



УНИВЕРЗИТЕТ
У НОВОМ САДУ



ФАКУЛТЕТ
ТЕХНИЧКИХ НАУКА

Трг Доситеја Обрадовића 6, 21000 Нови Сад, Република Србија
Деканат: 021 6350-413; 021 450-810; Централна: 021 485 2000
Рачуноводство: 021 458-220; Студентска служба: 021 6350-763
Телефакс: 021 458-133; e-mail: ftndeans@uns.ac.rs

ИНТЕГРИСАНИ
СИСТЕМ
МЕНАџМЕНТА
СЕРТИФИКОВАН ОД:



Наш број: 01.сл
Ваш број:
Датум: 2014-01-16

ИЗВОД ИЗ ЗАПИСНИКА

Наставно-научног већа Факултета техничких наука у Новом Саду, на 19. седници одржаној дана 15.01.2014. године, донело је следећу одлуку:

-непотребно изостављено-

Тачка 3. Верификација техничких решења

Тачка 3.6: На основу позитивног извештаја рецензената верификује се техничко решења категорије под називом:

АУТОМАТСКА ПРОЦЕНА ПРАГОВА ЗА КРОС-ЕНТРОПИЈСКУ АНАЛИЗУ СПРЕГНУТИХ БИОМЕДИЦИНСКИХ НИЗОВА

Аутори техничког решења: Тамара Ћеранић, Драгана Бајић, Татјана Лончар-Турукало.

-непотребно изостављено-

Записник водила:

Јасмина Димић, дипл. правник

Тачност података оверава:
Секретар

Иван Нешковић, дипл. правник

Декан

Проф. др Раде Дорословачки





УНИВЕРЗИТЕТ
У НОВОМ САДУ



ФАКУЛТЕТ
ТЕХНИЧКИХ НАУКА

Трг Доситеја Обрадовића 6, 21000 Нови Сад, Република Србија
Деканат: 021 6350-413; 021 450-810; Централa: 021 485 2000
Рачуноводство: 021 458-220; Студентска служба: 021 6350-763
Телефакс: 021 458-133; e-mail: ftndean@uns.ac.rs

ИНТЕГРИСАНИ
СИСТЕМ
МЕНАџМЕНТА
СЕРТИФИКОВАН ОД:



Наш број: 01.сл

Ваш број:

Датум: 2013-12-27

ИЗВОД ИЗ ЗАПИСНИКА

Наставно-научног већа Факултета техничких наука у Новом Саду, на 18. редовној седници одржаној дана 26.12.2013. године, донело је следећу одлуку:

-непотребно изостављено-

Тачка 11.1. Верификација нових техничких решења и именовање рецензента

Тачка 11.1.10.: У циљу верификације новог техничког решења усвајају се рецензенти:

- Проф. др Нина Јапунцић Жигон, Медицински факултет, Београд
- Др Горан Димић, Телекомуникације, Институт Михајло Пупин, Београд

Назив техничког решења:

АУТОМАТСКА ПРОЦЕНА ПРАГОВА ЗА КРОС-ЕНТРОПИЈСКУ АНАЛИЗУ СПРЕГНУТИХ БИОМЕДИЦИНСКИХ НИЗОВА

Аутори техничког решења: Тамара Ђеранић, Драгана Бајић, Татјана Лончар-Турукало.

-непотребно изостављено-

Записник водила:

Јасмина Димић, дипл. правник

Тачност података оверава:
Секретар

Иван Нешковић, дипл. правник



**Предмет: Мишљење о испуњености критеријума
за признање техничког решења**

На основу достављеног материјала, у складу са одредбама *Правилника о поступку и начину вредновања, и квантитавном исказивању научноистраживачких резултата истраживача*, који је донео Национални савет за научни и технолошки развој Републике Србије («Службени гласник РС», бр. 38/2008) **рецензент: др Горан Димић** оценио је да су испуњени услови за признање својства техничког решења следећем резултату научноистраживачког рада:

Назив:

Аутоматска процена прагова за крос-ентропијску анализу спрегнутих биомедицинских низова

Пројекат: "Развој мултиваријабилних метода за аналитичку подршку биомедицинској дојагностици" (ТР32040)

Аутори: Тамара Ђеранић, Драгана Бајић, Татјана Лончар Турукало

Категорија техничког решења (навести према одредбама *Правилника* садржаним у НАПОМЕНИ*):

предложено техничко решење је нова метода, категорија М85: „*прототип, нове методе, софтвер, инструмент, нове генске пробе, микроорганизми и сл.*“

Образложење

Рецензентска комисија је утврдила да је предложено решење урађено за Клиничко-болнички центар „Бежанијска коса“ у Београду и Медицински факултет у Београду.

Субјект који решење користи је Клиничко-болнички центар „Бежанијска коса“ у Београду и Медицински факултет у Београду.

Предложено решење је урађено 2013. године.

Субјект који је решење прихватио и примењује је: Ово техничко решење се користи у Клиничко-болничком центру „Бежанијска коса“ у Београду, где је имплементирано у постојеће уређаје, а такође га користи Медицински факултет у Београду. Решење је намењено и научном кадру који се бави анализама паралелних временских низова, укључујући и друге медицинске установе.

Предложено решење се користи на следећи начин: у софтвер за крос-ентропију се уграђују оригинално развијене формуле на основу којих се из сигнала одређују параметри за анализу паралелних временских низова.

Област на коју се техничко решење односи је: обрада сигнала.

Проблем који се техничким решењем решава је:

Ово техничко решење смањује непоузданост ентропијске анализе која се користи у многим студијама временских низова и истовремено смањује процесорско време потребно за алтернативне методе повећања поузданости.

Стање решености тог проблема у свету је следеће:

Ентропијска анализа се користи у већини претклиничких и клиничких студија који се баве обрадом сигнала. Упркос томе, проблемом поузданости се бави само неколико аутора, и то само са становишта 1-Д ентропије. Проблем параметара крос-ентропије још није нико анализирао, нити процењивао њену поузданост. У техничком решењу су референцирани радови који се баве 1-Д ентропијом. Радова који су посвећени параметрима крос-ентропије нема у доступној литератури.

Суштина техничког решења:

Крос ентропија је мера међусобне повезаности два сродна сигнала различитог порекла. Њена поузданост зависи од правилног избора параметара. Основи проблем параметризације представља потреба процењивања вероватноћа, а амбулаторно снимљени сигнали су кратки па је статистички узорак недовољан. Оптимизација параметара путем провере свих скупова параметара представља рачунарски веома захтевно решење које се овим техничким решењем избегава.

У техничком решењу се предлаже начин за аутоматски избор параметара прага. Аутори су прво доказали да је праг најкритичнији параметар нестабилности, јер при промени дужине тестираног сигнала доводи до различитих исхода и до различитих медицинских интерпретација (од којих је само једно тачно). Све провере су вршене на три типа сигнала: мале лабораторијске животиње (дугачки сигнали због брзог рада срца и могућности дугог снимања), здрави добровољци (кратки сигнали) и сигнали симулирани према литератури.

