MLP, LSTM), πιο συγκεκριμένα, 3 κρυμμένα στρώματα για το MLP και 2 κρυμμένα στρώματα για το LSTM, με αριθμό νευρώνων ίσο με 32 στο κάθε στρώμα. Αυτές οι αρχιτεκτονικές χρησιμοποιήθηκαν και για την μοντελοποίηση των residuals, και για την μέθοδο Zhang, αλλά και για το πολλαπλαστιαστικό υβριδικό μοντέλο. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται ως η μέση τιμή και τυπική απόκλιση των 6 χρονοσειρών για το κάθε μοντέλο.

d	Μοντέλο	RMSE		MAE		MAPE		R^2		VAF	
		M	SD	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD
1	MLP	23.375	15.633	15.641	10.959	1.918	1.165	0.615	0.313	59.733	34.199
2	MLP-Zhang	39.091	31.78	32.069	26.424	4.115	3.3	0.339	0.454	-11.5	110.268
3	MLP-Wang	35.207	32.766	28.347	27.156	3.678	3.424	0.421	0.44	-4.6	112.131
1	LSTM	23.275	15.402	15.634	10.786	1.921	1.151	0.612	0.312	59.833	33.289
2	LSTM-Zhang	36.725	29.370	29.839	23.801	3.825	3.002	0.361	0.452	2.466	82.249
3	LSTM-Wang	33.857	30.28	26.694	24.453	3.447	3.112	0.365	0.43	2.975	82.652

Πίνακας 9.6: Σύγκριση μη-γραμμικής/υβριδικής μοντελοποίησης

Σχολιασμός Αποτελεσμάτων

Παρατηρούμε ότι η υβριδική υλοποίηση δεν φτάνει ποτέ την ακρίβεια της μη-γραμμικής υλοποίησης, σε καμία μετρική. Ο λόγος που μάλλον συμβαίνει αυτό είναι η αδυναμία του μοντέλου ARIMAX να εξηγήσει οποιοδήποτε κομμάτι στην χρονοσειρά, παράγοντας ένα κομμάτι ελαχίστων λαθών στο training set, και ένα κομμάτι τεράστιων λαθών στο test set. Κατά συνέπεια, τα νευρωνικά δεν μπορούν ούτε να εκπαιδευτούν, αλλά ούτε και να προβλέψουν τόσο σωστά, με τόσο faulty dataset.

Πιο ειδικά πάντως, σε αντίθεση με την μη-γραμμική υλοποίηση, τα LSTM παράγουν σαφώς καλύτερα αποτελέσματα από τα MLP δίκτυα, αποδεικνύοντας έτσι ότι σε ακολουθιακά προβλήματα μπορούν να παράξουν καλύτερα απότελεσματα, ακόμα και όταν δεν έχουν και το καλύτερο δυνατό dataset.

Αναφορικά με τις υβριδικές μεθόδους, η μέθοδος Wang παράγει στην περίπτωσή μας σαφώς καλύτερα αποτελέσματα από την μέθοδο Zhang, αποδεικνύοντας έτσι ότι έχει μεγάλη σημασία το πως γίνεται οποιοσδήποτε μετασχηματισμός στα δεδομένα μας. Εδώ, το να παράξουμε τα residuals ως την διαίρεση μεταξύ της κυματομορφής και της μοντελοποίησης σαφώς πλεονεκτήματα.

9.4 Επίλογος

9.4.1 Συζήτηση πάνω στα αποτελέσματα της εκτίμησης των τασεουποδοχών μόνο από το σήμα της αρτηριακής πίεσης

Συμπεράσματα

Στο πρώτο μέρος της διπλωματικής, χρησιμοποιήσαμε 4 διαφορετικούς αλγόριθμους για την εξαγωγή χαρακτηριστικών σημείων από το σήμα αρτηριακής πίεσης, με στόχο τον υπολογισμό του PI, ώστε να συγκρίνουμε τις "gold-standard" τιμές BRS με τις τιμές BRS που προκύπτουν από το PI. Όσον αφορά εμάς, για πρώτη φορά αποδείχτηκε ότι, για συγκεκριμένες μεθόδους εκτίμησης BRS, συνοδευόμενες από τις σωστές μεθόδους εξαγωγής χαρακτηριστικών σημείων από το σήμα αρτηριακής πίεσης και υπολογισμού του PI, οι εκτιμώμενες από το PI BRS τιμές συμφωνούν πολύ καλά με τις "gold-standard" τιμές, σε σχέση με την ακρίβεια.

Μέχρι σήμερα, η πιο γνωστή και χρησιμοποιημένη τεχνική για την εκτίμηση της BRS τιμές είναι η μέθοδος ακολουθιών. Εφόσον η συγκεκριμένη μέθοδος χρησιμοποιεί αυστηρά και ακριβή κριτήρια κατωφλίωσης, οι τιμές BRS που προκύπτουν δείχνουν αξιοσημείωτη αξιοπιστία. Παρόλα αυτά, η εφαρμογή αυτών των κριτηρίων είναι τελικώς και ο λόγος που τα στατιστικά αποτελέσματα των 4 διαφορετικών μεθόδων εξαγωγής χαρακτηριστικών από το σήμα αρτηριακής πίεσης διαφέρουν και τόσο πολύ. Έστω και η ελάχιστη διαφορά μεταξύ των χρονοσειρών RR Interval και PI μπορεί να προκαλέσει τεράστιες διαφορές ανάμεσα στις 2 τιμές BRS. Ο λόγος που συμβαίνει αυτό είναι οι επιπρόσθετες ή χαμένες ακολουθίες, οι οποίες προκαλούνται από ακριβώς αυτά τα αυστηρά κριτήρια της μεθόδου ακολουθιών. Για παράδειγμα, ακόμα και μια ελάχιστη διαφορά μεταξύ των χρονοσειρών RR Interval και PI μπορεί να προκαλέσει μια ακολουθία PI να μην πληρεί τα κριτήρια, διότι π.χ. δεν ξεπερνάει το κατώφλι των 4ms, ή μπορεί να συμβεί και το αντίθετο, δηλαδή η συγκεκριμένη ακολουθία στην PI χρονοσειρά να ξεπερνάει το κατώφλι, ενώ η αντίστοιχη στην χρονοσειρά RR Interval να μην το ξεπερνάει. Τέτοιες διαφορές στο αριθμό ακολουθιών είναι και που αλλάζουν δραματικά την BRS τιμή, εφόσον μια έξτρα ή λιγότερη ακολουθία αλλάζει την κλίση στην ευθεία.

Επιπρόσθετα, οι διαφορές ανάμεσα στην χρονοσειρά RR Interval και στην χρονοσειρά PI μπορούν να προκαλέσουν σύγχυση όσον αφορά τα άλλα κριτήρια που διέπουν μία έγκυρη ακολουθία. Για τους σκοπούς της μελέτης αυτής, χρησιμοποιήσαμε την ίδια παράμετρο στην ολίσθηση για όλες τις χρονοσειρές με σκοπό να προκαλέσουμε τον μέγιστο αριθμό ακολουθιών όσον αφορά το RR Interval. Όπως και να χει, πρέπει να λάβουμε υπόψη ότι σε μερικές περιπτώσεις, διαφορικές τιμές ολίσθησης προκαλούν διαφορετικό μέγιστο αριθμό ακολουθιών για την χρονοσειρά RR Interval και για τις 4 διαφορετικές χρονοσειρές PI, για την ίδια καταγραφή. Αυτό μπορεί να προκαλέσει σύγχυση όσον αφορά την συγκριτική μελέτη, καθώς δεν είναι σαφής η στρατηγική που πρέπει κάποιος να ακολουθήσει για έγκυρα αποτελέσματα.

Είναι σημαντικό επίσης να τονιστεί ότι έστω και η ελάχιστη ύπαρξη υψηλοσυχνοτικού θορύβου, που π.χ. μπορεί να παραχθεί από την λανθασμένη εκτίμηση των PI, και να προκαλέσει έντονες κορυφές και εναλλαγές στην κυματομορφή, μπορεί να έχει εξαιρετικά αρνητικό αποτέλεσμα στην τελική εκτιμώμενη BRS τιμή. Έστω και ένα outlier, που εισάγεται με λανθασμένο υπολογισμό του PI, μπορεί να συνεισφέρει σε μία ανοδική ή καθοδική τάση σε μια υποψήφια ακολουθία στις 4 PI κυματομορφές, και, κατά συνέπεια, να μετρήσει ως ένα επιπρόσθετο σημείο σε μια ακολουθία που δεν θα έπρεπε να υπάρχει. Αυτό σημαίνει ότι από το πουθενά θα είχαμε μια τεράστια αύξηση στην BRS τιμή, αφού η κλίση της ευθείας γίνεται ξαφνικά απότομη.

Όλα τα παραπάνω συνεισφέρουν στην ποικιλία των αποτελεσμάτων για κάθε εκτιμώμενη χρονοσειρά PI στην μέθοδο ακολουθιών. Παρόλα αυτά, για την μέθοδο μέγιστης πρώτης παραγώγου, όπως και για την μέθοδο εφαπτομένων, έχουμε ένα πολύ καλό fit για το μοντέλο γραμμικής παλινδρόμησης (ICC > 0.9 και για τις μεθόδους). Τα αποτελέσματα αυτά συμφωνούν με προηγούμενες μελέτες που δείχνουν ότι η μέθοδος των εφαπτομένων δίνει τα καλύτερα αποτελέσματα όσον αφορά την εξαγωγή χαρακτηριστικών σημείων από το σήμα της αρτηριακής πίεσης.

