

Análise da Complexidade da Variabilidade Cardiovascular: Aplicação em Stress Autonómico e Doença Crítica

Hélder Pinto

Mestrado em Engenharia Matemática

Departamento de Matemática

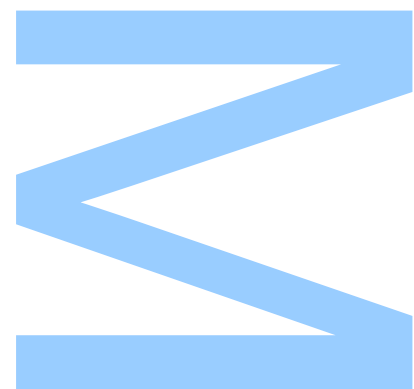
2021

Orientador

Ana Paula Rocha, Professora Auxiliar, FCUP

Coorientador

Celeste Dias, Professora Auxiliar Convidada, FMUP



U. PORTO

FC FACULDADE DE CIÊNCIAS
UNIVERSIDADE DO PORTO

Todas as correções determinadas
pelo júri, e só essas, foram efetuadas.

O Presidente do Júri,

Porto, ____ / ____ / ____

N

S

Q

Agradecimentos

Todo este trabalho não seria possível sem o apoio e suporte da minha orientadora Prof Dra. Ana Paula Rocha. Agradeço-lhe pela sua orientação, competência, disponibilidade, críticas e sugestões. Agradeço à Prof Dra. Celeste Dias pela sua disponibilidade, competência científica, amabilidade e pelas interpretações propostas, fundamentais para o enriquecimento deste trabalho. Agradeço à Prof Dra. Maria Eduarda Silva pela sua disponibilidade e pelas suas correções, particularmente na área de Séries Temporais.

Agradeço a todos o Professores que participaram no meu percurso académico, a partilha dos seus conhecimentos foi essencial para que conseguisse chegar até aqui. Agradeço também ao Prof Dr. Luca Faes pela colaboração.

Agradeço todo o incentivo providenciado pelos os meus amigos durante esta longa jornada. Um agradecimento especial ao colega Celestino Amado pela sua disponibilidade, a sua ajuda na revisão de trabalhos anteriores foi fundamental para a realização desta tese.

Por fim, mas não menos importantes: agradeço à minha família, particularmente aos meus pais pelo seu apoio e incentivo.

Resumo

A variabilidade da frequência cardíaca resulta da atividade de vários mecanismos de controlo coexistentes que operam em múltiplas escalas temporais que abrangem não só dinâmicas de curto termo, mas também correlações de longo termo. A análise multivariada e simultânea das oscilações cardiorespiratórias e cardiovasculares é essencial para compreender a rede de interconexões entre as variáveis fisiológicas e a atividade cerebral, permitindo interpretar a interação de mecanismos fisiológicos (Baroreflexo e Arritmia Sinusal Respiratória) desencadeados por situações de stress. A decomposição de informação permite dissecar a informação processada numa rede de múltiplos sistemas dinâmicos interatuantes entre si.

O objetivo deste trabalho é contribuir, através da decomposição multiescala da informação, para a melhor compreensão das disfunções autonómicas associadas a situações de stress. Nesta dissertação, a decomposição multiescala da *Transfer Entropy* é usada e estendida para incorporar correlações de longo termo utilizando uma abordagem paramétrica baseada na modelação Autoregressiva Vectorial de Integração Fracionária (VARFI). Este método permite avaliar as interações dirigidas e quantificar o fluxo de informação, tendo em conta a presença simultânea de dinâmicas de curto termo e correlações de longo termo. O método proposto é aplicado em situações de stress postural e mental em indivíduos saudáveis, e em situações de doença crítica, particularmente nas crises de hipertensão intracraniana por *Plateau Waves* após traumatismo crânio-encefálico. Os resultados obtidos realçam o papel regulador das correlações de longo termo em situações de stress.

Palavras-chaves: Variabilidade da Frequência Cardíaca; *Plateau Waves*; Teoria da Informação; *Transfer Entropy*; *Network Physiology*; Correlações de Longo Termo; Entropia Multiescala; Manobra de *tilt*

Abstract

Heart rate variability (HRV) results from the activity of several coexisting control mechanisms, which operate across multiple time scales encompassing not only short-term dynamics but also long-range correlations. The multivariate and simultaneous analysis of cardiorespiratory and cardiovascular oscillations is very useful to understand the network of interconnections between physiological variables, allowing the interpretation of the combined activity of physiological mechanisms such as Baroreflex (BRS) and Respiratory Sinus Arrhythmia (RSA). The Network Physiology framework allows the dissection of the information processed in a network of multiple interacting dynamical systems. The objective of this work is to contribute, through the multiscale decomposition of information, to a better understanding of the autonomic dysfunctions associated with stressful situations. In this study, multiscale representation of Transfer Entropy (TE) and of its decomposition in a network of interacting processes is obtained by extending the multivariate approach based on linear parametric VAR models to the Vector AutoRegressive Fractionally Integrated (VARFI) framework for Gaussian processes. This method allows to assess directed interactions and to quantify the information flow accounting for the simultaneous presence of short-term dynamics and long-range correlations. The proposed approach is applied to experimental data measured in healthy subjects monitored at rest and during mental and postural stress, and in situations of critical illness, particularly related to intracranial hypertension crisis due to *Plateau Waves* after brain injury. The obtained results highlight the regulatory role of long-term correlations in stressful situations.

Keywords: Heart Rate Variability; Plateau Wave; Information Theory; Transfer Entropy; Network Physiology; Long Range Correlations; Multiscale Entropy; Tilt test

Conteúdo

Agradecimentos	v
Resumo	vii
Abstract	ix
1 Introdução	1
1.1 Fundamentos Clínicos	1
1.1.1 Sistema nervoso	1
1.1.2 Funcionamento Cardíaco	3
1.1.3 Actividade Cardíaca, Baroreceptores e Sensibilidade Baroreflexa	4
1.1.4 Arritmia Sinusal Respiratória	5
1.1.5 Traumatismo Crânio-Encefálico	5
1.1.5.1 Pressão Intracraniana	6
1.1.5.2 Pressão de Perfusão Cerebral	7
1.1.5.3 Fluxo Sanguíneo Cerebral e Autoregulação Cerebral	7
1.1.5.4 Plateau Waves e a sua Relevância Clínica	7
1.2 Fundamentos Metodológicos	8
1.2.1 Análise no domínio do tempo e da frequência	9
1.2.2 Modelação Autoregressiva	11
1.2.3 Métodos Não Lineares	12
1.3 Objectivo da dissertação	12
1.3.1 Publicações Associadas	14
2 Materiais e Métodos	15
2.1 Dados em Estudo	15
2.1.1 Stress Postural e Mental	15
2.1.2 Episódios de Plateau Wave	16
2.2 Métodos	17
2.2.1 Transferência e Modificação de Informação	17

2.2.1.1	Interaction Information Decomposition	17
2.2.1.2	Partial Information Decomposition	18
2.2.2	Modelação VARFI	19
2.2.2.1	Estimação dos Parâmetros	20
2.2.2.2	Método de Whittle	20
2.2.3	Análise Multiescala	21
2.2.3.1	Representação Multiescala de Processos Gaussianos Multivariados	22
2.2.3.2	Formulação Espaço de Estados	23
2.2.3.3	Modelos Espaço de Estados dos Processos Lineares Filtrados e Decimados	24
2.2.3.4	Transferência e Modificação de Informação Multiescala	26
2.2.3.5	Incorporação de correlações de longo termo na IID e PID	27
2.2.3.6	Estudo de Sensibilidade do Vector de Memória Longa	29
3	Análise e Discussão dos Resultados	31
3.1	Aplicação em Stress Postural e Mental	31
3.2	Aplicação em Plateau Waves	38
4	Considerações Finais	47
A	Publicações Associadas	49
B	Estudo de Sensibilidade	77
C	Plateau Waves	79

Lista de Tabelas

1.1	Algumas medidas estatísticas no domínio do tempo definidas em [Camm <i>et al.</i> , 1996].	10
1.2	Medidas do domínio da frequência utilizadas em séries temporais de curta duração (5 min).	11
3.1	Processos fonte e processo alvo para cada uma das aplicações.	31
B.1	Parâmetros do modelo VAR (B.1).	77
C.1	Valores- p relativos ao teste de Wilcoxon para comparação dos valores do parâmetro de memória longa nos intervalos RR, diferenças significativas entre os vários períodos analisados nas Plateau Waves são assinalados por * utilizando uma significância $\alpha = 0.05$.	79
C.2	Valores- p relativos ao teste de Wilcoxon para comparação dos valores do parâmetro de memória longa na MAP, diferenças significativas entre os vários períodos analisados nas Plateau Waves são assinalados por * utilizando uma significância $\alpha = 0.05$.	79
C.3	Valores- p relativos ao teste de Wilcoxon para comparação dos valores do parâmetro de memória longa na AMP, diferenças significativas entre os vários períodos analisados nas Plateau Waves são assinalados por * utilizando uma significância $\alpha = 0.05$.	79

Lista de Figuras

1.1	Diagrama ilustrativo do papel de ambos os subsistemas do sistema nervoso autónomo (adaptado de [Ernst, 2013])	2
1.2	Estrutura do coração e fluxo do sangue nas válvulas do mesmo. O coração consiste em múltiplas camadas, incluindo o endocárdio, miocárdio, e as varias camadas constituintes do pericárdio (à esquerda). Distribuição dos nervos parassimpáticos e simpático pelo o coração (à direita). (ambas as figuras extraídas de [Hall, 2020]) . . .	3
1.3	Sinais ABP e ECG com anotação dos eventos mais relevantes em cada ciclo cardíaco.	4
1.4	Relação entre o volume respiratório (Resp) e o electrocardiograma (ECG).	5
1.5	Forma de onda da ICP e os seus três componentes (P1, P2, P3). Em situações normais, os três picos relacionam-se entre si como $P1 > P2 > P3$ (painel superior). Nos casos de patologia quando a ICP começa a aumentar, a forma de onda modifica-se com um aumento na amplitude seguido por uma inversão da razão $P2/P1$ (extraída de [Ferreira, 2015]).	6
1.6	Registo dos sinais da pressão intracraniana (ICP), da pressão arterial (ABP), da pressão de perfusão cerebral (CPP), do fluxo sanguíneo cerebral (CBF) num episódio de Onda Plateau relativo a um paciente admitido na UCNC-CHSJ utilizando o <i>software</i> ICM+.	8
1.7	Método de obtenção da séries temporais a analisar. As séries de variabilidade cardíaca exibidas correspondem a um individuo saudável.	9
1.8	Espectro de um tacograma com 256 batimentos relativo a um individuo saudável em posição supina (A) usando um método não-paramétrico (método de Welch) e (B) usando um método paramétrico (Modelação AR). (adaptado de [Camm <i>et al.</i> , 1996]) .	10
1.9	Espectro de um tacograma com 256 batimentos relativo a um individuo saudável em posição supino (A) e em stress postural (B) . A função de densidade espectral obtida por modelação autoregressiva para a situação de repouso (C) e para a situação de stress (D) (extraída de [Camm <i>et al.</i> , 1996]).	13

1.10	Episódio de uma <i>Plateau Wave</i> e sua análise preliminar no <i>software</i> ICM+®, com registo do ritmo cardíaco (HR) em batidas por minuto, da pressão arterial (ABP) em mmHg e da pressão intracraniana (ICP) em mmHg (extraída de [Amado, 2019]).	13
2.1	Sequência das posições experimentais que os pacientes foram sujeitos.	16
2.2	Refinamento da análise multiescala. (a) Processo original (b) processo após filtragem linear de resposta ao impulso finito (FIR) (c) processo filtrado usando um factor de decimação τ	22
2.3	A representação ISS tanto do processo filtrado \tilde{X}_n como do processo de decimação \bar{X}_n podem ser derivados analiticamente a partir dos parâmetros do processo original $(\mathbf{A}_1, \dots, \mathbf{A}_p, \Sigma)$ e do filtro (q, f_τ)	25
2.4	Procedimento para estimar as variâncias parciais necessários para o cálculo das <i>Transfer Entropy</i> (2.24)-(2.25).	27
2.5	Aproximação do processo VARFI por um VAR de ordem finita superior truncando o operador de diferenciação num <i>lag</i> $q = 50$	28
2.6	Perfis teóricos de $T_{SAP \rightarrow RR}, T_{RESP \rightarrow RR}, T_{RESP, SAP \rightarrow RR}, I_{RESP, SAP \rightarrow RR}, R_{RESP, SAP \rightarrow RR}$ e $S_{RESP, SAP \rightarrow RR}$ para um processo VARFI. (a) Simulação 1: os parâmetros de memória longa $d_{RESP} = 0.1, d_{RR} = 0.45$ (fonte e alvo) foram fixos e d_{SAP} , varia de 0 (azul) a 0.7 (vermelho). Notar que para $T_{RESP \rightarrow RR}$ todos os perfis coincidem, uma vez que os parâmetros de memória longa dos processos RESP e RR são os mesmos para todas as combinações do vetores \mathbf{d} simulados. (b) Simulação 2: os parâmetros de memória longa dos processos fonte foram fixos $d_{RESP} = 0.1, d_{SAP} = 0.25$ enquanto que o parâmetro de memória longa do processo alvo aumentou de 0 (azul) até 0.7 (vermelho).	30
3.1	Gráficos interquartis dos termos constituintes da IID: (a) durante a posição de supino (SU_1) e durante stress ortostático (UP). (b) durante a recuperação da posição de supino (SU_2) e durante stress mental (MA).	32
3.3	Distribuição do parâmetro de memória longa d_i para cada uma das séries temporais consideradas (RR, SAP, RESP) e para as quatro condições. A caixa amarela representa o intervalo de confiança a 95% e as duas caixas roxas representa um desvio padrão.	35

3.4	<i>Partial Information Decomposition</i> multiescala durante as quatro fases do protocolo experimental ($SU_1 vs UP$, $SU_2 vs MA$). Os gráficos representam as distribuições (mediana e intervalo interquartil): (a)-(b) das informação únicas $U_{SAP \rightarrow RR}, U_{RESP \rightarrow RR}$, (c) da redundância $R_{SAP,RESP \rightarrow RR}$ e (d) da sinergia $S_{SAP,RESP \rightarrow RR}$, em função da escala de temporal τ para o modelo VAR (1ª linha) e o modelo VARFI (2ª linha). O símbolo * denota diferenças significativas entre os pares de condições $SU_1 vs UP$ e $SU_2 vs MA$ (Wilcoxon, $p < 0.05$).	37
3.5	Segmentação de cada registo de <i>Plateau Wave</i> analisado. As fases B1 e B2 correspondem às fases basais anteriores à PW e as fases B3, B4, B5, B6 correspondem às fases basais analisadas após a ocorrência da PW. Cada uma das fases basais tem duração de 15 minutos (extraída de [Amado <i>et al.</i> , 2020])	38
3.6	Séries temporais da MAP, AMP e do RR de um episódio de PW. Da figura é bastante claro que dados registados em situações de doença crítica apresentam dinâmicas de complexidade elevada: existem alguns <i>outliers</i> e segmentos não estacionários. É importante salientar que a MAP e a AMP são de natureza diferente a MAP é de carácter sistémico e a AMP é de carácter mais localizado e por essa razão tem escalas bastante diferentes.	39
3.7	Distribuição do parâmetro de memória longa d_i para cada uma das séries temporais consideradas (RR, MAP, AMP) e para os sete segmentos registados. A caixa amarela representa o intervalo de confiança a 95% para a média e as duas caixas roxas representa um desvio padrão.	39
3.8	<i>Transfer Entropy</i> bidireccional entre o RR e a AMP usando a modelação VAR (1ª linha) e a modelação VARFI (2ª linha) antes da PW (a) e depois da PW (b)	41
3.9	Mediana e quartis dos termos constituintes da IID na escala temporal τ (a) antes da Plateau Wave e (b) depois da Plateau Wave. As primeira duas linhas correspondem ao modelo VAR, as restantes correspondem à modelação VARFI.	42
3.11	Gráficos interquartis da PID (a) antes da Plateau Wave e (b) depois da Plateau Wave. As primeira duas linhas correspondem ao modelo VAR, as restantes correspondem à modelação VARFI.	44
B.1	Representação gráfica do processo VAR trivariado (B.1) com as interações existentes entre os processos considerados.	77

Lista de Acrónimos

- ABP** Pressão Arterial (*Arterial Blood Pressure*). xv, xvi, 4, 7, 8, 13, 16
- ANS** Sistema Nervoso Autônomo (*Autonomic Nervous System*). 2–4, 8, 10, 13, 31
- BRS** Sensibilidade Baroreflexa (*Baroreflex Sensitivity*). 4
- CBF** Fluxo Sanguíneo Cerebral (*Cerebral Blood Flow*). 7
- CNS** Sistema Nervoso Central (*Central Nervous System*). 2
- CVR** Resistência Vascular Cerebral (*Cerebral Vascular Resistance*). 7
- ECG** Electrocardiograma (*Electrocardiogram*). xv, 3, 4, 8, 15, 16
- HR** Ritmo Cardíaco (*Heart Rate*). xvi, 4, 13
- HRV** Variabilidade da Frequência Cardíaca (*Heart Rate Variability*). 5, 9, 12, 31, 36, 40, 41, 48
- ICP** Pressão Intracraniana (*Intracranial Pressure*). xv, xvi, 6–8, 13, 16, 39
- IID** *Interaction Information Decomposition*. xvii, 1, 12, 15, 18, 19, 26–28, 31–33, 36, 38, 40, 42, 43, 45
- ITE** *Interaction Transfer Entropy*. 17–19, 29, 48
- JTE** *Joint Transfer Entropy*. 17
- MMI PID** *Minimum Mutual Information Partial Information Decomposition*. 19
- P-ANS** Sistema Nervoso Autônomo Parassimpático (*Parasympathetic ANS*). 2, 3
- PID** *Partial Information Decomposition*. 1, 12, 15, 18, 19, 26–28, 31, 36, 38
- PNS** Sistema Nervoso Periférico (*Peripheral Nervous System*). 2
- PSD** Densidade Espectral (*Power Spectrum Density*). 10

PW Ondas Plateau (*Plateau Waves*). xvii, 7, 8, 15, 31, 38–45, 47

RR Intervalos RR (*RR Intervals*). 5, 32, 33, 36, 40

RSA Arritmia Sinusal Respiratória (*Respiratory Sinus Arrhythmia*). 5, 32, 33, 36, 47

S-ANS Sistema Nervoso Autónomo Simpático (*Sympathetic ANS*). 2

SS Espaço de Estados (*State Space*). 23–26

TCE Traumatismo Crânio-Encefálico. 5, 6, 16, 38

TE *Transfer Entropy*. 17–19, 26, 29

Capítulo 1

Introdução

A regulação autonómica resulta da atividade combinada de vários sistemas fisiológicos, incluindo os sistemas cardíaco, vascular e pulmonar, que além do controlo central, também têm a sua própria regulação interna e interagem entre si para preservar a homeostasia [Malliani, 2000]. Desta forma, as dinâmicas desta regulação resultam da sintonia integrada de uma rede que produz comportamentos coletivos não triviais. Um exemplo típico destes comportamentos é dado pelas dinâmicas cardiovasculares, que surgem tanto de uma regulação interna do sistema cardíaco, de vários mecanismos fisiológicos centrais e periféricos, como da sua interação com o sistema respiratório [Cohen et Taylor, 2002].

Para avaliar estes mecanismos fisiológicos e esclarecer a sua contribuição para a complexidade da dinâmica cardíaca, é fundamental utilizar métodos capazes de quantificar e separar a atividade interna de cada sistema da decorrente da interação com os outros sistemas. Neste trabalho usam-se metodologias baseadas em Teoria de Informação, em particular a *Interaction Information Decomposition* (IID) e a *Partial Information Decomposition* (PID). Ambas são decomposições de informação que permitem analisar a informação transportada pela variabilidade do ritmo cardíaco em quantidades que refletem a dinâmica cardíaca, os efeitos vasculares e respiratórios sobre esta dinâmica, bem como quantificar as interações cardiovasculares e cardiorespiratórias. Este tipo de abordagem pode ser utilizado para melhor caracterizar disfunções autonómicas repercutidas na variabilidade da frequência cardíaca, decorrentes de situações de stress, como o stress ortostático e mental, e doença crítica em episódios de *Plateau Waves*.

