

Warsztaty

Centrum
Zastosowań
Matematyki

Gdańsk,
7-9 luty 2013

ODKRYWANIE RELACJI PRZYCZYNA-SKUTEK W OPARCIU O SERIE CZASOWE



The screenshot shows a web browser window with the address bar containing "http://www.gda.pl/~hardheart/2013/". The main content area features a dark background with a glowing blue heart and a heartbeat line. Below this, the text "Hard Heart zaprasza" is displayed in a bold, white font. Underneath, the following details are listed:

miejsce:
Instytut Fizyki Teoretycznej i Astrofizyki,
Gdańsk, ul. Wita Stwosza 57, sala 361

czas:
czwartki, godzina 13.30

Prof. Danuta Makowiec
Instytut Fizyki Teoretycznej i Astrofizyki
Uniwersytet Gdański

Zapraszam!

W zdrowym człowieku, w każdej chwili, rytm serca jest nadzorowany procesami zachodzącymi w sieci neuronów autonomicznego układu nerwowego, a zasadniczo poprzez antagonistycznie działające dwie gałęzie tego układu wagalną (zwalniającą akcję serca) i sympatyczną (przyspieszającą akcję serca). Kontrola ta zapewnia utrzymanie homeostazy w organizmie z jednoczesną gotowością reakcji organizmu na wyzwania mu stawiane. Ma ona charakter złożony - nie daje się zamknąć w proste ramy dodawania czy różnicowania składowych. Wierzymy, że obserwacje zmian w rytmie serca pozwalają wnikać i ocenić stan dynamicznej równowagi pomiędzy współzawodniczącymi (a może współpracującymi?) podukładami autonomicznego układu nerwowego - odpowiedzi odruchowej wyznaczonej przez jednostką centralną układu autonomicznego w reakcji na bodźce odczytane przez różnorodne receptory, rozłożone w różnych częściach organizmu. Dlatego tak dużo wysiłku było i jest wkładane w wypracowanie metod służących badaniu zmienności rytmu serca.

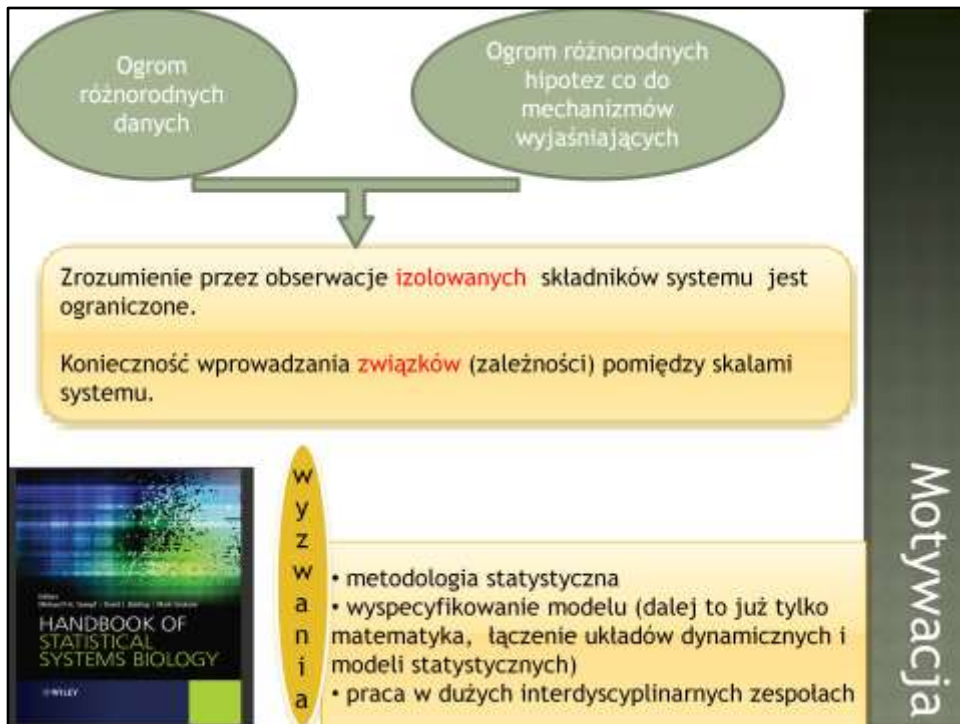
Wykład w pierwszej części będzie poświęcony wyjaśnieniu pojęć używanych standardowo przy ocenie zmienności rytmów fizjologicznych (w szczególności takich miar, jak w popularnym programie KUBIOS służącym ocenie rytmu serca). Następnie omówione będzie zjawisko synchronizacji i wprowadzone metody pomiaru przyczynowości w sprzężonych układach bazujące na synchronicznych pomiarach w podukładach. Bazą dla tej części wystąpienia będzie artykuł K.Hlavackova-Schindler, M.Palus, M.Vejmelka, J. Bhattacharya *Causality detection based on information-theoretic approaches in time series analysis* Physics Reports 441 (2007) 1-46.

Streszczenie

Streszczenie dzięki któremu dostałam tą pracę, czyli możliwość wystąpienia na pierwszych warsztatach w Centrum Zastosowań Matematyki przy Wydziale Fizyki Technicznej i Matematyki Stosowanej Politechniki Gdańskiej.

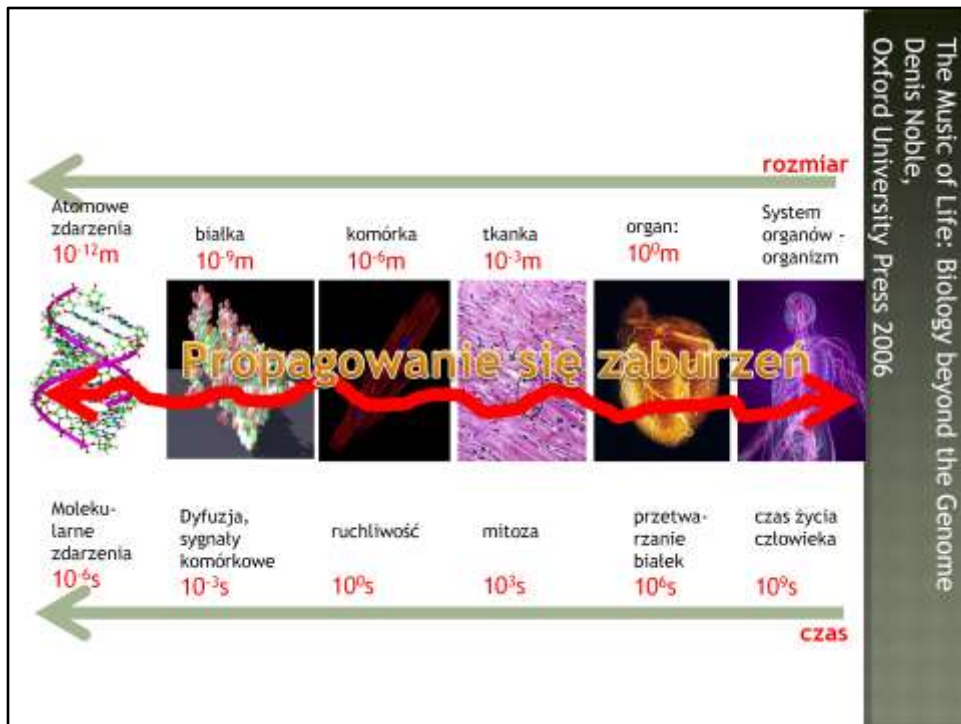
Część pierwsza mojego streszczenia przedstawia krótkie wyjaśnienie dlaczego badamy serie czasowe, a w szczególności dlaczego interesuje nas ich zmienność.

Właśnie od szerszego przedstawienia motywacji rozpocznę moje wystąpienie. Dlaczego uważam, że to jest ważne?



Medycyna, a w ogólności biologia jest obecnie przepelniona danymi. Postęp technologiczny umożliwia nam wniknięcie bardzo głęboko w organizm i to w bardzo różny sposób. Ale współczesna biologia to także ogrom hipotez – wskazujących na potencjalne mechanizmy. Za hipotezami stoją modele, z masą zazwyczaj nieznanymi parametrami.

Mechanistyczne modele, takie ułożone w zestawy matematycznych zależności są podsumowaniem wiedzy, umożliwiają predykcję. Ta predykcja pozwala na zaprojektowanie eksperymentów. Uważa się, że kolejnymi iteracjami model eksperyment można nasze zrozumienie pogłębiać. Ale ten sąd bywa często kwestionowany. Modele wymagają pewnych rozróżnienia skal, które to są nieosiągalne.



Wyzwania to wiele oddziałujących na siebie części. Komórkowe systemy sygnalizacji są pośredniczone przez złożone sieci oddziaływań białkowych. Uwaga: opis mat oddziaływania 30 białek wyprodukował 500 ODE (Chen 2009)

Mamy do czynienia z kaskadą oddziaływań molekularnych inicjowanych sygnałem z otoczenia.

Jest też komunikacja międzykomórkowa. W końcu, są systemy regulacyjne – systemy fenotypowe. Każdy poziom musi być dostępny i utrzymany, aby wiedzieć jak propagują się zaburzenia.

Potrzeba modeli wszechstronnych, takich, które sprzęgają sygnalizację receptorową z cyklami kontrolującymi i to poprzez stopniowe poprawianie. Takie podejście iteratywne jest często kwestionowane. Ale proces jest trudny do interpretacji. Metody modelowania powinny iść w automatyzm.

Tłumaczenie dostępnej wiedzy w formalne specyfikacje musi być stopniowe. Wymaga niecodziennych umiejętności. Na przykład spokoju....

W zdrowym człowieku, w każdej chwili, rytm serca jest nadzorowany procesami zachodzącymi w sieci neuronów autonomicznego układu nerwowego, a zasadniczo poprzez antagonistycznie działające dwie gałęzie tego układu wagalną (zwalniającą akcję serca) i sympatyczną (przyspieszającą akcję serca). Kontrola ta zapewnia utrzymanie homeostazy w organizmie z jednoczesną gotowością reakcji organizmu a wyzwania mu stawiane. Ma ona charakter złożony - nie daje się zamknąć w proste ramy dodawania czy różnicowania składowych. Wierzmy, że obserwacje zmian w rytmie serca pozwalają wnikać i ocenić stan dynamicznej równowagi pomiędzy współzawodniczącymi (a może współpracującymi?) podukładami autonomicznego układu nerwowego - odpowiedzi odruchowej wyznaczonej przez jednostką centralną układu autonomicznego w reakcji na bodźce odczytane przez różnorodne receptory, rozłożone w różnych częściach organizmu. Dlatego tak dużo wysiłku było i jest wkładane w wypracowanie metod służących badaniu zmienności rytmu serca.

Wyjaśnione będą standardowe pojęcia używane przy ocenie zmienności rytmów fizjologicznych (w szczególności miar oceny zmienności rytmu serca dostępnych popularnym programie KUBIOS).

Zaprezentowane zostaną dwie metody wyznaczenia przyczynowości bazujące na obserwacjach pochodzących z jednoczesnej rejestracji różnych własności:
dynamiczne sieci Bayesa
transfer entropii (metoda Wienera-Grangera)

Bazą dla tej części wystąpienia będzie artykuł K.Hlavackova-Schindler, M.Palus, M.Vejmelka, J. Bhattacharya *Causality detection based on information-theoretic approaches in time series analysis* Physics Reports 441 (2007) 1-46.

A oto, co będzie naprawdę.