Είναι άξιο να σημειωθεί εδώ η απροσδόκητη ανωτερότητα της μεθόδου μέγιστου σημείου (συστολική πίεση) έναντι της μεθόδου ελάχιστου σημείου (διαστολική πίεση), αφού το ελάχιστο σημείο επιλέγεται συχνά λόγω του ότι δεν επηρεάζεται καθόλου από κυματικές ανακλάσεις. Η πιο πιθανή αιτία να συμβαίνει αυτό είναι ο θόρυβος που είναι έντονος στο «πόδι» της κυματομορφής σε κάθε περίοδο. Όπως περιγράφεται αναλυτικά στην αντίστοιχη ενότητα, χρησιμοποιήθηκε ένα φίλτρο Savitzky-Golay για να διώξει τον ανεπιθύμητο θόρυβο από το σήμα. Ενώ αυτό είχε σαν αποτέλεσμα την αφαίρεση ενός μεγάλου μέρους του θορύβου, είχαμε και σαν πιθανό αποτέλεσμα την αλλαγή τοποθεσίας του ελάχιστου σημείου. Πρέπει να υπογραμμίσουμε ότι το φίλτρο Savitzky-Golay ήταν αναγκαίο, καθώς μια περίπτωση όπου το σήμα δεν φιλτράρεται καθόλου αυτόματα σημαίνει ότι κρατάμε όλες αυτές τις απότομες κορυφές και πτώσεις από τον υψηλοσυχνοτικό θόρυβο, οι οποίες επηρεάζουν όχι μόνο την τοποθεσία του ελάχιστου σημείου ούτως η άλλως, αλλά όλων σχεδόν των σημείων. Ο θόρυβος αυτός, ο οποίος είναι υπάρχων στην βάση Eurobavar, μπορεί να είναι ένα γενικότερο πρόβλημα όσον αφορά την τεχνολογία PPG.

Αντίθετα, όλα τα παραπάνω αρνητικά αποτελέσματα που προκαλούνται από τα αυστηρά κριτήρια της μεθόδου ακολουθιών δεν υπάρχουν καθόλου στην φασματική μέθοδο, η οποία παράγει τα πιο ακριβή αποτελέσματα στην εκτίμηση BRS από την χρονοσειρά PI. Ο συντελεστής συσχέτισης Pearson, όπως και οι ICC τιμές είναι πάρα πολύ κοντά στο +1, το οποίο σημαίνει σχεδόν τέλεια αναπαραγωγή και ακρίβεια. Δεν υπάρχουν αυστηρά κριτήρια κατωφλίωσης όπως στην μέθοδο ακολουθιών, με εξαίρεση το coherence κριτήριο, το οποίο δεν ακολουθείται καθόλου σε αυτήν την μελέτη.

Τονίζεται εδώ το γεγονός ότι η μέθοδος Lomb-Scargle μέθοδος για την εκτίμηση των PSD των χρονοσειρών είναι ο καταλυτικός παράγοντας για αυτά τα τόσο καλά αποτελέσματα. Πριν την εφαρμογή της Lomb-Scargle μεθόδου, χρησιμοποιήθηκε μια πιο διαδεδομένη μέθοδος υπολογισμού του PSD, η οποία περιείχε παρεμβολή του σήματος, και το PSD υπολογίστηκε ως το τετράγωνο του FFT του πλέον ομοιόμορφου κύματος. Τα στατιστικά αποτελέσματα με αυτήν την μέθοδο ήταν εμφανώς κατώτερα από αυτά της μεθόδου Lomb-Scargle, πιο συγκεκριμένα, οι μετρικές R^2 και ICC βρισκόντουσαν κάτω από το 0.9.

Τα αποτελέσματά μας δείχνουν ότι η καλύτερη μέθοδος υπολογισμού για το BRS μόνο από το σήμα αρτηριακής πίεσης είναι σαφώς η φασματική μέθοδος. Κάθε ένας από τους 4 αλγόριθμους εξαγωγής χαρακτηριστικών από το σήμα αρτηριακής πίεσης είναι εξαιρετικά ακριβής, με μόνη εξαίρεση την μέθοδο ελάχιστων σημείων, η οποία δίνει πολύ καλά αποτελέσματα, απλά όχι τόσο καλά όσο οι άλλες 3 μέθοδοι. Σε σύγκριση με τα αποτελέσματα της μεθόδου ακολουθιών, η μέθοδος εφαπτομένων, ακολουθούμενη από την μέθοδο μέγιστης πρώτης παραγώγου, είναι πάλι η καλύτερη μέθοδος για την εξαγωγή της PI χρονοσειράς.

Τα αποτελέσματα του πρώτου μέρους της διπλωματικής αυτής παρέχουν νέες αποδείξεις για την ικανότητα και ακρίβεια συγκεκριμένων αλγορίθμων που στοχεύουν στην εκτίμηση της BRS τιμής μόνο από το σήμα της αρτηριακής πίεσης. Οι κλινικές επιπτώσεις των ευρημάτων αυτών αφορούν την απλότητα των τεχνικών αυτών και την πιθανή χρήση σε ήδη υπάρχουσες τεχνολογίες και συσκευές, π.χ. handcuffs βασισμένα σε φωτοπληθυσμογραφία ή τονομετρία, χωρίς την μέτρηση του ηλεκτροκαρδιογραφήματος. Έτσι, αυτή η μεθοδολογία μπορεί να είναι χρήσιμη για την μέτρηση της BRS τιμής εκτός κλινικής, όπως και ανεξαρτήτως συνθηκών. Για παράδειγμα, φορώντας συσκευές με σένσορες PPG, και ταυτόχρονα, χρησιμοποιώντας τις κατάλληλες μεθόδους εκτίμησης BRS, θα μπορούσε κάποιος να παρακολουθήσει από απόσταση ανθρώπους που υποφέρουν από άγχος, κατάθλιψη, καθώς και ασθενείς με βλάβη στο σύστημα τασεουποδοχών. Παρόλα αυτά, πρέπει να αναγνωρίσουμε ότι αυτήν την στιγμή, δεν υπάρχουν καθορισμένα πρωτόκολλα δοκιμών για αυτού του τύπου τις συσκευές, ενώ, σε συγκεκριμένες περιπτώσεις, η ακρίβειά τους δεν είναι ξεκάθαρη.[201] Επιπρόσθετα, τα αποτελέσματά μας δείχνουν ότι η ανάλυση της κυματομορφής της αρτηριακής πίεσης μπορεί να επιφέρει 2 σημαντικές παραμέτρους για την εκτίμηση της BRS τιμής; (i) beat-to-beat συστολική πίεση και (ii) beat-to-beat καρδιακό παλμό. Αυτά τα δεδομένα, η αλλιώς χρονοσειρές, υπολογισμένες από ανάλυση της κυματομορφής της αρτηριακής πίεσης, μπορεί να χρησιμοποιηθούν και για τον υπολογισμό άλλων βιο-μετρικών, όπως π.χ η μετα-

βλητότητα του καρδιακού παλμού και η short-term πίεση. Και οι 2 αυτές μετρικές έχουν σημαντική προγνωστική αξία.[202]

Ιδιαίτερα, αυτή η ανάλυση μπορεί να συνδυαστεί με αυτόματες ταλαντωσιμετρικές σφυγμομανομετρικές μεθόδους για την μέτρηση και παρακολούθηση της πίεσης, προσφέροντας έτσι επιπρόσθετες πληροφορίες για τον ελεγκτικό μηχανισμό των τασεουποδοχών. Οι cuff-based τεχνολογίες και μέθοδοι για την μέτρηση της πίεσης έχουν εξελιχτεί σε πολύ μεγάλο βαθμό από την εποχή των Riva-Rocci και Korotkov[203]. Τις τελευταίες δεκαετίες έχουν αναπτυχθεί νέες ταλαντωσιμετρικές τεχνικές, οι οποίες επιτρέπουν συνεχείς καταγραφές του σήματος αρτηριακής πίεσης, και όχι μόνο της συστολική και διαστολική πίεση.[204] Αυτό γίνεται εφικτό με πρώτον, την μέτρηση συστολικής και διαστολικής πίεσης και δεύτερον, ακριβώς αργότερα, του σφιξίματος και του χαλαρώματος της συσκευής που έχει φορέσει ο ασθενής.[205]

Ως κατακλείδα του πρώτου μέρους, η εκτίμηση της BRS τιμής με σωστή ανάλυση του κύματος της αρτηριακής πίεσης (έχοντας μόνο αυτό σαν δεδομένο) είναι ακριβής και ορθή σε πολυ μεγάλο βαθμό. Μέθοδοι εκτίμησης της ευαισθησίας των τασεουποδοχών βασισμένοι στην συχνότητα δίνουν και τα πιο έγκυρα αποτελέσματα (σε σύγκριση με μεθόδους επεξεργασίας στον χρόνο). Όσον αφορά φασματικές μεθόδους, οποιοσδήποτε αλγόριθμος για την εξαγωγή σημείων από το σήμα αρτηριακής πίεσης, και, κατα συνέπεια, την χρονοσειρά PI, είναι αρκετός. Υπογραμμίζεται το γεγονός ότι η φασματική μέθοδος δίνει αυτά τα πολύ καλά αποτελέσματα λόγω της μεθόδου Lomb-Scargle, η οποία ελαχιστοποιεί τις αλλαγές και παρεμβάσεις στο φασματικό περιεχόμενο των σημάτων.