Резултати добијени на основу прага одређеног формулама показали су изванредно слагање са вредностима прагова добијеним временски захтевним рачунањем читавог ентропијског профила за све вредности прагова. Међутим, решење целокупног проблема захтева изналажење вредности прага на којем се постиже поуздана процена вероватноћа (у складу са Јерухимовим критеријумом за поуздану процену вероватноће). Показано је да се за дату вредност прага постиже средња вероватноћа испуњености Јерухимовог критеријума изнад 93%.

Развијени метод подржава примену принципа персонализоване медицине јер даје аналитичке алате за праћење параметара пацијента који служе у дијагностичке и прогностичке сврхе, као и у циљу индивидуализоване терапије.

Анализа параметара и проблем поузданости процене крос-ентропије већ је разматран у неколико конференцијских радова и једним радом у часопису, а у припреми је и нова журнал верзија рада са свобухватним резултатима заснованим не само на емпиријским, већ и аналитички изведеним показатељима.

Карактеристике предложеног техничког решења су следеће:

1. Једноставна софтверска имплементација
2. Омогућавање избора параметара који обезбеђују поуздану процену крос-ентропије и исправну интерпретацију резултата
3. Драстична уштеда процесорског времена у односу на друга решења

Резултат је реализован у оквиру:

Пројекта Министарства за просвту, науку и технолошки развој ТР32040 "Развој мултиваријабилних метода за аналитичку подршку биомедицинској дојагностици"

Могућности примене предложеног техничког решења су следеће:

Софтверски алат, као и предложене формуле за избор параметара, могу да се користе у свим установама које омогућавају паралелну аквизицију временских низова (као што су, на пример, притисак и сигнал пулса). Анализа и решење биће јавно публиковани у међународним часописима и не подлежу никаким забранама.

На основу свега наведеног рецензент је оценио да резултат научноистраживачког рада под називом Аутоматска процена прагова за крос-ентропијску анализу спрегнутих биомедицинских низова представља добро техничко решење.

Београд,
27.12.2013. године

**Предмет: Мишљење о испуњености критеријума
за признање техничког решења**

На основу достављеног материјала, у складу са одредбама *Правилника о поступку и начину вредновања, и квантитавном исказивању научноистраживачких резултата истраживача*, који је донео Национални савет за научни и технолошки развој Републике Србије («Службени гласник РС», бр. 38/2008) **рецензент: проф. др Нина Јапунџић Жигон** оценила је да су испуњени услови за признање својства техничког решења следећем резултату научноистраживачког рада:

Назив: Аутоматска процена прагова за крос-ентропијску анализу спрегнутих биомедицинских низова

Развијено у оквиру пројекта TR32040 Развој мултиваријабилних метода за аналитичку подршку биомедицинској дојагностици

Аутори: Тамара Ћеранић, Драгана Бајић, Татјана Лончар Турукало

Категорија техничког решења (навести према одредбама *Правилника* садржаним у НАПОМЕНИ*): М85: „прототип, нове методе, софтвер, инструмент, нове генске пробе, микроорганизми и сл.“ – ово је нова метода (нови алгоритам);

Образложење

Рецензентска комисија је утврдила да је предложено решење урађено за Клиничко-болнички центар „Бежанијска коса“ у Београду и Медицински факултет у Београду.

Субјект који решење користи је Клиничко-болнички центар „Бежанијска коса“ у Београду и Медицински факултет у Београду.

Предложено решење је урађено 2013. године.

Субјект који је решење прихватио и примењује су: **Клиничко-болнички центар „Бежанијска коса“ у Београду већ користи софтверско решење у комбинацији са дијагностичким уређајем Таск Форсе монитор, а користи га и Медицински факултет у Београду у својим претклиничким студијама. Решење могу да користе и друге болничке установе и научни кадар који се баве упоредним анализама временских низова.**

Предложено решење се користи на следећи начин: на основу карактеристика самих снимљених сигнала одређују се праматри крос-ентропијске анализе према формулама предложеним у техничком решењу са основним циљем да се постигну поуздане ентропијске процене као подршка медицинском одлучивању.

Област на коју се техничко решење односи је: обрада сигнала.

Проблем који се техничким решењем решава је:

чињеница је да се ентропијска анализа спрегнутих биомедицинских низова користи и у истраживачким и клиничким студијама, као и у пракси у софтверима који се користе за помоћ приликом клиничког одлучивања. Међутим, поузданост анализе у великој мери зависи од примењених параметара. Ово техничко решење утврђује начин за аутоматско подешавање прагова, у складу са основним карактеристикама снимљених сигнала. Правилиним избором параметара перформансе методе и дискриминирана својства значајно се унапређују. Поред тога избор параметара које

препоручује ово техничко решење у значајној мери убрзава израчунавање и омогућује поуздану примену метода на кратким сигнаlima доступним у клиничкој пракси са основним ограничењем у времену коришћења и доступности дијагностичке опреме.

Стање решености тог проблема у свету је следеће:

Упркос бројним студијама које користе овај метод методолошким проблемима избора параметара и поузданости процене ентропије бави се свега неколико аутора али искључиво са становишта униваријабилне ентропијске анализе. Међутим, до сада није разматран проблем поуздане процене крос-ентропије, нити постоје препоруке за избор параметра засноване на свеобухватној валидационој студији. Радови доступни у литератури, који су референирани у оквиру овог техничког решења, баве се проценом ентропије једног сигнала, али углавном једнострано, са становишта сваког од параметара појединачно.

Суштина техничког решења:

Поуздана процена крос ентропије, као мере међусобне спрегнутости двају биомедицинских низова, у великој мери зависи од правилног избора параметара. Њена употреба у претклиничким студијама и клиничкој пракси захтева прецизне препоруке за избор параметара који ће пружити поуздан резултат заснован на исцрпној валидацији.

Аутори указују на проблеме приликом процене крос-ентропије који првенствено проистичу из чињенице да су снимљени сигнали кратког трајања, што онемогућује довољан број узорака за поуздану процену вероватноћа која представљају основ за процену ентропије. Кратко трајање сигнала условљено је двојаким ограничењем: прво немогућношћу дуготрајног коришћења дијагностичке опреме за сваког пацијента понаособ (овај проблем је посебно изражен у земљама са скромнијим ресурсима, као што је Србија), друго стационарност сигнала, неопходан предулов, није одржива у дужем временском периоду.