BAYESIAN REASONING and MACHINE LEARNING
David Barber

CAUSALITY
JUDEA PEARL

Cardiovascular Physiology Concepts

PLOS COMPUTATIONAL BIOLOGY
Practical Measures of Integrated Information for Time-Series Data
Adam B. Barrett¹, Anil K. Seth

Entropy
Compensated Transfer Entropy as a Tool for Reliably Estimating Information Transfer in Physiological Time Series
Luca Faes^{1,2}, Gandomenico Nollo¹, and Alberto Porta²

Literatura to:
David Barber: *Bayesian Reasoning and Machine Learning*. Cambridge University Press, 2013.
Judea Pearl: *Causality: Models, Reasoning and Inference*. Cambridge University Press, 2000.
Adam Barrett, Anil Seth: *Practical Measures of Integrated Information for Time Series Data*, PLoS Computational Biology. 7 e1001052 (2011)
Luca Faes, Gandomenico Nollo, Alberto Porta: *Compensated Transfer Entropy as a Tool for Reliably Estimating Information Transfer in Physiological Time Series*, Entropy 13 198 (2013)
Richard Klabunde, *Cardiovascular Physiology Concepts*, <http://www.cvphysiology.com> (2012)

Podstawowa literatura

Dwie ostatnie wyświetlane pozycje datują się 2013

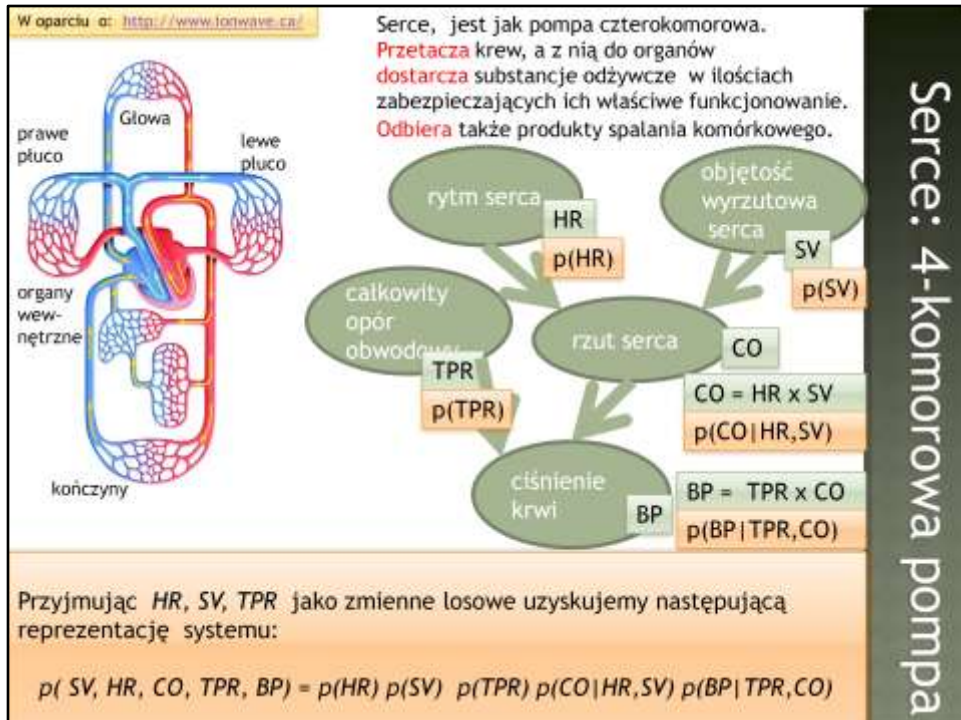
Sieć Bayesa to:

- (a) reprezentacja niezależności warunkowej pomiędzy zmiennymi losowymi w układzie
- (b) reprezentacja zależności warunkowej pomiędzy zmiennymi losowymi w układzie
- (c) nie wiem

Przyczynowość Grangera ocenia:

- (a) jak zmieni się wartość jednej zmiennej jeśli uwzględnieni się wartości przeszłe innej zmiennej
- (b) jak zmieni się przewidywalność jednej zmiennej jeśli uwzględnieni się wartości przeszłe innej zmiennej
- (c) nie wiem

Check IN



Najprostszy opis- model, układu sercowo-naczyniowego można uzyskać bazując na 5-ciu następujących wielkościach: rytmie serca, objętości wyrzutowej serca (geometria serca) , całkowitym oporze obwodowym, rzucie serca i ciśnieniu krwi.

Odpowiedni opis statystyczny udaje się uzyskać poprzez wprowadzenie związków pomiędzy wielkościami i prawdopodobieństw. Rachunek prawdopodobieństwa do opisu takich związków ma formułę – prawdopodobieństwo warunkowe

Prawdopodobieństwo warunkowe wystąpienia zdarzenia X przy założeniu, że wystąpiło zdarzenie Y :

$$p(X | Y) = \frac{p(X, Y)}{p(Y)}$$

$$p(X, Y) = p(X | Y)p(Y)$$

$$p(X, Y) = p(Y | X)p(X)$$

$$p(X | Y) = \frac{p(Y | X)p(X)}{p(Y)}$$

Niech : Y to dane e
 X to hipoteza H

$$p(H | e) = \frac{p(e | H)p(H)}{p(e)}$$

Obserwacja e zmieniła PRIOR prawdopodobieństwo dla hipotezy H na POSTERIOR prawdopodobieństwo

$p(e | H)$ - wiarygodność uzyskania danych e przy hipotezie H , tzw. **likelihood** danych

$p(H)$ - **prior** prawdopodobieństwo hipotezy H

$p(e)$ - **prior** prawdopodobieństwo uzyskania danych e

$p(H | e)$ - **posterior** prawdopodobieństwo hipotezy H , jeśli otrzymano dane e

Fundamenty: wzór Bayesa

Definicja i podstawowe własności prawdopodobieństwa warunkowego. Prowadzą one do kluczowego wyrażenia na inferencję – wnioskowanie w oparciu o dane eksperymentalne.

Reguła rozwinięcia:


$$p(X) = \sum_Y p(X | Y)p(Y)$$

Reguła łańcucha:

$$\begin{aligned}
 & p(X_1, X_2, \dots, X_n) \\
 &= p(X_n | X_1, \dots, X_{n-1})p(X_1, \dots, X_{n-1}) \\
 &= p(X_n | X_1, \dots, X_{n-1})p(X_{n-1} | X_1, \dots, X_{n-2})p(X_1, \dots, X_{n-3}) \\
 &= p(X_n | X_1, \dots, X_{n-1})p(X_{n-1} | X_1, \dots, X_{n-2}) \dots p(X_2 | X_1)p(X_1) \\
 &= p(X_1) \prod_{i=2..n} p(X_i | X_1, \dots, X_{i-1})
 \end{aligned}$$

Można wprowadzić dowolną zmienną (tutaj Y) pod warunkiem, że rozważą się wszystkie jej wartości

każdej zmiennej można określić zestaw zmiennych od których ona warunkowo nie zależy

X_i

 $(X_{i+1}, X_{i+2}, \dots, X_n)$

Fundamenty: dwie reguły

Te dwie reguły wystarczają, by z prawdopodobieństwa warunkowego uczynić ważne narzędzie.

Dowolny stan można ubogacić- wprowadzając dodatkową zmienną.

Każdy rozkład prawdopodobieństwa można reprezentować poprzez różne niezależności.

Definicja:

Sieć Bayesa to łączny rozkład prawdopodobieństwa -
dystrybucja, p postaci :

$$p(X_1, X_2, \dots, X_n) = \prod_{i=1, \dots, n} p(X_i | pa(X_i))$$

gdzie $pa(x_i)$ oznacza zmienne **rodziców** zmiennej x_i .

postać
kaskady

rodzice
Markowa

Sieć Bayesa reprezentowana jest jako **graf skierowany G**,
gdzie **węzły** odpowiadają zmiennym losowym dystrybucji,
a **krawędzie** prowadzą od rodzica do potomka.

Uwagi:

- 🌿 Każda dystrybucja może być reprezentowana przez sieć Bayesa
- 🌿 Rodzice bezpośrednio wpływają na potomka
- 🌿 Każdy węzeł ma swoją lokalną dystrybucję $p(X_i | pa(X_{i+1}))$
- 🌿 Każda sieć Bayesa jest grafem acyklicznym
- 🌿 Jeśli sieć p dopuszcza daną faktoryzację, to mówimy, że G i p są kompatybilne Markowsko.

Directed
Acyclic
Graph

Sieć Bayesa to:

składowa jakościowa GRAF
składowa ilościowa TABELY PRAWDOPODOBIENSTW

Brown	Blue	Hazel	Green
37.162	36.318	15.709	10.811

Eye Color	Black	Brown	Red	Blond
Brown	30.909	54.091	11.818	1.182
Blue	9.302	39.070	7.907	43.721
Hazel	16.129	58.065	15.054	10.753
Green	7.812	45.312	21.875	25.000

$p(\text{Eye})$



$p(\text{Hair} | \text{Eye})$

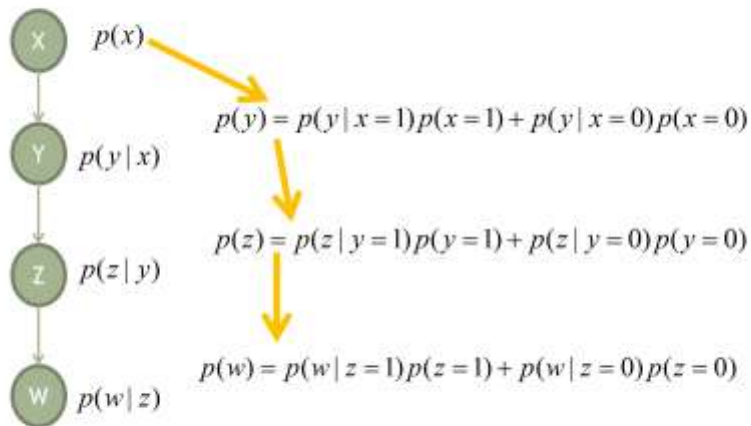
$$p(X_1, X_2, \dots, X_n) = \prod_{j=1, \dots, n} p(X_j | pa(X_{j+1}))$$



$$p(\text{Eye}, \text{Hair}) = p(\text{Eye})p(\text{Hair} | \text{Eye})$$

Przykład sieci Bayesa

$$p(x, y, z, w) = p(x)p(y|x)p(z|y)p(w|z)$$



$$p(x, y, z, w) = p(x)p(y|x)p(z|y)p(w|z)$$

Dla zadanego x



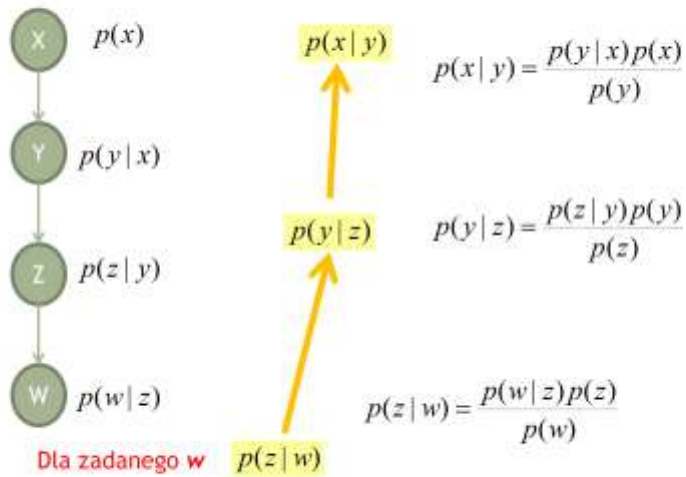
$$p(y) = p(y|x=1)p(x=1) + p(y|x=0)p(x=0)$$

$$p(z|x) = p(z|y=1,x)p(y=1|x) + p(z|y=0,x)p(y=0|x)$$

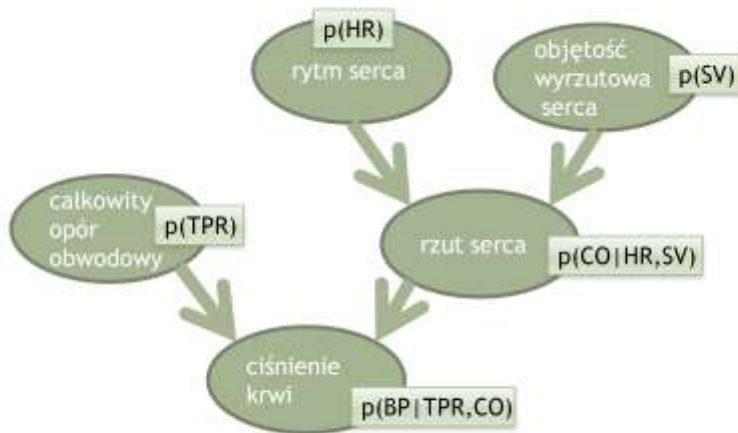
$$= p(z|y=1)p(y=1|x) + p(z|y=0)p(y=0|x)$$

$$p(w|z)$$

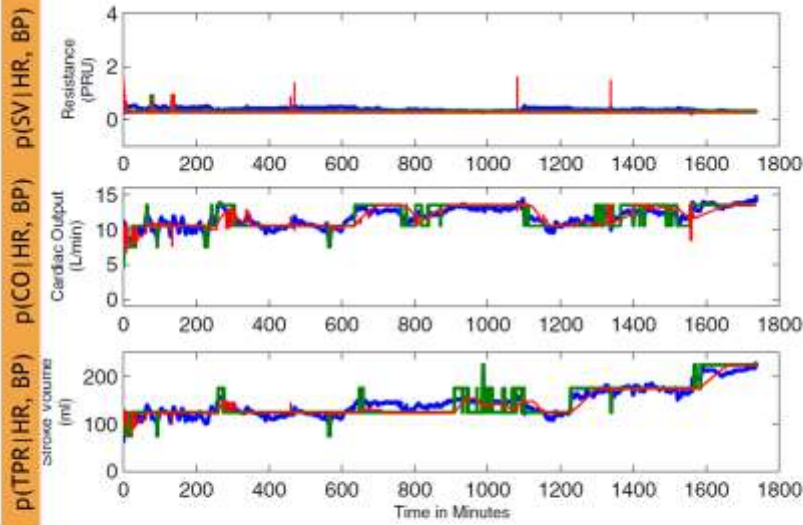
$$p(x, y, z, w) = p(x)p(y|x)p(z|y)p(w|z)$$