Μελλοντικές Επεκτάσεις

Τα αποτελέσματα του πρώτου μέρους ήταν ιδιαιτέρως ενθαρρυντικά, αλλά υπάρχουν τομείς όπου η μελέτη χρειάζεται σίγουρα βελτίωση και επέκταση:

- Αρχικά, τα δείγματα της βάσης EuroBaVar είναι λίγα. Αυτό θα μπορούσε να θεωρηθεί ως περιορισμός, παρόλα αυτά, θεωρούμε ότι το μέγεθος της βάσης είναι αρκετό για τον σκοπό του συγκεκριμένου μέρους της διπλωματικής. Κάθε ασθενής έχει 2 κυματομορφές καταγγεγραμένες, μια που είναι σε όρθια στάση, και μια που είναι σε ύπτια στάση, δίνοντας έτσι στην μέθοδο που ακολουθήσαμε μια αρκετή στατιστική δύναμη. Παρόλα αυτά, θεωρούμε ότι η επέκταση του data-set πρέπει να γίνει ως μελλοντικός στόχος, ώστε να έχουμε και πιο ακριβή αποτελέσματα.

- Οι πιθανές επιρροές που μπορεί να είχαν φυσιολογικοί και αιμοδυναμικοί παράγοντες και παράμετροι στην ακρίβεια της εκτίμησης της BRS τιμής (με διαφορετικούς αλγορίθμους) δεν εξετάστηκαν στην παρούσα μελέτη. Έτσι, η επίδραση της ηλικίας, της αρτηριακής σκληρότητας ή ακόμα και η επίδραση της στάσης του σώματος κατά την εξέταση δεν εξερευνήθηκε καθόλου, παρόλη την θεωρητική συνδεσή τους με τον μηχανισμό των τασεουποδοχών[206]. Οπότε, μια πιο σοβαρή ματιά σε αυτό το κομμάτι θα μπορούσε να επιφέρει επιπρόσθετα στατιστικά αποτελέσματα και διορατικότητα σε σχέση με την λειτουργία των τασεουποδοχών.

- Χρησιμοποιήσαμε μία μόνο τεχνική για την αναγνώριση των QRS-επαρμάτων κατά της επεξεργασία των βιοσημάτων ECG και BP. Αυτό έγινε χωρίς να εξετάσουμε σε βάθος το πόσο αποτελεσματική και ακριβής είναι η συγκεκριμένη μέθοδος, και χωρίς να την συγκρίνουμε και με άλλες μεθόδους. Προφανώς υπάρχουν και άλλοι τρόποι για την αναγνώριση των QRS-επαρμάτων, οι οποίοι έχουν αναλυθεί στην αντίστοιχη ενότητα.

- Τέλος, λόγω έλλειψης του απαραίτητου χρόνου που χρειάζεται για τέτοιου είδους ολιστικές μελέτες, χρησιμοποιήσαμε μόνο 2 μεθόδους για την εκτίμηση της ευαισθησίας των τασεουποδοχών, την φασματική μέθοδο, και την μέθοδο ακολουθιών. Στην βιβλιογραφία, μπορεί να βρεί κανείς μεθόδους όπως η μέθοδος Z-coefficient[207], η μέθοδος μοντέλων ARMAX[174], εφαρμογές της θεωρίας χάους κ.ά[208]. Μία λοιπόν πιθανή επέκταση στην ήδη υπάρχουσα μελέτη είναι η προσθήκη και άλλων τεχνικών, και η δοκιμή τους με τις χρονοσειρές PI.

9.4.2 Συζήτηση πάνω στην μοντελοποίηση του καρδιαγγειακού συστήματος με τεχνικές μοντελοποίησης και πρόβλεψης χρονοσειρών

Συμπεράσματα

Στο δεύτερο μέρος της διπλωματικής αυτής εργασίας, χρησιμοποιήσαμε διαφορετικά μοντέλα, γραμμικά, μη-γραμμικά, αλλά και υβριδικής μορφής, για την γενικότερη μοντελοποίηση του καρδιαγγειακού συστήματος μέσω τεχνικών πρόβλεψης χρονοσειρών. Για αυτόν τον σκοπό, χρησιμοποιήθηκαν 6 διαφορετικά ζεύγη χρονοσειρών RR Interval και συστολικής πίεσης, σε κάθε ένα από τα οποία έγινε ξεχωριστή μοντελοποίηση.

Όσον αφορά την γραμμική μοντελοποίηση, χρησιμοποιήθηκαν περίπου 100 στον αριθμό διαφορετικά μοντέλα ARIMAX, και χρησιμοποιήθηκαν cross validation τεχνικές για να επιλεγεί αυτό που περιγράφει καλύτερα τα δεδομένα. Αποδείχτηκε ότι τα γραμμικά μοντέλα ARIMAX, ενώ κάνουν ένα καλό fit στο training set, είναι ανίκανα να προβλέψουν με οποιοδήποτε τρόπο την συμπεριφορά του συστήματος. Αυτή η συμπεριφορά ίσως να υποδηλώνει ότι το καρδιαγγειακό σύστημα εμπεριέχει κυρίως μη-γραμμικές δυναμικές. Είναι αρκετές, και αρκετά πρόσφατες οι μελέτες οι οποίες χρησιμοποιούν μοντέλα ARIMAX για την μοντελοποίηση των 2 χρονοσειρών, με σκοπό την εξαγωγή συμπερασμάτων[209], και, στο συγκεκριμένο πρόβλημα συγκεκριμένα, ίσως να χρειάζεται άλλου τύπου μοντέλα, καθώς το ARIMAX φαίνεται να μην μπορεί να «διαβάσει» τις καρδιαγγειακές δυναμικές. Τα νευρωνικά δίκτυα έκαναν πολύ καλύτερη δουλειά σε αυτόν τον τομέα, μειώνοντας κατά 4 φορές περίπου το μέσο απόλυτο λάθος, και βελτιώνοντας και όλες τις άλλες μετρικές.

Αναφορικά με τις δομές των δικτύων, ο αριθμός των νευρώνων για τέτοιου τύπου προβλήματα, δηλαδή πρόβλεψη χρονοσειρών, φαίνεται να μην μπορεί να μην καθοριστεί a priori, και είναι ξεκάθαρα μια υπερπαράμετρος η οποία καθορίζεται μόνο πειραματικά. Επιπλέον, ο αριθμός των νευρώνων φαίνεται να έχει μεγαλύτερες διαφοροποιήσεις στα MLP δίκτυα παρά στα LSTM.

Είναι πολύ λογικό κοιτάζοντας τα αποτελέσματα, κάποιος να υποθέσει ότι «βαθιές» αρχιτεκτονικές κατά μέσο όρο λειτουργούν καλύτερα στο κομμάτι της πρόβλεψης χρονοσειρών, καθώς, όσον ανεβάζουμε τον αριθμό των κρυμμένων στρωμάτων, τόσο καλύτερα εξηγεί το μοντέλο τα δεδομένα, έστω και σε ένα ελάχιστα καλύτερο βαθμό. Σημειώνουμε ότι αυτό δεν ισχύει για όλες τις πιθανές τιμές αριθμών νευρώνων, αλλά ισχύει τουλάχιστον για αυτές που το νευρωνικό αποδίδει καλύτερα, π.χ. στην περίπτωσή μας για αριθμό νευρώνων 32, όσο αυξάνονται τα κρυφά στρώματα, σχεδόν πάντα αυξάνεται και η ικανότητα του μοντέλου να περιγράψει τα δεδομένα.

Το ότι τα αποτελέσματα της καλύτερης MLP αρχιτεκτονικής είναι καλύτερα από την καλύτερη LSTM αρχιτεκτονική, είναι ένα αποτέλεσμα άξιο να τονιστεί. Πολλές μελέτες αναφέρουν στην βιβλιογραφία ότι τα δίκτυα RNN, και κατ'επέκταση, οι δομές LSTM και GRU είναι ιδανικά για προβλήματα μοντελοποίησης και πρόβλεψης χρονοσειρών, αφού μπορούν και κρατούν παρελθοντική πληροφορία, παρόλα αυτά, εδώ, τα αποτελέσματά μας φαίνεται να συμβαδίζουν περισσότερο με την μελέτη των Gers, Eck και Schmidhuber[210], οι οποίοι αναφέρουν ότι τα δίκτυα MLP ξεπερνάνε σε ακρίβεια τα LSTM.