1.1 Fundamentos Clínicos

1.1.1 Sistema nervoso

O sistema nervoso armazena, comunica e processa informação de várias partes do corpo e assegura que alterações internas e externas são controladas de forma rápida e precisa. Este é dividido em duas componentes:

- **sistema nervoso central (CNS)**, que é constituído pelo o cérebro e pela medula espinhal;
- **sistema nervoso periférico (PNS)**, que permite a ligação entre o sistema nervoso central com os órgãos sensoriais e os efetores. O qual se divide no sistema nervoso somático e no sistema nervoso autónomo.

Estes dois sistemas estão intimamente integrados uma vez que os estímulos internos e externos captados pelo PNS são enviados pelas vias aferentes sensitivas ao CNS, onde são analisados e processados nos centros de associação e decisão e as respostas são enviadas aos órgãos efetores através das vias eferentes motoras.

O sistema nervoso somático controla a atividade muscular que deriva de comandos conscientes. Este sistema também se relaciona com as sensações físicas.

O sistema nervoso autónomo (ANS) regula todas as atividades corporais que estão para além do controlo consciente, em particular, a atividade visceral, incluindo a cardíaca e a atividade de tónus muscular (Figura 1.1). A principal função deste sistema é a manutenção do equilíbrio do organismo sobre condições variadas. O ANS divide-se em dois subsistemas que operam de forma distinta:

- **sistema nervoso simpático (S-ANS)** que domina quando solicitado pela a atividade física ou em situações de stress;
- **sistema nervoso parassimpático (P-ANS)** que domina no relaxamento e na continuidade.

Este dois subsistemas atuam simultaneamente de forma a manter o equilíbrio fisiológico interno do organismo (Figura 1.1).

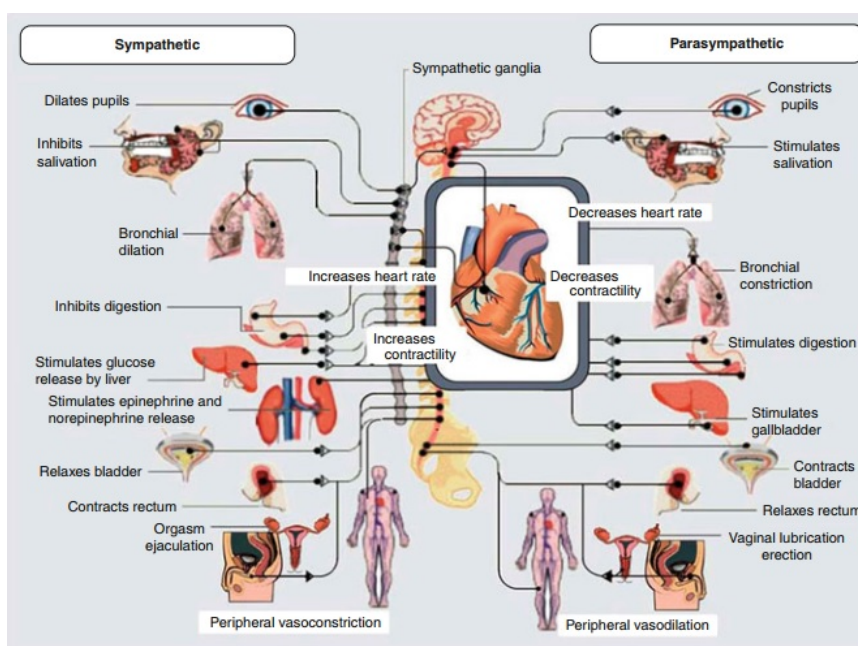


Figura 1.1: Diagrama ilustrativo do papel de ambos os subsistemas do sistema nervoso autónomo (adaptado de [Ernst, 2013])

1.1.2 Funcionamento Cardíaco

O coração é um órgão que tem como missão principal bombear sangue rico em oxigénio (sangue arterial) de forma a que este chegue a todos os órgãos e tecidos do organismo. Cada contração deste órgão é desencadeada por um impulso nervoso automaticamente gerado no nodo sinoatrial (S-A node) e transportado ao longo do miocárdio.

O nodo sinoatrial é o principal estimulador cardíaco cuja frequência fixa determina a contração e relaxamento do miocárdio, mas a atividade cardíaca é modulada pelo o sistema nervoso autónomo (Figura 1.2). Esta modulação é constituída por um sistema de resposta rápida controlado pelo P-ANS que reduz o ritmo cardíaco e por um sistema de resposta mais lenta controlado pelo S-ANS que aumenta a frequência cardíaca.

Usualmente a atividade cardíaca é monitorizada através do electrocardiograma (ECG). Este é um método não invasivo que nos dá informação da frequência cardíaca. Clinicamente, é também bastante utilizado como ferramenta de diagnóstico.

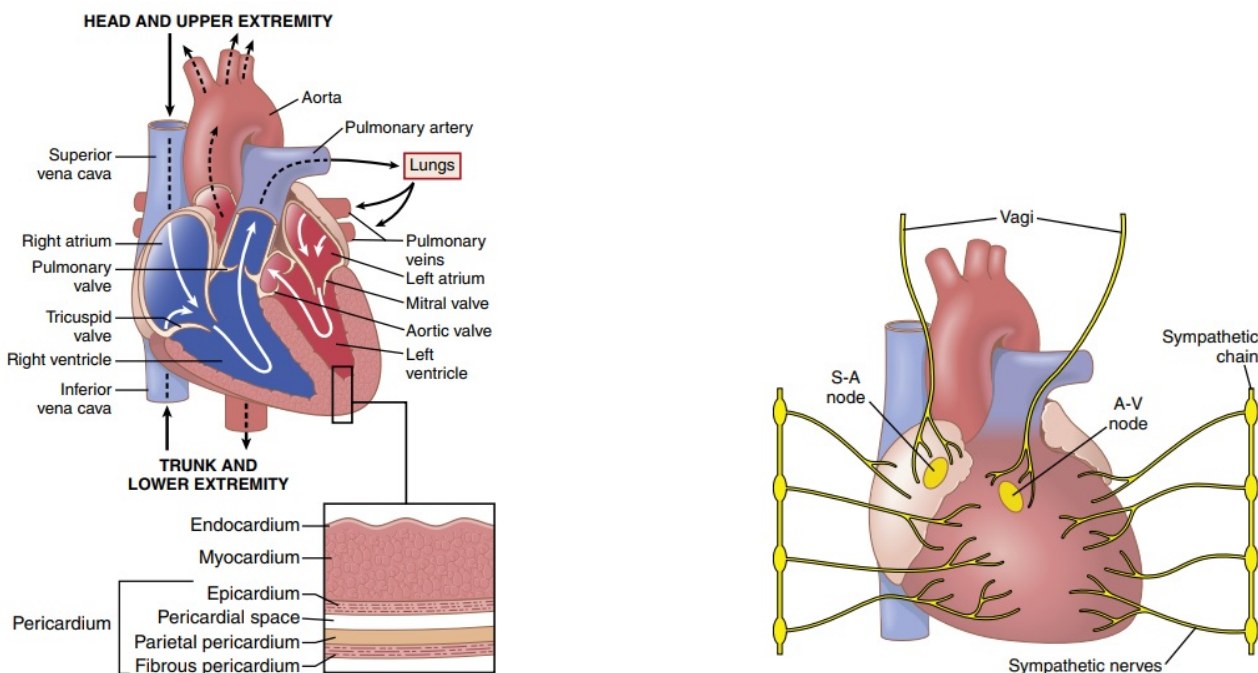


Figura 1.2: Estrutura do coração e fluxo do sangue nas válvulas do mesmo. O coração consiste em múltiplas camadas, incluindo o endocárdio, miocárdio, e as varias camadas constituintes do pericárdio (à esquerda). Distribuição dos nervos parassimpáticos e simpático pelo o coração (à direita). (ambas as figuras extraídas de [Hall, 2020])

O ECG permite-nos observar as duas fases do ciclo cardíaco: a sístole e a diástole. Em termos elétricos estas duas fases associam-se à despolarização e à repolarização, respetivamente, ou então em termos mecânicos, com a contração e o relaxamento.

A sístole consiste na ejeção de sangue acomodado nos ventrículos para as artérias aorta e pulmonar; é nesta fase que a pressão arterial atinge os valores máximos. Na diástole os ventrículos

recebem o sangue proveniente das veias cavas e pulmonares; aqui, ao contrário da sístole, a pressão arterial toma valores mínimos (Figura 1.3).

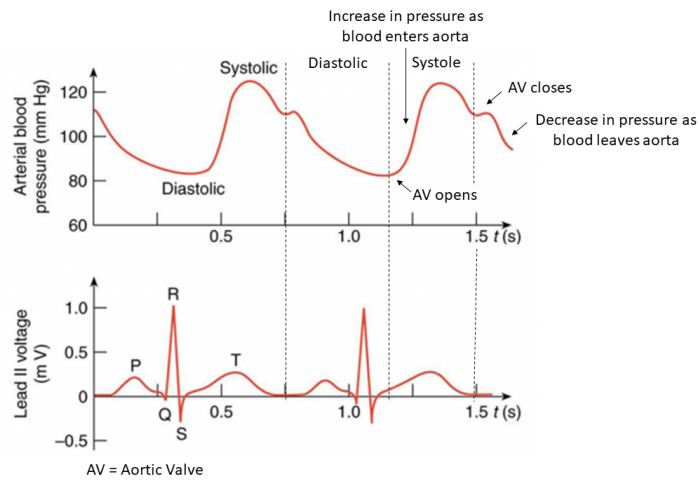


Figura 1.3: Sinais ABP e ECG com anotação dos eventos mais relevantes em cada ciclo cardíaco.

Assim, não só a variabilidade da frequência cardíaca (HR) é capaz de refletir disfunções autonómicas, mas também alterações no controlo vascular podem ser indicadores de comprometimento da função do ANS.

1.1.3 Actividade Cardíaca, Baroreceptores e Sensibilidade Baroreflexa

O ANS tem uma forte influência na frequência cardíaca, baseada na informação integrada de vários recetores que lhe transmitem informação essencial para dar uma resposta adequada. No grupo de recetores mais importantes encontram-se os **baroreceptores**, os quais são especializados na monitorização das variações da pressão arterial (ABP). Os baroreceptores localizam-se estrategicamente a nível cervical no seio carotídeo e a nível intratorácico no arco aórtico. A informação aferente recolhida nestes sensores é enviada ao sistema nervoso central e integrada com informação veiculada pelo coração, músculos e olhos de forma a surgir uma resposta eferente cujo objetivo é adaptar o calibre dos vasos sanguíneos e os batimentos cardíacos às situações de stress que o organismo está exposto. A interligação entre ABP e HR designa-se de **sensibilidade baroreflexa (BRS)**.

A BRS é considerada como medida da integridade e atividade do ANS e tem sido bastante útil no estudo de variadas patologias, incluindo enfarte do miocárdio, insuficiência cardíaca congestiva, hipertensão, entre outros [La Rovere *et al.*, 2008, Mortara *et al.*, 1997]. Baixa sensibilidade baroreflexa reflete disautonomia (disfunção do ANS) e é associada ao aumento da mortalidade em doenças cardiovasculares.

1.1.4 Arritmia Sinusal Respiratória

As interações cardiorespiratórias são mediadas por dois tipos de mecanismos: efeitos mecânicos relacionados com a hemodinâmica, e controlo neural relacionado essencialmente com a atividade do sistema parassimpático.

A arritmia sinusal respiratória (RSA) é a variação da frequência cardíaca que ocorre durante o ciclo respiratório, ou seja a HRV em sincronização com a respiração. A RSA é a componente mais proeminente e consistente na HRV de curto termo. Na densidade espectral dos intervalos RR, a RSA está associada à banda de frequências altas (0.15-0.4 Hz) ou, mais propriamente, à frequência da respiração [Hayano et Yasuma, 2003].

A magnitude da RSA aumenta com o descanso e diminui com a tensão. Na posição de supino a arritmia sinusal respiratória aumenta e decresce com a posição vertical. Existe também um aumento durante os períodos de relaxamento e diminui com a atividade física e mental. Além disso, a RSA decresce com o avanço da idade e com a severidade de doenças cardíacas. Em particular, em pacientes com doença da artéria coronária.

Apesar da RSA ser estudada desde do início do século XXI, ainda está longe de ser compreendida completamente, sendo considerada um fenómeno fisiológico complexo onde o seu papel persiste como um motivo de debate na comunidade científica [Tzeng *et al.*, 2009].

A RSA é importante por várias razões: (1) é frequentemente utilizada como um índice da atividade cardíaca vagal. (2) É também usada como índice de risco e severidade para algumas patologias. (3) É um ponto central na teoria de controlo neural das interações cardiorespiratórias.

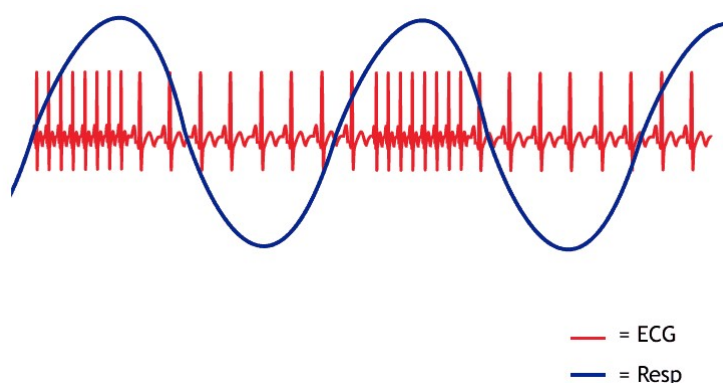


Figura 1.4: Relação entre o volume respiratório (Resp) e o electrocardiograma (ECG).

1.1.5 Traumatismo Crânio-Encefálico

O Traumatismo Crânio-Encefálico (TCE) é uma lesão cerebral causada por trauma externo. Esta é uma das principais causas de mortalidade, muitas vezes considerada como a epidemia silenciosa, responsável por um consumo relevante de recursos de saúde [Ferreira, 2015].

O TCE grave é um processo com elevada complexidade dinâmica que requer internamento em cuidados intensivos. A importância do tratamento da lesão primária e a identificação precoce dos insultos secundários após um TCE está bem estabelecido e o objetivo da gestão de terapia intensiva é antecipar, prevenir e tratar oportunamente [Saver, 2006].

As unidades dedicadas a doentes neurocríticos atuais dispõem de equipamentos que permitem a monitorização e a recolha de dados fisiológicos providenciando assim um ambiente clínico e laboratorial único para estudar os mecanismos fisiopatológicos da lesão cerebral e os efeitos do tratamento efetuado [Hemphill *et al.*, 2011].

1.1.5.1 Pressão Intracraniana

A pressão intracraniana (ICP) define-se como a pressão do fluido cerebrospinal (CSF), medida através de um cateter inserido no sistema ventricular, por onde normalmente circula o CSF (Figura 1.5) [Ferreira, 2015]. Na posição de supino o intervalo normal de valores para a ICP é de 5 a 15 mmHg. A hipertensão intracraniana surge quando o limiar de 22 mmHg é ultrapassado e está associada a condições patológicas agudas que alteram os componentes intracranianos, tais como edema e hemorragia [Le Roux *et al.*, 2014].

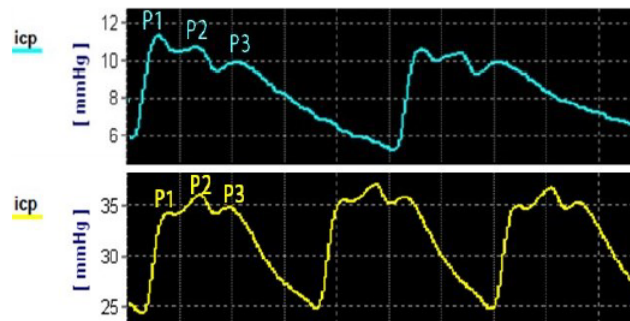


Figura 1.5: Forma de onda da ICP e os seus três componentes (P1, P2, P3). Em situações normais, os três picos relacionam-se entre si como $P1 > P2 > P3$ (painel superior). Nos casos de patologia quando a ICP começa a aumentar, a forma de onda modifica-se com um aumento na amplitude seguido por uma inversão da razão $P2/P1$ (extraída de [Ferreira, 2015]).

A *compliance* (C) cerebral é definida como a alteração observada na ICP para uma dada alteração no volume [Ferreira, 2015]

$$C = \frac{\Delta ICP}{\Delta V}. \quad (1.1)$$

O coeficiente de correlação entre a amplitude de pulso da ICP e a ICP média, designado por RAP, é outra medida que pode ser utilizada para obter informações sobre a *compliance* [Czosnyka *et al.*, 1994].

1.1.5.2 Pressão de Perfusão Cerebral

A pressão de perfusão de um órgão é a diferença entre as pressões arteriais de entrada e as pressões venosas de saída que impulsionam o fluxo. A pressão de perfusão cerebral (CPP) é a diferença entre a pressão arterial média (MAP) e a pressão intracraniana

$$CPP = MAP - ICP. \quad (1.2)$$

Os valores normais da CPP rondam os 80 mmHg. Valores inferiores a 50 mmHg são indicadores de hipoperfusão e isquemia cerebral, isto é, o fluxo sanguíneo que irriga o cérebro não é suficiente para satisfazer as suas necessidades metabólicas [Foundation, 2007].

1.1.5.3 Fluxo Sanguíneo Cerebral e Autoregulação Cerebral

A preservação de um fluxo sanguíneo cerebral (CBF) adequado é vital para o normal funcionamento do cérebro. O cérebro tem uma alta taxa metabólica e é responsável por quase 20% do consumo total de oxigénio corporal e 25% da utilização de glicose [Ferreira, 2015].

A reatividade cerebrovascular reflete as mudanças na resistência vascular cerebral (CVR) em resposta a estímulos vasodilatadores ou vasoconstritores, tais como a pressão arterial, a pressão parcial de gases no sangue arterial, ou devido a efeitos associados a drogas.

O CBF é dado pelo o quociente entre a CPP e a CVR

$$CBF = \frac{CPP}{CVR} = \frac{MAP - ICP}{CVR}. \quad (1.3)$$

A capacidade que o cérebro apresenta de manter o CBF constante, apesar das variações da CPP designa-se de autoregulação cerebral. A autoregulação cerebral é um mecanismo importante uma vez que permite que o cérebro se adapte a diferentes estímulos evitando a isquemia e a hiperemia cerebral [Ferreira, 2015].

Frequentemente, pacientes com TCE apresentam disfunções na autoregulação cerebral. Nestas situações, o CBF fica totalmente dependente da CPP. Este fenómeno é bem visível em episódios de Plateau Waves (PW).

1.1.5.4 Plateau Waves e a sua Relevância Clínica

Uma onda planalto ou *Plateau Wave* (PW) consiste no aumento súbito da ICP para valores acima de 40 mmHg sem que haja grandes alterações nos valores da pressão arterial (ABP) (Figura 1.6) [Ferreira, 2015]. Subidas críticas na ICP foram primeiramente descritas em 1950 por Janny, mas o conceito de PW só foi introduzido posteriormente por Lundberg [Lundberg, 1960].

Teoricamente, a PW tem por base um mecanismo vasogénico de feedback positivo desencadeado por uma ativa vasodilatação, aumentando o volume sanguíneo cerebral e levando a um aumento da ICP (Figura 1.6), tendo por consequência uma diminuição da oxigenação cerebral, comprometendo a autoregulação cerebral que é uma mecanismo vital.