Inferencja (wnioskowanie) w sieci Bayesa to obliczanie prawdopodobieństwa zmiennej/zmiennych przy zadanej obserwacji



$$p(SV, HR, CO, TPR, BP) = p(HR) \cdot p(SV) \cdot p(TPR) \cdot p(CO | HR, SV) \cdot p(BP | TPR, CO)$$



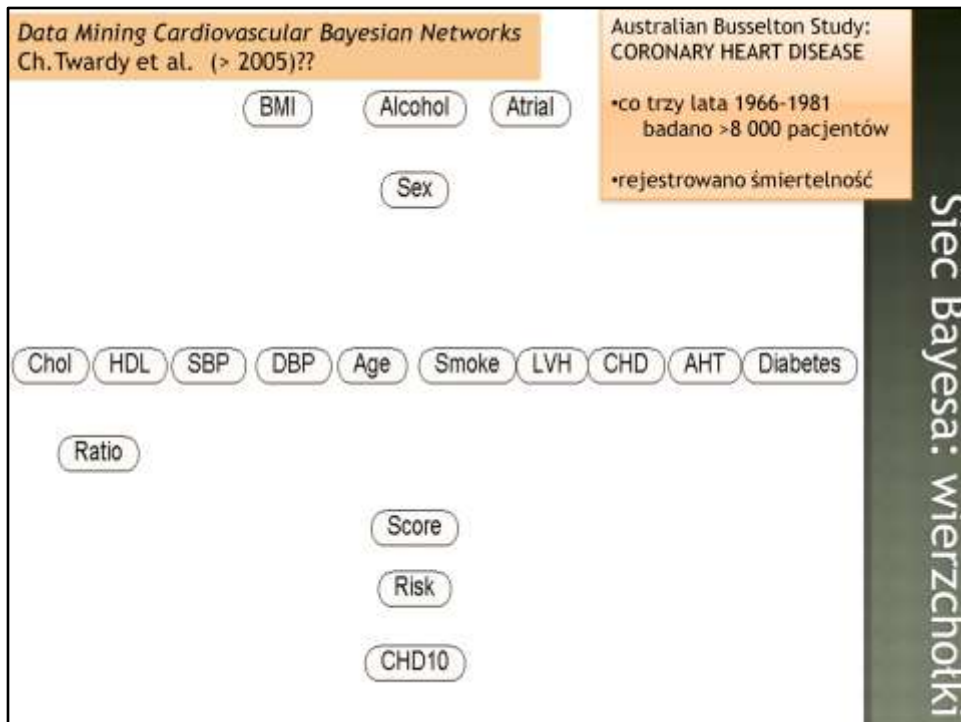
Oszacowania z sieci Bayesa:

oryginalne dane - niebieskie linie,

skwantowane dane : zielone linie

wnioskowane z sieci kolejno:

$p(\text{TPR}|\text{HR}, \text{BP})$, $p(\text{CO}|\text{HR}, \text{BP})$, $p(\text{SV}|\text{HR}, \text{BP})$ czerwone linie



Projekt sieci Bayesa oparty na Australian Busselton Study.

Sieci Bn reprezentują niepewność. Można je użyć, aby graficznie reprezentować pdf-y. Mamy tu wielkości interesujące nas, w większości znane skróty.

BMI: body mass index

Atrial: atrial fibrillations?

Chol: cholesterol

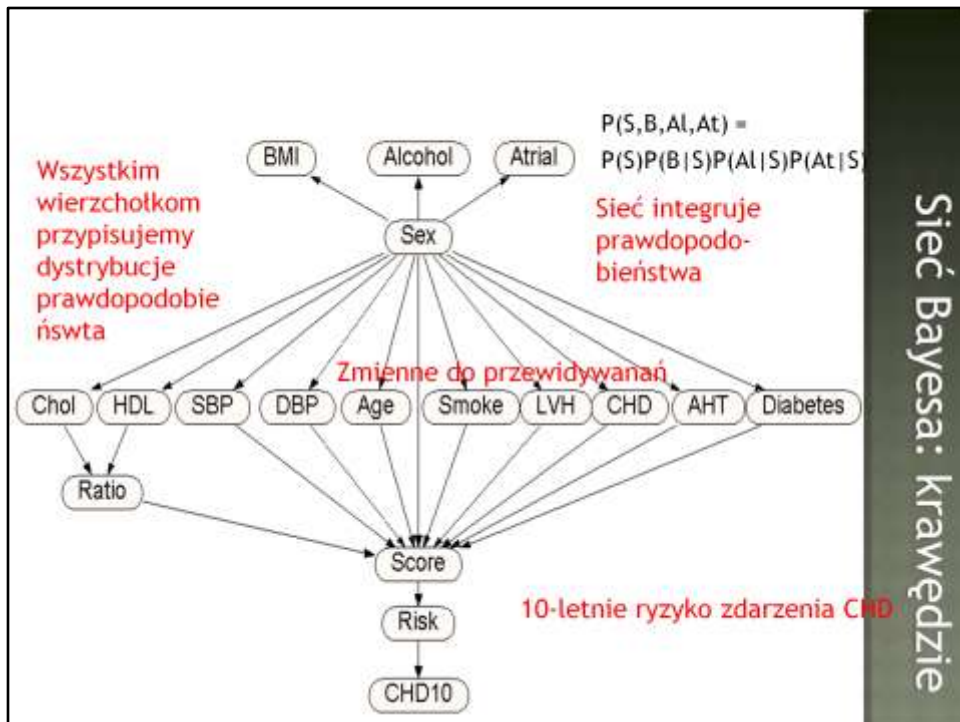
HDL: hDL cholesterol

SBP DBP- systolic /diastolic blood pressure

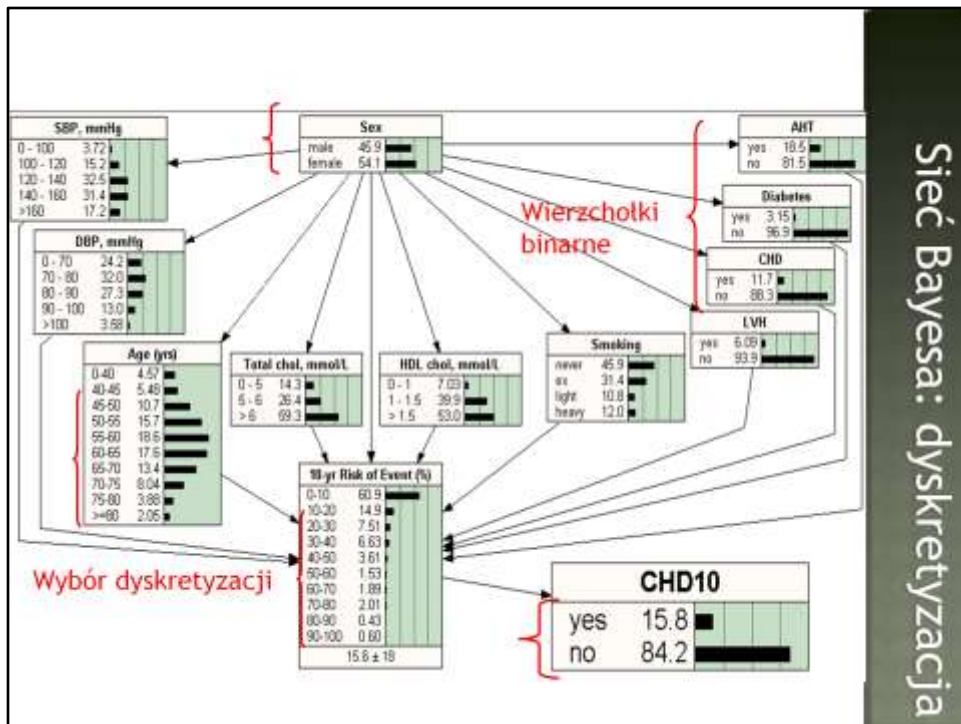
LVH : Left Ventricular Hypertrophy : przerost lewej komory

CHD: Previous CHD events in this patient?

AHT: Anti-Hypertensive Therapy



Strzałki służą wskazaniu zależności pomiędzy zmiennymi. Każdej zmiennej będzie przyporządkowana dystrybucja prawdopodobieństwa warunkowego.

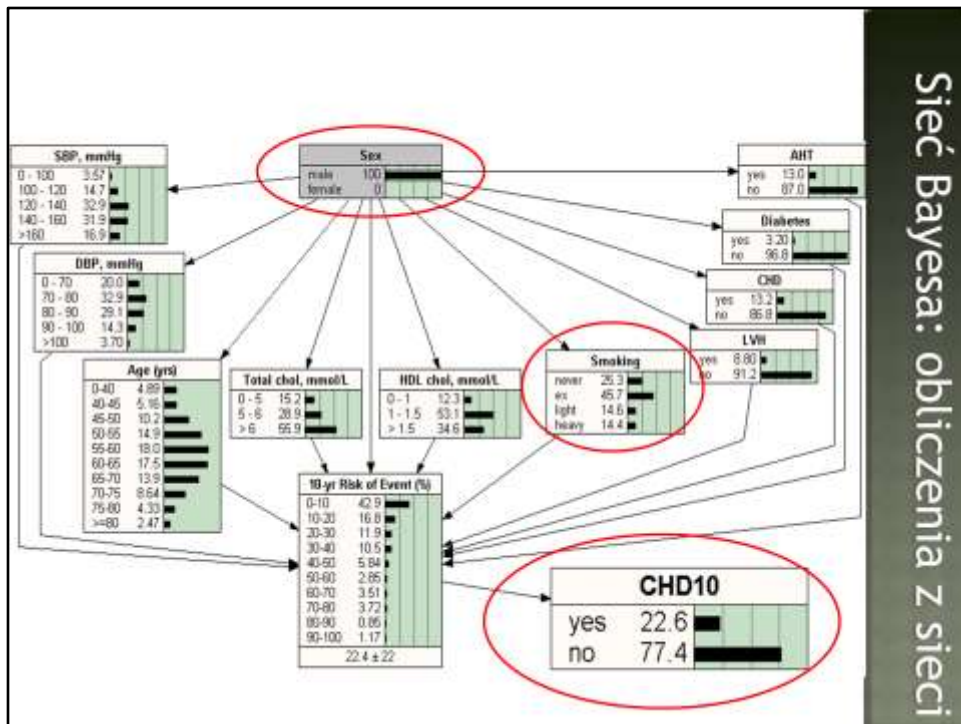


Pierwszy etap to dyskretyzacja – grupowanie wielkości. Zauważ, jak wiek został pogrupowany.

Te histogramy to nasze prior dystrybucje

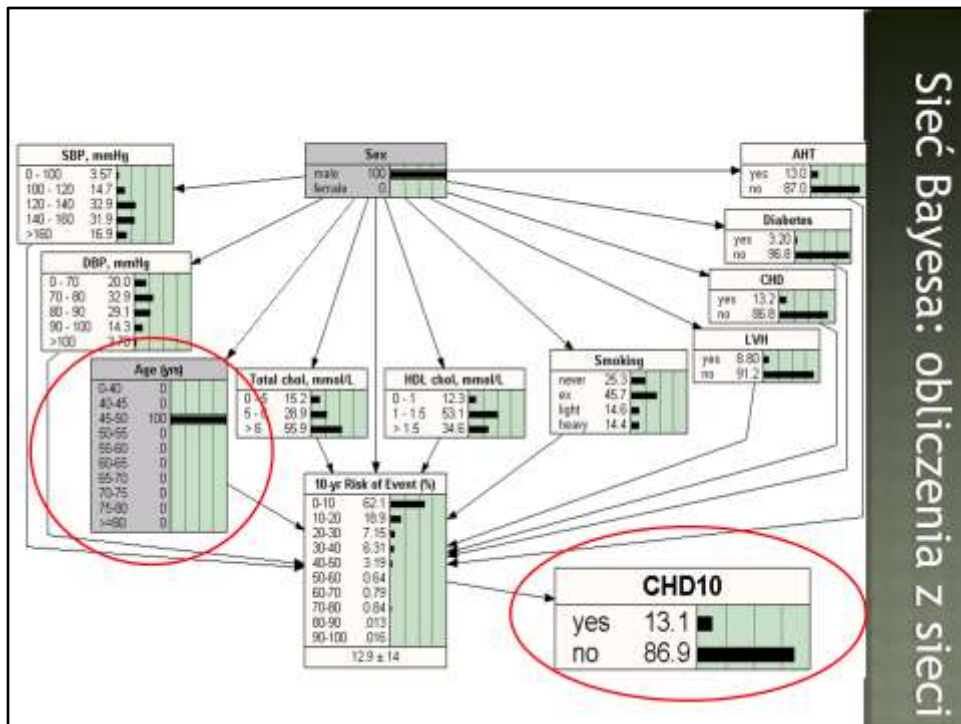
Jeszcze raz podkreślmy użycie: będziemy wnioskować o stanie zmiennej ZAPYTANIE (tutaj chd10) przy konkretnej wartości jednego z parametrów.