Како би указали на суштину проблема, аутори користе сигнале различитих дужина: дуже кардиоваскуларне сигнале снимљене на Медицинском факултету у Београду, кратке кардиоваскуларне сигнале човека снимљене у Клиничко-болничком центру Бежанијска коса, као и симулиране сигнале са сличним карактеристикама. Користећи инжењерско правило Јерухомов критеријум, аутори указују на неопходну дужину сигнала којом се постижу поуздане процене вероватноћа. Међутим добијени резултати и захтеване дужине нису достижни у пракси. Из ових разлога, аутори препоручују оптимизацију параметра прага, под условима ограничене дужине сигнала и за најчешће коришћене вредности дужине сегмента.

Предложене формуле за процену вредности прага за које крос-ентропија достиже максималну вредност зависе од дужине и стандардне девијације сигнала, али и карактеристика диференцијалног сигнала.

Добијене формуле исцрпно су тестиране на клиничким и симулираним сигнаlima. Резултати добијени формулама показали су изванредно слагање са вредностима прагова добијеним временски захтевним рачунањем читавог ентропијског профила за све вредности прагова. Међутим, решење целокупног проблема захтева изналажење вредности прага на којем се постиже поуздана процена вероватноћа у складу са Јерухимовим критеријумом. Аутори указују на озбиљан проблем флип-флоп ефекта, одн. извођења супротних закључака из анализа уколико се пореде максималне вредности ентропије, а услед промена у дужини сигнала. Овај проблем указује на нестабилност процене вероватноћа, које се мењају услед малих промена у дужини сигнала. У клиничке сврхе неопходно је изводити закључке у регионима у којима се разлика међу крос-ентропијама усталила, а показује се да то је за вредности прагова за које је Јерухимов критеријум задовољен. Аутори су емпиријски утврдили зависност вредности прага за коју се постиже поуздана процена ентропије од дужине сигнала и коришћене дужине сегмента. Валидација емпиријски утврђене формуле вршена над реалним и симулираним сигнаlima различите дужине. Показано је да се за дату вредност прага постиже средња вероватноћа испуњености Јерухимовог критеријума изнад 93%.

На овај начин коришћењем предложених формула омогућује се брза и ефикасна процена параметара у складу са снимљеним сигнаlima. Дати метод подржава примену

принципа персонализоване медицине јер даје аналитичке алате за праћење параметара пацијента који служе у дијагностичке и прогностичке сврхе, као и у циљу индивидуализоване терапије.

Анализа параметара и проблем поузданости процене крос-ентропије већ је разматран у неколико конференцијских радова и једним радом у часопису, а у припреми је и нова журнал верзија рада са свобухватним резултатима заснованим не само на емпиријским, већ и аналитички изведеним показатељима.

Карактеристике предложеног техничког решења су следеће
једноставан софтверски алат обезбеђује веома једноставну примену методе и тренутни увид у резултате, што је од значаја за рад у реалном времену у клиничкој пракси. Поред тога онемогућен је произвољан избор параметара који би резултовао непоузданим проценама крос-ентропије и уносио забуну приликом клиничког одлучивања.

Резултат је реализован у оквиру

пројекта Министарства за просвету, науку и технолошки развој ТР32040 Развој мултиваријабилних метода за аналитичку подршку биомедицинској дојагностици
Могућности примене предложеног техничког решења су следеће:

Софтверски алат, као и предложене формуле за избор параметара, могу да се користе у свим претклиничким студијама и клиничкој пракси које користе доступне дијагностичке уређаје за аквизицију медицинских сигнала (кардиоваскуларних, неуралних). Уз одговарајући квалитет аквизиције могу се добити поуздани резултати анализе на основу кратких снимака, што погодује реалној примени. Анализа и решење биће јавно публиковани у међународним часописима и не подлежу никаким забранама.

На основу свега наведеног рецензент је оценио да резултат научноистраживачког рада под називом Аутоматска процена прагова за крос-ентропијску анализу спрегнутих биомедицинских низова представља добро техничко решење.

27.12.2013.

Београд

AUTOMATSKA PROCENA PRAGOVA ZA KROS-ENTROPIJSKU ANALIZU SPREGNUTIH BIOMEDICINSKIH NIZOVA

AUTORI: Tamara Čeranić, Dragana Bajić, Tatjana Lončar-Turukalo
Univerzitet u Novom Sadu,
Fakultet tehničkih nauka,
Katedra za telekomunikacije i obradu signala

TIP TEHNIČKOG REŠENJA: M85 - Nova metoda (algoritam)

ZAVRŠENO: 2013.

OBLAST: Obrada podataka

KORISNICI: Kliničko-bolnički centar „Bežanijska kosa” u Beogradu, Medicinski fakultet u Beogradu

RAZVIJENO: U okviru projekta „Razvoj multivarijabilnih metoda za analitičku podršku biomedicinskoj dijagnostici” (TR 32040)

Kratak opis

Procena entropije vremenskog niza (*ApEn*, *SampEn* i njihove varijacije) predstavlja veoma značajan parametar u kliničkim studijama koji utiče na zaključke kako o dijagnozi, tako i o prognozi patoloških stanja subjekata, kao i na procenu uticaja pojedinih lekova na pacijenta (personalizovana terapija).

Uzajamna entropija (*CrossEn*) predstavlja meru sličnosti dva vremenski paralelna signala. Najčešće se koristi za procenu uzajamne povezanosti vremenskih nizova proisteklih iz različitih, ali međusobno zavisnih izvora.

CrossEn se koristi za poređenje dve različite, međusobno spregnute promenljive jednog sistema. Na taj način dobija se uvid u funkcionisanje samog sistema, uzročno posledične odnose, a ne samo analiza njegovih parametara u vremenu. Prednost *CrossEn* analize u ovom kontekstu je mogućnost sagledavanja međusobnog odnosa više promenljivih bez potrebe za modelovanjem čitavog sistema. Ova osobina je od izuzetnog značaja u nelinearnim biološkim sistemima gde je celokupan opis sistema, svih njegovih delova i njihove međusobne povezanosti najčešće nepoznat, pa samim tim nisu dostupne ni matematičke aproksimacije dinamike u sistemu. *CrossEn* pruža uvid u vrste promena u sistemu, odn. ukazuje na promene koje su lokalne i odražavaju se samo na neke parametre sistema, za razliku od sistemskih promena koje deluju na više parametara i modifikuju njihovu spregnutost. Ova osobina je od izuzetnog značaja za

dijagnostiku i individualizovano planiranje terapije [1].

Za određivanje parametara koji obezbeđuju pouzdanu procenu *CrossEn* potrebno je obraditi više desetina hiljada odmeraka, što za kliničku primenu i kliničke računarske resurse nije prihvatljivo. Stoga je postavljen zadatak: povećati pouzdanost procene *CrossEn* a se da pri tome ne povećava dužina snimanja pacijenata, niti vreme potrebno za obradu snimljenih podataka.

Ovo Tehničko rešenje predlaže metod za određivanje parametara koji obezbeđuju pouzdanu procenu uzajamne entropije. Predloženi metod je jednostavan za softversku implementaciju i omogućava značajne uštede procesorskog vremena.