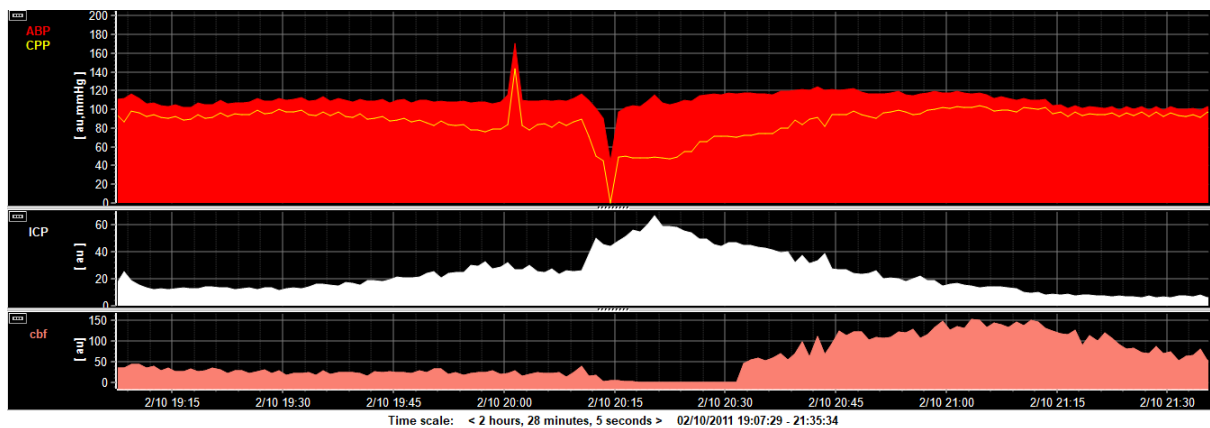


Figura 1.6: Registo dos sinais da pressão intracraniana (ICP), da pressão arterial (ABP), da pressão de perfusão cerebral (CPP), do fluxo sanguíneo cerebral (CBF) num episódio de Onda Plateau relativo a um paciente admitido na UCNC-CHSJ utilizando o *software* ICM+.

O stress sistémico intenso provocado pelas PW pode ser evidenciado pelo estudo da variabilidade do ritmo cardíaco que é um indicador da atividade do sistema nervoso autónomo, nomeadamente do desequilíbrio entre simpático e parassimpático. A sustentação e/ou o ressurgimento das PW revela uma situação cerebral limite da relação pressão-volume e relaciona-se com aumento da mortalidade.

A melhor compreensão das PW e da sua relação com o ANS tem uma relevância clínica acentuada, pois permitirá não só controlar melhor este fenómeno, mas também contribuir para a sua prevenção.

1.2 Fundamentos Metodológicos

Os sinais cardiovasculares são recolhidos de forma contínua ao longo do tempo, no entanto a variabilidade desses sinais é obtida a partir de séries temporais extraídas dos mesmos (Figura 1.7).

O estudo da variabilidade dos batimentos cardíacos é feita através do tacograma. O tacograma é a série temporal $\{RR_n\}_{n \in \mathbb{Z}^+}$ dos intervalos de tempo entre ondas R sucessivas

$$RR_n = R_n - R_{n-1}, \tag{1.4}$$

onde $\{R_n\}_{n \in \mathbb{Z}_0^+}$ é instante de tempo correspondente à ocorrência de uma onda R. Desta forma, os intervalos RR (tempo entre ondas R no ECG) permitem-nos estimar a duração de cada batimento cardíaco.

O sistograma é a série temporal dos valores máximos (sistólicos) da pressão arterial em cada ciclo

cardíaco

$$SAP_n = \max_{t \in [R_{n-1}, R_n]} ABP(t), \tag{1.5}$$

onde $ABP(t)$ representa o valor da pressão arterial no instante t . De forma análoga, define-se a série temporal dos valores diastólicos

$$DAP_n = \min_{t \in [R_{n-1}, R_n]} ABP(t). \tag{1.6}$$

Para obter a série temporal da respiração (RESP) é usual amostrar o sinal respiratório sempre que um batimento cardíaco é detetado. Formalmente, a série da respiração define-se como

$$RESP_n = Resp(R_n). \tag{1.7}$$

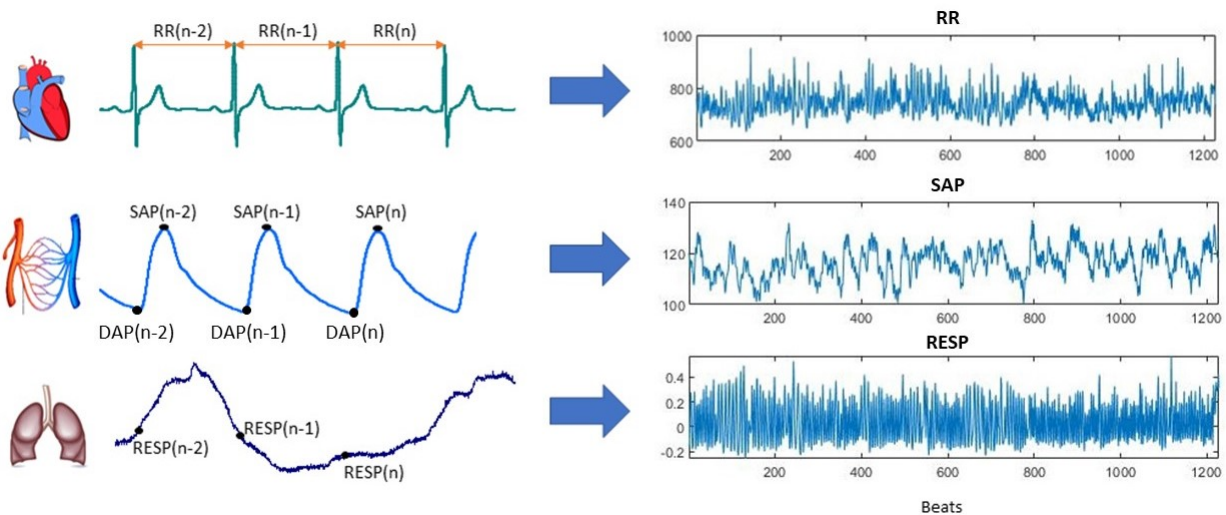


Figura 1.7: Método de obtenção das séries temporais a analisar. As séries de variabilidade cardíaca exibidas correspondem a um indivíduo saudável.

Nas últimas décadas, várias abordagens foram propostas para a analisar a HRV, desde abordagens no domínio do tempo à análise no domínio da frequência [Camm *et al.*, 1996] e métodos provenientes da Teoria de Informação [Sassi *et al.*, 2015].

1.2.1 Análise no domínio do tempo e da frequência

Em 1996, uma Task Force criada pela European Society of Cardiology e a North American Society of Pacing and Electrophysiology estabeleceu guias padrões para a análise da HRV [Camm *et al.*, 1996]. Neste artigo são apresentados métodos no domínio do tempo e no domínio da frequência e as respetivas indicações para a sua utilização na análise de séries de curta e longa duração (Tabela 1.1).

Variável	Unidades	Descrição
RR	segundo	média dos intervalos RR
SDNN	segundo	desvio padrão dos intervalos RR
SDANN	segundo	desvio padrão das médias dos intervalos RR calculadas em todos os sub-segmentos de 5 min
RMSSD	segundo	raiz quadrada da média dos quadrados das diferenças entre intervalos RR consecutivos
SDSD	segundo	desvio padrão das diferenças entre intervalos RR consecutivos

Tabela 1.1: Algumas medidas estatísticas no domínio do tempo definidas em [Camm *et al.*, 1996].

As séries de variabilidade cardíaca exibem várias componentes oscilatórias. A análise espectral, através do cálculo da função de densidade espectral (PSD), permite obter informações básicas da distribuição da potência (ou seja, variância) como função da frequência. Desta forma, o espectro de séries de variabilidade cardíaca é frequentemente utilizado para aferir a influência do sistema nervoso autónomo (ANS) no ritmo cardíaco [Camm *et al.*, 1996]. Tradicionalmente, três gamas de frequências são estudadas (Figura 1.8) [Camm *et al.*, 1996]:

- Very Low Frequency (VLF, 0 - 0.04Hz);
- Low Frequency (LF, 0.04 - 0.15Hz);
- High Frequency (HF, 0.15 - 0.4Hz).

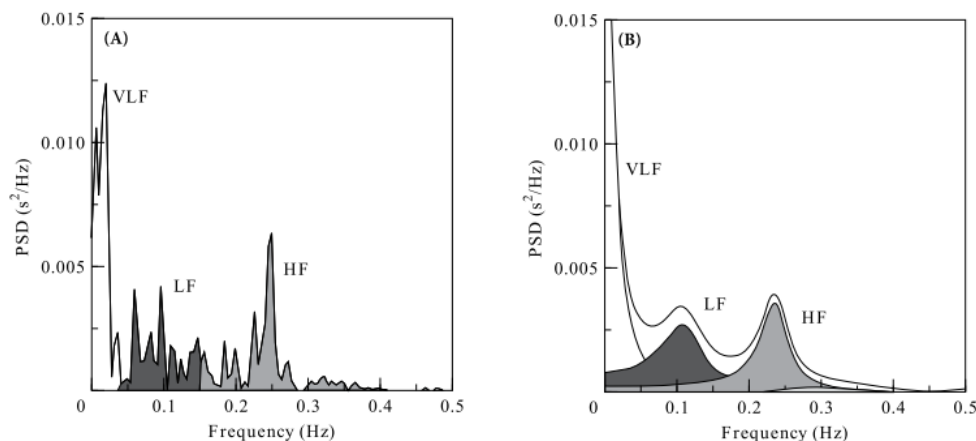


Figura 1.8: Espectro de um tacograma com 256 batimentos relativo a um indivíduo saudável em posição supina (A) usando um método não-paramétrico (método de Welch) e (B) usando um método paramétrico (Modelação AR). (adaptado de [Camm *et al.*, 1996])

A cada uma destas bandas de frequência estão associados mecanismos de regulação fisiológica como a termoregulação, o baroreflexo e a respiração. A componente HF associa-se principalmente à atividade parassimpática e à atividade respiratória. A componente LF está associada a ambos os subsistemas do ANS (isto é, sistema simpático e parassimpático), embora não seja absolutamente clara qual a contribuição do sistema parassimpático para esta banda de frequência. Por fim, a componente VLF é bastante controversa, não sendo possível atribuir um processo fisiológico

específico a este intervalo de frequência. Esta componente deve ser considerada apenas quando as séries em análise são de longa duração. A sua utilização em séries de curta duração é duvidosa e deve ser evitada.

As componentes de frequência são medidas em valores absolutos de potência (s^2), no entanto, podem também ser calculadas em unidades normalizadas. As componentes normalizadas são indicadores gerais da atividade simpática (LFn) e parassimpática (HFn). A potência total (TP) corresponde à variância da série temporal em análise. O quociente entre duas componentes ($\frac{LFn}{HFn}$) é um marcador do balanço simpático-vagal.

Total power	ms^2	Variância de todos os intervalos NN ($\approx \leq 0.4Hz$)
VLF	ms^2	Potência na banda VLF ($f \leq 0.04Hz$)
LF	ms^2	Potência na banda LF ($0.04 \leq f \leq 0.15Hz$)
LF norm	n.u	Potência na banda LF em unidades normalizadas: $LF / (TotalPower - VLF) \times 100$
HF	ms^2	Potência na banda HF ($0.15 \leq f \leq 0.4Hz$)
HF norm	n.u	Potência na banda HF em unidades normalizadas: $HF / (TotalPower - VLF) \times 100$

Tabela 1.2: Medidas do domínio da frequência utilizadas em séries temporais de curta duração (5 min).

1.2.2 Modelação Autoregressiva

Classicamente, a abordagem paramétrica utilizada na análise de sinais cardiovasculares e cardiorespiratórios é a modelação Autoregressiva (AR). A utilização deste tipo de abordagem é recomendável na existência de registos curtos e pode ser utilizada para estimar componentes espectrais com significado fisiológico [Camm *et al.*, 1996]. Posteriormente, a análise foi estendida a um cenário multivariado, onde as oscilações cardiovasculares e cardiorespiratórias foram avaliadas simultaneamente, permitindo entender as interconexões entre as variáveis envolvidas. Neste caso, utiliza-se o Modelo Autoregressivo Vectorial (VAR).

Um processo estocástico $\{X_n\}_{n \in \mathbb{Z}}$ diz-se VAR(p), onde $p \in \mathbb{Z}_0^+$, se satisfizer a seguinte equação

$$\mathbf{X}(n) = \sum_{k=1}^p \mathbf{A}(k)\mathbf{X}(n-k) + \mathbf{E}(n), \tag{1.8}$$

onde $\mathbf{A}(k)$ é matriz $M \times M$ dos coeficientes na qual cada elemento $a_{ij}(k)$ descreve a dependência de $x_i(n)$ relativamente a $x_j(n-k)$ ($i, j = 1, \dots, M; k = 1, \dots, p$). O processo de \mathbf{E}_n , também chamado de processo de inovação, é considerado ruído branco gaussiano não correlacionado; isto significa que a matriz de correlação de \mathbf{E}_n , $\mathbf{E}(n)$, $\mathbf{R}_{\mathbf{E}}(k) = E[\mathbf{E}(n)\mathbf{E}^T(n-k)]$, é nula para cada lag $k > 0$, e para $k = 0$ é igual à matriz de covariância $\Sigma = \text{COV}(\mathbf{E}(n))$. Sob a hipótese de causalidade estrita, a matriz de covariância reduz-se a uma matriz diagonal $\Sigma = \text{diag}(\sigma_i^2)$. Podemos formular o modelo em (1.8) de forma mais compacta

$$\mathbf{A}(L)\mathbf{X}_n = \mathbf{E}_n, \quad (1.9)$$

onde $\{E_n\}_{n \in \mathbb{Z}}$ é o ruído branco gaussiano não correlacionado, L é o operador atraso ($L^i X_n = X_{n-i}$),

$$\mathbf{A}(L) = \mathbb{I} - \sum_{i=1}^p A_i L^i \quad (1.10)$$

é o polinómio matricial autoregressivo de ordem p .

1.2.3 Métodos Não Lineares

Os sinais cardiovasculares e cardiorespiratórios são geralmente não estacionários e não lineares, conseqüentemente os métodos tradicionais são desadequados, dado que assumem a estacionaridade dos processos fisiológicos em análise. Nas últimas décadas, vários métodos foram propostos para ultrapassar estas limitações. Alguns destes métodos tais como análise fractal, análise de correlações de longo termo, medidas de entropia e regularidade, quantificação da complexidade e análise de sistemas dinâmicos complexos podem ser consultados em [Sassi *et al.*, 2015].

Esta dissertação foca-se em metodologias mais recentes, em particular em métodos que podem ser adaptados da Teoria da Informação. Nestes enquadram-se medidas como a Entropia, a Complexidade, a *Transfer Entropy* e decomposições de informação como a *Partial Information Decomposition* (PID) e a *Interaction Information Decomposition* (IID) [Barbieri *et al.*, 2017, Faes *et al.*, 2017a,c].

1.3 Objectivo da dissertação

Estudos em indivíduos saudáveis demonstram que existem diferenças na variabilidade da frequência cardíaca entre situações de repouso e de stress, tal como é possível observar na Figura 1.9. Sendo assim, um dos objectivos desta dissertação é estudar as alterações cardiovasculares e cardiorespiratórias na resposta ao stress ortostático e mental em indivíduos saudáveis. Neste sentido, utilizaram-se decomposições de informação como a PID e a IID para avaliar, separadamente e conjuntamente, as contribuições da pressão arterial e da respiração na HRV e assim contribuir para uma melhor compreensão dos mecanismos fisiológicos associados a cada uma das situações de stress.

Alterações no ritmo cardíaco foram detetadas em episódios de *Plateau Wave* [Amado *et al.*, 2020]. É possível observar na Figura 1.10 uma diminuição do ritmo cardíaco e um aumento da pressão

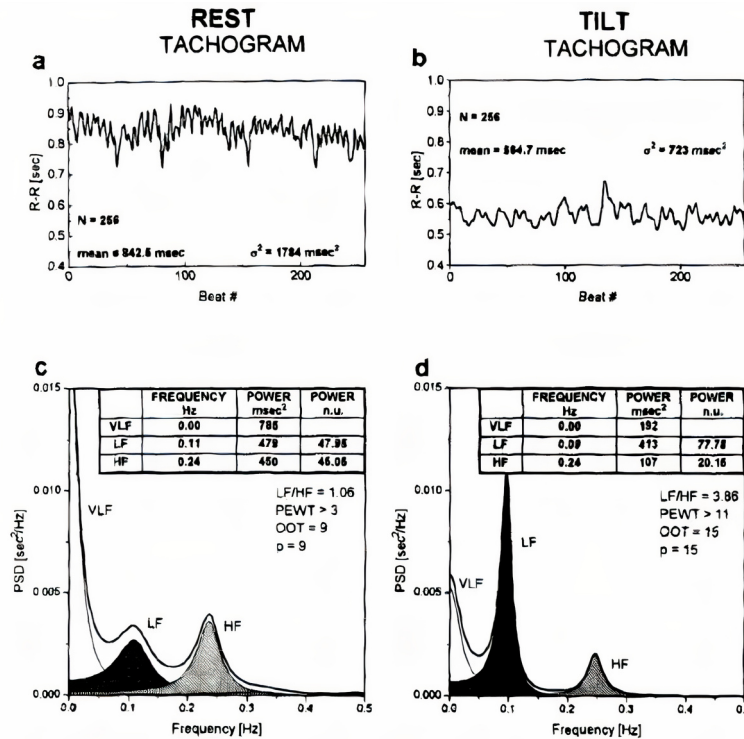


Figura 1.9: Espectro de um tacograma com 256 batimentos relativo a um indivíduo saudável em posição supino (A) e em stress postural (B). A função de densidade espectral obtida por modelação autoregressiva para a situação de repouso (C) e para a situação de stress (D) (extraída de [Camm *et al.*, 1996]).

intracraniana com a evolução da *Plateau Wave*. A decomposição multiescala da informação permitirá um estudo mais detalhado da variabilidade da frequência cardíaca em episódios de stress intenso como estes. Permitirá também averiguar o estado do ANS dado que a variabilidade da frequência cardíaca é um marcador da atividade simpática e parasimpática [Camm *et al.*, 1996].

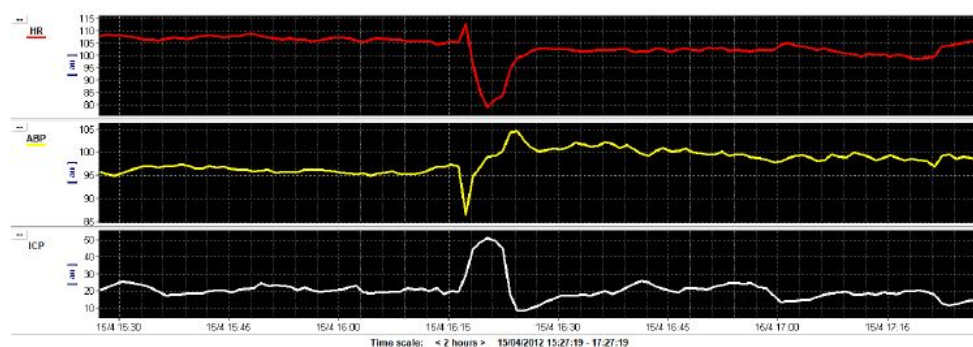


Figura 1.10: Episódio de uma *Plateau Wave* e sua análise preliminar no software ICM+®, com registo do ritmo cardíaco (HR) em batidas por minuto, da pressão arterial (ABP) em mmHg e da pressão intracraniana (ICP) em mmHg (extraída de [Amado, 2019]).

Em ambas as aplicações, estendeu-se o cálculo dos termos constituintes da decomposição multiescala de informação para tomar em consideração correlações de longo termo utilizando a modelação Autoregressiva Vectorial com Integração Fracionária (VARFI) e perceber qual o impacto da memória longa na HRV.

1.3.1 Publicações Associadas

No âmbito desta dissertação, estendeu-se o método de estimação das medidas de informação multiescala para tomar em consideração correlações de longo termo. O estudo das várias medidas multiescala de informação em situações de stress deu origem a uma comunicação na conferência *Entropy 2021: The Scientific Tool of the 21st Century* [Rocha et al., 2021], e no *IJUP21* [Pinto et Rocha, 2021] e um artigo na *43rd Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society* [Pinto et al., 2021].

Informações adicionais podem ser consultadas no Apêndice A.