Nasza sieć wyuczona na takich danych daje chd10 ok. 16 %



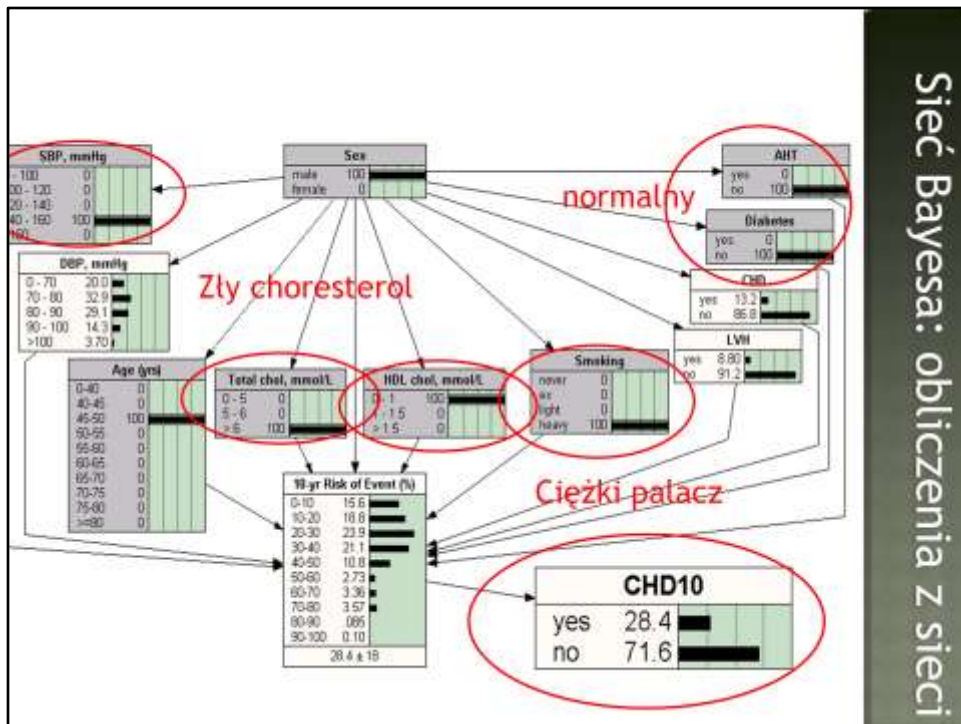
Sieć Bayesesa: obliczenia z sieci

Wprowadzamy obserwacje: płeć to PAN . Co widzimy dalej?
 CHD10 podskoczyło do 23%



Sieć Bayesa: obliczenia z sieci

Teraz wiek



I kolejne inne parametry

Sieć Bayesa to graficzny model relacji probabilistycznych występujących w zbiorze zmiennych.

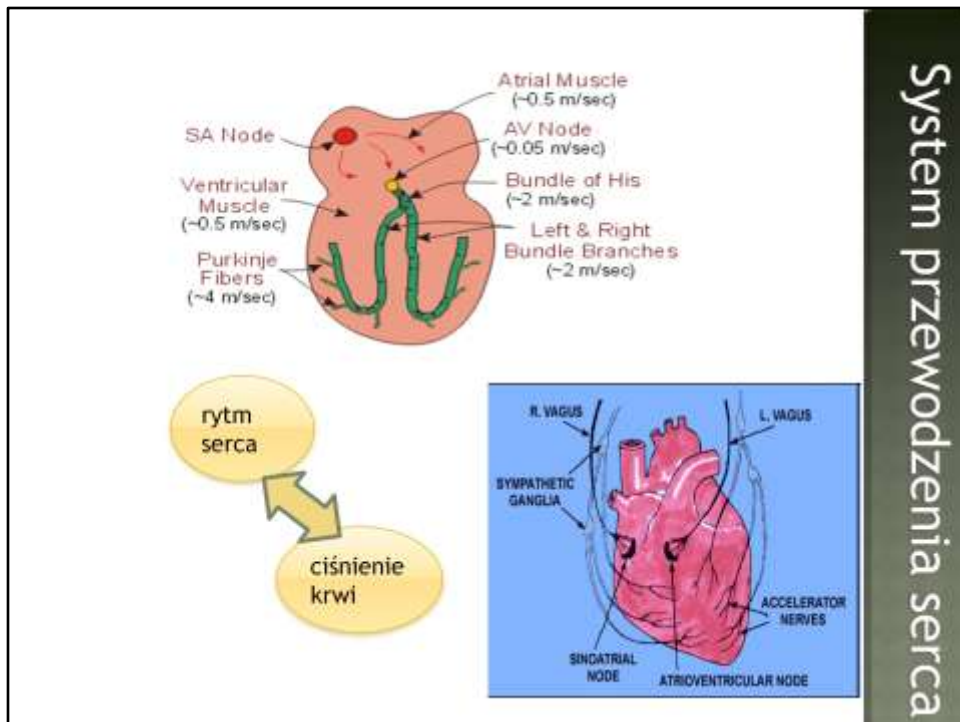
Sieć Bayesa realizuje się dwojako:

- jakościowo : struktura sieci - wierzchołki i krawędzie
- ilościowo : zestaw prawdopodobieństw warunkowych przypisanych wierzchołkom

Dlaczego BN są tak interesujące?

BN mają parę własności, które czynią je tak popularnymi i użytecznymi. Najważniejsze to:

- (1) BN radzą sobie z danymi niekompletnymi
- (2) BN pozwalają na ustalenie relacji, związków pomiędzy zmiennymi
- (3) BN umożliwiają połączenie wiedzy eksperta z danymi
- (4) Metody stosowane w BN nie prowadzą do przefitowania.
- (5) BN pozwalają na modelowanie relacji przyczynowych pomiędzy zmiennymi (algorytmy search-and-score).

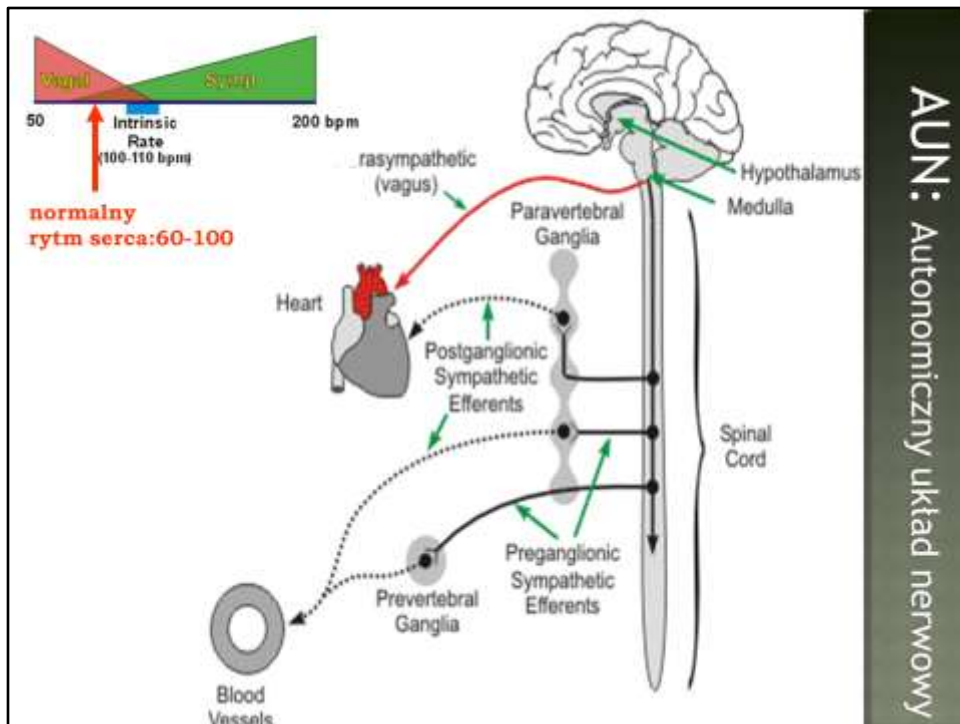


Praca serca to efekt synchronicznych zdarzeń zachodzących w tkance mięśnia sercowego: miokardium. W szczególności sygnał skurczu rozprawdany jest przez system przewodzenia serca. Tworzą go komórki sercowe – miocyty o specjalnych właściwościach. Są dwa zgrupowania tych komórek zwane węzłami. Węzeł zatokowo-przedsionkowy i przedsionkowo-komorowy. Szczególną rolę spełnia węzeł zatokowy. Jest to pierwszy rozrusznik serca. Mówimy pierwszy, bowiem sygnał skurczu może także pochodzić z drugiego węzła.

Tkankę miokardium cechuje specjalna budowa - komórki: miocyty, łączą się jeden za drugim/obok drugiego we włókna, umożliwiające przekazywanie sygnału skurczu od komórki do komórki w ściśle wyspecyfikowanym porządku.

Funkcje serca są kontrolowane przez autonomiczny układ nerwowy. Serce jest unerwione włóknami tego układu. W unerwieniu autonomicznym wyróżnia się dwa podsystemy: parasympatyczny (przywspółczulny, wagalny) i sympatyczny (współczulny).

Nerw główny parasympatyczny – tzw. nerw błędny (najdłuższy nerw w organizmie) przede wszystkim unerwia tkankę węzłów: prawy – SAN, lewy AVN. Mięsień przedsionków także jest unerwiony eferentnymi (wykonawczymi) włóknami nerwu błędnego, ale w komorach jest rzadki. Natomiast włókna eferentne sympatyczne są obecne w całym przedsionku, specjalnie w rozruszniku i w komorach, a także przy układzie przewodzenia serca.

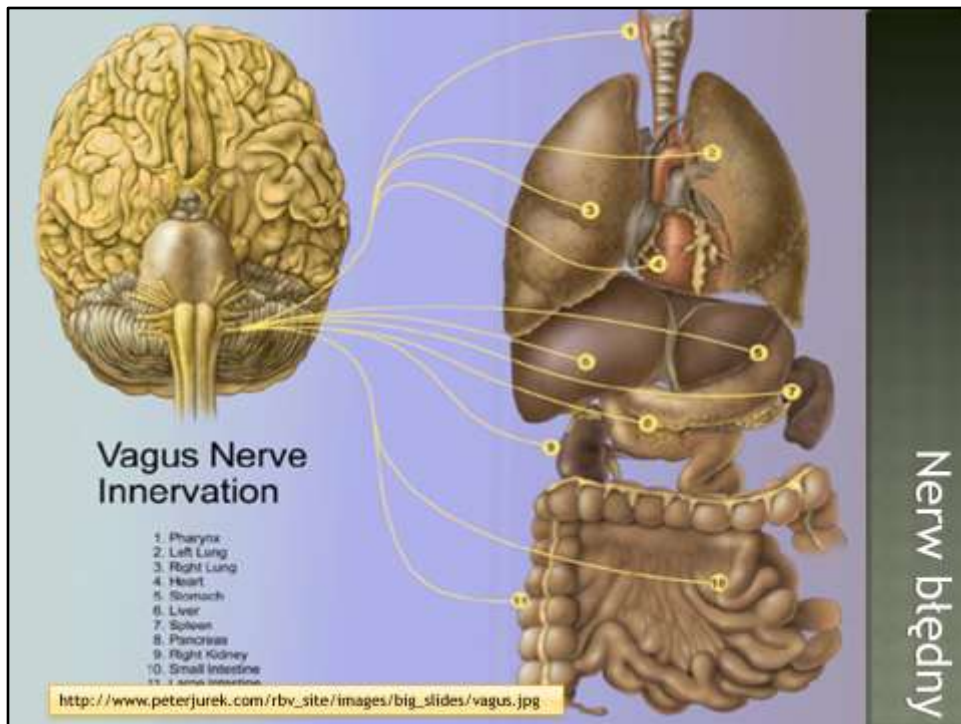


Wpływ tych układów na rytm skurczów jest kluczowy. Serce odnerwione kurczy się z częstością 100-110 uderzeń na minutę, czyli co 0.55/0.6 sekundy. Podczas, gdy za normalny rytm człowieka w spoczynku uważa się 60 - 100. Części sympatyczna i parasympatyczna działają (zazwyczaj) przeciwstawnie.

Generalnie układ nerwowy zawsze działa jako całość.