TEHNIČKE KARAKTERISTIKE REŠENJA: Tehničko rešenje je verifikovano na signalima sistolni pritiska i pulsog intervala, snimanim na laboratorijskim pacovima (dužina signala i do 6000 odmeraka) na Medicinskom fakultetu u Beogradu i na signalima zdravih volontera snimanim u bolnici „Bežanijska kosa“ u Beogradu. Tačnost rešenje je testirana i na 200 slučajno generisanih signala različite dužine. Generisani signali imaju normalnu raspodelu odmeraka, nulte srednje vrednosti i jedinične varijanse. Tehničko rešenje je realizovano pomoću softvera razvijenog u Matlabu, koji je u potpunosti prilagođen računarima skromnih karakteristika koji su na raspolaganju u kliničkoj praksi. Ulazni parametri algoritma za pouzdanu procenu vrednosti *CrossEn*, su unapred definisani tako da krajnji korisnici (medicinsko osoblje) nemaju slobodu samostalnog, često proizvoljnog, odabira parametra koji bi rezultovao nepouzdanim procenama.

PRIMENA: Predloženi postupak može se primenjivati za pouzdanu procenu uzajamne povezanosti bilo koja dva signala, mada je razvijena prevashodno za medicinske aplikacije gde se ovakva procena često koristi.

Abstract: Ovim Tehničkim rešenjem se ukazuje na problem nepouzdanosti procene uzajamne entropije (*CrossEn*), nastale zbog slobode korisnika da samostalno biraju osnovni kriterijum („kriterijum sličnosti“ - r) na kome se bazira cela metoda. Iako je metoda preko 10 godina zastupljena u kliničkim studijama a rad koji ju je uveo [1] ima desetine hiljada citata, za sada postoje samo preporučene vrednosti za pomenuti parametar. Za te preporučene vrednosti ne postoji matematička potvrda. Za prevazilaženje pomenutog problema ponuđen je metod za automatsku selekciju vrednosti parametra r (r_{CON}), za koji je dokazano da doprinosi najvećoj nestabilnosti u proceni entropije. Tehničko rešenje nalazi svoju primenu u kliničkoj praksi u vidu softvera koji omogućuje individualizovanu, brzu i efikasnu procenu parametra r , obezbeđuje pouzdanu procenu *CrossEn*, kao i praćenje promena u stanju pacijenta hronološkim poređenjem *CrossEn* vrednosti.

1. CrossEn

CrossEn je uobičajena metoda za procenu povezanosti dva signala [1]. Može da se zasniva i na aproksimativnoj entropiji (*ApEn*) i na entropiji uzorka (*SampEn*) [2]. Srž metode predstavlja procena verovatnoće pojavljivanja sličnih segmenata u dva različita signala koji ostaju slični i u slučaju da se dužina segmenta poveća za jedan odmerak.

Pre procene vrednosti *CrossEn* neophodno je definisati tri stepena slobode:

- kriterijum na osnovu kog će se smatrati da su dve sekvence slične (r),
- dužina segmenta (sekvence) (m),
- kašnjenje između odmeraka (τ).

Za svaki od pomenutih parametara postoje preporučene vrednosti, međutim i uz strogo pridržavanje preporuka, procenjena vrednost entropije je vrlo često nepouzdana.

Vrednosti *CrossEn* dva srodna signala (bilo da su EEG signala iz dve različite hemisfere mozga ili kardiovaskularnih signala - pulsni interval PI i sistolni pritisak SBP i sl.) ukazuju na zdravstveno stanje pacijenata. U slučaju poređenja signala PI i SBP, veću vrednost *CrossEn* najčešće imaju zdravi pacijenti, dok niske vrednosti imaju oboleli pacijenti. Međutim, imajući u vidu velike varijacije među subjektima, najveći značaj ove metode je u praćenju stanja subjekta u dužem vremenskom periodu, kako bi se pravovremeno utvrdile promene koje ukazuju na razvoj patologije, a reflektuju se smanjenjem kompleksnosti posmatranog sistema.

Problem *CrossEn* metode je što se procene vrše na vrlo malom broju uzoraka. Naime, signale dužine N koje upoređujemo delimo na segmente jednake dužine (m) (formule 1 i 2). Dva segmenta dužine m od dva različita signala smatramo sličnim ukoliko je apsolutna vrednost razlike između odgovarajućih elemenata segmenata manja od unapred definisanog praga r . Razlika među segmentima definisana je formulom 3.

$$X_m^{(i)} = [x(i), x(i + \tau), \dots, x(i + m - \tau)] \quad i = 1, \dots, N - m + \tau \quad (1)$$

$$Y_m^{(j)} = [y(j), y(j + \tau), \dots, y(j + m - \tau)] \quad j = 1, \dots, N - m + \tau. \quad (2)$$

$$d_m(X_m^{(i)}, Y_m^{(j)}) = \max_{k=0, \dots, m-1} [|x(i+k-\tau) - y(j+k-\tau)|] \quad (3)$$

Verovatnoća pojavljivanja sličnih segmenata u dva različita signala procenjuje se kao odnos broja sličnih segmenata ($B_m^r(i)$) i ukupnog broja posmatranih segmenata:

$$C_i^m(r)(x \square y) = \frac{B_m^r(i)}{N - (m-1)\tau}, \quad (4)$$

CrossEn-ApEn, zasnovana na aproksimativnoj entropiji, računa se kao razlika srednje vrednosti prirodnog logaritma verovatnoća pojavljivanja sličnih segmenata dužine m i prosečna vrednosti prirodnog logaritma verovatnoća pojavljivanja sličnih

segmenata dužine $m+1$. *CrossEn-SampEn* se računa kao razlika prirodnog logaritma suma verovatnoća pojavljivanja sličnih segmenata kada su posmatrane dužine m i $m+1$.

$$CrossEn - ApEn(m, r, \tau) = \frac{1}{N - (m-1)\tau} \sum_{i=1}^{N-(m-1)\tau} \ln(C_i^m(r)) - \frac{1}{N - m\tau} \sum_{i=1}^{N-m\tau} \ln(C_i^{(m+1)}(r)) \quad (5)$$

$$CrossEn - SampEn(m, r, \tau) = \ln \left(\sum_{i=1}^{N-m\tau} (B_m^r(i) - 1) \right) - \ln \left(\sum_{i=1}^{N-m\tau} (B_{m+1}^r(i) - 1) \right) \quad (6)$$

Smatra se da, ukoliko je broj elemenata (u ovom slučaju sličnih segmenata) na osnovu kojih se vrši procena verovatnoće manji od $100/p$, gde je p verovatnoća koja se procenjuje, postojaće razumne nepouzdanosti u proceni. Ovo intuitivno i široko primenjeno iskustveno inženjersko pravilo je formalno matematički potvrđeno u [3] (Jeruhimovi kriterijumi).