Capítulo 2

Materiais e Métodos

Neste capítulo, será feita inicialmente uma breve descrição dos dois conjuntos de dados que foram analisados. O primeiro é constituído por indivíduos saudáveis que foram sujeitos a situações de stress postural e mental. O segundo são episódios de *Plateau Waves* (PW) de pacientes que foram admitidos Unidade de Cuidados Neurocríticos (UCNC) do Centro Hospitalar São João (CHSJ) com TCE. Ambos os protocolos foram aprovados pela Comissão de Ética e os dados foram recolhidos após consentimento escrito dos participantes no primeiro caso e pelos familiares dos doentes no segundo caso.

Na segunda parte do capítulo serão definidas as decomposições IID e PID e a modelação VARFI será introduzida. Por fim, o método paramétrico de estimação das medidas de informação será estendido para incorporar correlações de longo termo.

2.1 Dados em Estudo

2.1.1 Stress Postural e Mental

As séries temporais RR, SAP e RESP foram medidas num grupo de 62 indivíduos saudáveis (19.5 ± 3.3 anos, 37 mulheres) monitorizados em 4 situações: em posição de supino (SU_1), na posição inclinada (UP) alcançada através da inclinação passiva da cabeça, na recuperação da posição de supino (SU_2) e durante stress mental induzido por problemas aritméticos (MA). Durante as medições, os indivíduos respiravam livremente. Os participantes foram instruídos a não utilizar substâncias influenciadoras do sistema nervoso autónomo ou a realizar qualquer atividade que envolvesse a ativação do sistema cardiovascular 24 horas antes da medição. Os sinais gravados foram o eletrocardiograma (ECG; CardioFax ECG-9620, NihonKohden, Japan), a pressão arterial digital não invasiva pelo método fotopletismográfico (Finometer Pro, FMS, Netherlands), e o sinal de respiração registado pela pletismografia respiratória (RespiTrace, NIMS, USA). Para cada sujeito e condição experimental, os valores de RR, SAP e RESP foram medidos batimento a batimento, respetivamente, como as sequências das distâncias temporais entre picos R

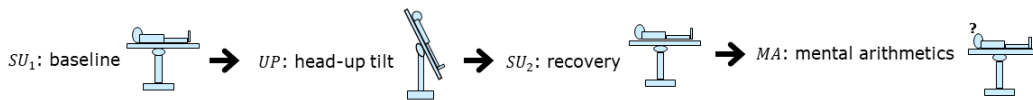


Figura 2.1: Sequência das posições experimentais que os pacientes foram sujeitos.

consecutivos do ECG, os valores máximos da forma de onda da pressão arterial tomada dentro dos períodos cardíacos detetados consecutivamente, e os valores do sinal respiratório amostrados no início dos períodos cardíacos detetados consecutivamente. A descrição detalhada do protocolo experimental e da extração dos sinais pode ser encontrada em [Javorka *et al.*, 2017].

Antes da análise multiescala, as três séries temporais foram normalizadas (média zero e variância unitária). A análise foi realizada em segmentos de pelo menos 400 pontos consecutivos extraídos das séries temporais para cada sujeito e condição experimental, livres de artefactos e considerado estacionário em sentido lato através de uma inspeção visual.

2.1.2 Episódios de Plateau Wave

Foram recolhidos dados de 18 pacientes (16 indivíduos do sexo masculino, média de 42 anos), com TCE grave e indicação clínica para monitorização, admitidos na Unidade de Cuidados Neurocríticos (UCNC) do Centro Hospitalar São João (CHSJ).

Os dados de monitorização cerebral multimodal foram recolhidos durante o tempo de internamento. Na UCNC-CHSJ, os pacientes foram sedados e ventilados mecanicamente para estabilização dos sinais vitais e normalização da oxigenação. Os sinais do eletrocardiograma (ECG), da pressão arterial sanguínea (ABP), da pressão intracraniana (ICP), da sua amplitude (AMP), da pressão de perfusão cerebral (CPP) e o nível de CO₂ expirado foram registados utilizando o *software* ICM+®. Dos sinais recolhidos foram retiradas as séries temporais dos intervalos RR, da pressão Arterial sistólica e diastólica (SAP, DAP) e da pressão intracraniana sistólica e diastólica (SCP, DCP). A aquisição e pré-processamento das séries foi realizado anteriormente a este trabalho. Todos os detalhes podem ser consultados em [Amado, 2019, Amado *et al.*, 2020, Luis *et al.*, 2015].

Nesta dissertação utilizou-se a série temporal dos intervalos RR, a série da pressão arterial média (MAP) e a série temporal da amplitude da pressão intracraniana (AMP). Os valores da MAP foram obtidos integrando a ABP entre pontos diastólicos consecutivos ($DCP(i)$ e $DCP(i + 1)$), e, posteriormente, dividindo o resultado obtido pela distância de tempo entre os dois valores diastólicos [Bari *et al.*, 2021, 2016]. A série da AMP, é obtida da diferença entre os valores sistólicos e diastólicos da ICP ($SCP(i) - DCP(i)$). A escolha da MAP e da AMP deve-se essencialmente à menor variabilidade destas séries comparativamente as séries sistólicas e diastólicas da ABP e da

ICP.

2.2 Métodos

2.2.1 Transferência e Modificação de Informação

Considere-se um processo estocástico vetorial, discreto e estacionário composto por M processos escalares de média zero, $\mathbf{X}_n = [X_{1,n} \cdots X_{M,n}]^T$, $-\infty < n < \infty$. A transferência de informação entre dois sub processos é quantificado pela *Transfer Entropy* (TE), a qual permite quantificar o fluxo de informação entre os processos fonte e um processo alvo que são previamente definidos. Especificamente, a TE de uma fonte para o processo alvo quantifica a informação contida no passado do processo fonte que pode ser utilizada na predição do estado presente do processo alvo além da informação contida no passado do próprio processo alvo [Schreiber, 2000]. Considerando X_j como processo alvo e X_i como fonte, a TE é definida como:

$$T_{i \rightarrow j} = I\left(X_{j,n}; \mathbf{X}_{i,n}^- \mid \mathbf{X}_{j,n}^-\right) \quad (2.1)$$

onde $\mathbf{X}_{i,n}^- = [X_{i,n-1}, X_{i,n-2}, \dots]$ e $\mathbf{X}_{j,n}^- = [X_{j,n-1}, X_{j,n-2}, \dots]$ representam o passado dos processos fonte e alvo, respetivamente, e $I(\cdot; \cdot \mid \cdot)$ representa a Informação Mútua Condicional (CMI). Na presença de dois processos fonte X_i e X_k , a informação transferida conjuntamente por estes processos para o processo alvo X_j é quantificada pela TE conjunta (JTE):

$$T_{ik \rightarrow j} = I\left(X_{j,n}; \mathbf{X}_{i,n}^-, \mathbf{X}_{k,n}^- \mid \mathbf{X}_{j,n}^-\right). \quad (2.2)$$

Geralmente, a JTE (2.2) difere da soma das TEs individuais, uma vez que as fontes normalmente interagem entre si à medida que transferem informação para o processo alvo. Assim, existem várias estratégias para decompor a TE conjunta. Nas secções seguintes serão abordadas duas das decomposições de informação mais utilizadas neste tipo de metodologia [Faes *et al.*, 2017a].

2.2.1.1 Interaction Information Decomposition

A primeira estratégia, designada de *Interaction Information Decomposition*, decompõe a TE conjunta $T_{i,j}$ dada por (2.2) como

$$T_{ik \rightarrow j} = T_{i \rightarrow j} + T_{k \rightarrow j} + I_{ik \rightarrow j}, \quad (2.3)$$

$I_{ik \rightarrow j}$ denota a *Interaction Transfer Entropy* (ITE), a qual quantifica a interação entre o presente do processo alvo e os estados passados dos processos fonte, tudo isto condicionado ao passado do

processo alvo

$$I_{ik \rightarrow j} = I \left(X_{j,n}; \mathbf{X}_{i,n}^-; \mathbf{X}_{k,n}^- \mid \mathbf{X}_{j,n}^- \right). \quad (2.4)$$

A ITE quantifica a modificação de informação transferida das fontes X_i e X_k para o alvo X_j , toma valores positivos quando X_i e X_k cooperam de forma sinérgica e valores negativos quando atuam de forma redundante. No caso da sinergia, as duas fontes X_i e X_k juntas contribuem com mais informação para o alvo X_j do que a soma de suas contribuições individuais ($T_{ik \rightarrow j} > T_{i \rightarrow j} + T_{k \rightarrow j}$); no caso da redundância, a soma da informação transferida de cada uma das fontes para o processo alvo é superior à informação transferida conjuntamente ($T_{i \rightarrow j} + T_{k \rightarrow j} > T_{ik \rightarrow j}$).

2.2.1.2 Partial Information Decomposition

Uma decomposição alternativa é dada pela *Partial Information Decomposition* (PID) [Williams et Beer, 2010]. A PID evidencia quatro medidas de informação distintas que medem a informação única transferida para o alvo de cada um dos processos fonte, medida pelas TE únicas $U_{i \rightarrow j}$ e $U_{k \rightarrow j}$, e a informação redundante e sinérgica transferida para o alvo proveniente das fontes, a qual é quantificada pela TE redundante $R_{ik \rightarrow j}$ e a TE sinérgica $S_{ik \rightarrow j}$. Estas quatro medidas estão relacionadas entre si e com as TEs conjunta e individuais pelas seguintes equações

$$T_{ik \rightarrow j} = U_{i \rightarrow j} + U_{k \rightarrow j} + R_{ik \rightarrow j} + S_{ik \rightarrow j}, \quad (2.5a)$$

$$T_{i \rightarrow j} = U_{i \rightarrow j} + R_{ik \rightarrow j}, \quad (2.5b)$$

$$T_{k \rightarrow j} = U_{k \rightarrow j} + R_{ik \rightarrow j}. \quad (2.5c)$$

Os termos $U_{i \rightarrow j}$ e $U_{k \rightarrow j}$ quantificam a parte da informação transferida para o processo alvo X_j que é única aos processos fontes X_i e X_k , respetivamente, refletindo assim as contribuições para a previsibilidade do alvo que podem ser obtidas individualmente de cada fonte. Somando estas contribuições únicas com a TE redundante $R_{ik \rightarrow j}$ obtemos a *Transfer Entropy* de uma fonte para o alvo como é conhecida na Teoria da Informação clássica. Então, o termo $S_{ik \rightarrow j}$ refere-se à sinergia entre as duas fontes enquanto transferem informações para o alvo, definida como a informação que é unicamente obtida quando consideramos conjuntamente as fontes X_i e X_k , mas não as considerando isoladamente. Por outro lado, em comparação com a IID definida em (2.2.1.1), a PID (2.5) apresenta a vantagem de fornecer medidas não negativas distintas para a redundância e a sinergia, tomando em conta a possibilidade de que redundância e sinergia podem coexistir como elementos separados de modificação de informação. A IID e a PID definidas nas Equações (2.3) e (2.5) estão relacionados entre si, isto é,

$$I_{ik \rightarrow j} = S_{ik \rightarrow j} - R_{ik \rightarrow j} \quad (2.6)$$

mostrando assim que a ITE quantifica o balanço entre a sinergia e a redundância.

Um problema com a PID é que as medidas que a constituem não podem ser obtidas através da teoria de informação clássica subtraindo termos de IM condicionais à semelhança do que foi feito com a IID; portanto é necessário um ingrediente adicional para completar a decomposição. Para que a PID (2.5) fique completa é necessário estabelecer uma definição não ambígua das quatro medidas introduzidas anteriormente ($U_{i \rightarrow j}$, $U_{k \rightarrow j}$, $R_{ik \rightarrow j}$ e $S_{ik \rightarrow j}$). Várias definições alternativas dos conceitos de redundância e sinergia foram propostas [Bertschinger *et al.*, 2014, Griffith *et al.*, 2014, Harder *et al.*, 2013], neste trabalho usa-se a *Minimum Mutual Information PID* (MMI PID) [Barrett, 2015]. Assim, a redundância é aqui definida como o mínimo de informação fornecida individualmente por cada um dos processo fonte ao processo alvo. Desta forma, a TE redundante define-se como

$$R_{ik \rightarrow j} = \min \{T_{i \rightarrow j}, T_{k \rightarrow j}\}. \quad (2.7)$$

Esta escolha satisfaz a propriedade desejável de que o TE redundante é independente da correlação entre os processos fonte. Além disso, foi demonstrado que, se os processos observados têm uma distribuição conjunta gaussiana, todas as formulações PID propostas anteriormente se reduzem ao MMI PID [Barrett, 2015].

2.2.2 Modelação VARFI

Considere-se um processo estocástico \mathbf{X}_n discreto de dimensão M , com média zero e variância unitária. Um processo VARFI tem a formulação seguinte [Tsay, 2010]

$$\mathbf{A}(L) \text{diag}(\nabla^d) \mathbf{X}_n = \mathbf{E}_n, \quad (2.8)$$

onde \mathbf{E}_n são inovações Gaussianas não correlacionadas, L é o operador de atraso ($L^i \mathbf{X}_n = \mathbf{X}_{n-i}$),

$$\mathbf{A}(L) = \mathbf{I}_M - \sum_{i=1} \mathbf{A}_i L^i, \quad (2.9)$$

(\mathbf{I}_M é matriz identidade de dimensão M) é o polinómio vetorial autoregressivo (VAR) de ordem p definido pelas matrizes de coeficientes $\mathbf{A}_1, \mathbf{A}_2, \dots, \mathbf{A}_p$ de $M \times M$, e

$$\text{diag}(\nabla^d) = \begin{bmatrix} (1-L)^{d_1} & 0 & \dots & 0 \\ 0 & (1-L)^{d_2} & \dots & 0 \\ \vdots & \vdots & \dots & \vdots \\ 0 & 0 & \dots & (1-L)^{d_M} \end{bmatrix} \quad (2.10)$$

Na equação anterior $(1-L)^{d_i}$ representa o operador de diferenciação fracionária que pode ser representado como [Beran *et al.*, 2016]:

$$(1 - L)^{d_i} = \sum_{k=0}^{\infty} G_k^{(i)} L^k, \quad G_k^{(i)} = \frac{\Gamma(k - d_i)}{\Gamma(-d_i) \Gamma(k + 1)}, \quad (2.11)$$

onde $\Gamma(\cdot)$ é a função Gamma. O modelo VARFI é estacionário quando todas as raízes de $\det[A(L)]$ estão fora do círculo unitário e para $-0.5 < d_i < 0.5, i = 1 \dots M$, enquanto que é não estacionário mas *mean reverting* para $0.5 \leq d_i < 1$ [Baillie, 1996, Velasco, 1999]. O parâmetro $\mathbf{d} = (d_1, \dots, d_M)$ determina o comportamento de longo termo, enquanto que os coeficientes do polinómio $A(L)$ descrevem as dinâmicas de curto termo. Notar que o processo definido na Equação 2.8 é um caso particular de uma classe de modelos VARFIMA(p, \mathbf{d}, l) mais ampla [Beran *et al.*, 2016], os quais incluem a classe de processos autoregressivos VAR(p); neste trabalho vamos restringir a nossa análise a processos VARFIMA($p, \mathbf{d}, 0$) (VARFI(p, \mathbf{d})).

2.2.2.1 Estimação dos Parâmetros

A estimação dos parâmetros dos modelos VARFI(p, \mathbf{d}) consiste em [Martins *et al.*, 2020]:

1. Calcular os parâmetros d_i através do estimador local **semi-paramétrico de Whittle** para cada processo individual X_i ;
2. Definir séries filtrada $X_{i,n}^{(f)} = (1 - L)^{d_i} X_{i,n}$;
3. Estimar os parâmetros VAR a partir dos dados filtrados $\mathbf{X}_n^{(f)}$ utilizando o método dos mínimos quadrados para resolver $\mathbf{A}(L)\mathbf{X}_n^{(f)} = \mathbf{E}_n$, a ordem p do modelo é escolhida segundo o *Bayesian information criterion* (BIC).

2.2.2.2 Método de Whittle

O estimador local semi-paramétrico de Whittle para memória longa é um estimador no domínio de Fourier. É reconhecido na literatura pelas suas propriedades estatísticas, normalidade assintótica, eficiência e facilidade de implementação [Almeida *et al.*, 2017].

O estimador local de Whittle do parâmetro d , \hat{d} , minimiza a função objetivo [Robinson, 1995]

$$\log \left\{ \frac{1}{m} \sum_{j=1}^m \omega_j^{2d} I_{\omega_j} \right\} - \frac{2d}{m} \sum_{j=1}^m \log(\omega_j), \quad (2.12)$$

onde

$$I_{\omega_j} = \frac{1}{n} \left| \sum_{t=1}^n X_n e^{-it\omega_j} \right|^2 \quad (2.13)$$

com $\omega_j = \frac{2\pi j}{n}$ para $j = 1, \dots, m$ e i denotando a unidade imaginária. O estimador é consistente e assintoticamente normal para $0.5 < \hat{d} < 0.75$ [Robinson, 1995, Velasco, 1999]

$$m^{1/2} (\hat{d} - d_0) \rightarrow N\left(0, \frac{1}{4}\right) \quad (2.14)$$

onde d_0 é o valor real de d . Este estimador é dependente da largura de banda, m , e geralmente é escolhido entre $n^{-0.5} \leq m \leq n^{0.5}$ (n é número de amostras da série temporal em análise). Nesta dissertação considera-se-á $m = n^{0.5}$ uma vez que é menos sensível à existência de componentes de memória curta.

2.2.3 Análise Multiescala

As dinâmicas cardiovasculares e cardiorespiratórias operam em múltiplas escalas temporais que estão relacionadas com a atividade simpática e/ou parassimpática do sistema nervoso autónomo.

A análise em múltiplas escalas temporais τ permite avaliar várias medidas de informação, em particular aquelas que foram introduzidas anteriormente, e estabelecer uma ligação com as bandas frequência tipicamente observadas na variabilidade cardiovascular (VLF, LF, HF, ver Figura 1.8).

Esta abordagem multiescala foi proposta inicialmente por [Costa *et al.*, 2005] através da definição do conceito de entropia multiescala. A entropia multiescala consiste no cálculo da entropia condicional do processo observado após eliminação das escalas temporais mais rápidas através de uma filtragem passa-baixo com frequência de corte $f_\tau = 1/(2\tau)$.

A formulação original da entropia multiescala apresenta algumas limitações: (1) necessita de um tamanho amostral elevado; (2) as escalas temporais são expressas em número de amostras e portanto restringem-se aos números inteiros, limitando a possibilidade da remoção de escalas temporais mais rápidas; (3) falta de fundamento teórico.

Posteriormente, Valencia em [Valencia *et al.*, 2009] refinou este processo observando que o mesmo consiste em dois passos subsequentes:

1. Filtro Passa-Baixo (Filtro Butterworth)
2. Processo de Decimação.

Com este refinamento [Valencia *et al.*, 2009] ultrapassou todas as limitações mencionadas anteriormente: as escala temporais τ podem ser qualquer número real positivo; o processo é menos dependente dos parâmetros de estimação da entropia e, por fim, a abordagem é menos *data demanding*.

Com estes resultados, Faes *et. al.* [Faes *et al.*, 2017b] formulou uma abordagem paramétrica para estimar a entropia baseada na modelação VAR e na sua formulação em espaço de estados [Barnett et

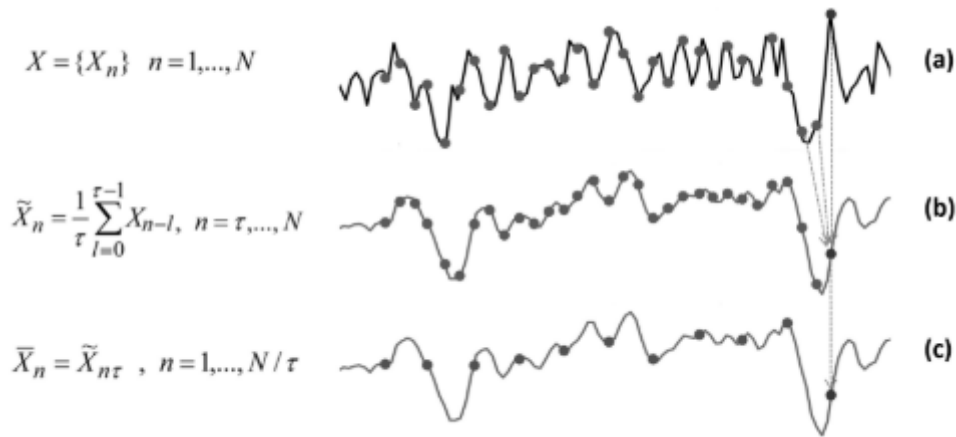


Figura 2.2: Refinamento da análise multiescala. (a) Processo original (b) processo após filtragem linear de resposta ao impulso finito (FIR) (c) processo filtrado usando um factor de decimação τ .