Podstawowa różnica pomiędzy ruchowym a autonomicznym polega na tym, że impuls z ośrodków ruchowych idzie bezpośrednio do efektorów – tam jest synapsa nerwowo-mięśniowa. W układzie autonomicznym decyzja przed dojściem do efektorów ulega przełączeniu na obwodzie w zwojach. Dlatego w układzie autonomicznym wyróżniamy włókna przedzwojowe i zazwojowe. Te przedzwojowe są mielinowane – szybko przewodzą impulsy 3-14m/s. Te zazwojowe nie są mielinowane. Tu przewodzenie jest wolne <2m/s.

Głównym ośrodkiem regulującym czynności układu jest –**rdzeń przedłużony : medulla**



Jeszcze raz nerw błędny -najdłuższy nerw organizmu.

Chociaż automatyzm serca jest wewnętrzną własnością tkanki rozrusznika, to rytm serca jest pod kontrolą układu parasympatycznego. Wpływ parasympatycznego układu jest za pośrednictwem acetylcholiny uwalnianej przez nerw błędny.

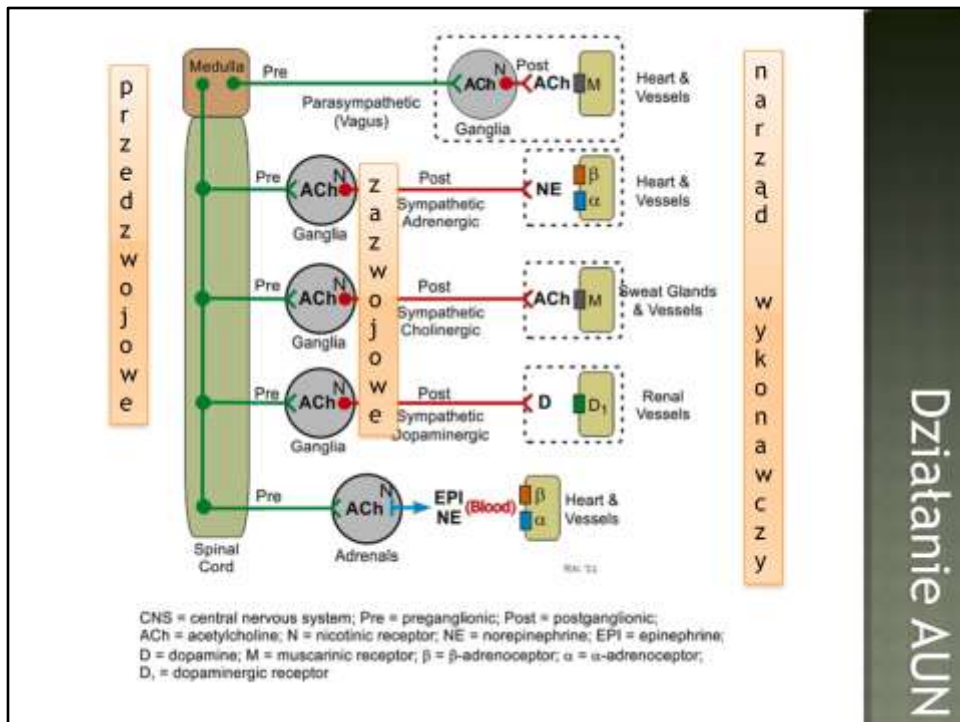
Muskarynowe receptory acetylcholiny odpowiadają na to w większości zwiększając przewodnictwo jonów K^+ przez membranę. Acetylcholina hamuje prąd I_f (funny) – prowadzący do samoistnej depolaryzacji w komórkach rozrusznika.

Wpływ sympatyczny jest mediowany przez uwalnianie noradrenaliny. Aktywacja beta-adrenergicznych receptorów powoduje wzrost prądów I_{CaL} oraz I_f , co w efekcie przyspiesza fazę wolnej depolaryzacji.

W warunkach spokoju- ton wagalny dominuje. Aktywności sympatyczna i wagalna stale ze sobą oddziałują. Rozrusznik jest bogaty w substancje rozkładająca acetylcholiny. Dlatego efekt wagalny jest krótkotrwały.

Parasympatyczne wpływy przeważają sympatyczne efekty poprzez prawdopodobnie dwa efekty:

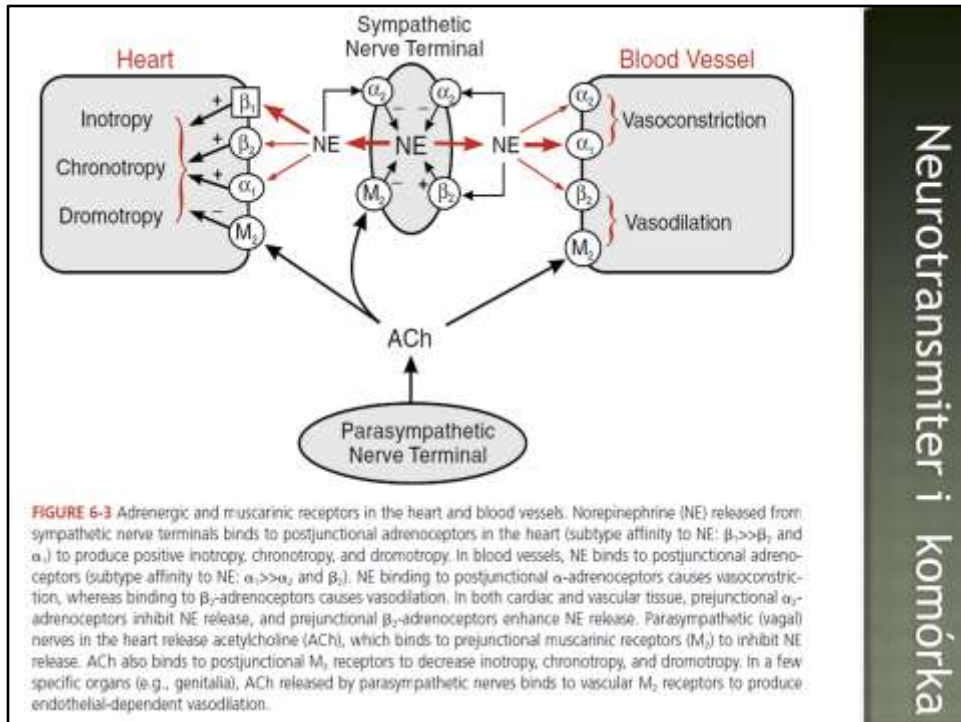
- 1) Cholinergicznie indukowaną redukcję wpływu noradrenaliny w odpowiedzi na aktywność sympatyczną
- 2) Cholinergicznie tłumienie odpowiedzi na stymulację adrenergiczną



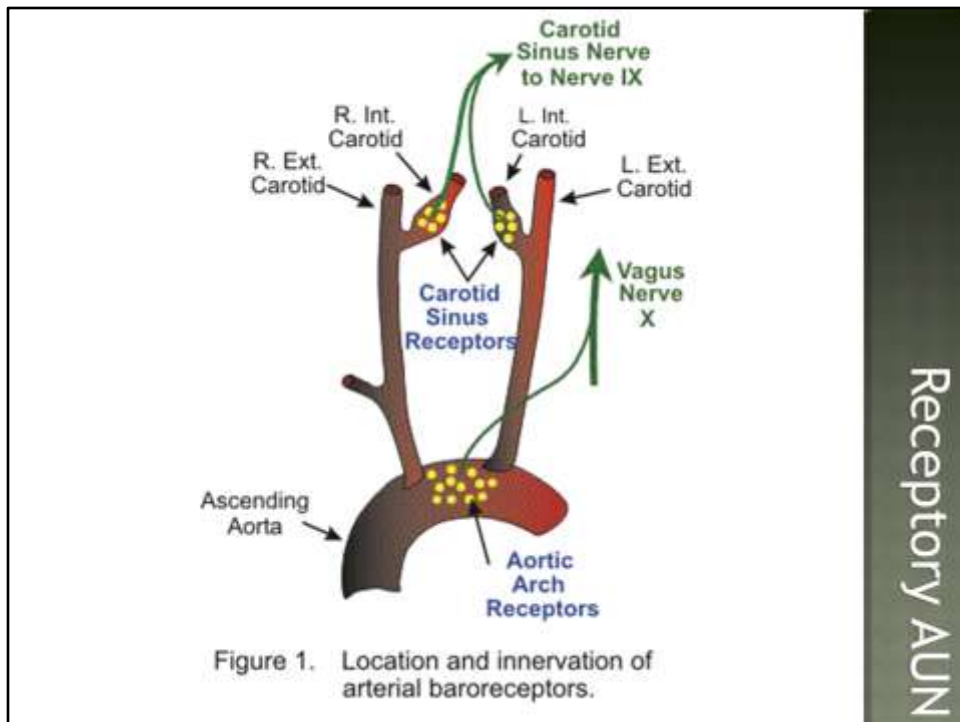
Acetylcholina – główny neuroprzebieznik w zwojach kom6rek nerwowych zar6wno para jak i sympatycznych.

Acetylcholina dalej, za zwojowo jest juŹ tylko w przebiezniku parasympatycznym. Tutaj poprzez receptory muskarynowe i nikotynowe kom6rek tkanki mi6śniowej ma efekt spowalniania: zwalnia akcje serca (zmniejsza szybkość samoistnej aktywności kom6rek sinus node) obniŹa prędkość przewodzenia w systemie przewodzącym serca, zmniejsza siła skurczu mi6śnia sercowego (obniŹa się kurczliwość kom6rek). Acetylcholina ulega bardzo szybkiemu rozkładowi.

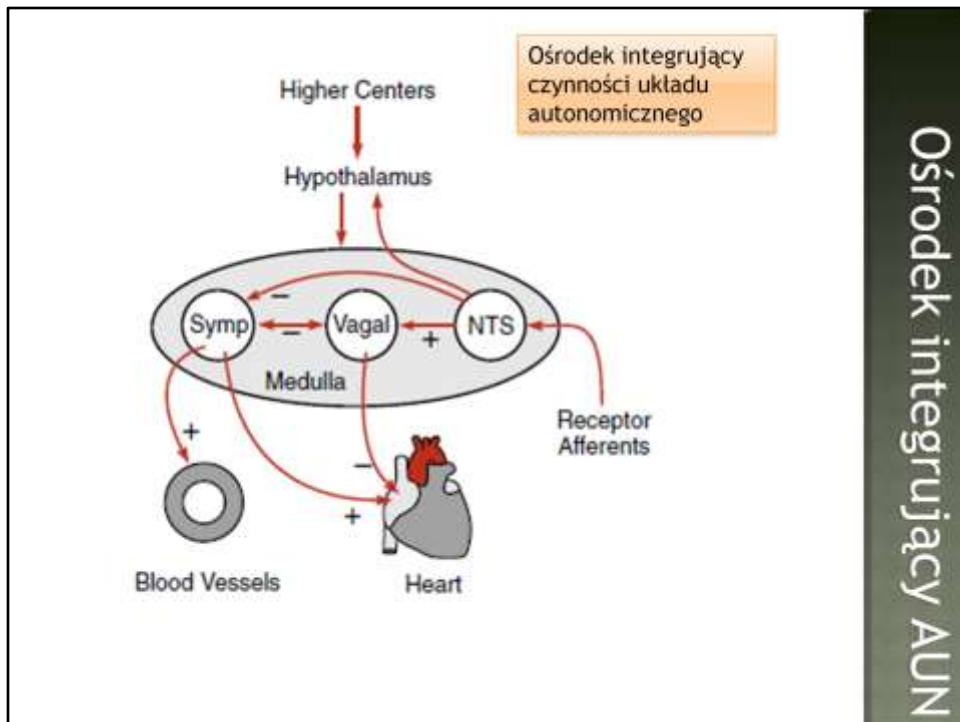
Wł6kna wsp6lczulne gł6wnie wydzielaję noradrenalinę, choć mogę teŹ i dopaminę i acetylcholinę. Te kom6rki z dopaminę działaję hamujęc na neurony zazwojowe.