Παρόλα αυτά, όπως αναφέραμε και στο κεφάλαιο των αποτελεσμάτων, και τα δίκτυα MLP, αλλά και τα δίκτυα LSTM τείνουν να προσεγγίζουν έναν naive προβλεπτή, μια συμπεριφορά η οποία είναι ανεπιθύμητη για όλα τα προβλήματα προβλέψεων και μοντελοποίησης χρονοσειράς. Υπο αυτό το πρίσμα, μπορεί κάποιος να ισχυριστεί ότι είναι προτιμιτέα μια χαοτική συμπεριφορά των ARIMAX, η οποία μερικές φορές να δίνει σωστές τάσεις κίνησης από έναν naive προβλεπτή. Παρόλα αυτά, είναι αδιαμφισβήτητο ότι στο πρόβλημα μας, έτσω κι έτσι, οι μη-γραμμικές δομές αποδίδουν καλύτερα.

Όσον αφορά τις υβριδικές υλοποιήσεις των Zhang και Wang, κατά μέσο όρο, η πολλαπλαστιαστική υβριδική μέθοδος δίνει καλύτερα αποτελέσματα. Το ίδιο ισχύει και σε πιο ατομικό (ξεχωριστά για την κάθε χρονοσειρά) επίπεδο, όπου 5 στις 6 χρονοσειρές "προτιμούν" την Wang μέθοδο. Επιπρόσθετα, σε τέτοιου τύπου υβριδικές προσεγγίσεις, τα LSTM δίνουν καλύτερη μοντελοποίηση των residuals, ένα γεγονός το οποίο χρειάζεται παραπάνω μελέτη.

Ενώ με την πρώτη ματιά, η υβριδική προσπάθεια φαίνεται να ήταν αποτυχημένη, κοιτάζοντας

πιο ατομικά το πρόβλημα, 1 στις 6 χρονοσειρές δίνει καλύτερα αποτελέσματα με την υβριδική υλοποίηση, δείχνοντας έτσι ότι, ακόμα και μια μία άσχημη γραμμική πρόβλεψη, μονελοποιώντας τα residuals, μπορούμε να έχουμε ένα καλύτερο αποτέλεσμα σε ακρίβεια.

Σε ένα παρόμοιο συμπέρασμα φτάνουν και οι Makridakis, Spiliotis και Assimakopoulos μετά την διοργάνωση του διαγωνισμού M4[211]. Το μοντέλο που κέρδισε τον διαγωνισμό ήταν ένα υβριδικό μοντέλο από τον Smyl, το οποίο συνδύαζε ένα μοντέλο exponential smoothing με ένα νευρωνικό δίκτυο RNN[212] (όχι όμως σε σχέση με τα residuals). Αναφέρουν ότι ο λογικός δρόμος προς τα μπρος είναι η χρήση υβριδικών και συνδυαστικών μοντέλων. Στην σχετικά μικρή λοιπόν αυτήν μελέτη, ακόμα και αν δεν πετύχαμε τα αποτελέσματα που θέλαμε να πετύχουμε, πιστεύουμε ότι, λόγω των περίπλοκων δυναμικών που "κυβερνούν" το καρδιαγγειακό σύστημα, τα υβριδικά και συνδυαστικά μοντέλα είναι ο σωστός δρόμος για την μοντελοποίηση του.

Μελλοντικές Επεκτάσεις

Σίγουρα, στο δεύτερο μέρος της διπλωματικής αυτής, δεν πετύχαμε τα αποτελέσματα που θα θέλαμε, παρόλα αυτά, υπάρχει άπλετος χώρος για βελτίωση των αποτελεσμάτων. Κάποιες κατευθύνσεις που θα μπορούσαν να ακολουθηθούν είναι οι ακόλουθες:

- Ενώ προσπαθήσαμε η μελέτη μας να είναι με κάθε τρόπο ολιστική όσον αφορά το πειραματικό στάδιο, ένα λαπτοπ μόνο είναι εξαιρετικά ακατάλληλος χώρος να εκπαιδεύεις οποιοδήποτε μοντέλο, έτσι, δεν μπορέσαμε να καλύψουμε όλα τα πιθανά σενάρια και τύπους μοντέλων. Πιο συγκεκριμένα, στην μη-γραμμική και υβριδική υλοποίηση, θα μπορούσαν να δοκιμαστούν και άλλου τύπου δομές νευρωνικών, με πιο μεγάλη "συχνότητα δειγματοληψίας" στον αριθμό νευρώνων, όπως και πιο βαθιές αρχιτεκτονικές. Οι τύποι εισόδων θα μπορούσαν επίσης να είναι περισσότεροι, με διαφορετικά lag για τον ενδογενή και εξωγενή παράγοντα (εδώ πείραμε το ίδιο lag).

- Όσον αφορά την γραμμική μοντελοποίηση, σαν συμπέρασμα, καταλήξαμε στο ότι τα μοντέλα ARIMAX δεν μπορούν να περιγράψουν σωστά τις καρδιαγγειακές δυναμικές. Παρόλα αυτά, τα μοντέλα δεν παίρνουν καθόλου υπόψιν τους την εποχικότητα, όπως δεν την πήραμε κι εμείς. Δηλαδή, λάβαμε σαν δεδομένο ότι μια χρονοσειρά RR Interval δεν θα μπορούσε να περιέχει εποχικότητα. Όμως, στα πλαίσια μιας ολιστικής μελέτης, καλό είναι να δοκιμαστούν και τα μοντέλα SARIMAX, τα οποία εισάγουν την εποχικότητα ως 4 έξτρα παράμετρους στο μοντέλο ARIMAX.[213]

- Σε σχέση με την μη-γραμμική μοντελοποίηση, προφανώς λόγω έλλειψης χρόνου, αλλά λόγω και των διαφοροποιήσεών τους, δεν δοκιμάσαμε όλα τα μη-γραμμικά μοντέλα. Πιο συγκεκριμένα, έχει δειχτεί ότι τα δίκτυα SOM[214], τα SVM κ.α είναι εξαιρετικά ακριβή στην μοντελοποίηση χρονοσειρών[215], οπότε αυτή η μελέτη θα μπορούσε να επεκταθεί κι αλλο, ώστε να συμπεριλάβει κι άλλων τύπων μοντέλα και δομές.

- Είναι εξαιρετικό το πόσο έχει επηρεάσει την επιστημονική κοινότητα η ικανότηταν των δομών βαθιάς μάθησης να εξηγεί και να γενικεύει σωστά στα δεδομένα. Είναι λοιπόν επόμενο και αυτό το κομμάτι, δηλαδή η μοντελοποίηση του καρδιαγγειακού συστήματος να εξερευνηθεί και απο μια σκοπιά βαθιάς μάθησης.

- Στο κομμάτι της υβριδικής υλοποίησης, η μέθοδος Zhang και το πολλαπλασιαστικό μοντέλο είναι 2 από πολλές υβριδικές προσεγγίσεις όσον αφορά το κομμάτι της μοντελοποίησης των residuals. Πιο συγκεκριμένα, η προσέγγιση των Khashei και Bijari[216], το υβριδικό μοντέλο κινούμενου μέσου[217], όπως και το υβριδικό μοντέλο διακριτού μετασχηματισμού κυματιδίων[218] είναι μερικές από τις προσεγγίσεις που έχουν προταθεί, και αξίζει να δοκιμαστούν.

Βιβλιογραφία

[1] Guyton and Hall. *Textbook of Medical Physiology*. Saunders, 2015.

[2] Mario Lavanga. *Advanced approaches for blood pressure regulation assessment. Application in a porcine model of cardiac arrest.* PhD thesis, Politecnico di Milano, 2014-2015.

[3] Ljung L. *System Identification.* Prentice Hall, 2nd edition, 1999.

[4] Sved AF. Blood pressure: Baroreceptors. *Encyclopedia of Neuroscience*, pages 259–264, 2009.

[5] Andresen MC Munch PA and Brown AM. Rapid resetting of aortic baroreceptors *in vitro*. *Am J Physiol*, 244(5):672–680, May 1983.

[6] Stricker EM and Sved AF. Controls of vasopressin secretion and thirst: Similarities and dissimilarities in signals. *Physiol Behav*, 77(5):731–736, December 2002.

[7] Lohmeier TE et al. Recent insights into the interactions between the baroreflex and the kidneys in hypertension. *American Journal of Physiology – Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 288(4):828–836, April 2005.

[8] Guyenet PG. The sympathetic control of blood pressure. *Nature Reviews Neuroscience*, 7(5):335–346, May 2006.

[9] Sved AF et al. Excitatory inputs to the rvlm in the context of the baroreceptor reflex. *Annals of the New York Academy of Sciences*, pages 247–258, June 2001.

[10] Mark AL Mancia G. Arterial baroreflexes in humans. *Comprehensive Physiology*, 1, January 2011.

[11] Shepherd JT Samueloff SL, Browse NL. Response of capacity vessels in human limbs to head-up tilt and suction on lower body. *J Appl Physiol.*, 21(1):47–54, January 1966.

[12] Dziuda Lukasz Śmietanowski M, Cudnoch-Jedrzejewska A. Application of orthostatic test and lower body negative pressure in investigation of circulatory reflexes in humans. *Folia cardiologica*, 10(4):283–287, September 2015.

[13] Pickering GW Smyth HS, Sleight P. Reflex regulation of arterial pressure during sleep in man. a quantitative method of assessing baroreflex sensitivity. *Circ Res.*, 24(1):109–121, January 1969.