U okviru realizacije ovog tehničkog rešenja, provera ispunjenosti Jeruhimovog kriterijuma izvršena je na kardiovaskularnim signalima (SBP,PI) na labaratorijskim životinjama (pacovima) dužine i do 6000 odmeraka. Budući da je krajnji ishod rešenja doprinos humanoj dijagnostici i prognostici, testirani su i signali snimljeni na zdravim volonterima dužine 500 odmeraka, što predstavlja tipičnu dužinu snimanja tokom jednog pregleda. Pokazalo se da broj sličnih segmenata za predložene vrednosti praga r mnogo manji nego što se prema literaturi pretpostavlja.

Postoje dva načina za prevazilaženje ovog nedostatka *CrossEn* metode: ili da se povećava broj posmatranih segmenata odn. poveća dužina analiziranih signala ili da se predloži kriterijum za sličnost koji bi zadovoljili veći broj segmenata.

Postojeće empirijske preporuke za dužinu niza nad kojim se procenjuje entropija *CrossEn* (m, r) navode, bez obrazloženja, da je dovoljno 10^m - 30^m odmeraka signala [4]. Simulacijama smo utvrdili empirijsku preporuku za dužinu signala koja bi obezbedila zadovoljenje pomenutog inženjerskog pravila [3] za pouzdanu procenu verovatnoća koje predstavljaju srž procene entropije. Preporuka je izvedena tako što se, za preporučenu vrednost praga r_{TEOR} , povećavala dužina testiranog niza i proveravala ispunjenost Jeruhimovog kriterijuma. Empirijski je određena dužina signala za koju 85% verovatnoća ispunjava kriterijum:

$$N = m \cdot (2 \cdot m + 3) \cdot 1000 \quad (7)$$

U kliničkim uslovima ovako rešenje nije izvodljivo. Primera radi, za uobičajene vrednosti parametra m koji odgovaraju dinamici kardiovaskularne varijabilnosti ($m=2,3$), za snimke dužine sat vremena prosečna dužina SBP i PI signala bila bi svega 4500 otkucaja. Jasno je da ovako duga snimanja nisu prihvatljiva u kliničkoj praksi. Ukoliko se pritom uzme u obzir i opisan način računanja entropije koji uključuje detaljno i rigorozno poređenje segmenata, zahtevano vreme obrade ovolike količine podataka bilo bi značajno duže nego što je to poželjno i, u mnogim medicinskim ustanovama, uopšte moguće.

Dodatno povećanje vremena za obradu stvara činjenica da za *CrossEn* ne postoji predložane metode za automatsku selekciju praga r . Umesto toga, koristi se preporuka iz [5] po kojoj se entropija procenjuje za široko opseg vrednosti r kako bi

se našla maksimalne vrednost *CrossEn*. Jasno je da bi ovakav pristup rešavanja problema zahtevao prevelik utrošak CPU vremena.

U ovom tehničkom rešenju predstavljen je softver koji omogućava brzu i pouzdanu procenu *CrossEn* dva signala (x,y). U softveru su implementirane relacije koje su razvijene sa ciljem da predlože vrednost praga *r* za koje će se smatrati da je procenjena vrednost pouzdana. Svrha softvera je da obezbedi jednostavan izbor parametara koji će omogućiti pouzdanu procenu entropije u pretkliničkim i kliničkim studijama, kao i omogućavanje podrške dijagnostičkom i prognostičkom odlučivanju u lekarskoj praksi. Izvedena su rešenja za najčešće vrednosti parametra *m* (2,3,4) koji prema teorijskim analizama i kliničkim istraživanjima adekvatno opisuju kardiovaskularnu varijabilnost. Za ove vrednosti *m* neophodne dužine signala za pouzdanu procenu entropije predstavljaju realne granice u okviru kojih je moguće održati stacionarno stanja koje je preduslov za procenu statističkih momenata. Višesatna snimanja, koja bi bila neophodna za veće vrednosti *m*, nisu moguća u kliničkim posetama i realizuju se samo kroz višednevni monitoring (Holter). Nad ovakvim signalima opisana entropijska analiza nije opravdana zbog nestacionarnosti signala prouzrokovane promenom aktivnosti, položaja i okoline pacijenta.

2. AUTOMATSKI IZBOR PRAGA (r_{TEOR}) I POUZDANOST PROCENJENE *CROSSEN*

U slučaju procene entropije pojedinačnog signala (*ApEn*) ustanovljene su relacije za r_{TEOR} koje odgovaraju maksimalnoj vrednosti entropije $ApEn_{MAX}$ [6,7]. Tačnost relacija je proverena na karadiovaskularnim signalima kao i na slučajno generisanim nizovima, gde se pokazalo da postoji izuzetno visok nivo slaganja stvarne $ApEn_{MAX}$ i *ApEn* procenjene na osnovu izračunatog praga. Pokazalo se da predložani prag r_{TEOR} zavisi od dužine niza, standardne devijacije razlike susednih odbiraka originalnog niza. Na ovaj način izbegnuta je vremenski zahtevna procena entropije za različite vrednosti *r* (obično se uzimaju vrednosti iz opsega od 0 do 1), sa ciljem pronalaska maksimalne vrednosti entropije.

Reelacije koje su autori [6] predložili u svome prvom radu a odnose se na procenu entropije jednog niza su:

$$m = 2 : \quad r_{TEOR} = \left(-0.02 + 0.23 \cdot \sqrt{\frac{std_x}{std_y}} \right) / \sqrt[4]{\frac{N}{1000}} \quad (8)$$

$$m = 3 : \quad r_{TEOR} = \left(-0.06 + 0.43 \cdot \sqrt{\frac{std_x}{std_y}} \right) / \sqrt[4]{\frac{N}{1000}} \quad (9)$$

$$m = 4 : \quad r_{TEOR} = \left(-0.11 + 0.65 \cdot \sqrt{\frac{std_x}{std_y}} \right) / \sqrt[4]{\frac{N}{1000}} \quad (10)$$

Godinu dana kasnije predložili su i male izmene u relacijama (8,9,10), koje se obrazlažu različitom dinamikom slučajno generisanih signala za potrebe testiranja navedenih relacija. U [7] unete su sledeće izmene:

$$m = 2 : r_{TEOR} = \left(-0.036 + 0.26 \cdot \sqrt{\frac{std_x}{std_y}} \right) / \sqrt[4]{\frac{N}{1000}} \quad (11)$$

$$m = 3 : r_{TEOR} = \left(-0.08 + 0.46 \cdot \sqrt{\frac{std_x}{std_y}} \right) / \sqrt[4]{\frac{N}{1000}} \quad (12)$$

$$m = 4 : r_{TEOR} = \left(-0.12 + 0.62 \cdot \sqrt{\frac{std_x}{std_y}} \right) / \sqrt[4]{\frac{N}{1000}} \quad (13)$$

Nakon testiranja pokazalo se da veću tačnost na nama raspoloživim eksperimentalno snimljenim signalima i simuliranim signalima postizemo prvobitno predloženim relacijama u [6].