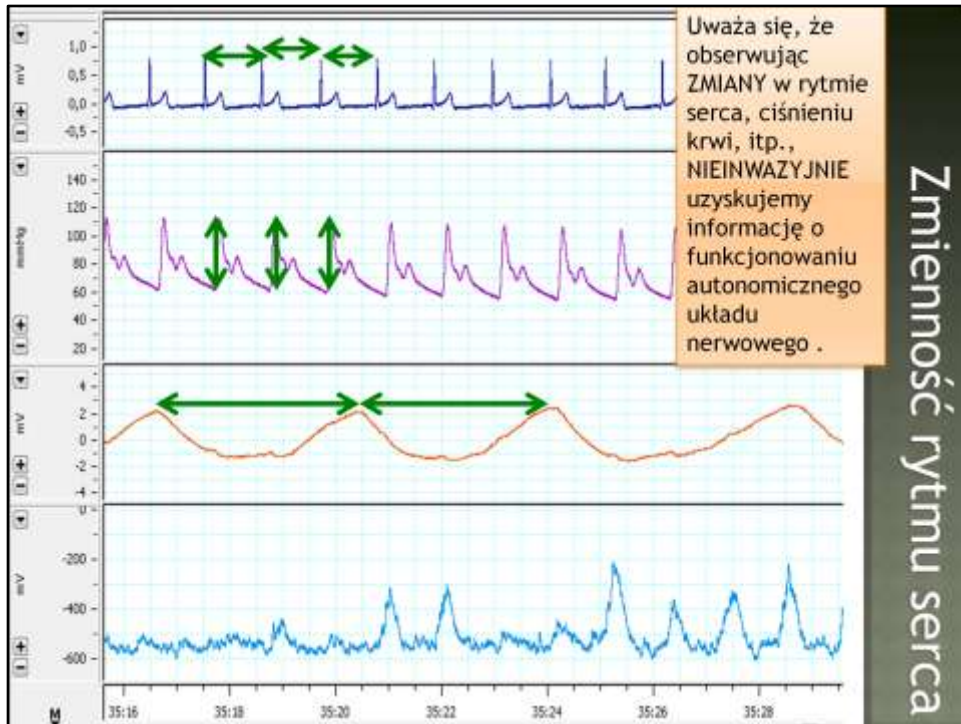
Opis w podpisie rysunku

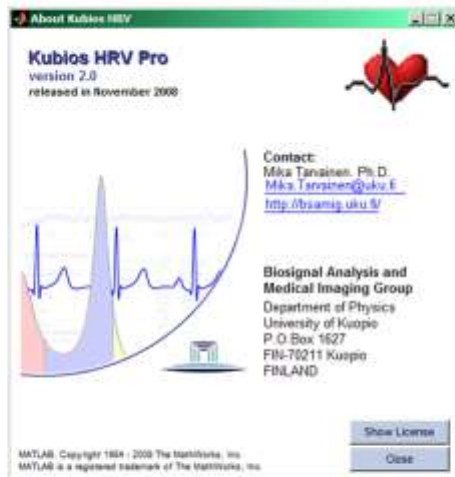


Teraz czas na receptory – włókna aferentne – czyli włókna dośrodkowe – komórki odczytujące stan w układzie – tutaj ciśnienie: baroreceptory i inne mechanoreceptory, a także chemoreceptory. Są one bezpośrednio odczytywane przez nerw wagalny.

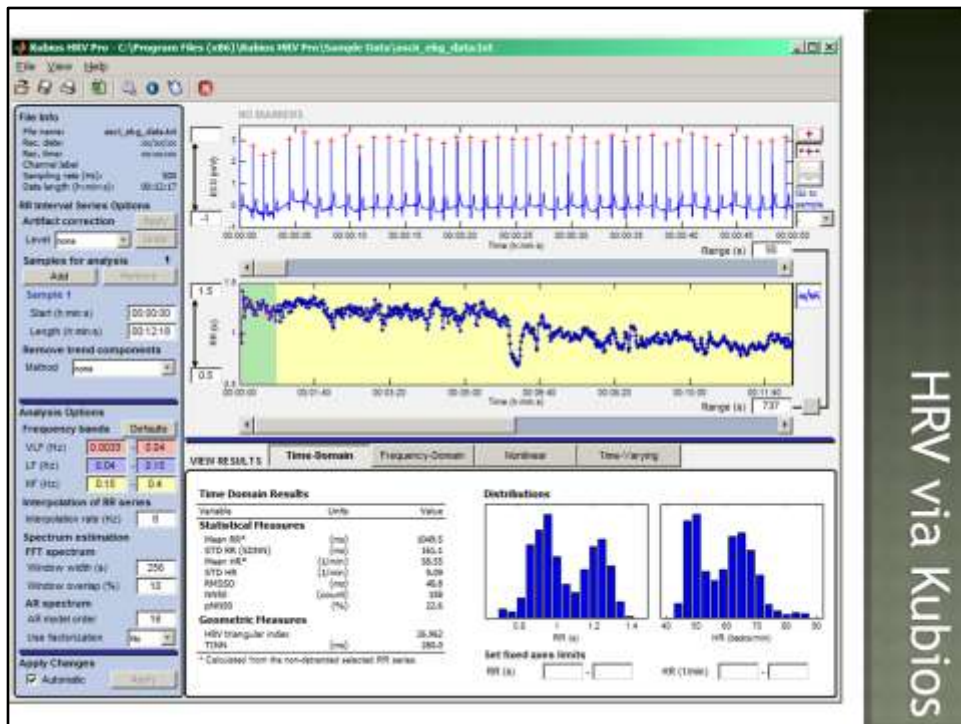


Nucleus tractus solitarius- seria jąder, ciał komórek nerwowych tworząca pionową kolumnę szarej materii zanurzonej w medulla oblongata (rdzeń przedłużony). Wyjście z NTS po zintegrowaniu sygnałów z receptorów ustala poziom aktywności wagalnej i sympatycznej. Wszystkie te pomiary dokonują się na bieżąco, w czasie rzeczywistym.



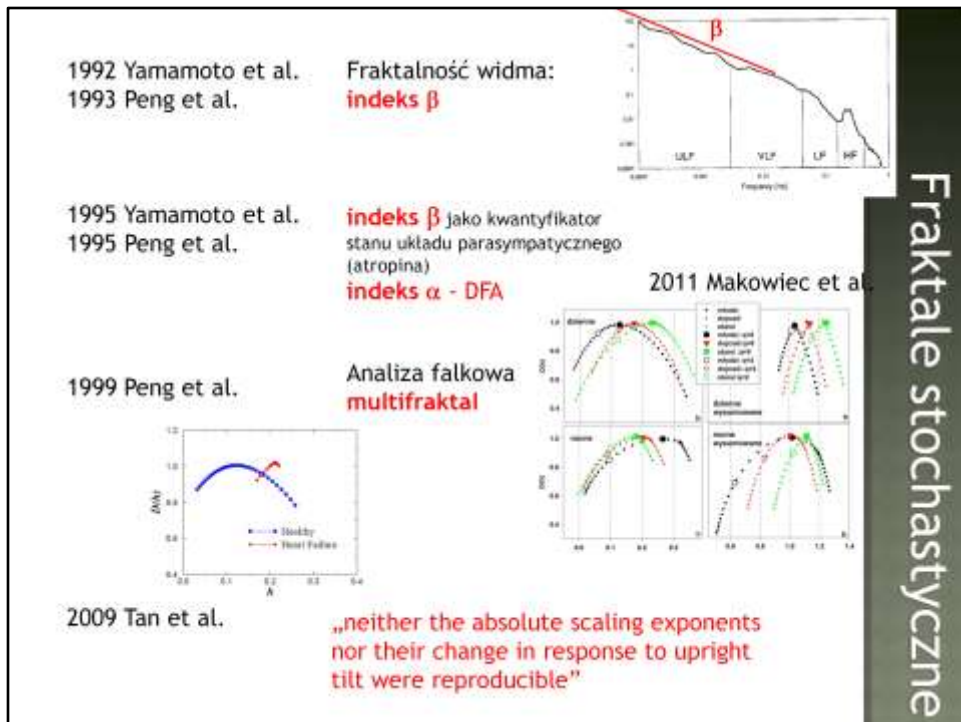


HRV via Kubios



HRV via Kubios

Podkreślić rolę wstępnego przygotowania sygnału –czyli tzw preprocesingu.
 Generalnie , sygnały fizjologiczne są niedoskonałe. Muszą być wstępnie obrobione.
 Pytanie jak daleko ma sięgać przygotowanie wstępne?
 Standardowe dziedziny oceny: czasowa i częstotliwościowa, bazują na założeniu stacjonarności. Założenie to jest zazwyczaj niespełnione.



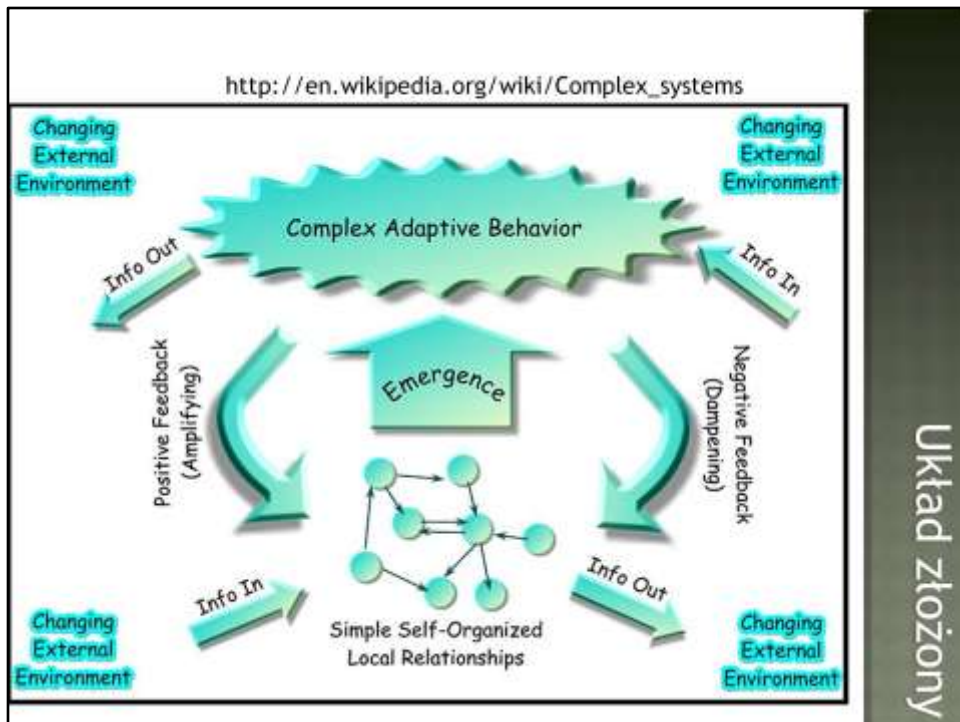
Szeregi RR są nieregularne. Dla takich nieregularnych obiektów wypracowano dwa podejścia: albo są to stochastyczne fraktale, albo są sygnały z systemów o dynamice chaotycznej. Oczywiście można myśleć o kombinacjach obu podejść. Fraktal stochastyczny – bo własności samopodobieństwa ujawniają dystrybucje.

1983 Glass	układ oscylatorów
1993 Zhang et al.	wymiar korelacyjny
1995 Pincus	entropia przybliżona
1996 Abarbanel 1997 Kantz et.al	rekonstrukcja przestrzeni stanów: zanurzenie Takensa , obraz rekurencji, Poincare Plots
2008 Glass	Normalna zmienność serca nie jest chaotyczna

Dyskusja w CHAOS w 2008 - Normalna zmienność rytmu serca nie posiada dynamiki chaotycznej.

Najważniejsza jest nie odpowiedź na pytanie, czy chaos w sercu istnieje czy nie, ale lepsze poznanie rządzących rytmem serca mechanizmów.

Koncepcja z układów złożonych: stanu systemu jako efektu nieustającego konfliktu i współzawodniczenia.



Układ złożony: układ zbudowany z wielu połączonych części, który jako całość posiada własności nieoczywiste dla własności elementów je tworzących.

Ujawniają się własności kolektywne – emergentne. Mówimy o samoorganizującej się własności – tak jest z rytmem generowanym przez węzeł zatokowy.

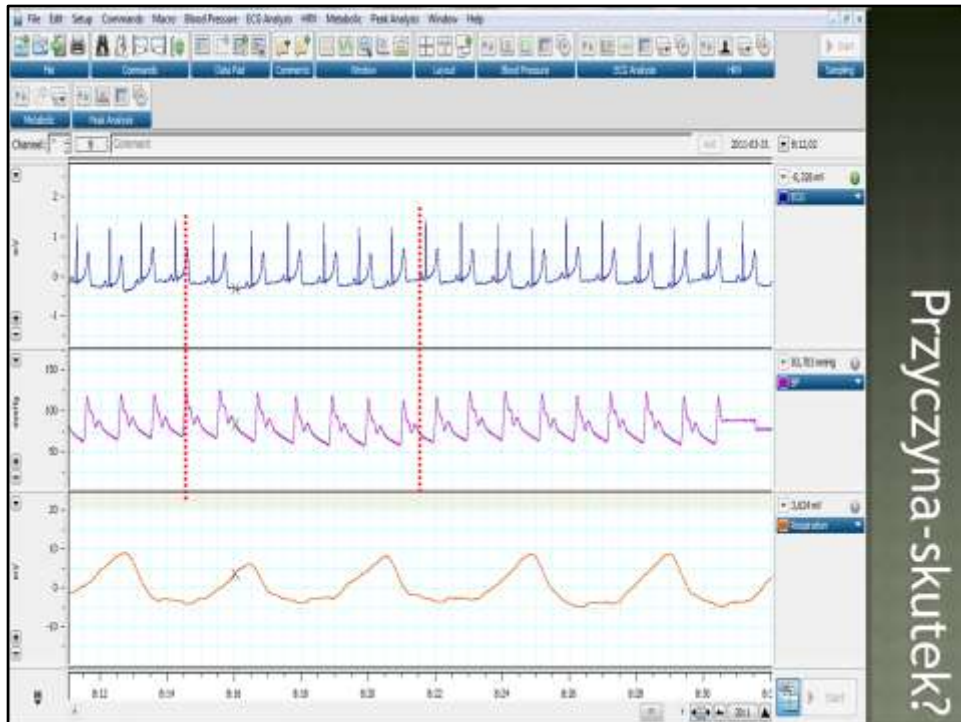
Układy złożone : wyzwanie dla matematyki, bo nie udaje się je wcisnąć w funkcjonującą matematykę. Mamy tylko symulacje.