Seth, 2015] capaz de lidar com séries mais curtas. Posteriormente esta abordagem foi generalizada para incorporar correlações de longo termo através da utilização do modelo VARFI [Faes *et al.*, 2019, Martins *et al.*, 2020]. O mesmo método foi estendido no âmbito do presente trabalho ao cálculo da *Transfer Entropy*. Assim todos termos constituintes das decomposições previamente definidas podem ser estimados usando a abordagem paramétrica VARFI.

2.2.3.1 Representação Multiescala de Processos Gaussianos Multivariados

Considere-se um processo estocástico vetorial de dimensão M , $\mathbf{X}_n = [X_{1,n} \cdots X_{M,n}]^T$, descrito por um modelo autoregressivo vetorial (VAR) de ordem p

$$\mathbf{X}_n = \sum_{k=1}^p \mathbf{A}_k \mathbf{X}_{n-k} + \mathbf{U}_n, \quad (2.15)$$

onde A_k são as matrizes $M \times M$ dos coeficientes e $\mathbf{U}_n = [U_{1,n} \cdots U_{M,n}]^T$ é um vector de processos Gaussianos de média zero e com matriz de covariância $\Sigma \equiv \mathbb{E} [\mathbf{U}_n \mathbf{U}_n^T]$ (\mathbb{E} denota o operador valor esperado). Para estudar o processo \mathbf{X} na escala temporal identificado pelo o fator de escala τ , aplicamos uma transformação de reescalonamento a cada um dos processos $X_m, m = 1, \dots, M$

$$\bar{X}_{m,n} = \sum_{l=0}^q b_l X_{m,n\tau-l}, \quad (2.16)$$

o que corresponde à transformação por uma sequência de 2 passos que consistem num passo de filtragem e outro de decimação, dando origem aos processos $\tilde{\mathbf{X}}$ e $\bar{\mathbf{X}}$

$$\tilde{\mathbf{X}}_n = \sum_{l=0}^q b_l \mathbf{X}_{n-l}, \quad (2.17a)$$

$$\bar{\mathbf{X}}_n = \tilde{\mathbf{X}}_{n\tau}, n = 1, \dots, N/\tau, \quad (2.17b)$$

onde b_l representa os coeficientes de um filtro FIR passa baixo de ordem q com uma frequência de corte $f_\tau = 1/(2\tau)$.

Assim, substituindo (2.15) em (2.17a), o processo de filtragem tem a seguinte representação:

$$\tilde{\mathbf{X}}_n = \sum_{k=1}^p \mathbf{A}_k \tilde{\mathbf{X}}_{n-k} + \sum_{l=0}^q \mathbf{B}_l U_{n-l} \quad (2.18)$$

onde $\mathbf{B}_l = b_l \mathbf{I}_M$ (\mathbf{I}_M é matriz identidade $M \times M$). Desta forma, a mudança de escala introduz uma média móvel de ordem q no processo VAR(p) original, transformando-o num processo VARMA(p, q). O passo de decimação (2.17b) mantém o processo VARMA(p, q), no entanto altera os parâmetros do modelo. Mais detalhes podem ser consultados nas secções seguintes.

2.2.3.2 Formulação Espaço de Estados

Modelos de espaço de estado são modelos que fazem uso de variáveis de estado para descrever um sistema por um conjunto de equações de diferença de primeira ordem, em vez de uma ou mais equações de ordem superior [Aoki, 2013, Hannan et Deistler, 2012]. O modelo linear de espaço de estados (SS) que descreve um processo vectorial \mathbf{X} tem a forma

$$\mathbf{Y}_{n+1} = \mathbf{A}\mathbf{Y}_n + \mathbf{W}_n, \quad (2.19a)$$

$$\mathbf{X}_n = \mathbf{C}\mathbf{Y}_n + \mathbf{V}_n, \quad (2.19b)$$

onde a Equação 2.19a descreve a atualização do processo de estado não observado de dimensão L através da matriz $L \times L$ \mathbf{A} , e a Equação 2.19b descreve o mapeamento instantâneo do estado do processo observado através da matriz \mathbf{C} de dimensão $M \times L$.

\mathbf{W}_n e \mathbf{V}_n são processos de ruído branco de média zero com covariâncias $\mathbf{Q} \equiv \mathbb{E}[\mathbf{W}_n \mathbf{W}_n^T]$ e $\mathbf{R} \equiv \mathbb{E}[\mathbf{V}_n \mathbf{V}_n^T]$, respetivamente, e $\mathbf{S} \equiv \mathbb{E}[\mathbf{W}_n \mathbf{V}_n^T]$ é a matriz de covariância cruzada. Assim, o modelo SS (2.19) é caracterizado pelo o conjunto de parâmetros $(\mathbf{A}, \mathbf{C}, \mathbf{Q}, \mathbf{R}, \mathbf{S})$.

Outra representação possível do modelo SS é evidenciando as inovações $E_n = \mathbf{X}_n - \mathbb{E}[\mathbf{X}_n | \mathbf{X}_n^-]$, ou seja, os resíduos da regressão linear de \mathbf{X}_n sobre o seu passado $\mathbf{X}_n^- = [\mathbf{X}_{n-1}^T \mathbf{X}_{n-2}^T \dots]^T$ [Aoki, 2013]. Esta nova representação, designa-se por *innovations form* SS (ISS), e é caracterizada pelo o processo de estado $\mathbf{Z}_n = \mathbb{E}[\mathbf{Y}_n | \mathbf{X}_n^-]$ e pela matriz de ganho de Kalman \mathbf{K} ($L \times M$)

$$\mathbf{Z}_{n+1} = \mathbf{A}\mathbf{Z}_n + \mathbf{K}E_n \quad (2.20a)$$

$$\mathbf{X}_n = \mathbf{C}\mathbf{Z}_n + E_n \quad (2.20b)$$

Os parâmetros do model ISS (2.20) são $(\mathbf{A}, \mathbf{C}, \mathbf{K}, \mathbf{V})$, onde \mathbf{V} é a matriz de covariância das inovações, $\mathbf{V} \equiv \mathbb{E}[E_n E_n^T]$. Notar que o modelo ISS (2.20) é um caso especial de (2.19) no qual

$W_n = \mathbf{K}E_n$ e $V_n = E_n$, de modo que $\mathbf{Q} = \mathbf{K}\mathbf{V}\mathbf{K}^T$, $\mathbf{R} = \mathbf{V}$ e $\mathbf{S} = \mathbf{K}\mathbf{V}$.

Dado um modelo SS na forma (2.19), o correspondente modelo ISS (2.20) pode ser identificado resolvendo a equação discreta algébrica de Riccati (DARE) formulada em termos da matriz de variância de erro de estado \mathbf{P} [Solo, 2016]:

$$\mathbf{P} = \mathbf{A}\mathbf{P}\mathbf{A}^T + \mathbf{Q} - (\mathbf{A}\mathbf{P}\mathbf{C}^T + \mathbf{S}) (\mathbf{C}\mathbf{P}\mathbf{C}^T + \mathbf{R})^{-1} (\mathbf{C}\mathbf{P}\mathbf{A}^T + \mathbf{S}^T) \quad (2.21)$$

Sob certas hipóteses [Solo, 2016], a DARE (2.21) tem solução única e estável, a partir da qual é possível estimar a matriz de ganho de Kalman e a matriz de covariância das inovações

$$\begin{aligned} \mathbf{V} &= \mathbf{C}\mathbf{P}\mathbf{C}^T + \mathbf{R} \\ \mathbf{K} &= (\mathbf{A}\mathbf{P}\mathbf{C}^T + \mathbf{S}) \mathbf{V}^{-1} \end{aligned} \quad (2.22)$$

completando assim a transformação de um modelo SS para a representação ISS.

2.2.3.3 Modelos Espaço de Estados dos Processos Lineares Filtrados e Decimados

Explorando o método de Aoki [Aoki et Havenner, 1991] é possível converter o modelo VARMA no modelo ISS (2.20) que descreve o processo filtrado $\tilde{\mathbf{X}}$. Para isso define-se o processo de estado $\tilde{\mathbf{Z}}_n = [\mathbf{X}_{n-1}^T \cdots \mathbf{X}_{n-p}^T \mathbf{U}_{n-1}^T \cdots \mathbf{U}_{n-q}^T]^T$, que juntamente com $\tilde{\mathbf{X}}_n$, obedece às equações de estado (2.20) com parâmetros $(\tilde{\mathbf{A}}, \tilde{\mathbf{C}}, \tilde{\mathbf{K}}, \tilde{\mathbf{V}})$, onde

$$\begin{aligned} \tilde{\mathbf{A}} &= \begin{bmatrix} \mathbf{A}_1 & \cdots & \mathbf{A}_{p-1} & \mathbf{A}_p & \mathbf{B}_1 & \cdots & \mathbf{B}_{q-1} & \mathbf{B}_q \\ \mathbf{I}_M & \cdots & \mathbf{0}_M & \mathbf{0}_M & \mathbf{0}_M & \cdots & \mathbf{0}_M & \mathbf{0}_M \\ \vdots & & \vdots & \vdots & \vdots & & \vdots & \vdots \\ \mathbf{0}_M & \cdots & \mathbf{I}_M & \mathbf{0}_M & \mathbf{0}_M & \cdots & \mathbf{0}_M & \mathbf{0}_M \\ \mathbf{0}_M & \cdots & \mathbf{0}_M & \mathbf{0}_M & \mathbf{0}_M & \cdots & \mathbf{0}_M & \mathbf{0}_M \\ \mathbf{0}_M & \cdots & \mathbf{0}_M & \mathbf{0}_M & \mathbf{I}_M & \cdots & \mathbf{0}_M & \mathbf{0}_M \\ \vdots & & \vdots & \vdots & \vdots & & \vdots & \vdots \\ \mathbf{0}_M & \cdots & \mathbf{0}_M & \mathbf{0}_M & \mathbf{0}_M & \cdots & \mathbf{I}_M & \mathbf{0}_M \end{bmatrix} \\ \tilde{\mathbf{C}} &= [\mathbf{A}_1 \quad \cdots \quad \mathbf{A}_p \quad \mathbf{B}_1 \quad \cdots \quad \mathbf{B}_q] \\ \tilde{\mathbf{K}} &= \begin{bmatrix} \mathbf{I}_M & \mathbf{0}_{M \times M(p-1)} & \mathbf{B}_0^{-T} & \mathbf{0}_{M \times M(q-1)} \end{bmatrix}^T \end{aligned}$$

e $\tilde{\mathbf{V}} = \mathbf{B}_0\mathbf{B}_0^T$, onde $\tilde{\mathbf{V}}$ é a covariância das inovações $\tilde{E}_n = \mathbf{B}_0U_n$. Os resultados teóricos de [Solo, 2016] permitem estimar o modelo SS do processo decimado a partir da representação ISS do processo filtrado $\tilde{\mathbf{X}}_n$ (Teorema 3 em [Solo, 2016]). De acordo com estes resultados, a representação SS do processos decimado na escala temporal τ , $\bar{\mathbf{X}}_n = \tilde{\mathbf{X}}_{n\tau}$ tem parâmetros

$(\bar{\mathbf{A}}, \bar{\mathbf{C}}, \bar{\mathbf{Q}}, \bar{\mathbf{R}}, \bar{\mathbf{S}})$, onde $\bar{\mathbf{A}} = \tilde{\mathbf{A}}^\tau$, $\bar{\mathbf{C}} = \tilde{\mathbf{C}}$, $\bar{\mathbf{Q}} = \mathbf{Q}_\tau$, $\bar{\mathbf{R}} = \tilde{\mathbf{V}}$ e $\bar{\mathbf{S}} = \mathbf{S}_\tau$, com \mathbf{Q}_τ e \mathbf{S}_τ dados por

$$\begin{aligned} \mathbf{S}_\tau &= \tilde{\mathbf{A}}^{\tau-1} \tilde{\mathbf{K}} \tilde{\mathbf{V}} \\ \mathbf{Q}_\tau &= \tilde{\mathbf{A}} \mathbf{Q}_{\tau-1} \tilde{\mathbf{A}}^T + \tilde{\mathbf{K}} \tilde{\mathbf{V}} \tilde{\mathbf{K}}^T, \tau \geq 2 \\ \mathbf{Q}_1 &= \tilde{\mathbf{K}} \tilde{\mathbf{V}} \tilde{\mathbf{K}}^T, \tau = 1 \end{aligned} \tag{2.23}$$

Portanto, o processo decimado tem uma representação ISS com o processo de estado $\tilde{\mathbf{Z}}_n = \tilde{\mathbf{Z}}_{n\tau}$, processo de inovação $\tilde{\mathbf{E}}_n = \tilde{\mathbf{E}}_{n\tau}$ e parâmetros $\tilde{\mathbf{A}}, \tilde{\mathbf{C}}, \tilde{\mathbf{K}}, \tilde{\mathbf{V}}$, onde $\tilde{\mathbf{K}}$ e $\tilde{\mathbf{V}}$ são obtidos resolvendo a DARE (2.21) e (2.22) para o modelo SS com parâmetros $(\tilde{\mathbf{A}}, \tilde{\mathbf{C}}, \tilde{\mathbf{K}}, \tilde{\mathbf{V}})$.

Resumindo, o passo de filtragem passa baixo (FLT) do processo VAR(p) resulta num processo VARMA(p, q) (onde q é ordem do filtro com frequência de corte $f_\tau = 1/2\tau$); este processo é equivalente a um processo ISS [Aoki et Havenner, 1991]. O procedimento de decimação (DWS) subsequente produz um processo SS diferente, que por sua vez pode ser convertido para a forma ISS resolvendo o DARE. Assim, tanto o processo filtrado $\tilde{\mathbf{X}}_n$ e o processo de decimação $\bar{\mathbf{X}}_n$ podem ser representados como processos ISS com parâmetros $(\tilde{\mathbf{A}}, \tilde{\mathbf{C}}, \tilde{\mathbf{K}}, \tilde{\mathbf{V}})$ e $(\bar{\mathbf{A}}, \bar{\mathbf{C}}, \bar{\mathbf{K}}, \bar{\mathbf{V}})$ que podem ser derivados analiticamente a partir do conhecimento dos parâmetros do processo original $(\mathbf{A}_1, \dots, \mathbf{A}_p, \Sigma)$ e do filtro (q, f_τ) . Todo este procedimento encontra-se graficamente sumariado na Figura 2.3.

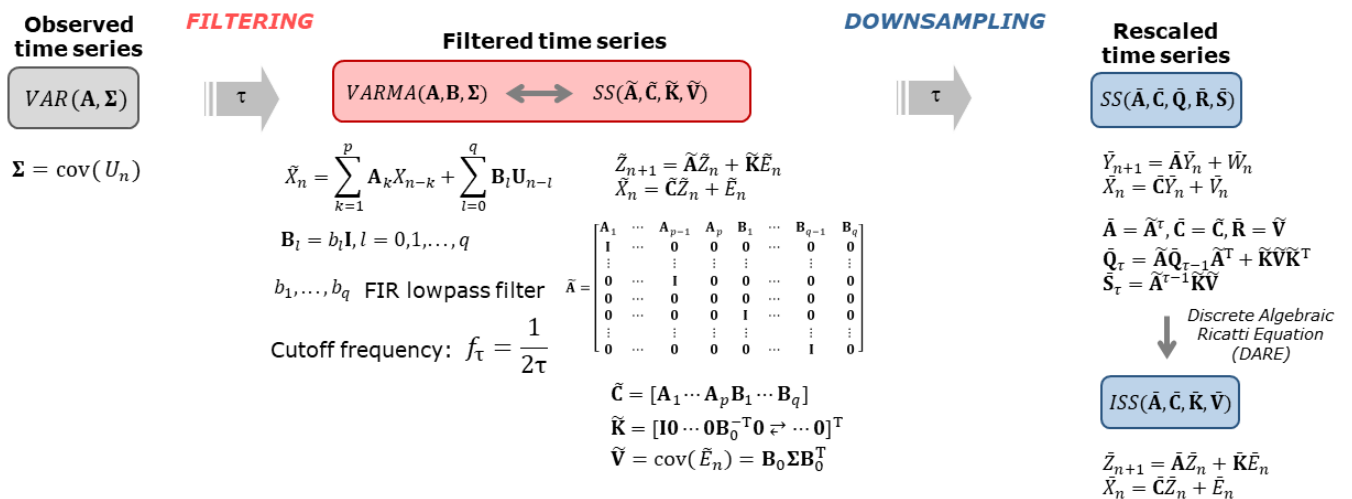


Figura 2.3: A representação ISS tanto do processo filtrado $\tilde{\mathbf{X}}_n$ como do processo de decimação $\bar{\mathbf{X}}_n$ podem ser derivados analiticamente a partir dos parâmetros do processo original $(\mathbf{A}_1, \dots, \mathbf{A}_p, \Sigma)$ e do filtro (q, f_τ) .

Na secção seguinte, será abordado o método de estimação analítico das medidas de informação que constituem as decomposições de informação de um processo estocástico multivariado Gaussiano partindo dos parâmetros do modelo ISS associado.

2.2.3.4 Transferência e Modificação de Informação Multiescala

A derivação dos termos das decomposições IID e PID baseia-se no conhecimento que a representação paramétrica linear de um processo Gaussiano captura todas as diferenças de entropia que definem as medidas de informação [Barrett *et al.*, 2010]. Assim, é possível relacionar as diferenças de entropia com as variâncias parciais do presente do processo alvo dado o seu passado e o passado de um ou de mais processos fonte, formuladas a partir das variâncias dos erros de previsão resultantes da respetiva regressão linear [Faes *et al.*, 2015, 2017c]. Especificamente, denotando $E_{i|j,n} = X_{j,n} - \mathbb{E}[X_{j,n} | X_{j,n}^-]$, $E_{j|ij,n} = X_{j,n} - \mathbb{E}[X_{j,n} | X_{i,n}^-, X_{j,n}^-]$ o erro de previsão da regressão linear de $X_{j,n}$ realizada respetivamente em $X_{j,n}^-$ e $(X_{j,n}^-, X_{i,n}^-)$ e $\lambda_{j|j} = \mathbb{E}[E_{j|j,n}^2]$, $\lambda_{j|ij} = \mathbb{E}[E_{j|ij,n}^2]$ a variância dos erros de previsão correspondentes a TE de X_i para X_j pode ser expressa como

$$T_{i \rightarrow j} = \frac{1}{2} \ln \frac{\lambda_{j|j}}{\lambda_{j|ij}}. \quad (2.24)$$

De forma semelhante, a TE conjunta de (X_i, X_k) to X_j pode ser definida como

$$T_{ik \rightarrow j} = \frac{1}{2} \ln \frac{\lambda_{j|j}}{\lambda_{j|ijk}}, \quad (2.25)$$

onde $\lambda_{j|ijk} = \mathbb{E}[E_{j|ijk,n}^2]$ é variância do erro de previsão da regressão linear de $X_{j,n}$ em $(X_{j,n}^-, X_{i,n}^-, X_{k,n}^-)$, $E_{j|ijk,n} = X_{j,n} - \mathbb{E}[X_{j,n} | X_{i,n}^-, X_{j,n}^-, X_{k,n}^-]$. Com base nestas derivações, pode-se facilmente completar a IID calculando $T_{k \rightarrow j}$ usando (2.24) e derivando a ITE a partir de (2.3). Quanto à PID fica completa calculando a TE redundante de (2.7), a TE sinérgica de (2.6) e por fim, as TEs únicas com base em (2.5).