Uprkos velikom značaju razumevanju odnosa između dva signala, takav predlog za *CrossEn-ApEn* dva signala ne postoji. Sa ciljem da izbegnemo vremenski zahtevnu procenu *CrossEn-ApEn*, predložene su vrlo jednostavne relacije za softversku implementaciju kojim bi se obezbedila automatska procena *Cross-ApEn*_{MAX}(*r*_{TEOR}). Ispostavilo se da kada je u pitanju *r*_{TEOR} koji odgovara maksimalnoj vrednosti *Cross-ApEn*_{MAX}(*r*_{TEOR}), postoji zavisnost od dužine signala (*N*), *r*_{TEOR} opada sa porastom dužine signala, i od srednje vrednosti standardnih devijacija signala razlike između odbiraka načinjenih od niza *x* i niza *y*, *std_x* i *std_y* respektivno.

Relacije za automatsko izračunavanje *r* kojima odgovara *Cross-ApEn*_{MAX}(*x,y*) su:

$$m=2: r_{TEOR} = T_{max}(x) + \left| -0.02 + 0.23 \cdot \left(\sqrt{\frac{(std_x + std_y)}{2}} / \sqrt[4]{\frac{N}{1000}} \right) \cdot 0.1 \right| \quad (14)$$

$$m=3: r_{TEOR} = T_{max}(x) + \left| \left(-0.06 + 0.43 \cdot \sqrt{\frac{(std_x + std_y)}{2}} \right) / \sqrt[4]{\frac{N}{1000}} \right| \cdot 0.1 \quad (15)$$

$$m=4: r_{TEOR} = T_{max}(x) + \left| \left(-0.11 + 0.13 \cdot \sqrt{\frac{(std_x + std_y)}{2}} \right) / \sqrt[4]{\frac{N}{1000}} \right| \quad (16)$$

gde su:

N – dužina niza

std_x - standardna devijacija razlike odmeraka niza *x*, $x(i) - x(i - \tau)$

std_y - standardna devijacija razlike odmeraka niza *y*, $y(i) - y(i - \tau)$

*T*_{max}(*x*) - prag za pojedinačne nizove u skladu sa formulama predloženim u [6].

Tačnost razvijenih relacija je na nivou tačnosti metoda za procenu entropije pojedinačnih signala (*ApEn*). Formule su testirane za parove kardiovaskularnih signala (SBP,PI) i (PI,SBP) na dužim signalima (snimljenim na pacovima), na kratkim signalima dužine 500 odmeraka (snimanim na zdravim pacijentima), kao i na slučajno generisanim signalima.

Tačnost formula za četiri grupe posmatranih pacova, u osnovnim uslovima i stresnim, prikazana je u Tabeli 1. za slučaj *Cross-ApEn*(SBP,PI) i Tabeli 2. za *Cross-ApEn* (PI,SBP). Verovatnoća greške računata je u skladu sa formulom

$$P_{err} = \frac{Cross-ApEn_{MAX}(r_{MAX}) - Cross-ApEn_{MAX}(r_{TEOR})}{Cross-ApEn_{MAX}(r_{MAX})} \quad (17).$$

Kada su u pitanju signali snimljeni na zdravim pacijentima snimljenim u Kliničko-bolničkom centru „Bežanijska kosa“ postignuta preciznost za *Cross-ApEn*(SBP,PI) je $2.34\% \pm 0.31$ a za *Cross-ApEn*(PI,SBP) je $1.42\% \pm 0.19$. Za 100 generisanih signala, dužine 1000 odmeraka, kojim imaju Gausovu raspodelu (srednja vrednost nula i standardna devijacija 1) dobijena je preciznost $0.575\% \pm 0.06$ ($m=2$), za $0.62\% \pm 0.08$ ($m = 3$) i $1.52\% \pm 0.14$ ($m = 4$).

TABELA I

Prikaz usrednjene tačnosti relacija za automatsku selekciju praga r koji odgovara maksimalnoj vrednosti *Cross-ApEn*, računate za četiri grupe pacova za par (SBP,PI).

N- dužina signala	Broj signala	Prosečna verovatnoća greške <i>Cross-ApEn</i> (SBP, PI) [%], $m=2,3,4$
2000	129	2.01 ± 0.23
3000	129	1.32 ± 0.16
4000	96	1.37 ± 0.189
5000	90	1.86 ± 0.26
6000	84	1.68 ± 0.23

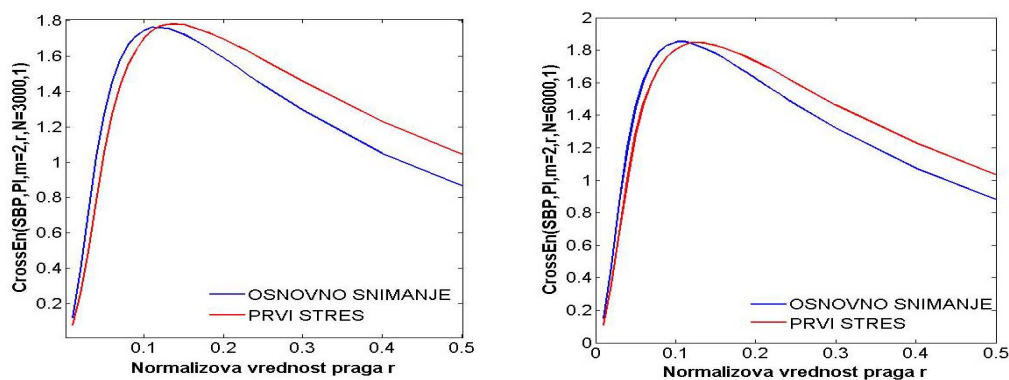
TABELA II

Prikaz usrednjene tačnosti relacija za automatsku selekciju praga r koji odgovara maksimalnoj vrednosti *Cross-ApEn*, računate za četiri grupe pacova za par (PI,SBP)

N- dužina signala	Broj signala	Prosečna verovatnoća greške <i>Cross-ApEn</i> (PI,SBP) [%], $m=2,3,4$
2000	129	1.47 ± 0.25
3000	129	1.04 ± 0.13