Jest to nowe podejście, służące badaniom jak relacje pomiędzy częściami umożliwiają powstawanie własności kolektywnych.

Własności często ujawniają się kaskadowo – lawinowo - krytyczność dynamiczna .

Relacje są nieliniowe, pełne pętli sprzężeń zwrotnych, a więc dynamicznie adaptujące się.

Koncepcja z układów złożonych: stanu nieustającego konfliktu i współzawodniczenia.



Przyczyna-skutek?

Wzrost ciśnienia tętniczego wywołuje aktywację części parasympatycznej nerwowego układu autonomicznego oraz obniża aktywność części sympatycznej tego układu. W efekcie tych zmian dochodzi do zmniejszenia częstości skurczów serca, a także do obniżenia kurczliwości serca, oporu naczyniowego i powrotu żylnego.

W przeciwnym wypadku - spadku ciśnienia tętniczego, obniżona aktywność baroreceptorów wywołuje odruch zwiększania częstości skurczów serca. Ponadto zwiększa się kurczliwość serca, opór naczyniowy i powrót żylny.

Z drugiej strony zmiana odstępów czasu pomiędzy skurczami serca wpływa na skurczowe ciśnienie tętnicze zgodnie z prawem Starlinga.

Ustalenie mechanizmu przyczynowo-skutkowego pomiędzy skurczami serca i ciśnieniem tętniczym pozwoli zidentyfikować co jest impulsem sterującym, a z co jest odpowiedzią.

Jeśli sterownie pochodzi od ciśnienia wtedy możemy myśleć, że zmiana w rytmie skurczów jest w dużej mierze wynikiem aktywacji baroreceptorów.

Natomiast, jeśli źródłem sterowania w tym układzie jest rytm serca, to możemy się spodziewać, że zaangażowanie baroreceptorów w kontroli ciśnienia jest znikome i zmiany w ciśnieniu krwi są przede wszystkim wynikiem zmian w napełnianiu komór serca.

Norbert Wiener (The theory of prediction in: E.F. Beckenbach (Ed.),

Modern Mathematics for Engineers, McGraw-Hill, NewYork, 1956.)

jedna zmienna może być nazwana przyczyną innej zmiennej, jeśli możliwości przewidzenia własności tej drugiej zmiennej są lepsze, gdy uwzględni się informacje o zmiennej pierwszej

Clive Granger (Time series analysis, cointegration, and applications. Nobel Lecture, December 8, 2003, in: Les Prix Nobel. The Nobel Prizes 2003, ed. Tore Frangsmyr, [Nobel Foundation] (Stockholm, 2004) pp. 360-366.)

- 1) przyczyna pojawia się przed skutkiem
- 2) przyczyna zawiera unikalną informację o skutku, której żadna inna zmienna nie posiada.

Dyskusje nad ustalaniem przyczynowości :

- (1) poszukiwanie w seriach zdarzeń wyjątkowych – śledzenie anomalii
- (2) korelacja a przyczynowość

Motorem napędzającym te dyskusje są badania aktywności mózgu.

Generalnie dwa podejścia funkcjonują obecnie.

Podejście pierwsze poprzez inteligencję obliczeniową, której zarys zaprezentowałam w pierwszej części. Bazuje ono na funkcjonalnej spójności zdefiniowanej poprzez statystyczne zależności, prowadzi przez sieci dynamiczne Bayesa.

Drugie podejście to podejście informacyjne – wywodzące się z Grangera .

Oba pojęcia się uzupełniają. Podejście Grangera może być bezpośrednio do serii czasowych stosowane by odkryć kierunek przepływu informacji, co może następnie służyć propozycji bardziej mechanicznej – bayesowskiej.

Niech dynamika dwóch serii czasowych $X_1(t)$ i $X_2(t)$ będzie zadana modelem autoregresji

$$X_1(t) = \sum_{j=1}^p A_{11,j} X_1(t-j) + \sum_{j=1}^p A_{12,j} X_2(t-j) + \xi_1(t) \quad (1)$$

$$X_2(t) = \sum_{j=1}^p A_{21,j} X_1(t-j) + \sum_{j=1}^p A_{22,j} X_2(t-j) + \xi_2(t) \quad (2)$$

p -maksymalny stopień opóźnień

A -współczynniki modelu

ξ_1, ξ_2 -residua

Jeśli wariancja ξ_1 jest mniejsza przez włączenie członów $X_2(t)$ w równaniu (1) to mówimy, że $X_2(t)$ jest **G-przyczyną** dla $X_1(t)$.

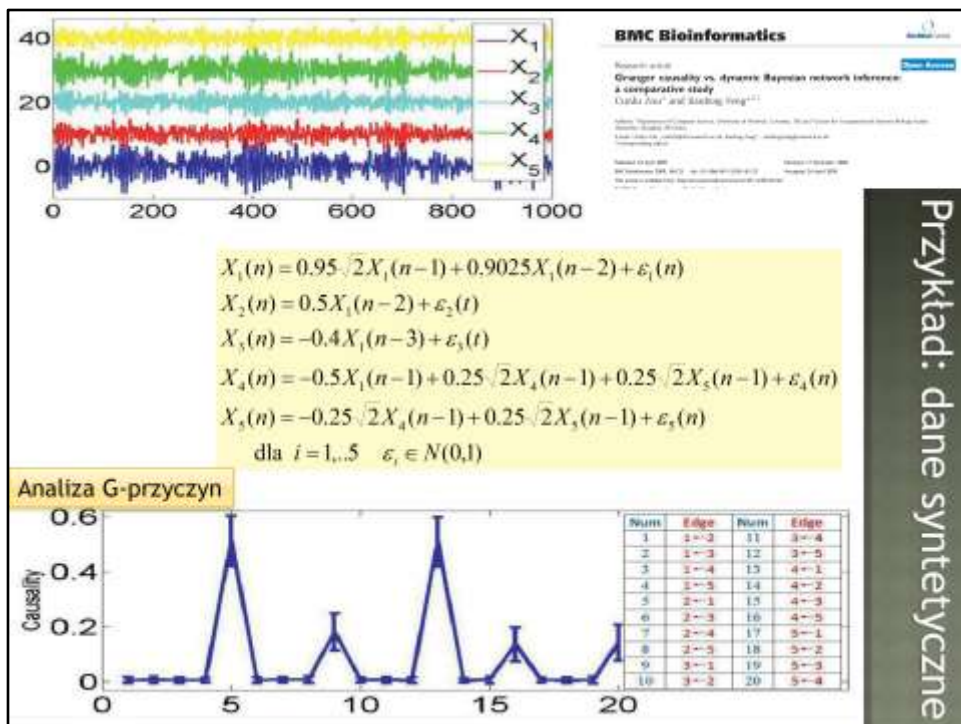
Jeśli $X_1(t)$ i $X_2(t)$ są stacjonarne w szerokim sensie to **sitę** oddziaływania określamy jako:

$$F_{2 \rightarrow 1} = \ln \frac{\text{var}(\xi_{1R(12)})}{\text{var}(\xi_{1U})} \quad \frac{\text{Wariancja residuów z obu układów}}{\text{Wariancja residuów z układu X1}}$$

Jeśli zachodzi relacja przeciwna- wariancji ksi 2 jest mniejsza po włączeniu członów X1 w (2), to mówimy, że X1 jest G-przyczyną dla X2.

Powyższe relacje łatwo uogólniają się na wiele zmiennych. Model autoregresji rozważany jest zawsze dla wszystkich zmiennych (wielowymiarowa regresja), a wyłączeniu podlega jedna zmienna. Oczywiście kluczowym parametrem tej estymacji jest p – pamięć . Generalnie – zbyt małe p prowadzi do słabej reprezentacji danych, zbyt dużo sprawia kłopoty modelowi.

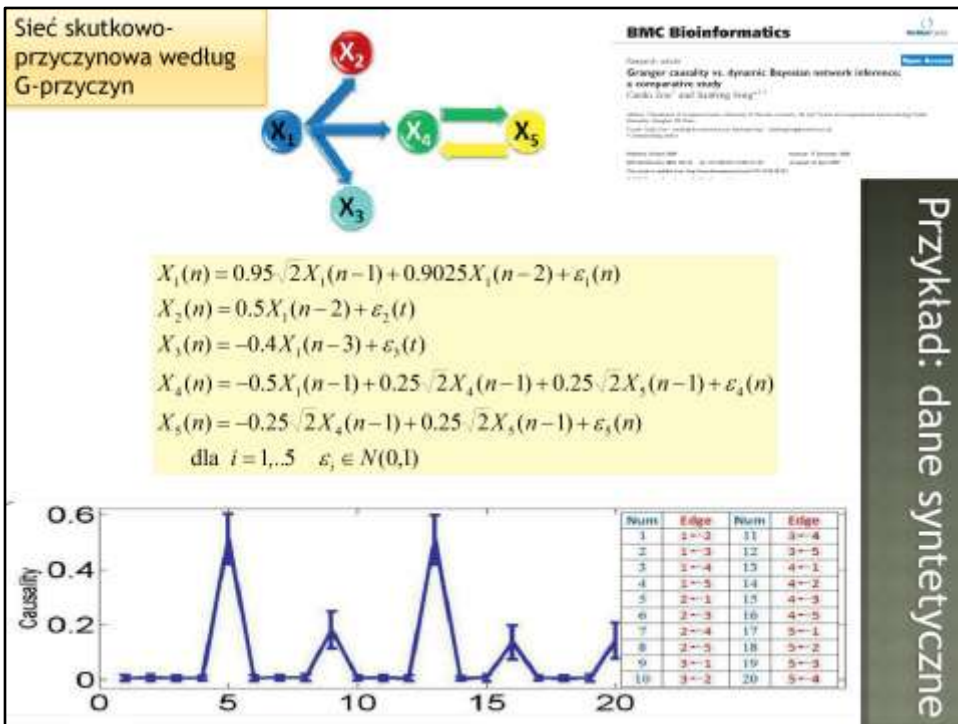
Są kryteria do spełnienia, testy statystycznej istotności , weryfikacji zależności.



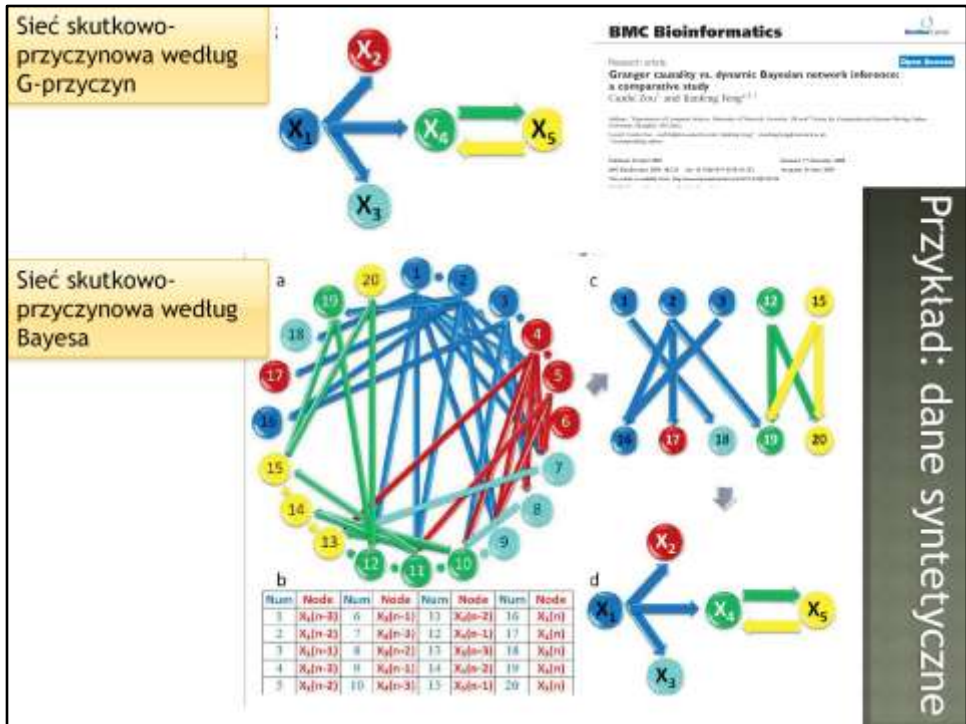
Przykład: dane syntetyczne

Mamy 5 jednocześnie nagrywanych serii czasowych. Eksperymentujemy ze 100 problemami, każda o długości 1000.