[14] Musialek P et al. Nitric oxide can increase heart rate by stimulating the hyperpolarization-activated inward current, i(f). *Circ Res.*, 81(1):60–68, July 1997.

[15] Gribbin B et al. Effect of age and high blood pressure on baroreflex sensitivity in man. *Circ Res.*, 29(4):424–431, October 1971.

[16] Korner PI et al. "steady-state" properties of the baroreceptor-heart rate reflex in essential hypertension in man. *Clin Exp Pharmacol Physiol.*, 1(1):65–76, January 1974.

[17] Mancia G Parati G, Di Rienzo M. How to measure baroreflex sensitivity: from the cardiovascular laboratory to daily life. *J Hypertens.*, 18(1):7–19, January 2000.

[18] Automated baroreceptor collar. http://physiologyresearchinstruments.com/Baro.html. [Online, accessed May 2018].

[19] Electrocardiogram (ecg). https://patient.info/health/electrocardiogram-ecg. [Online, accessed April 2018].

[20] Καρδιά. https://el.wikipedia.org/wiki/Καρδιά. [Online, accessed April 2018].

[21] R. Paul Jaiswal, G. K. Artificial neural network for ecg classification. *Recent Research in Science and Technology*, 6(1):36–38, August 2014.

[22] Pablo Laguna Leif Sörnmo. Electrocardiogram (ecg) signal processing. *Wiley Encyclopedia of Biomedical Engineering*, April 2006.

[23] Adam Szczepański and Khalid Saeed. A mobile device system for early warning of ecg anomalies. *Sensors*, 14(6), June 2014.

[24] Yongjin Wang et. al. Analysis of human electrocardiogram for biometric recognition. *EURASIP Journal on Advances in Signal Processing*, December 2007.

[25] Mohamed Amine Chikh Yasmine Benchaib. Artificial metaplasticity mlp results on mit-bih cardiac arrhythmias data base. *International Journal of Advanced Research in Computer Engineering and Technology (IJARCET)*, 2(10):2665–2673, October 2013.

[26] Dr. Prasad K.S Kiran Kumar Jembula, Prof. G. Srinivasulu. Design of electrocardiogram (ecg or ekg) system on fpga. *International Journal Of Engineering And Science*, 3(2):21–27, May 2013.

[27] Skordalakis E Trahanias P. Syntactic pattern recognition of the ecg. *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*, 12(7):648–657, July 1990.

[28] Okada M. A digital filter for the ors complex detection. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 26(12):700–703, December 1979.

[29] Thakor et al. Estimation of qrs complex power spectra for design of a qrs filter. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 31(11):702–706, November 1984.

[30] Tompkins WJ Pan J. A real-time qrs detection algorithm. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 32(3):230–236, March 1985.

[31] Tompkins WJ Hamilton SP. Quantitative investigation of qrs detection rules using the mit/bih arrhythmia database. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 33(12):1157–1165, December 1986.

[32] Laguna P et al. Automatic wave onset and offset determination in ecg signals: Validation with the cse database. *Proceedings Computers in Cardiology*, August 2002.

[33] Escalona OJ et al. Fast and reliable qrs alignment technique for high-frequency analysis of signal-averaged ecg. *Med Biol Eng Comput.*, pages 137–146, July 1993.

[34] Trahanias PE. An approach to qrs complex detection using mathematical morphology. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 40(2):201–205, February 1993.

[35] Saxena SC Naima FMA. Analysis of ecg signal using mixed mathematical basis function. *IEEE MELECON*, 2:139–142, 1985.

[36] SaxenaSC Naima FMA. Computer-aided techniques for the extraction of ecg parameters. *International Journal of Systems Science*, 20(5):747–757, May 1989.

[37] Laguna et al. Adaptive estimation of qrs complex wave features of ecg signal by the hermite model. *Med Biol Eng Comput.*, 34(1):58–68, January 1996.

[38] Birman KP. Using seek for multichannel pattern recognition. *Computers and Biomedical Research*, 16(4):311–333, August 1992.

[39] Prasad GSSD Murthy ISN. Analysis of ecg from pole-zero models. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 39(7):741–751, July 1992.

[40] Hamde ST Saxena SC, Kumar V. Analysis of ecg from pole-zero models. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 39(7):741–751, July 1992.

[41] Hamde ST Saxena SC, Kumar V. Qrs detection using new wavelets. *J Med Eng Technol.*, 26(1):7–15, February 2002.

[42] Paul SA et al. Finding coordinated atrial activity during ventricular fibrillation using wavelet decomposition. *IEEE Engineering in Medicine and Biology*, pages 58–61, February 2002.

[43] Martinez JP et al. A wavelet-based ecg delineator: evaluation on standard databases. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 51(4):570–581, April 2004.

[44] Cheng-Deng Kuo Po-Ching Chen, Lee S. Delineation of t-wave in ecg by wavelet transform using multiscale differential operator. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 53(7):1429–1433, July 2006.

[45] Gabbouj M Ince T, Kiranyaz S. A generic and robust system for automated patient-specific classification of ecg signals. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 56(5):1415–1426, February 2009.

[46] Oppenheim AV Willsky AS. *Signals and Systems*. Pearson, 2nd edition, 1996.

[47] Martinez JP M. Llamedo Soria. An ecg classification model based on multilead wavelet transform features. *2007 Computers in Cardiology*, January 2009.

[48] Daqrouq K Abdel-Rahman Al-Qawasmi. Ecg signal enhancement using wavelet transform. *WSEAS TRANSACTIONS on BIOLOGY and BIOMEDICINE*, 7(2):62–72, April 2010.

[49] Dripps RD Eather KF, Peterson LH. Studies of the circulation of anesthetized patients by a new method for recording arterial pressure and pressure pulse contours. *Anesthesiology*, 10(2), 1949.

[50] Reves JG Mark JB, Slaughter TF. Miller rd (ed): Anesthesia, 5 ed. *Miller RD (ed): Anesthesia, 5 ed*, 1:1131–1142, 2000.

[51] Gallagher DE O'Rourke MF. Pulse wave analysis. *J Hypertens Suppl.*, 14(5), December 1996.

[52] Hall CJ Sykes MK, Vickers MD. *Principles of Measurement and Monitoring in Anesthesia and Intensive Care*. Wiley-Blackwell, 3th edition, 1991.

[53] Pinsky MR Esper SA. Arterial waveform analysis. *Best Practice and Research Clinical Anaesthesiology*, 28(4):363–380, December 2014.

[54] Bruner JM et. al. Comparison of direct and indirect methods of measuring arterial blood pressure, part iii. *Med Instrum*, 15(3), June 1981.

[55] Yaginuma T O'Rourke MF. Wave reflections and the arterial pulse. *Intern Med*, 144(2):366–371, February 1984.

[56] Cournard A. Braunwald E, Fishman AP. Time relationship of dynamic events in the cardiac chambers, pulmonary artery and aorta in man. *Circ Res*, 4(1), January 1956.

[57] Durieux ME Thiele RH. Arterial waveform analysis for the anesthesiologist: Past, present, and future concepts. *Anesthesia and Analgesia*, 113(4):766–776, December 2011.

[58] Tartiere JM et al. Noninvasively determined radial dp/dt is a predictor of mortality in patients with heart failure. *American Heart Journal*, 155(4):758–763, April 2008.

[59] Sharman JE et al. Radial pressure waveform dp/dt max is a poor indicator of left ventricular systolic function. *Eur J Clin Invest*, 37(4):276–281, April 2008.

[60] Mitchell JH Wallace AG, Skinner NS. Hemodynamic determinants of the maximal rate of rise of left ventricular pressure. *Am J Physiol*, pages 30–36, July 1963.

[61] De Hert SG et al. Evaluation of left ventricular function in anesthetized patients using femoral artery dp/dt(max). *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 20(3):325–330, June 2006.

[62] Coriat P et al. A comparison of systolic blood pressure variations and echocardiographic estimates of end-diastolic left ventricular size in patients after aortic surgery. *Anesth Analgesia*, 78(1):46–53, January 1994.

[63] Constant I et al. Pulse rate variability is not a surrogate for heart rate variability. *Clin Sci (Lond)*, 97(4):391–397, October 1999.

[64] Pickering TG et al. Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals: part 1: blood pressure measurement in humans: a statement for professionals from the subcommittee of professional and public education of the american heart association council on high blood pressure research. *Circulation*, 111(5):697–716, February 2005.

[65] Marey EJ. Pression et vitesse du sang. *Masson G*, 2:307, 1876.

[66] King GE. Errors in clinical measurement of blood pressure in obesity. *Clin Sci*, 32(2):223–237, April 1967.

[67] Pickering T Ogedegbe G. Principles and techniques of blood pressure measurement. *Cardiol Clin*, 28(4):571–586, November 2010.

[68] Newburger JW Borow KM. Noninvasive estimation of central aortic pressure using the oscillometric method for analyzing systemic artery pulsatile blood flow: comparative study of indirect systolic, diastolic, and mean brachial artery pressure with simultaneous direct ascending aortic pressure measurements. *Am Heart J*, 103(5):879–886, May 1982.

[69] Joseph MC Elseed AM, Shinebourne EA. Assessment of techniques for measurement of blood pressure in infants and children. *Arch Dis Child*, 48(12):932–936, December 1973.