Após a definição da TE é necessário um procedimento para estimar as variâncias parciais com base nos parâmetros do modelo correspondente (2.20). A variância parcial $\lambda_{j|a}$, onde o índice a representa qualquer combinação de índices $\in \{1, \dots, M\}$, pode ser derivada da representação ISS (mais concretamente da equação de observação) do submodelo obtido com a remoção das variáveis que não estão indexadas em a . Especificamente, considerando o submodelo com a equação de estado (2.20b) e o processo observável:

$$X_n^{(a)} = \mathbf{C}^{(a)} Z_n + E_n^{(a)}, \quad (2.26)$$

onde o índice superior (a) denota a seleção das linhas de índice a de um vetor ou matriz. É importante notar que os submodelos (2.20a) e (2.26) não estão na forma ISS, mas sim na forma SS com parâmetros $(\mathbf{A}, \mathbf{C}^{(a)}, \mathbf{KVK}^T, \mathbf{V}^{(a,a)}, \mathbf{KV}(:, a))$. Este modelo SS pode ser convertido para uma representação ISS com covariância $\mathbf{V}^{(a)}$ resolvendo a DARE (2.21) e (2.22), de modo que a

variância parcial $\lambda_{j|a}$ é o elemento da diagonal de $\mathbf{V}^{(a)}$ que corresponde à posição do processo alvo X_j . Assim, com este procedimento, resumido graficamente na Figura 2.4, é possível calcular as variâncias parciais necessárias para o cálculo das medidas de informação a partir de um conjunto de parâmetros do modelo ISS; dado que qualquer processo VAR pode ser representado na escala τ com um processo ISS, este procedimento permite estimar a IID e a PID para o processo multivariado reescalonado.

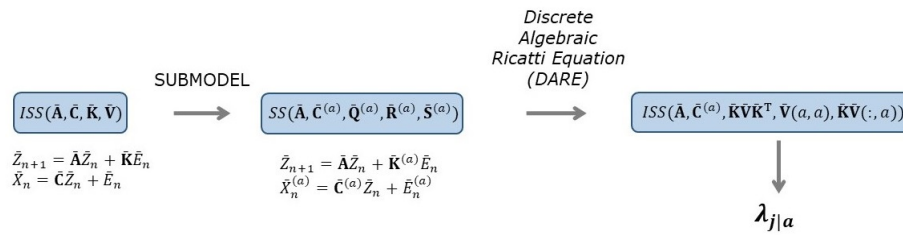


Figura 2.4: Procedimento para estimar as variâncias parciais necessários para o cálculo das *Transfer Entropy* (2.24)-(2.25)

É importante ressaltar que, embora a formulação das decomposições IID e PID introduzida na Secção 2.2.1 seja válida para processos arbitrários, a extensão multiescala detalhada na Secção 2.2.3 é válida apenas para processos conjuntamente Gaussianos. Neste caso, a representação linear VAR captura exhaustivamente a variabilidade conjunta dos processos, e qualquer extensão não linear não tem utilidade adicional (uma prova formal do fato de que um processo VAR gaussiano estacionário deve ser linear pode ser encontrada em [Barrett *et al.*, 2010]). Se, pelo contrário, os processos sob escrutínio forem não Gaussianos, a representação linear fornecida na Secção 2.2.3.1 ainda pode ser adotada, mas pode não ser capaz de detetar propriedades importantes da dinâmica, fornecendo assim apenas uma descrição parcial. Uma vez que a correspondência entre as entropias condicionais e variâncias parciais relatadas nesta subsecção não é válida para processos não gaussianos, todas as medidas obtidas devem ser consideradas como índices de previsibilidade linear em vez de medidas de informação.

2.2.3.5 Incorporação de correlações de longo termo na IID e PID

De forma a considerar a presença simultânea das dinâmicas de curto termo e as correlações de longo termo assume-se que o processo $\{X_n\}$ segue um modelo VARFI(p, d) (Equações (2.8)-(2.10)). O modelo VARFI(p, d) é de ordem infinita, portanto antes do processo de *rescaling*, temos que aproximar o processo VARFI por um VAR de ordem finita truncando o operador de diferenciação

num *lag* q

$$\begin{aligned} \text{diag}(\nabla^d) \approx \mathbf{G}(L) &= \text{diag} \left[\sum_{k=0}^q G_k^{(1)} L^k \quad \dots \quad \sum_{k=0}^q G_k^{(M)} L^k \right] = \\ &= \sum_{k=0}^q \text{diag} \left[G_k^{(1)}, \dots, G_k^{(M)} \right] L^k = \sum_{k=0}^q \mathbf{G}_k L^k. \end{aligned} \quad (2.27)$$

Isto permite-nos reescrever o modelo VARFI(p, \mathbf{d}) como um processo VAR($p + q$)

$$\mathbf{B}(L)\mathbf{X}_n = \mathbf{E}_n, \quad (2.28)$$

onde

$$\mathbf{B}(L) = \mathbf{A}(L)\mathbf{G}(L) = \left(\mathbf{I}_M - \sum_{i=1}^p \mathbf{A}_i L^i \right) \left(\sum_{k=0}^q \mathbf{G}_k L^k \right) \quad (2.29)$$

são os coeficientes do modelo VAR de ordem superior. Os coeficientes do polinómio VAR $\mathbf{B}(L) = \mathbf{I}_M - \sum_{k=0}^{p+q} \mathbf{B}_k L^k$, resultam da multiplicação de dois polinómios (2.29), que no caso $q \geq p$ produz

$$\begin{aligned} \mathbf{B}_0 &= \mathbf{I}_M, \\ \mathbf{B}_k &= \begin{cases} -\mathbf{G}_k + \sum_{i=1}^k \mathbf{A}_i \mathbf{G}_{k-i}, & k = 1, \dots, p \\ -\mathbf{G}_k + \sum_{i=1}^p \mathbf{A}_i \mathbf{G}_{k-i}, & k = p+1, \dots, q \\ \sum_{i=0}^{p+q-k} \mathbf{A}_{i+k-q} \mathbf{G}_{q-i}, & k = q+1, \dots, q+p \end{cases} \end{aligned} \quad (2.30)$$

Seguidamente, exploramos a Equação (2.30) para identificar o processo VAR de ordem finita, estimando os seus coeficientes \mathbf{B}_k a partir dos parâmetros de diferenciação d_i , estes quando inseridos em (2.10) permitem estimar os parâmetros \mathbf{G}_k , e a matriz dos coeficientes que determinam as dinâmicas de curto termo \mathbf{A}_k . O modelo VAR($p + q$) resultante da truncatura do operador de diferenciação fracionária pode ser submetido ao procedimento multiescala descrito nas secções anteriores, possibilitando assim a estimação dos termos da IID e da PID na presença de memória longa. Neste trabalho fixou-se $q = 50$, tendo esta escolha sido baseada em trabalhos de simulação prévios [Faes *et al.*, 2019].

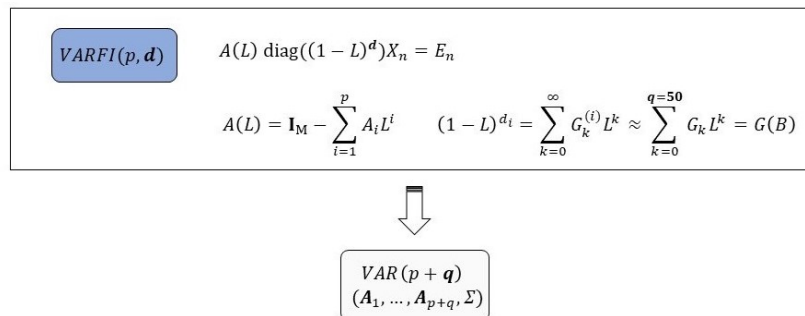


Figura 2.5: Aproximação do processo VARFI por um VAR de ordem finita superior truncando o operador de diferenciação num *lag* $q = 50$.

2.2.3.6 Estudo de Sensibilidade do Vector de Memória Longa

Para investigar as propriedades teóricas das medidas de transferência de informação na presença de memória longa foi realizado um estudo de sensibilidade que se sumaria na Figura 2.6. Foram incorporadas correlações de longo termo num modelo VAR trivariado, o qual simula dinâmicas típicas dos processos RESP, SAP, que consideramos como processos fonte e RR que consideramos como processo alvo.

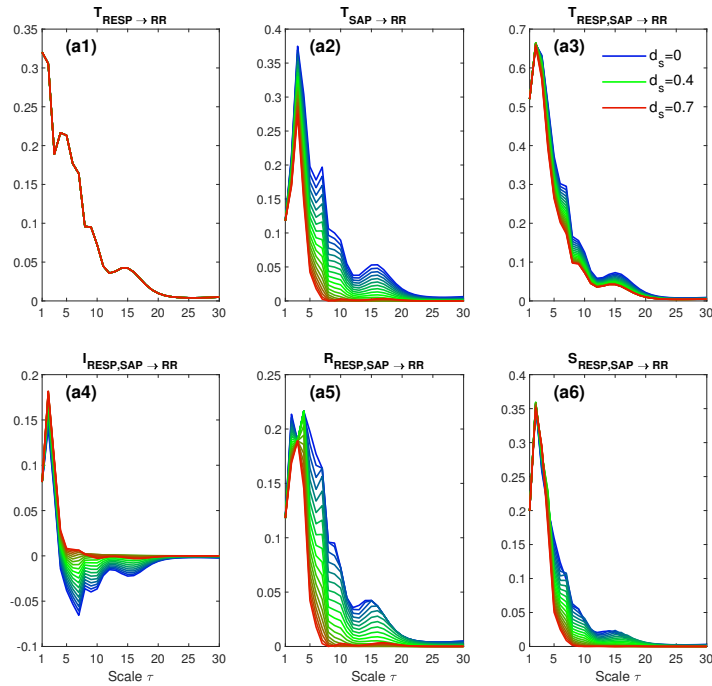
A escolha dos parâmetros do modelo foi feita de forma a reproduzir oscilações e interações observadas na variabilidade cardiovascular e cardiorespiratória [Faes *et al.*, 2017d]. Todos detalhes sobre o modelo de simulação utilizado podem ser consultados no Apêndice B e em [Pinto *et al.*, 2021].

Duas situações foram analisadas, na primeira os parâmetros de memória longa de um processo fonte e do processo alvo foram fixos e variou-se o parâmetro da outra fonte entre 0 e 0.7¹. Na segunda situação os parâmetros de memória longa dos processos fonte foram fixos e variou-se o parâmetro do processo alvo entre 0 e 0.7. Os resultados apresentam-se na Figura 2.6.

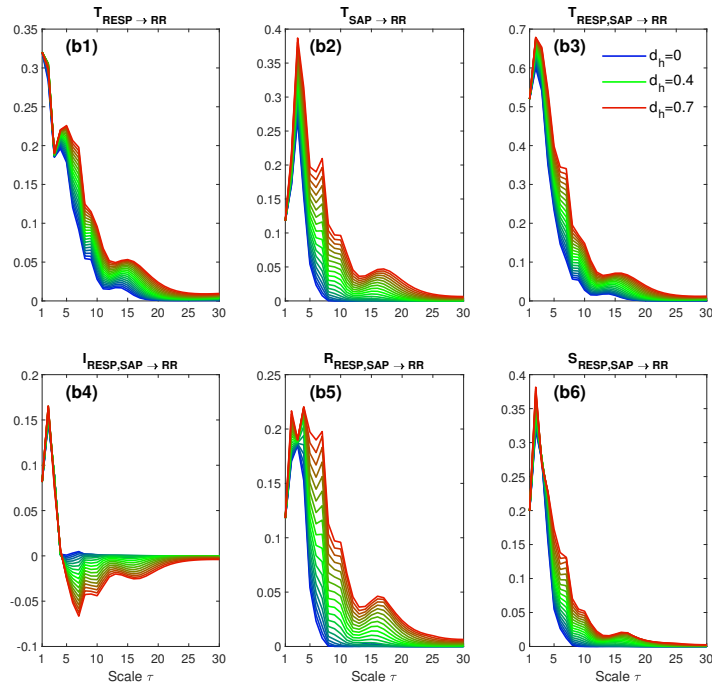
Na Figura 2.6a, quando o parâmetro de memória longa de uma das fontes aumenta observamos que as TE individuais e conjunta diminuem com o aumento do parâmetro de memória longa da fonte nas escalas mais longas (painéis a1, a2, a3) e a ITE aumenta denotando a prevalência da sinergia (painel a4). Quando observamos a sinergia (painel a6) e a redundância (painel a5) como elementos distintos ambas as medidas diminuem com o aumento da memória longa, no entanto, notamos que os valores da sinergia dominam sobre os observados na redundância, particularmente, nas escalas temporais curtas e intermédias. Por outro lado, na Figura 2.6b, quando a memória longa aumenta no processo alvo observamos o comportamento contrário, ou seja, existe um aumento da transferência de informação dos processos fonte para o processo alvo (painéis b1, b2, b3) e da redundância (painel b4) nas escalas mais longas. Separando a redundância (painel b5) e a sinergia (painel b6), observa-se que ambas as medidas aumentam com o aumento do parâmetro de memória longa, contudo a redundância supera a sinergia nas escalas intermédias e longas.

Este estudo de sensibilidade revelou-se fundamental para a melhor aferição da metodologia utilizada e para a interpretação dos resultados obtidos nas situações de stress estudadas.

¹valores típicos do parâmetro de memória longa dos intervalos RR e da ABP



(a) Variação do parâmetro de memória longa d_{SAP} do processo fonte SAP.



(b) Variação do parâmetro de memória longa d_{RR} do processo alvo RR.

Figura 2.6: Perfis teóricos de $T_{SAP \rightarrow RR}$, $T_{RESP \rightarrow RR}$, $T_{RESP,SAP \rightarrow RR}$, $I_{RESP,SAP \rightarrow RR}$, $R_{RESP,SAP \rightarrow RR}$ e $S_{RESP,SAP \rightarrow RR}$ para um processo VARFI. **(a)** Simulação 1: os parâmetros de memória longa $d_{RESP} = 0.1$, $d_{RR} = 0.45$ (fonte e alvo) foram fixos e d_{SAP} , varia de 0 (azul) a 0.7 (vermelho). Notar que para $T_{RESP \rightarrow RR}$ todos os perfis coincidem, uma vez que os parâmetros de memória longa dos processos RESP e RR são os mesmos para todas as combinações do vetores \mathbf{d} simulados. **(b)** Simulação 2: os parâmetros de memória longa dos processos fonte foram fixos $d_{RESP} = 0.1$, $d_{SAP} = 0.25$ enquanto que o parâmetro de memória longa do processo alvo aumentou de 0 (azul) até 0.7 (vermelho).

Capítulo 3

Análise e Discussão dos Resultados

Neste capítulo, as decomposições multiescala IID e PID serão aplicadas em situações de stress postural e mental, e em episódios de *Plateau Waves* para $\tau = 1, \dots, 12$. A Tabela 3.1 reporta os processos fonte e alvo para cada uma das aplicações. Na análise das *Plateau Waves*, antes da utilização destas decomposições realizou-se uma análise bivariada mais simples com as séries temporais da AMP e do RR para averiguar de que forma o stress sistémico provocado pela PW é repercutido na variabilidade do ritmo cardíaco. Uma análise a escalas temporais específicas, foi realizada em ambas as aplicações para avaliar as componentes oscilatórias associadas a mecanismos fisiológicos que governam a HRV.

O objetivo é detetar as alterações cardiovasculares e cardiorespiratórias provocadas por situações de stress, no primeiro caso. No segundo caso, em episódios de *Plateau Waves*, o objetivo é compreender, através do estudo da HRV, de que forma o stress sistémico provocado por este fenómeno influencia o ANS.

Aplicações	Abordagem	Processos Fonte	Processo Alvo
Stress Postural e Mental	Trivariada	- Respiração (RESP) - Pressão Arterial Sistólica (SAP)	- Intervalos RR
Plateau Waves	Bivariada	- Amplitude da Pressão Intracraniana (AMP)	- Intervalos RR
		- Intervalos RR	- Amplitude da Pressão Intracraniana (AMP)
	Trivariada	- Pressão Arterial Média (MAP) - Amplitude da Pressão Intracraniana (AMP)	- Intervalos RR

Tabela 3.1: Processos fonte e processo alvo para cada uma das aplicações.

3.1 Aplicação em Stress Postural e Mental

A Figura 3.1 reporta os resultados da IID usando a modelação VARFI aplicada em indivíduos saudáveis durante stress ortostático e mental. Alterações estatisticamente significativas ($p < 0.05$) entre os pares SU_1 vs UP ou SU_2 vs MA, foram avaliadas pelo teste de Wilcoxon, e estão marcadas com o símbolo *.

A decomposição na posição supino em repouso (SU_1) e a posição de *tilt* (UP) está resumida na

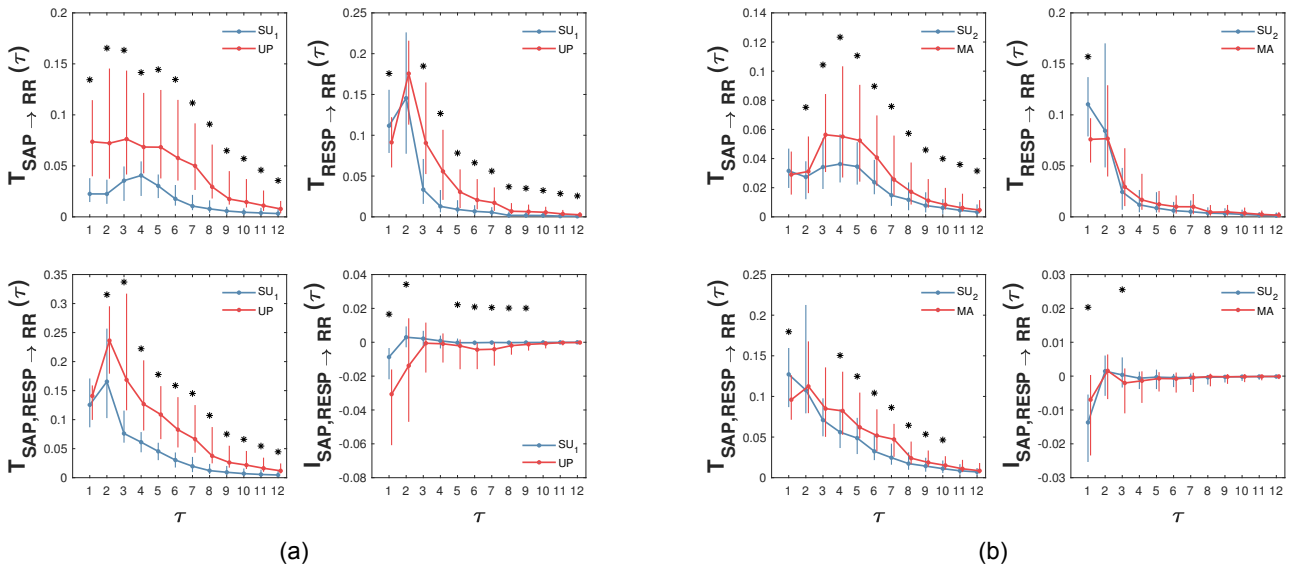


Figura 3.1: Gráficos interquartis dos termos constituintes da IID: **(a)** durante a posição de supino (SU₁) e durante stress ortostático (UP). **(b)** durante a recuperação da posição de supino (SU₂) e durante stress mental (MA).