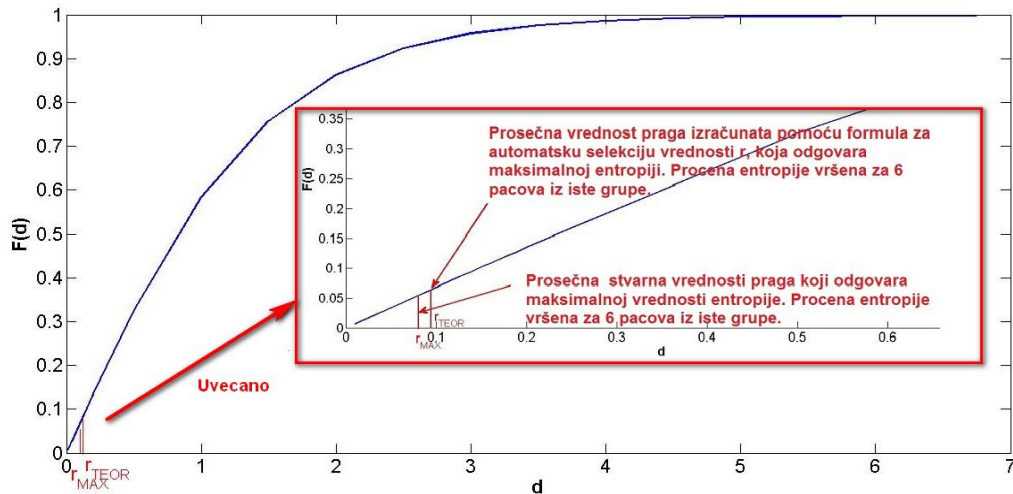
4000	96	1.46 ± 0.15
5000	90	1.86 ± 0.35
6000	84	2.19 ± 0.55

Iako su navedene relacije pokazale visok nivo slaganja stvarne $Cross-ApEn_{MAX}(r_{MAX})$ sa procenjenom vrednosti $Cross-ApEn_{MAX}(r_{TEOR})$ uočili smo nekonzistentno ponašanje procenjene vrednosti $Cross-ApEn$. Naime, kada smo procenili vrednost $Cross-ApEn(SBP,PI)$ za prvih 3000 odmeraka posmatranih signala, za r od 0.001 do 0.5 uočili smo da maksimalna vrednost $Cross-ApEn_{MAX}(SBP,PI)$ u toku izlaganja stresu labaratorijske životinje je veća od entropije $Cross-ApEn_{MAX}(SBP,PI)$ pre izlaganja stresu. $Cross-ApEn_{MAX}$ za isti par (SBP,PI) ali ovoga puta posmatrano je prvih 6000 odmeraka, i pri tome birali iste vrednosti m kao u prvobitnom slučaju, ukazao je na to da je odnos maksimalnih entropija obrnut. Ovu pojavu nazvali smo flip-flop efekat (Slika br.1).



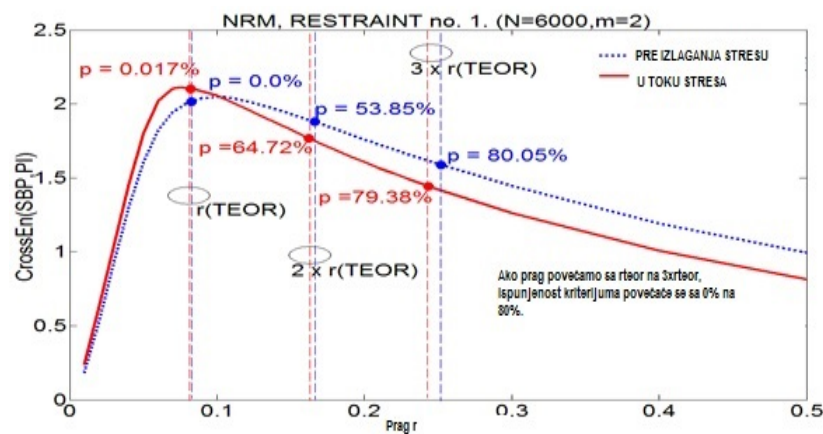
Slika 1. Prikaz $Cross-ApEn_{MAX}(SBP,PI)$ za r od 0.001 do 0.5, $m=2$, za prvih 3000 odmeraka SBP i PI signala (a) i prvih 6000 odmeraka istog para signala (b).

Pojava flip-flop efekta navela nas je na preispitivanje pouzdanosti procenjene vrednosti $Cross-ApEn$. Na Slici br. 2 prikazan je raspodela svih rastojanja između segmenata, crvenom linijom je označen broj rastojanja na osnovu kojih se vrši procena entropije. Broj uzoraka na osnovu koji se vrši procena entropije bilo primenom relacija za automatsku selekciju praga r (r_{TEOR}) ili stvarnoj vrednosti r_{MAX} je izuzetno mala u odnosu na ukupan broj rastojanja.



Slika 2. Prikaz raspodele rastojanje između segmenata na osnovu kojih se procenjuje vrednost *Cross- $ApEn$* . Vertikalnim crvenim linijama su označene vrednost praga r (r_{MAX}) koja odgovara maksimalnoj vrednosti entropije i r_{TEOR} generisanoj pomoću relacije koje predviđaju maksimalnu vrednost entropije.

Kriterijum za procenu pouzdanosti predviđa da broj uzoraka nad kojim se vrši procena verovatnoće, u našem slučaju verovatnoće da su dva segmenta slična, treba da bude veći od $100/p$, gde je p verovatnoća koja se procenjuje. Za r_{TEOR} ispunjenost pomenutog kriterijuma na dugim signalima ($N = 6000$) jednaka je $5.32\% \pm 1.81$, ukoliko bi uzeli $2 \cdot r_{TEOR}$ je $63.95\% \pm 3.94$ a za $3 \cdot r_{TEOR}$ je $81.37\% \pm 2.17$. Na slici br. 3 prikazana je procenjena *Cross- $ApEn$* sa procentima ispunjenosti kriterijuma za pouzdanost. U slučaju kratkih signala ($N = 500$) pomenuti kriterijum je drastično slabije zadovoljen, 0% , $14.37\% \pm 2.1$ i $52.45\% \pm 2.69$, za r_{TEOR} , $2 \cdot r_{TEOR}$ i $3 \cdot r_{TEOR}$, respektivno.



Slika 3. Prikaz procenje *Cross-ApEn* (SBP,PI) sa označenim procentima o ispunjenosti kriterijuma za pouzdanost.

PRAG (r_{CON}) KOJIM SE POSTIŽE POUZDANA PROCENA *CrossEn*

Kardiovaskularni signali koji se koriste svakodnevno za dijagnostičke svrhe u Srbiji, najčešće su dužine od 500 do 800 odmeraka (5-10 min snimanja). Jasno je da bi procena *Cross-ApEn* na ovakvim signalima, bila izuzetno nepouzdana. Povećanje dužine snimanja pacijenata u Srbiji u ovom trenutku nije moguće, pre svega zbog nedovoljnog broja uređaja za veliki broj pacijenata. Druga mogućnost, za unapređenje pouzdanosti u proceni *Cross-ApEn* je uvođenje automatskog praga r za koji će procenjene verovatnoće biti pouzdane. Jasno je da vrednost praga r treba da bude veće od predložene vrednosti r_{TEOR} kako bi kriterijum za pouzdanost bio zadovoljen. Predloženi prag je jednostavan za softversku implementaciju, tako da će neophodne statistike lekarima biti dostupne odmah nakon snimanja pacijenta. U softver je implementirana i provera stacionarnosti koja bi trebala da bude zadovoljena kod svih signala kao preduslov za primenu formula. Primetili smo da prag za pouzdanu procenu r_{CON} opada sa kvadratom dužine signala kao i sa porastom dužine segmenta (m).