[70] John Allen. Photoplethysmography and its application in clinical physiological measurement. *Physiol Meas*, 28(3), March 2007.

[71] Pedro Manuel Pinto da Silva. *A pervasive system for real-time blood pressure monitoring*. PhD thesis, FACULDADE DE ENGENHARIA DA UNIVERSIDADE DO PORTO, 2013.

[72] Fortin et al. Continuous non-invasive blood pressure monitoring using concentrically interlocking control loops. *Computers in Biology and Medicine*, 36(9):941–957, September 2006.

[73] Thomas G. Pickering. Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals: Part 1: Blood pressure measurement in humans: A statement for professionals from the subcommittee of professional and public education of the american heart association council on high blood pressure research. *Circulation*, 111(5), February 2005.

[74] G. J. Langewouters. Why use finapres or portapres rather than intraarterial or intermittent non-invasive techniques of blood pressure measurement? *J Med Eng Technol*, 22(1), February 1998.

[75] Sun et al. Robust heart beat detection from photoplethysmography interlaced with motion artifacts based on empirical mode decomposition. *Proceedings of 2012 IEEE-EMBS International Conference on Biomedical and Health Informatics*, pages 15–29, 2012.

[76] Fu TH Liu SH, Chang KM. Heart rate extraction from photoplethysmogram on fuzzy logic discriminator. *Engineering Applications of Artificial Intelligence*, 23(6):968–977, September 2010.

[77] Aboy M et al. An automatic beat detection algorithm for pressure signals. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 52(10):1662–1670, October 2005.

[78] Lee M Shin HS, Lee C. Adaptive threshold method for the peak detection of photoplethysmographic waveform. *Computers in Biology and Medicine*, 39(12):1145–1152, December 2009.

[79] Almeida VG et al. Machine learning techniques for arterial pressure waveform analysis. *J Pers Med.*, 3(2):82–101, May 2013.

[80] Gersch W Kitagawa G. A smoothness priors-state space modeling of time-series with trend and seasonality. *Journal of the American Statistical Association*, 79(386):378–389, June 1984.

[81] Richard H. Jones, E.B. Reeve, and George Swanson. Statistical identification of compartmental models with application to plasma protein kinetics. *Computers and biomedical research, an international journal*, 17:277–88, 07 1984.

[82] F Morkoc, R H. Shumway, J W. Biggar, and D R. Nielsen. River quality modeling: Time domain approach. *Journal of Irrigation and Drainage Engineering-asce - J IRRIG DRAIN ENG-ASCE*, 115, 08 1989.

[83] Pearlman JG. An algorithm for the exact likelihood of a high-order autoregressive-moving average process. *Biometrika*, 67(1):232–233, January 1980.

[84] Peter J Brockwell and Richard A. Davis. *Time Series: Theory and Methods.* Springer, 1991.

[85] Andrew C. Harvey. *Time Series Models.* MIT Press, 1989.

[86] Kalman RE. Evaluation of likelihood functions for gaussian signals. *Journal of Basic Engineering*, 82(1):35–45, February 1959.

[87] Schweppe F. Evaluation of likelihood functions for gaussian signals. *IEEE Transactions on Information Theory*, 11(1):61–70, January 1965.

[88] Broyden CG. The convergence of a class of double-rank minimization algorithms 1. general considerations. *IMA Journal of Applied Mathematics*, 6(1):76–90, March 1970.

[89] Flecher R. A new approach to variable metric algorithms. *The Computer Journal*, 13(3):317–322, January 1970.

[90] Goldfarb D. A family of variable-metric methods derived by variational means. *Mathematics of Computation*, 24(109):23–26, January 1970.

[91] Shanno DF. Conditioning of quasi-newton methods for function minimization. *Mathematics of Computation*, 24(111):647–656, July 1970.

[92] Wright S Nocedal J. *Numerical Optimization*. Springer, 2006.

[93] Nocedal J. Updating quasi-newton matrices with limited storage. *Mathematics of Computation*, 35(151):773–782, July 1980.

[94] Newbold P Granger CWJ. Spurious regressions in econometrics. *Journal of Econometrics*, 2(2):111–120, July 1964.

[95] Gregory C. Reinsel George E. P. Box, Gwilym M. Jenkins. *Time Series Analysis: Forecasting and Control*. Wiley, 2008.

[96] Tremayne A Poskitt DS. An approach to testing linear time series models. *The Annals of Statistics*, 9(5):974–986, September 1981.

[97] Hopfield John. Artificial neural networks. *Circuits and Devices Magazine, IEEE*, 4:3 – 10, 10 1988.

[98] Simon O. Haykin. *Neural Networks and Learning Machines*. "Pearson", 3rd edition, 2008.

[99] Vinod Nair and Geoffrey E. Hinton. Rectified linear units improve restricted boltzmann machines. In *Proceedings of the 27th International Conference on International Conference on Machine Learning*, ICML'10, pages 807–814, USA, 2010. Omnipress.

[100] Dan Claudiu Cireşan, Ueli Meier, Luca Maria Gambardella, and Jürgen Schmidhuber. Deep, big, simple neural nets for handwritten digit recognition. *Neural computation*, 22:3207–20, 12 2010.

[101] Juri Fedjaev. *Decoding EEG Brain Signals using Recurrent Neural Networks*. PhD thesis, Technische Universitat Munchen, 2017.

[102] Juergen Schmidhuber. Deep learning in neural networks: An overview. *Neural Networks*, 61, 04 2014.

[103] Matthew D. Zeiler. Adadelta: An adaptive learning rate method. *CoRR*, abs/1212.5701, 2012.

[104] Diederik Kingma and Jimmy Ba. Adam: A method for stochastic optimization. *International Conference on Learning Representations*, 12 2014.

[105] Tomaso Poggio, Hrushikesh Mhaskar, Lorenzo Rosasco, Brando Miranda, and Qianli Liao. Why and when can deep-but not shallow-networks avoid the curse of dimensionality: A review. *International Journal of Automation and Computing*, 14(5):503–519, Oct 2017.

[106] Martín Abadi et al. Tensorflow: A system for large-scale machine learning. In *12th USENIX Symposium on Operating Systems Design and Implementation (OSDI 16)*, pages 265–283, Savannah, GA, 2016. USENIX Association.

[107] The Theano Development Team et al. Theano: A python framework for fast computation of mathematical expressions. *ArXiv e-prints*, May 2016.

[108] Ronan Collobert, Samy Bengio, and Johnny Mariéthoz. Torch: a modular machine learning software library. Idiap-RR Idiap-RR-46-2002, IDIAP, 2002.

[109] François Chollet. *Keras*. Google Inc., 2015.

[110] Yoshua Bengio et al. *Scaling learning algorithms towards AI*, volume 34, pages 1–41. MIT Press, 2007.

[111] Hughes G. On the mean accuracy of statistical pattern recognizers. *IEEE Transactions on Information Theory*, pages 55–63, January 1968.

[112] White H Hornik K, Stinchcombe M. Multilayer feedforward networks are universal approximators. *Neural Networks*, March 1989.

[113] A. Mohamed, G. E. Dahl, and G. Hinton. Acoustic modeling using deep belief networks. *Trans. Audio, Speech and Lang. Proc.*, 20(1):14–22, January 2012.

[114] Jeffrey L. Elman. Finding structure in time. *Cognitive Science*, 14(2), March 1990.

[115] Sepp Hochreiter and Jürgen Schmidhuber. Long short-term memory. *Neural Comput.*, 9(8):1735–1780, November 1997.

[116] Kyunghyun Cho, Bart van Merrienboer, Dzmitry Bahdanau, and Yoshua Bengio. On the properties of neural machine translation: Encoder–decoder approaches. In *Proceedings of SSST-8, Eighth Workshop on Syntax, Semantics and Structure in Statistical Translation*, pages 103–111. Association for Computational Linguistics, 2014.

[117] Werbos PJ. Backpropagation through time: what it does and how to do it. *Proceedings of the IEEE*, 78(10):1550–1560, October 1990.

[118] Sepp Hochreiter. The vanishing gradient problem during learning recurrent neural nets and problem solutions. *Int. J. Uncertain. Fuzziness Knowl.-Based Syst.*, 6(2):107–116, April 1998.

[119] Razvan Pascanu, Tomas Mikolov, and Yoshua Bengio. Understanding the exploding gradient problem. *CoRR*, abs/1211.5063, 2012.

[120] Felix A. Gers, Jürgen A. Schmidhuber, and Fred A. Cummins. Learning to forget: Continual prediction with lstm. *Neural Comput.*, 12(10):2451–2471, October 2000.

[121] Βάση δεδομένων eurobavar. http://www.eurobavar.altervista.org/eurobavar.html. [Online, accessed August 2018].

[122] Laude D et al. Comparison of various techniques used to estimate spontaneous baroreflex sensitivity (the eurobavar study). *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.*, 286(1):226–231, January 2004.

[123] Arora V et al. Digital ecg and its analysis. *Proceedings of SPIT-IEEE Colloquium and International Conference, Mumbai, India*, 1:1–7, 2012.

[124] Daqrouq K. Ecg baseline wandering reduction using discrete wavelet transform. *Asian Journal of Information Technology*, 4(11):989–995, 2005.