Figura 3.1a. Como se pode ver na coluna da esquerda da Figura 3.1a para a posição SU₁ observa-se que na escala $\tau = 1$, $T_{RESP \rightarrow RR} > T_{SAP \rightarrow RR}$, indicando a prevalência da RSA, isto é das oscilações do ritmo cardíaco relacionadas com a respiração, o que está de acordo com [Krohova *et al.*, 2019]. Na escala $\tau = 1$, $T_{RESP \rightarrow RR}$ é superior na posição de supino, SU₁ em relação à posição de *tilt*, UP, enquanto que para $\tau > 1$ observamos o comportamento contrário, ou seja, a $T_{RESP \rightarrow RR}$ é superior na posição de UP (painel inferior esquerda da Figura 3.1a). **Assim, a representação multiescala da IID destaca que a RSA aumenta nas oscilações mais lentas, e este facto pode traduzir um efeito das correlações de longo termo.**

O stress postural induzido pela UP está associado a valores mais elevados da $T_{SAP \rightarrow RR}$ (painel superior esquerda da Figura 3.1a) nas escalas temporais mais baixas ($1 \leq \tau \leq 5$). Esta descoberta corrobora trabalhos anteriores que reportam a ativação do baroreflexo com a posição de *tilt* [Javorka *et al.*, 2018, Krohova *et al.*, 2019, Porta *et al.*, 2012]. A transferência de informação da respiração para os intervalos RR para a posição UP na escala $\tau = 1$ é inferior. Este comportamento é consistente com trabalhos antecedentes reportando um enfraquecimento da RSA com o UP [Javorka *et al.*, 2018, Krohova *et al.*, 2019, Porta *et al.*, 2012]. Particularmente, em [Krohova *et al.*, 2019] a queda da $T_{RESP \rightarrow RR}$ foi atribuída ao amortecimento das interações não baroreflexas da RSA ($RESP \rightarrow RR$). Os dois efeitos anteriores determinam uma transferência de informação conjunta superior durante o UP até à escala $\tau \approx 10$. **A $I_{SAP,RESP \rightarrow RR}$ decresce significativamente com o *tilt*, denotando uma forte redundância, sendo este resultado também consistente com estudos prévios [Krohova *et al.*, 2019].**

No que respeita ao stress mental, Figura 3.1b, a $T_{SAP \rightarrow RR}$ é superior no MA nas escalas longas ($\tau > 2$) comparativamente à posição SU_2 . No entanto não existem diferenças significativas em $\tau = 1$ (painel superior esquerdo da Figura 3.1b). A $T_{RESP \rightarrow RR}$ na escala $\tau = 1$ decresce no stress mental (MA), enquanto que o oposto ocorre nas escalas mais longas ($4 \leq \tau \leq 10$, painel inferior esquerdo da Figura 3.1b).

Em geral, as tendências relatadas sugerem que, nas escalas mais curtas, o MA produz um aumento na transferência de informação da SAP para o RR e simultaneamente uma diminuição da informação transferida da RESP para o RR. Tais resultados estão de acordo com os resultados apresentados em [Krohova *et al.*, 2019] sugerindo um enfraquecimento geral da RSA devido à inibição vagal provocada por desafios mentais [Krohova *et al.*, 2019, Porta *et al.*, 2012]. O aumento da $T_{SAP \rightarrow RR}$ para $\tau > 1$ e da $T_{RESP \rightarrow RR}$ para $\tau > 3$ sugerem padrões multiescala complexos, permitindo responder de forma adaptativa ao stress destacando os efeitos mediados pelo baroreflexo e as variações lentas da respiração que ocorrem durante MA (devido a mudanças nos padrões de respiração) [Javorka *et al.*, 2018].

A $T_{SAP,RESP \rightarrow RR}$ em $\tau = 1$ é superior em SU_2 do que durante MA, ao passo que o oposto ocorre nas escalas temporais mais longas. O stress mental produz um aumento da ITE apenas na escala $\tau = 1$, existindo assim um decréscimo da redundância. Por outro lado, o aumento significativo da redundância para $\tau = 3$ pode estar associado a um envolvimento da respiração na banda LF (causada por mudanças no padrão de respiração).

Para analisar a transferência de informação associada a componentes oscilatórias com interpretação fisiológica, foram analisadas em ambos os casos de stress postural e mental, escalas temporais ajustadas ao ritmo cardíaco médio (\overline{RR}) de cada indivíduo. Com o intuito de separar os efeitos provocados por todas as componentes oscilatórias (VLF+LF+HF) daqueles provocados por oscilações mais lentas (VLF+LF) analisaram-se três escalas temporais. A escala $\tau_1 = 1$ corresponde aos dados originais. Na escala τ_2 a banda de frequências HF é removida filtrando os dados na frequência $f_\tau = 0.15Hz$ e na escala τ_3 a bandas de frequências HF e LF são ambas removidas aplicando uma filtragem em $f_\tau = 0.04Hz$

$$\tau_i = \frac{1}{2 \times f_{\tau_i} \times \overline{RR}} \quad i = 1, 2, 3. \quad (3.1)$$

Na prática os valores de τ_2 e τ_3 não são inteiros, no entanto como trabalhamos apenas com escalas inteiras utilizou-se o menor inteiro maior ou igual ao valor obtido para a escala em análise (função *ceil*). A Figura 3.2 apresenta a distribuição das medidas de informação constituintes da IID calculadas nas três escalas temporais mencionadas anteriormente para cada condição experimental. Alterações

estatisticamente significativas entre os pares de condições SU_1 vs UP e SU_2 vs MA foram avaliadas usando o teste de Wilcoxon ($p < 0.05$) e estão marcadas com o símbolo *.

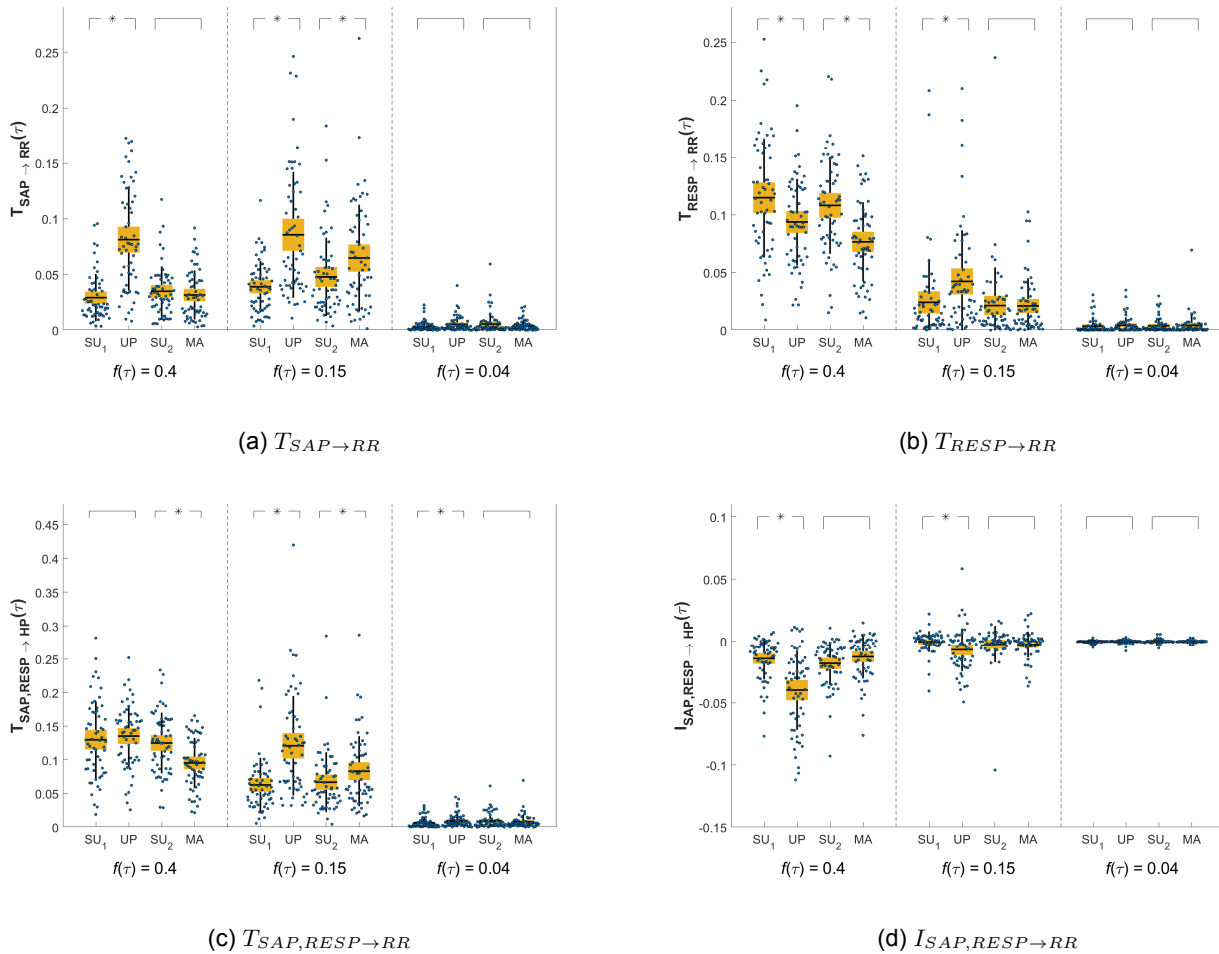


Figura 3.2: Distribuição das medidas de informação que constituem a IID. Os pontos azuis representam os valores originais para as escalas temporais selecionadas (τ_1 , τ_2 , τ_3), calculados nas 4 posições do protocolo experimental usando modelação VARFI. A caixa amarela representa o intervalo de confiança a 95% para a média (traço horizontal) e a linha preta vertical um desvio padrão.

Na escala temporal intermédia (τ_2) para a qual as oscilações de frequências altas são cortadas, observa-se um aumento significativo na $T_{SAP \rightarrow RR}$ (Figura 3.2a) e na $T_{RESP \rightarrow RR}$ (Figura 3.2b) para o par SU_1 vs UP. **Estes resultados considerados conjuntamente sugerem que as oscilações lentas da SAP e/ou da RESP influenciam consideravelmente o RR na transição da posição de repouso (SU_1) para a posição de *tilt*, e esta ação reguladora pode estar relacionada com as correlações de longo termo. Resultados análogos foram obtidos utilizando medidas de complexidade em [Martins *et al.*, 2020].** Este resultado é compatível com o aumento das interações cardiovasculares durante a inclinação, documentado em estudos anteriores usando uma série de medidas de causalidade [Faes *et al.*, 2011, 2015, Krohova *et al.*, 2019, Porta *et al.*, 2012]. A redundância significativa encontrada durante o stress postural (Figura 3.2d), considerando também oscilações mais lentas (τ_2) podem estar relacionadas com um

envolvimento da respiração na banda LF (provavelmente um efeito de mudanças no padrão de respiração), conforme observado anteriormente (Figura 3.2b, painel superior direito da Figura 3.1a) [Milde *et al.*, 2011]. Este comportamento, juntamente com o aumento da $T_{RESP \rightarrow RR}$ em escalas temporais mais longas (Figura 3.2b, Figura 3.1a), sugere que as duas vias pelas quais a respiração afeta a frequência cardíaca ($RESP \rightarrow RR$ e $RESP \rightarrow SAP \rightarrow RR$) são mais equilibradas quando consideramos apenas as oscilações mais lentas.

O aumento significativo observado na escala τ_2 indica que as correlações de longo termo têm um impacto diferente nas dinâmicas cardiovasculares e respiratórias durante o MA comparativamente à recuperação de supino (SU_2). Este aumento reflete a maior contribuição das correlações de longo termo nas bandas LF e VLF durante o stress mental. Isto é corroborado pelos valores superiores do parâmetro d_i de memória longa estimado para o RR e a SAP (Figura 3.3) durante MA em comparação com a condição de repouso em supino SU_2 . Portanto, é importante considerar as correlações de longo termo na interpretação das alterações da variabilidade da frequência cardíaca induzida pelo stress mental. Estes resultados apresentam grande relevância para as aplicações práticas focadas na detecção de carga de trabalho mental ou stress [Castaldo *et al.*, 2019, Pernice *et al.*, 2019, Zanetti *et al.*, 2019].

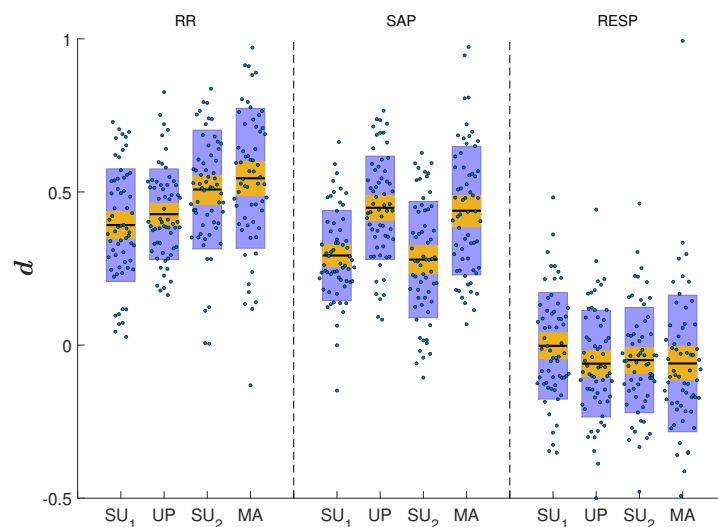


Figura 3.3: Distribuição do parâmetro de memória longa d_i para cada uma das séries temporais consideradas (RR, SAP, RESP) e para as quatro condições. A caixa amarela representa o intervalo de confiança a 95% e as duas caixas roxas representa um desvio padrão.

Os valores inferiores do parâmetro de diferenciação d observados para a RESP provavelmente refletem o fato de que, mesmo não controlada, a atividade respiratória está confinada numa banda estreita do espectro de frequência e, portanto, não exhibe as tendências lentas típicas das correlações de longo termo. Além disso, as alterações do parâmetro d observadas na posição de *tilt* (UP) para a SAP (com menor extensão para o RR) documentam que a ativação simpática produzida pela inclinação pode modular o impacto que as

correlações de longo termo têm na variabilidade cardiovascular.

Um estudo comparativo entre os modelos VAR e VARFI na estimação dos termos constituintes da IID foi feito em [Pinto *et al.*, 2021]. Este reporta valores superiores da $T_{SAP \rightarrow RR}$ usando o modelo VARFI durante a fase UP para todas as escalas temporais τ . No MA obtêm-se valores superiores de $T_{SAP,RESP \rightarrow RR}$ e $T_{SAP \rightarrow RR}$ com a modelação VARFI, no entanto apenas para as escalas mais longas ($\tau > 3$). Estes resultados sugerem, mais uma vez, que as correlações de longo termo têm um papel regulador importante na HRV em situações de stress.

A PID permite uma decomposição mais fina da $T_{SAP,RESP \rightarrow RR}$ (Equação 2.5). Além disso, permite que a redundância e a sinergia existam como elementos distintos de informação o que não acontece com a IID (Equação 2.3). Na Figura 3.4 encontram-se sumariados os resultados obtidos para decomposição PID usando as abordagens VAR e VARFI.

Na transição da posição de supino (SU_1) para a posição de *tilt* (UP), a informação única transferida da SAP para o RR aumenta significativamente com o stress postural nas escalas temporais intermédias ($5 \leq \tau \leq 8$, Figura 3.4a). **Isto corrobora o resultado obtido com a IID que reporta a ativação do baroreflexo com o stress postural (Figura 3.1a). Quando a modelação VARFI é utilizada este aumento é observado até escalas mais longas, o que reflete novamente o papel regulador da memória longa no stress postural.** Na escala $\tau = 1$, a $U_{RESP \rightarrow RR}$ (Figura 3.4b) diminui significativamente com a inclinação, em ambos os modelos, sugerindo um enfraquecimento da RSA [Javorka *et al.*, 2018, Krohova *et al.*, 2019, Porta *et al.*, 2012]. O mesmo comportamento foi observado na $T_{RESP \rightarrow RR}$ (Figura 3.1a). Os perfis da $R_{SAP,RESP \rightarrow RR}$ e da $S_{SAP,RESP \rightarrow RR}$ são similares tanto para o modelo VAR como para o modelo VARFI (Figura 3.4c e Figura 3.4d). Observa-se que a redundância apresenta valores superiores à sinergia nas primeiras escalas temporais ($\tau = 1, \dots, 3$) e nas escalas intermédias (τ_2) o que está de acordo com o sinal negativo nestas escalas da *Interaction Transfer Entropy* $I_{SAP,RESP \rightarrow RR}$ (painel inferior direito da Figura 3.1a, Equação 2.6).

No stress mental existe um aumento significativo da $U_{SAP \rightarrow RR}$ nas escalas temporais mais longas, facto que é particularmente evidente com a modelação VARFI (coluna da direita da Figura 3.4a). Este resultado reforça mais uma vez o papel regulatório que as correlações de longo termo apresentam nas tarefas mentais e corrobora resultados obtidos anteriormente [Martins *et al.*, 2020]. A informação única transferida da RESP para o RR é consideravelmente menor no MA nas duas primeiras escalas para ambos os modelos sugerindo que a RSA é enfraquecida durante tarefas mentais. Os perfis da $R_{SAP,RESP \rightarrow RR}$ e $S_{SAP,RESP \rightarrow RR}$ são similares para SU_2 e para o MA utilizando ambos os modelos (coluna da direita das Figuras 3.4c-3.4d, respetivamente) sugerindo que a execução de tarefas mentais não influencia estas

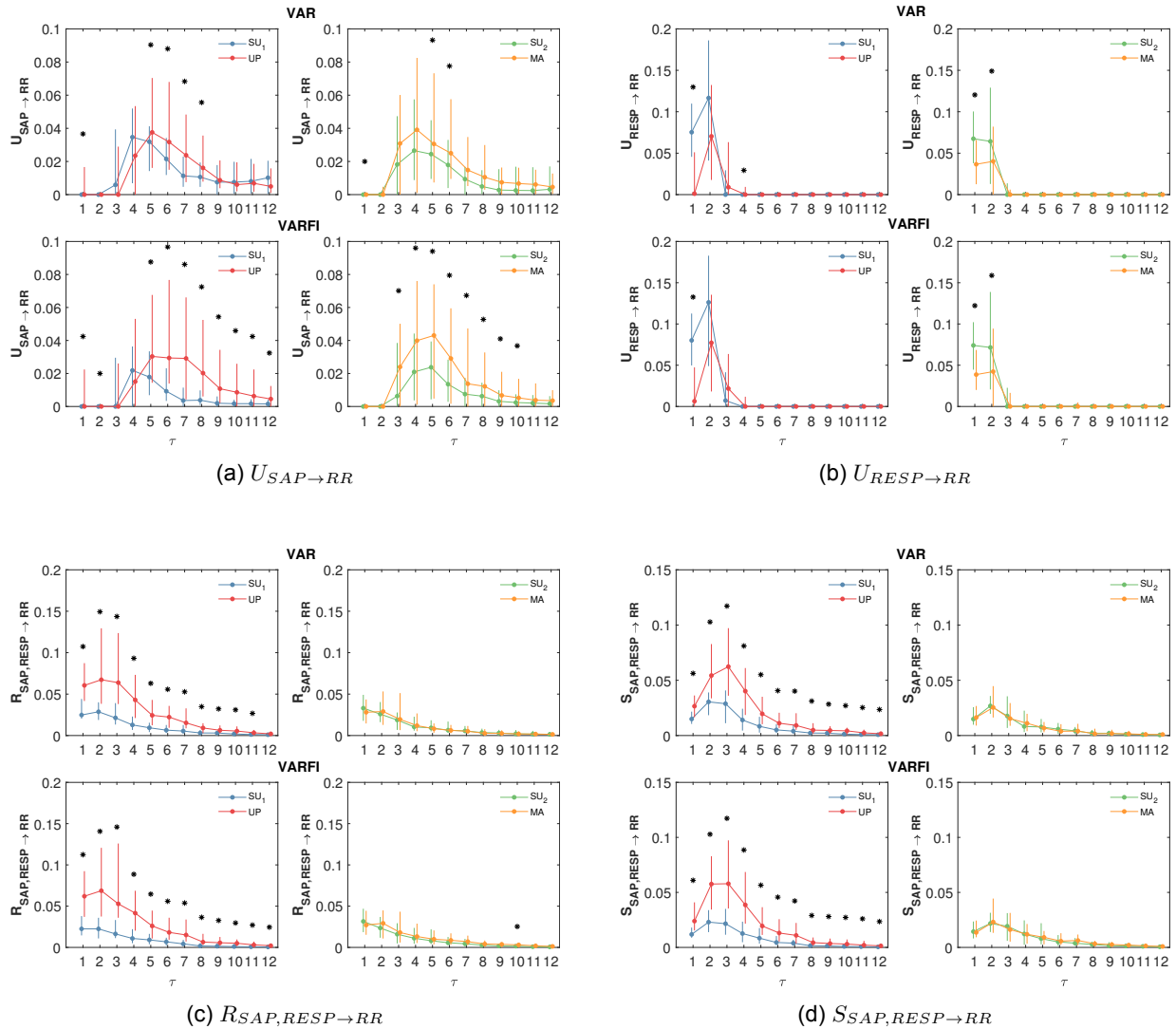


Figura 3.4: *Partial Information Decomposition* multiescala durante as quatro fases do protocolo experimental (SU₁vsUP, SU₂vsMA). Os gráficos representam as distribuições (mediana e intervalo interquartil): **(a)**-**(b)** das informações únicas $U_{SAP \rightarrow RR}, U_{RESP \rightarrow RR}$, **(c)** da redundância $R_{SAP,RESP \rightarrow RR}$ e **(d)** da sinergia $S_{SAP,RESP \rightarrow RR}$, em função da escala de temporal τ para o modelo VAR (1ª linha) e o modelo VARFI (2ª linha). O símbolo * denota diferenças significativas entre os pares de condições SU₁ vs UP e SU₂ vs MA (Wilcoxon, $p < 0.05$).

medidas de informação. A diferença significativa que se observa na $R_{SAP,RESP \rightarrow RR}$ utilizando a modelação VARFI entre a recuperação do supino (SU₂) e a fase de stress mental (MA) muito provavelmente é espúria.