Formule za automatsko izračunavanje r_{CON} koji odgovara pouzdanoj proceni *Cross-ApEn*(x,y) jednaka je:

$$r_{CON} = \left(6 - m + \left(\frac{10^5}{N^2} \right) \right) \cdot r_{TEOR} \quad (18)$$

*** N – dužina niza

m - dužina posmatranih segmenata

r_{TEOR} - prag za automatsku selekciju maksimalne vrednosti *Cross-ApEn*.

Predloženi prag testirali smo na signalima SBP i PI, snimljenim na laboratorijskim životinjama pre i u toku izlaganja stresu. Posmatrali smo dužinu signala $N=500$, 1000 i 2000. Rezultati ispunjenosti kriterijuma za pouzdanost prikazani su u Tabeli 3. Takođe, validnost formule proverena je na slučajnim signalima sa Gausovom raspodelom (Monte Karlo simulacija). Generisano je ukupno 200 signala, što je rezultiralo sa 100 procenjenih *Cross-ApEn*. Rezultati su prikazani u Tabeli 4.

TABELA III

Prikaz usrednjene verovatnoće ispunjenosti kriterijuma za pouzdano procenu *Cross-ApEn* za četiri grupe pacova

Dužina signala	Br. <i>Cross-ApEn</i>	*p za <i>Cross-ApEn</i> (SBP,PI)	*p za <i>CrossEn</i> (PI,SBP)
500	144	94.28 ± 0.0069	96.98 ± 0.004
1000	144	93.03 ± 0.00721	95.29 ± 0.0036
2000	144	93.19 ± 0.0067	93.86 ± 0.004

*p predstavlja prosečnu verovatnoću ispunjenosti kriterijuma za pouzdanost [%].

TABELA IV

Prikaz usrednjene verovatnoće ispunjenosti kriterijuma za pouzdano procenu *Cross-ApEn* za slučajno generisane signale

Dužina signala	Br. <i>Cross-ApEn</i>	*p za <i>CrossEn</i> (m=2)	*p za <i>CrossEn</i> (m=3)	*p za <i>CrossEn</i> (m=4)
500	100	99.374 ± 0.000279	99.348 ± 0.000152	99.136 ± 0.00021
1000	100	99.378 ± 0.000245	99.57 ± 0.00015	99.04 ± 0.00036
2000	100	99.479 ± 0.000194	99.6225 ± 0.00016	98.543 ± 0.0004
5000	100	99.62 ± 0.0001	99.6134 ± 0.00011	97.7844 ± 0.0003

*p predstavlja prosečnu verovatnoću ispunjenosti kriterijuma za pouzdanost [%].

Zaključak i primena

Analizom procenjene *CrossEn-ApEn*, za širok spektar vrednosti praga r , za uobičajne vrednosti parametra m i za različite dužine (N) istog signala, uočena je nekonzistentnost rezultata. Procenjena vrednost entropije u različitim eksperimentalnim uslovima (u ovom slučaju pre i u toku izlaganja laboratorijske životinje stresu) zavisi od dužine signala, tako da se za kraće signale dobijaju rezultati suprotni rezultatima dobijenim za duže signale. To je iniciralo preispitivanje pouzdanosti predložene metode za procenu *CrossEn*, ukoliko se primene u svetskoj literaturi preporučene vrednosti za parametar r . Dodatna analiza je pokazala je da se procena *CrossEn*, odnosno procena verovatnoća koje su njeni konstitutivni elementi, vrši na neočekivano malom broju uzoraka, te da se stoga procenjena vrednost ne može smatrati pouzdanom, što je dodatno verifikovano Jeruhimovim pravilima za pouzdanost procene verovatnoće. Kako bi se izbegla sa jedne strane nepouzdana procene entropije, a sa druge strane kompjuterski zahtevna pretraga opsega

parametara r da bi se našao prag r za koji procena *CrossEn* može da se smatra pouzdanom, u ovom tehničkom rešenju predložen je metod za automatsku selekciju praga r kojim se postiže pouzdanost (r_{CON}). Predloženi metod je našao primenu u kliničkoj praksi, realizovan u obliku jednostavne softverske implementacije što omogućuje brzu i pouzdanu procenu. Na ovaj način omogućeno je individualizovano praćenje regularnosti i sinhronizma među snimljenim kardiovaskularnim promenljivima, koji su od velikog značaja kako za monitoring pacijenata i tako i za ranu neinvazivnu dijagnostiku, budući da je klinički utvrđeno da veća regularnost i niža kompleksnost ukazuju na razvoj patoloških promena.

Neke od mogućnosti koje pruža opisani metod:

- Veća pouzdanost pri estimaciji entropije od standardnih metoda.
- Primenu u realnom vremenu.
- Analiza kratkih signala
- Metoda nije ograničena samo na medicinske signale i može da se primeni na sve vrste signala kojima treba slična analiza.

Navedene mogućnosti daju veliku podršku istraživačkim aktivnostima u oblasti obrade biomedicinskih signala. Algoritam je implementiran u okviru softverskog paketa Matlab koji ima široku upotrebu u istraživačkim i tehničkim delatnostima, kao i simulacijama. Predstavljeno tehničko rešenje se stoga može jednostavno inkorporirati u postojeća softverska rešenja. Rukovanje je prilagođeno korisnicima bez tehničkog obrazovanja.

Tehničke karakteristike

- Programski paket Matlab
- Matlab skripte sa implementacijom algoritma

LITERATURA:

[1] Pincus SM. Assessing Serial Irregularity and Its Implications for Health, *Annals of the New York Academy of Sciences* 2001;954:245-267.

[2] Richman JS, Moorman JR. Physiological time-series analysis using approximate entropy and sample entropy. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2000;278:2039–2049.

[3] Jeruchim MC, Balaban P, Shanmugan KS, In: Wolf JK, *Simulation of Communication System Modeling, Methodology, and Techniques*. New York: Kluwer academic publishers, 2000:1-907.

[4] S. M. Pincus, A. L. Goldberger, Physiological time-series analysis: What does regularity quantify?. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 1994;266:1643-H1656.

[5] P. Castiglioni, M. Di Rienzo. How the threshold “R” influences approximate entropy analysis of heart-rate variability. *Comput. Cardiol.* 2008;35:561–564.

[6] Lu S, Chen X, Kanters JK, Solomon IC, Chon KH. Automatic selection of the threshold value r for approximate entropy. *IEEE Trans. Biomed.Eng.* 2008;55:1966-1972.

[7] Chon KH, Scully CG, Lu S. Approximate entropy for all signals. *IEEE Eng. Med. Biol.* 2009;28:18–23