[125] Varadarajan S Reddy GU, Muralidhar M. Ecg de-noising using improved thresholding based on wavelet transforms. *IJCSNS International Journal of Computer Science and Network Security*, 9(9):221–225, September 2009.

[126] Jyothi Singaraju Vanisree K. Automatic detection of ecg r-r interval using discrete wavelet transformation. *International Journal on Computer Science and Engineering (IJCSE)*, 3(4):1599–1605, April 2011.

[127] Abolhasani MD Mahmoodabadi SZ, Ahmadian A. Ecg feature extraction using daubechies wavelets. *Proceeding of the Fifth IASTED International Conference*, pages 343–348, January 2005.

[128] Daqrouq K Alfaouri M. Ecg signal denoising by wavelet transform thresholding. *American Journal of Applied Sciences*, 5(3):276–281, March 2008.

[129] Dumitru Baleanu. *Advances in Wavelet Theory and Their Applications in Engineering, Physics and Technology*. IntechOpen, 2012.

[130] Johnstone JM Donoho DL. Ideal spatial adaptation by wavelet shrinkage. *Biometrika*, 81(3):425–455, September 1994.

[131] Stein C. Estimation of the mean of a multivariate normal distribution. *The Annals of Statistics*, 9(6):1135–1151, November 1981.

[132] Vagedes J Schafer A. How accurate is pulse rate variability as an estimate of heart rate variability? a review on studies comparing photoplethysmographic technology with an electrocardiogram. *International Journal of Cardiology*, 166(1):15–29, June 2013.

[133] Golay MJE Savitzky A. Smoothing and differentiation of data by simplified least squares procedures. *Analytical Chemistry*, 36(8):1627–1639, July 1964.

[134] Schafer RW. What is a savitzky-golay filter? *IEEE Signal Processing Magazine*, 28(4):111–117, July 2011.

[135] Stergiopulos N Vardoulis O, Papaioannou TG. Validation of a novel and existing algorithms for the estimation of pulse transit time: advancing the accuracy in pulse wave velocity measurement. *American Journal of Physiology*, 304(11):1558–1567, June 2013.

[136] Chiu YC et al. Determination of pulse wave velocities with computerized algorithms. *American Heart Journal*, 121(5):1460–1470, May 1991.

[137] Jeyhani V et al. Comparison of hrv parameters derived from photoplethysmography and electrocardiography signals. *2015 37th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC)*, November 2005.

[138] Kyriacou PA Phillips JP. Comparison of methods for determining pulse arrival time from doppler and photoplethysmography signals. *2014 36th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, EMBC 2014*, pages 3809–3812, August 2004.

[139] Hull SS Jr et al. Exercise training confers anticipatory protection from sudden death during acute myocardial ischemia. *Circulation*, 89(2):548–552, February 1998.

[140] Parati G et al. Dynamic evaluation of the baroreflex in ambulant subjects. *Studies in Health Technology and Informatics*, 4:123–137, 1993.

[141] Bertinieri G et al. Evaluation of baroreceptor reflex by blood pressure monitoring in unanesthetized cats. *Am J Physiol.*, 254(2):377–383, February 1988.

[142] Iellamo F et al. Evaluation of spontaneous baroreflex modulation of sinus node during isometric exercise in healthy humans. *Am J Physiol.*, 267(3):994–1001, September 1994.

[143] Davies LC et al. Effect of altering conditions of the sequence method on baroreflex sensitivity. *J Hypertens.*, 19(7):1279–1287, July 2001.

[144] Parlow J et al. Effect of altering conditions of the sequence method on baroreflex sensitivity. *Hypertension.*, 25(5):1058–1068, May 1995.

[145] Ragot S Herpin D. Mid- and long-term reproducibility of noninvasive measurements of spontaneous arterial baroreflex sensitivity in healthy volunteers. *American Journal of Hypertension*, 10(7):790–797, July 1997.

[146] Parati G et al. Effect of postural changes on arterial baroreflex sensitivity assessed by the spontaneous sequence method and valsalva manoeuvre in healthy subjects. *Hypertension.*, 12(2):214–222, August 1988.

[147] Kardos A et al. Effect of postural changes on arterial baroreflex sensitivity assessed by the spontaneous sequence method and valsalva manoeuvre in healthy subjects. *Clin Auton Res.*, 7(3):143–148, June 1997.

[148] Davies J Pickering TG. Estimation of the conduction time of the baroreceptor-cardiac reflex in man. *Cardiovasc Res.*, 7(2):213–219, March 1973.

[149] Gari D. Clifford. *Signal Processing Methods For Heart Rate Variability Analysis.* PhD thesis, St. Cross College, 2002.

[150] Lomb NR. Least-squares frequency analysis of unequally spaced data. *Astrophysics and Space Science*, 39:447–462, February 1976.

[151] Scargle JD. Studies in astronomical time series analysis. ii - statistical aspects of spectral analysis of unevenly spaced data. *Astrophysical Journal*, 263(1):835–853, December 1982.

[152] Scargle DN. A comparison of the fourier, jurkevich, and stellingwerf methods of period estimation. *Astronomical Journal*, 97:280–287, January 1989.

[153] Bl Saini, Dilbag Singh, Moin Uddin, and Vinod Kumar. Improved power spectrum estimation for rr-interval time series. *World Acad Sci Eng Technol*, 46:44–48, 01 2008.

[154] Barry G. Quinn. Regression, the periodogram, and the lomb-scargle periodogram. *2016 IEEE International Conference on Acoustics, Speech and Signal Processing (ICASSP)*, pages 4313–4317, May 2016.

[155] Strackee J deBoer RW, Karemaker JM. Hemodynamic fluctuations and baroreflex sensitivity in humans: a beat-to-beat model. *Am J Physiol.*, 253(3):680–689, September 1987.

[156] Di Rienzo M et al. Critical appraisal of indices for the assessment of baroreflex sensitivity. *Methods of Information in Medicine*, 36(4-5):246–249, December 1997.

[157] Robbe HW et al. Assessment of baroreceptor reflex sensitivity by means of spectral analysis. *Hypertension.*, 10(5):538–543, November 1987.

[158] Maestri R Pinna GD. Reliability of transfer function esti- mates in cardiovascular variability analysis. *Medical and Biological Engineering and Computing*, 39(3):338–347, May 2001.

[159] Pinna GD et al. Measuring baroreflex sensitivity from the gain function between arterial pressure and heart period. *Clin Sci (Lond).*, 103(1):81–88, July 2002.

[160] Maestri R Pinna GD. New criteria for estimating baroreflex sensitivity using the transfer function method. *Medical and Biological Engineering and Computing*, 40(1):79–84, January 2002.

[161] Pinna GD et al. Applicability and clinical relevance of the transfer function method in the assessment of baroreflex sensitivity in heart failure patients. *J Am Coll Cardiol.*, 46(7):1314–1321, October 2005.

[162] van de Vooren H et al. Baroreflex sensitivity, blood pressure buffering, and resonance: What are the links? computer simulation of healthy subjects and heart failure patients. *J Appl Physiol (1985).*, 102(4):1348–1356, April 2007.

[163] Maestri R et al. Assessing baroreflex sensitivity in post-myocardial infarction patients: Comparison of spectral and phenylephrine techniques. *J Am Coll Cardiol.*, 31(2):344–351, February 1998.

[164] Pagani M et al. Relationship between spectral components of cardiovascular variabilities and direct measures of muscle sympathetic nerve activity in humans. *Circulation.*, 95(6):1441–1448, March 1997.

[165] Parati G et al. Effects of aging on 24 hour dynamic baroreceptor control of heart rate in ambulant subjects. *Am J Physiol.*, 268(4):1606–1612, April 1995.

[166] Richard J. Cohen Marvin L. Appel, Ronald D. Berger. Closed-loop identification of blood pressure variability mechanisms. *Studies in Health Technology and Informatics*, 4:68–74, 1993.

[167] Richard J. Cohen Michael H. Perrott. An efficient approach to arma modeling of biological systems with multiple inputs and delays. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 43(1):1–14, February 1996.

[168] Mullen et al. System identification of closed-loop cardiovascular control: Effects of posture and autonomic blockade. *The American journal of physiology*, 272:H448–61, 01 1997.

[169] V. Di Virgilio, R. Barbieri, L. Mainardi, S. Strano, and S. Cerutti. A multivariate time-variant ar method for the analysis of heart rate and arterial blood pressure. *Medical Engineering and Physics*, 19(2):109 – 124, 1997.

[170] Ramakrishna Mukkamala. *A forward model-based analysis of cardiovascular system identification methods.* PhD thesis, Massachusetts Institute of Technology, 2000.

[171] Cohen RJ. Xiao X, Mukkamala R. A weighted-principal component regression method for the identification of physiologic systems. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 53(8):1521–1530, August 2006.

[172] Mukkamala R. Xiao X, Mullen TJ. System identification: a multi-signal approach for probing neural cardiovascular regulation. *Physiol Meas.*, 26(3):41–71, June 2005.

[173] Xiaoxiao Chen and Ramakrishna Mukkamala. Selective quantification of the cardiac sympathetic and parasympathetic nervous systems by multisignal analysis of cardiorespiratory variability. *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*, 294 1:H362–71, 2008.