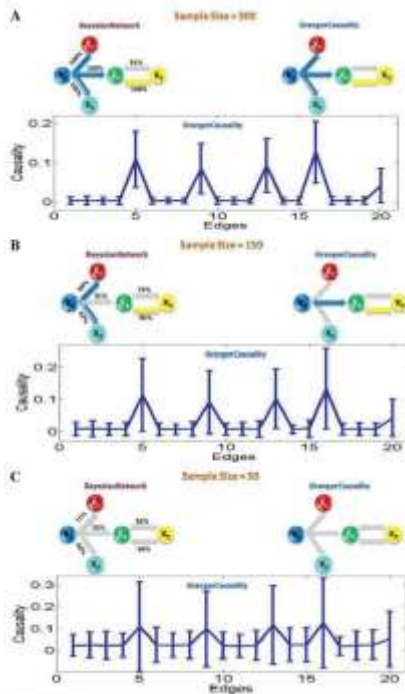
Każde oddziaływanie dostaje numerek i jest obliczany wkład od niego.



W oparciu o niezerowe elementy wykresu można odtworzyć sieć skutkowo-przyczynową

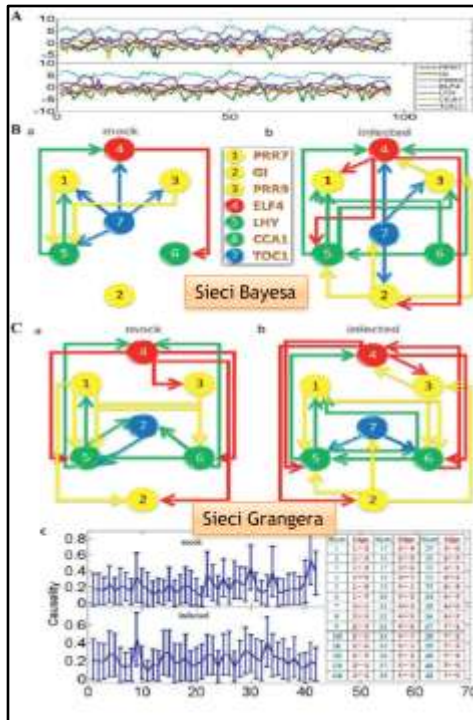


No i zestawić ją z obliczeniem z sieci Bayesa.
 Tutaj każdy sygnał jest reprezentowany przez 4 wierzchołki – rozróżniane kolorami.
 Kolejne wierzchołki z danej grupy odpowiadają innej chwili czasu.
 Sieć jest przez to duża i skomplikowana. Jeśli nas nie interesuje przyszłość i ograniczymy sieć do węzłów terażniejszych (dolny rząd (c)), to obraz się zdecydowanie upraszcza. Jeśli skumulujemy informację dotyczące tego samego wierzchołka to uzyskujemy obraz jak z analizy Grangera.



Przyczynowość Grangera
versus
sieć wnioskowania Bayesa

testowane na
danych krótkich
i przy zależnościach
nieliniowych.



Dane z eksperymentu z mikromacierzami genetycznymi

Geny zostały pobrane z liścia *Arabidopsis*: zdrowego i zarażonego

Obserwacje to aktywność 7 genów o znanym dobowym cyklu. Rejestracja co 2 godziny przez 48 godzin.

Na wykresie są wyświetlone kolejno cztery realizacje każdego sygnału.

WIADOMO:

- 1) GI jest niezależny od reszty
- 2) PRR7 i LHY są wzajemnie sprzężone
- 3) ELF4 oddziałuje z LHY i CCA1



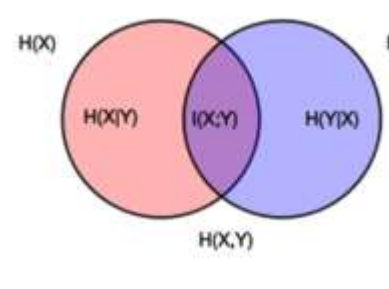
Przykład: dane rzeczywiste

Wiadomo jest, że

- 1) GI jest niezależny od reszty. Zatem żadnych połączeń dla tego genu nie powinno być. Ta własność znalazła jedynie sieć bayesa.
- 2) PRR7 i LHY są sprzężone w pętli – obie metody to znalazły
- 3) ELF4 oddziałuje zarówno z LHY jak i CCA1

Takich własności sieci oczekujemy. Co mamy?

Sieć Bayesa jest w zgodzie z tymi trzema faktami.



Entropia informacyjna
entropia Shannona:

$$H(X) = -\sum_i p(x_i) \log p(x_i)$$

$$H(X, Y) = -\sum_{i,j} p(x_i, y_j) \log p(x_i, y_j)$$

$$H(X|Y) = -\sum_{i,j} p(x_i, y_j) \log p(x_i | y_j)$$

$$I(X; Y) = H(X) + H(Y) - H(X, Y)$$

$$K(p, q) = \sum_i p(x_i) \log \frac{p(x_i)}{q(x_i)}$$

Propozycja
Schreibera (2000)
miary wpływu serii
czasowej Y na
własności serii X

entropia transferu

$$T_{Y \rightarrow X} = \sum p(x_{n+1}, x_n^{(k)}, y_n^{(l)}) \log \frac{p(x_{n+1} | x_n^{(k)}, y_n^{(l)})}{p(x_{n+1} | x_n^{(k)})}$$

gdzie $x_n^{(k)} = (x_n, \dots, x_{n-k+1})$ $y_n^{(l)} = (y_n, \dots, y_{n-l+1})$

Przyczynowość przez entropię transferu

Phys. Rev. Lett. 83, 2367-2370 (2000) [4 pages]
Granger Causality and Transfer Entropy Are Equivalent for Gaussian Variables

Journal of Computational Neuroscience

Zestaw przepisów obliczeniowych pozwalających oszacować naszą niewiedzę o układzie. Mówi się, że entropia odpowiada naszemu zaskoczeniu wynikiem. Jeśli entropia jest mała, to wynik jest spodziewany. Im większa entropia tym więcej bitów musimy użyć, aby informację zakodować.

Entropia wzajemna I wyznacza jak maleje nasza niepewność, jeśli zmienne potraktujemy łącznie.

Entropia Kullbacka–Leiblera : nazywana też entropią względną, mierzy umownie dystans pomiędzy rozkładami. Jest zerowa, jeśli obie dystrybucje są identyczne.

Najprostszy
przypadek
k=l=1

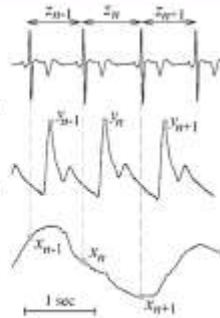
$$T_{Y \rightarrow X} = \sum p(x_{n+1}, x_n, y_n) \log \frac{p(x_{n+1} | x_n, y_n)}{p(x_{n+1} | x_n)}$$

$$= H(x_{n+1} | x_n) - H(x_{n+1} | x_n, y_n)$$

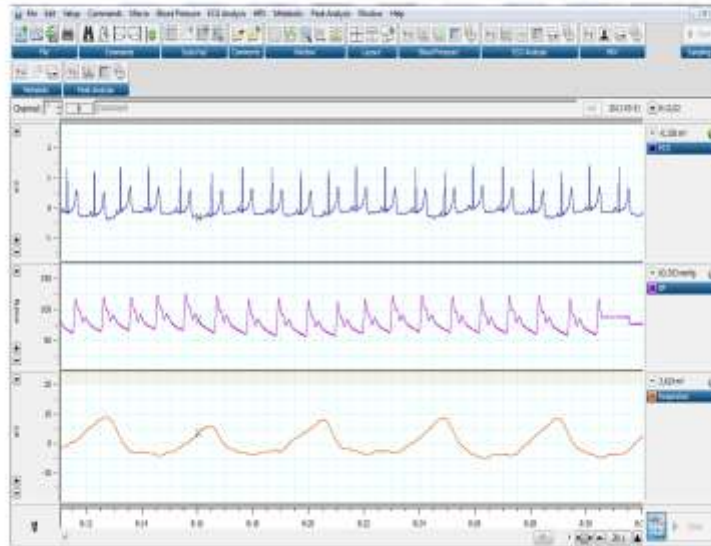
Propozycja
Faes et al.
**compensated
transfer
entropy**

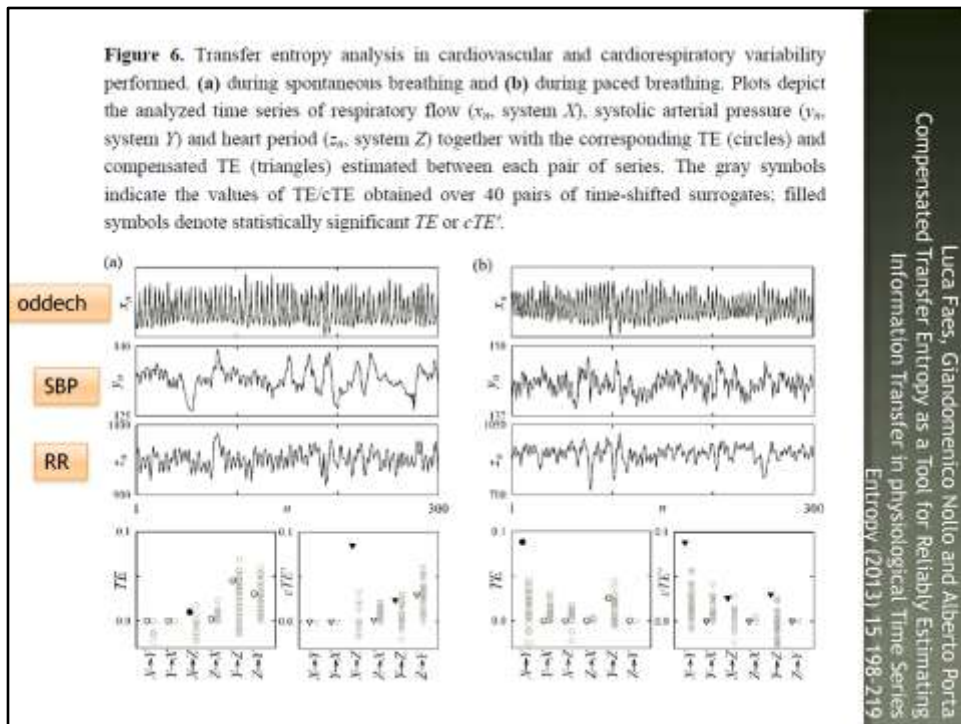
$$cT_{Y \rightarrow X} = H(x_{n+1} | x_n) - H(x_{n+1} | x_n, y_{n+1})$$

Rozważane serie:
RR
SBP
Przepływ nosowy



Można powiedzieć: nasze sygnały.....





Sygnaly pochodzące z eksperymentów z oddechem swobodnym i oddechem umiartowanym zdecydowanie się różnią. Zmienna oddechowa istotnie wpływa na ciśnienie krwi (zmienna X->Y)- wskazują na to obie entropie. Przy czym przepływu w drugą stronę się nie obserwuje.

Ponadto entropia kompensowana pokazuje na wpływ oddechu miarowego na rytm serca, X->Z, oraz ciśnienia na rytm Y->Z

Tą ostatnia zależność widzi też kompensowana entropia transferu w przypadku oddechu swobodnego.

Sieć Bayesa to:

- (a) reprezentacja niezależności warunkowej pomiędzy zmiennymi losowymi w układzie
- (b) reprezentacja zależności warunkowej pomiędzy zmiennymi losowymi w układzie
- (c) nie wiem

Przyczynowość Grangera ocenia:

- (a) jak zmieni się wartość jednej zmiennej jeśli uwzględnieni się wartości przeszłe innej zmiennej
- (b) jak zmieni się przewidywalność jednej zmiennej jeśli uwzględnieni się wartości przeszłe innej zmiennej
- (c) nie wiem

Check OUT

DZIĘKUJĘ ZA UWAGĘ!



KONIEC

Zapraszam na spotkania .