[174] V. McLoone and J. V. Ringwood. A system identification approach to baroreflex sensitivity estimation. In *IET Irish Signals and Systems Conference (ISSC 2012)*, pages 1–6, June 2012.

[175] K H Chon, T J Mullen, and R. J. Cohen. A dual-input nonlinear system analysis of autonomic modulation of heart rate. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 43:530–544, 1996.

[176] Ahmed et al. Modelling of the control of heart rate by breathing using a kernel method. *J Theor Biol.*, 119(1):67–79, March 1986.

[177] Marmarelis VZ. Identification of nonlinear biological systems using laguerre expansions of kernels. *Ann Biomed Eng.*, 21(6):573–589, November 1993.

[178] Wiener N. *Nonlinear Problems in Random Theory.* Martino Fine Books, 2013.

[179] Ogura H. Estimation of wiener kernels of a nonlinear system and a fast algorithm using digital laguerre filter. In *15th NIIB Conference, Okazaki, Japan*, page 14–62, 1985.

[180] Kaye Chon, Thomas Mullen, and Richard J. Cohen. A dual-input nonlinear system analysis of autonomic modulation of heart rate. *IEEE transactions on bio-medical engineering*, 43:530–44, 06 1996.

[181] D. B. McCombie, A. T. Reisner, and H. H. Asada. Laguerre-model blind system identification: cardiovascular dynamics estimated from multiple peripheral circulatory signals. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 52(11):1889–1901, Nov 2005.

[182] Hengliang Wang, Kihwan Ju, and hc ki. Closed-loop nonlinear system identification via the vector optimal parameter search algorithm: Application to heart rate baroreflex control. *Medical engineering and physics*, 29:505–15, 06 2007.

[183] Jingyu Liu, Mo Jamshidi, and S. Pourbabak. Human cardiovascular system identification and application using a hybrid method of auto-regression and neuro-fuzzy inference systems. In *Proceedings of 2004 International Conference on Machine Learning and Cybernetics (IEEE Cat. No.04EX826)*, volume 7, pages 4107–4112 vol.7, Aug 2004.

[184] Ali Jalali, Ali Ghaffari, Parham Ghorbanian, and Chandrasekhar Nataraj. Identification of sympathetic and parasympathetic nerves function in cardiovascular regulation using anfis approximation. *Artificial Intelligence in Medicine*, 52(1):27 – 32, 2011.

[185] K. H. Chon, R. Mukkamala, K. Toska, T. J. Mullen, A. A. Armoundas, and R. J. Cohen. Linear and nonlinear system identification of autonomic heart-rate modulation. *IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine*, 16(5):96–105, Sept 1997.

[186] D Singh, K Vinod, and SC Saxena. Sampling frequency of the rr interval time series for spectral analysis of heart rate variability. *Journal of Medical Engineering & Technology*, 28(6):263–272, 2004.

[187] D. Jang, M. Hahn, J. Jang, U. Farooq, and S. Park. A comparison of interpolation techniques for rr interval fitting in ar spectrum estimation. In *2012 IEEE Biomedical Circuits and Systems Conference (BioCAS)*, pages 352–355, Nov 2012.

[188] H. Akaike. A new look at the statistical model identification. *IEEE Transactions on Automatic Control*, pages 716–723, December 1974.

[189] Etebong P. Clement. Using normalized bayesian information criterion (bic) to improve box-jenkins model building. *American Journal of Mathematics and Statistics*, 4(5):214 – 221, 2014.

[190] Jun Shao. An asymptotic theory for linear model selection. *Statistica Sinica*, pages 221–242, April 1997.

[191] Ali R. Syed. *A Review of Cross Validation and Adaptive Model Selection.* PhD thesis, Georgia State University, 2011.

[192] Hyndman and Athanasopoulos. *Forecasting: principles and practice.* OTexts, 2013.

[193] G.Peter Zhang. Time series forecasting using a hybrid arima and neural network model. *Neurocomputing*, 50:159 – 175, 2003.

[194] Li Wang et al. An arima-ann hybrid model for time series forecasting. *Systems Research and Behavioral Science*, 30(3):244–259, May 2013.

[195] D. G. Altman and J. M. Bland. Measurement in medicine: The analysis of method comparison studies. *Journal of the Royal Statistical Society. Series D (The Statistician)*, 32(3):307–317, 1983.

[196] Fisher RA. *Statistical Methods for Research Workers*. Springer, New York, NY, 1992.

[197] Russell BS et al. Measurement of lumbar lordosis in static standing posture with and without high-heeled shoes. *J Chiropr Med.*, 11(3):145–153, September 2012.

[198] Kenneth Mcgraw and S.P. Wong. Forming inferences about some intraclass correlation coefficients. *Psychological Methods*, 1:30–46, 03 1996.

[199] Terry Koo and Mae Y Li. A guideline of selecting and reporting intraclass correlation coefficients for reliability research. *Journal of Chiropractic Medicine*, 15, 03 2016.

[200] Fleiss JL Shrout PE. Intraclass correlations: uses in assessing rater reliability. *Psychol Bull.*, 86(2):420–428, March 1979.

[201] L. Scalise and G. Gosoli. Wearables for health and fitness: measurement characteristics and accuracy. In *IEEE International Instrumentation and Measurement Technology Conference (I2MTC)*, pages 1–6, 2018.

[202] Kuo G et al. Short-term heart rate variability as a predictor of long-term survival in patients with chronic hemodialysis: A prospective cohort study. *J Formos Med Assoc.*, 117(12):1058–1064, October 2018.

[203] Karamanou M et al. Blood pressure measurement: lessons learned from our ancestors. *Curr Pharm Des.*, 21(6):700–704, 2015.

[204] Wei W et al. Validation of the mobil-o-graph: 24 h-blood pressure measurement device. *Blood Press Monit.*, 15(4):225–228, 2010.

[205] Wassertheurer S et al. A new oscillometric method for pulse wave analysis: comparison with a common tonometric method. *J Hum Hypertens.*, 24(8):498–504, 2010.

[206] Michas F et al. Baroreceptor reflex sensitivity is associated with arterial stiffness in a population of normotensive and hypertensive patients. *Blood Press Monit.*, 17(4):155–159, August 2012.

[207] Ducher M et al. A new non-invasive statistical method to assess the spontaneous cardiac baroreflex in humans. *Clin Sci (Lond).*, 88(6):651–655, June 1995.

[208] Joseph P. Zbilut Elio Conte, Antonio Federici. An application of chaos theory for estimation of simultaneous variability of rr-intervals in heart and systolic blood pressure in humans. *arXiv*, October 2008.

[209] Lund MT et al. A method for assessment of the dynamic response of the arterial baroreflex. *Acta Physiol (Oxf).*, 222(2), February 2018.

[210] Jürgen Schmidhuber Felix A. Gers, Douglas Eck. Applying lstm to time series predictable through time-window approaches. *Lecture Notes in Computer Science*, 2130:669–676, August 2001.

[211] Vassilios Assimakopoulos Spyros Makridakis, Evangelos Spiliotis. The m4 competition: Results, findings, conclusion and way forward. *International Journal of Forecasting*, 34(4):802–808, December 2018.

[212] M4 forecasting competition: Introducing a new hybrid es-rnn model. https://eng.uber.com/m4-forecasting-competition/. [Online, accessed March 2019].

[213] Nari Arunraj, Diane Ahrens, and Michael Fernandes. Application of sarimax model to forecast daily sales in food retail industry. *International Journal of Operations Research and Information Systems*, 7:1–21, 04 2016.

[214] Konstantia Zarkogianni, Eleni Litsa, Andriani Vazeou, and Konstantina S. Nikita. Personalized glucose-insulin metabolism model based on self-organizing maps for patients with type 1 diabetes mellitus. *13th IEEE International Conference on BioInformatics and BioEngineering*, pages 1–4, 2013.

[215] A.Shabri R.Samsudin and P.Saad. A comparison of time series forecasting using support vector machine and artificial neural network model. *Journal of Applied Sciences*, 10(11):950–958, 2010.

[216] Mehdi Khashei and Mehdi Bijari. A novel hybridization of artificial neural networks and arima models for time series forecasting. *Applied Soft Computing*, 11(2):2664 – 2675, 2011. The Impact of Soft Computing for the Progress of Artificial Intelligence.

[217] B. Eswara Reddy C. Narendra Babu. A moving-average filter based hybrid arima–ann model for forecasting time series data. *Applied Soft Computing*, 23:27–38, oct 2014.

[218] Ghanshyam Verma Ina Khandelwal, Ratnadip Adhikari. Time series forecasting using hybrid arima and ann models based on dwt decomposition. *Procedia Computer Science*, 48:173–179, 2015.

Δημοσιεύσεις

Δημοσιεύσεις που έχουν προκύψει από την παρούσα εργασία:

- Theodore G. Papaioannou, Romanos Fasoulis, Petros Toumpaniaris, Constantinos Tsioufis, Polychronis Dilaveris, Dimitrios Soulis, Dimitrios Koutsouris, Dimitrios Tousoulis. "Assessment of arterial baroreflex sensitivity by different computational analyses of pressure wave signals alone". *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 172:25-34, apr 2019.