Os resultados aqui apresentados serão incorporados num artigo a submeter na revista *Physiological Measurement*. A análise estatística baseia-se na utilização de modelos lineares longitudinais de efeito mistos. O pré print em desenvolvimento pode ser consultado no Apêndice A.

3.2 Aplicação em Plateau Waves

O stress tem várias fontes e é de vários tipos. Pacientes com TCE apresentam elevados níveis de stress físico, que perante diversos "triggers" se pode manifestar por episódios de *Plateau Wave* levando a alterações drásticas da frequência do ritmo cardíaco. Nesta secção a IID e a PID serão aplicadas em episódios de *Plateau Waves*.

Usualmente, os pacientes com TCE apresentam episódios de PW, como possível reflexo de uma disfunção autonómica [Luis *et al.*, 2015, Tymko *et al.*, 2019]. A PW compromete a autorregulação cerebral que é um mecanismo vital. De facto, é frequente o aparecimento de sinais de isquemia cerebral associado a episódios de PW. A IID e a PID serão utilizadas com o objetivo de melhor compreender e descrever este fenómeno de stress intenso. Sendo assim, segmentou-se cada episódio de PW em 7 segmentos: B1, B2, PW, B3, B4, B5, B6. Os segmentos que iniciam com a letra B representam as fases basais. Os segmentos B1 B2 correspondem às fases basais antes da ocorrência da PW. Enquanto que as fases B3, B4, B5 e B6 são as fases basais registadas após a PW.

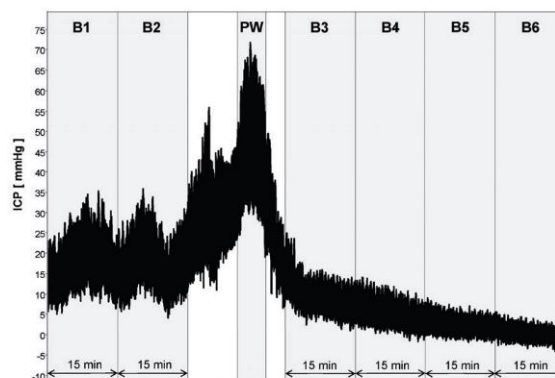


Figura 3.5: Segmentação de cada registo de *Plateau Wave* analisado. As fases B1 e B2 correspondem às fases basais anteriores à PW e as fases B3, B4, B5, B6 correspondem às fases basais analisadas após a ocorrência da PW. Cada uma das fases basais tem duração de 15 minutos (extraída de [Amado *et al.*, 2020])

Este tipo de dados apresentam uma complexidade dinâmica elevada com alterações drásticas, como exemplificado na Figura 3.6, fazendo com que o seu tratamento seja bastante difícil. Por este motivo, vários problemas surgiram ao calcular a IID e a PID, em particular nos modelos de ordem superior relativos à abordagem VARFI. Em alguns dos registos, particularmente na fase de PW, a aproximação do modelo VARFI por um modelo VAR de ordem superior (Figura 2.5) dava origem a um processo instável impedindo assim a estimação dos termos constituintes das duas decomposições levando à consideração no presente trabalho de apenas 18 dos 27 casos disponíveis.

A distribuição dos parâmetros d_i das três séries temporais analisadas nas fases basais e durante

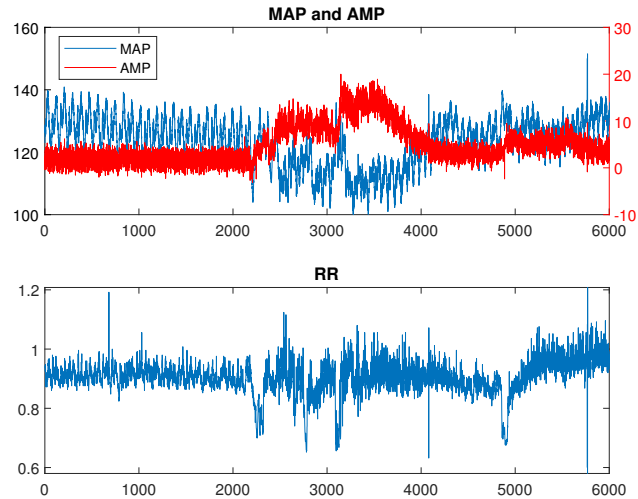


Figura 3.6: Séries temporais da MAP, AMP e do RR de um episódio de PW. Da figura é bastante claro que dados registados em situações de doença crítica apresentam dinâmicas de complexidade elevada: existem alguns *outliers* e segmentos não estacionários. É importante salientar que a MAP e a AMP são de natureza diferente a MAP é de carácter sistémico e a AMP é de carácter mais localizado e por essa razão tem escalas bastante diferentes.

a PW está sumariada na Figura 3.7. A figura sugere claramente a existência de diferenças significativas do parâmetro de memória longa do RR entre a PW e todas as fases basais. Este facto é também corroborado pelo teste de Wilcoxon (Tabela C.1). Um resultado análogo foi obtido em [Amado, 2019] considerando a ICP e a complexidade global. No presente trabalho, a substituição da variável ICP pela AMP (mais estável) apresentou uma maior robustez em face do menor número de casos estudados.

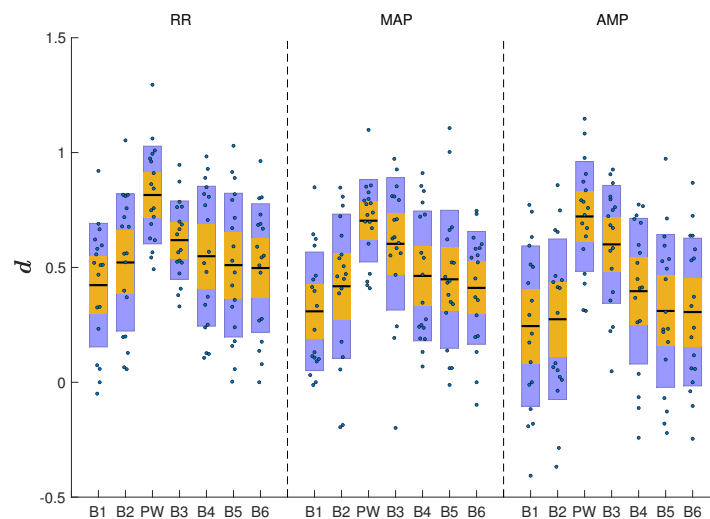


Figura 3.7: Distribuição do parâmetro de memória longa d_i para cada uma das séries temporais consideradas (RR, MAP, AMP) e para os sete segmentos registados. A caixa amarela representa o intervalo de confiança a 95% para a média e as duas caixas roxas representa um desvio padrão.

A distribuição dos parâmetros de memória longa da MAP e da AMP são semelhantes. Neste caso, os d_i são superiores na PW e na fase basal B3. O teste de Wilcoxon deteta diferenças significativas entre a PW e todas as fases basais e entre as fases B3, B1, B2 e B6 para a MAP (Tabela C.2). Na

AMP o teste de Wilcoxon encontra diferenças significativas entre a PW e as fases basais B1, B2, B4, B5 e B6. Detecta também diferenças significativas entre B3 e B1, B2, B4, B5 e B6 (Tabela C.3).

A decomposição multiescala da informação é bastante utilizada na análise da HRV em situações de stress postural e mental contudo existe pouca literatura onde este tipo de metodologia é aplicado em episódios de PW. **Para uma melhor percepção deste fenómeno cerebral, realizou-se inicialmente uma abordagem bivariada mais simples com as séries temporais da AMP e do RR.** Os resultados obtidos para o modelo VAR e VARFI estão sumariados na Figura 3.8.

Antes da PW, Figura 3.8a, os perfis da $T_{RR \rightarrow AMP}$ para ambos os modelos são bastante semelhantes. **Valores mais altos desta medida são observados durante as duas fases basais iniciais (B1, B2) sugerindo que antes da PW o RR pode fornecer informação do que irá acontecer futuramente.** Os baixos valores de $T_{RR \rightarrow AMP}$ observados durante a PW indicam que a frequência cardíaca não tem influência direta na pressão intracraniana.

O comportamento da $T_{AMP \rightarrow RR}$ durante as fases basais (B1, B2) é similar para ambos os modelos (coluna esquerda da Figura 3.8a), sendo que, no entanto, existem diferenças notórias no comportamento da mesma durante a PW. Enquanto que com a modelação VAR a $T_{AMP \rightarrow RR}$ se mantém constante para as 12 escalas temporais, com o modelo VARFI observa-se um aumento desta medida até $\tau = 3$ e de seguida um decréscimo até $\tau = 12$, com medianas inferiores às observadas nas fases basais nas ultimas 4 escalas de tempo (coluna direita da Figura 3.8a). Este resultado sugere que as correlações de longo termo regulam a transferência de informação entre a AMP e o RR durante a PW.

Como é possível observar no painel superior esquerdo da Figura 3.8b, o perfil da $T_{RR \rightarrow AMP}$ nas fases basais B3, B4, B5 e B6 é semelhante à observada durante a PW para a abordagem VAR. Pelo contrário, no painel inferior esquerdo da Figura 3.8b os valores desta medida nas mesmas fases é inferior aos observados durante a PW quando a modelação VARFI é utilizada. É possível observar, no painel superior esquerdo da Figura 3.8b, que a transferência de informação entre a AMP e o RR para $\tau > 4$ é superior em B4 superando os valores obtidos na fase de PW para o modelo VAR. Isto sugere que **o stress intenso provocado pela PW influencia o ritmo cardíaco persistindo após a sua ocorrência**, ou seja, no período pós PW observado (60 minutos), o sistema não recupera em termos de informação os valores obtidos nas primeiras fases basais.

Com o modelo VARFI, no painel inferior direito da Figura 3.8b, observamos um comportamento ligeiramente diferente, a $T_{AMP \rightarrow RR}$ aumenta até $\tau = 3$ e depois decresce sendo inferior às fases basais para $\tau > 7$.

A Figura 3.9 apresenta os resultados obtidos no que respeita à abordagem trivariada utilizando a decomposição IID com as séries do RR, da MAP e da AMP.

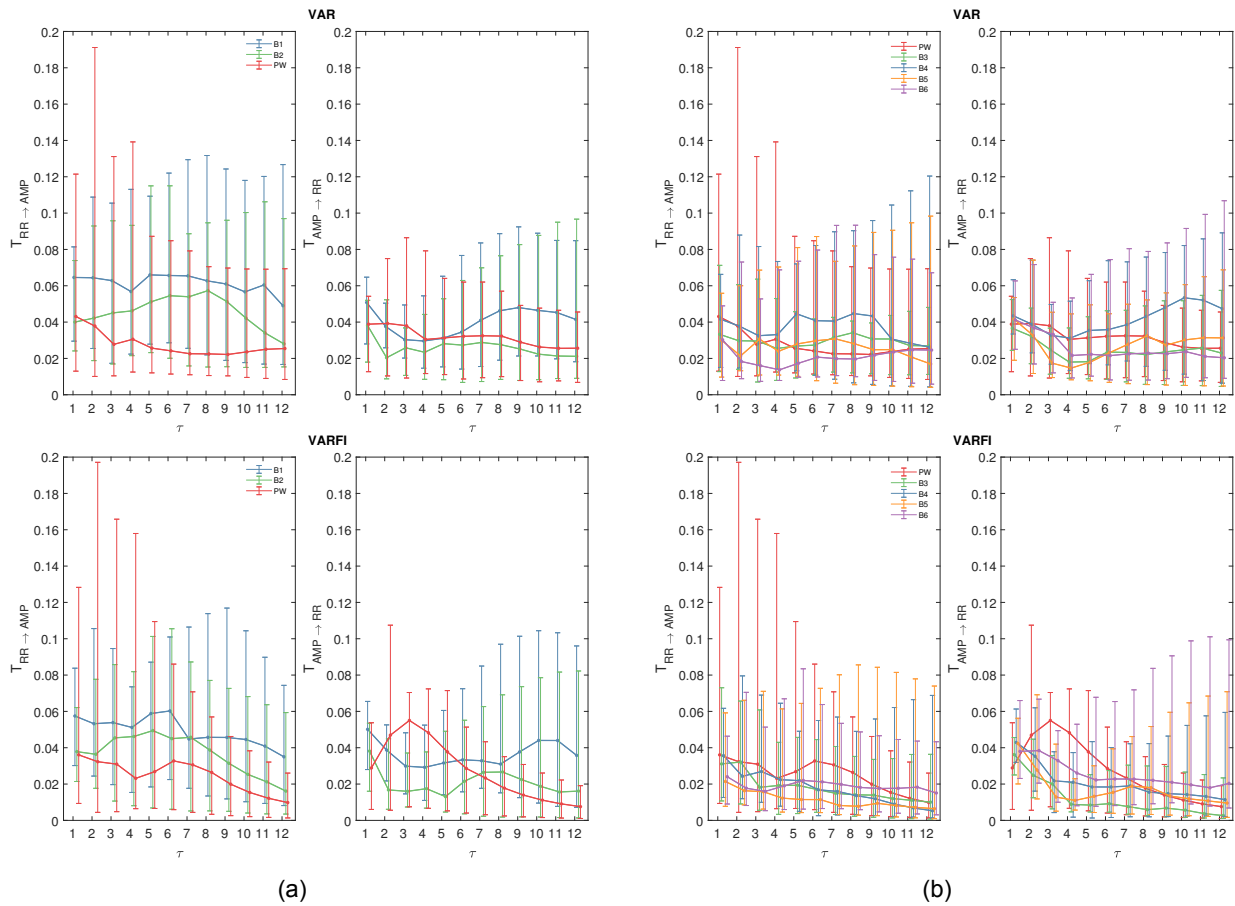


Figura 3.8: *Transfer Entropy* bidireccional entre o RR e a AMP usando a modelação VAR (1ª linha) e a modelação VARFI (2ª linha) antes da PW (a) e depois da PW (b).

Durante a PW, na Figura 3.9a a $T_{MAP \rightarrow RR}$ é inferior comparativamente às fases basais B1 e B2. Este comportamento observa-se para ambos os modelos no entanto os valores observados para o modelo VARFI são superiores aos obtidos com a modelação VAR. Este resultado sugere que durante a PW a pressão arterial tem pouca influência na HRV.

A ITE apresenta essencialmente valores positivos para todas as fases registadas sugerindo que MAP e a AMP interagem sinergicamente. Os valores da ITE durante a PW são inferiores aos observados nas fases basais e próximos de zero utilizando a modelação VAR sugerindo que durante este acontecimento a redundância e sinergia estão em equilíbrio contrariamente ao que acontece nas fases basais onde existe a prevalência da sinergia (2 primeiras linhas de Figura 3.9a e Figura 3.9b). No entanto, quando a modelação VARFI é utilizada a $I_{MAP,AMP \rightarrow RR}$ é superior durante a PW para $2 \leq \tau \leq 6$ quando comparado com a fase B2 (2 últimas linhas da Figura 3.9a). Um comportamento análogo é observado depois da PW mas aqui a $I_{MAP,AMP \rightarrow RR}$ é superior às fases basais B3, B4, B5 e B6 apenas nas escalas temporais $\tau = 4, 5$ (painel inferior direito da Figura 3.9b). Este resultado sugere que as correlações de longo termo são capazes de evidenciar as interações sinérgicas nas escalas temporais intermédias.

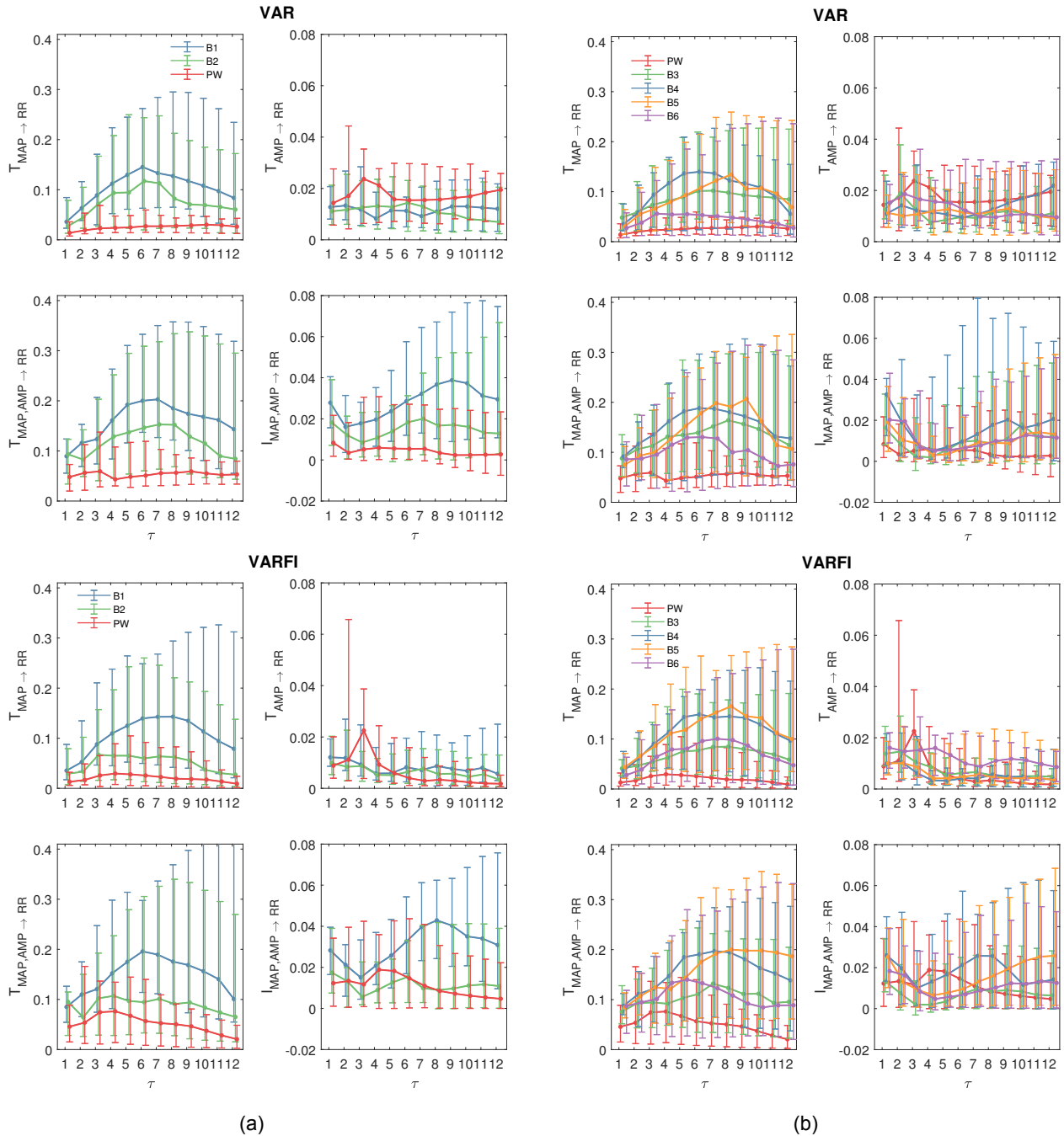


Figura 3.9: Mediana e quartis dos termos constituintes da IID na escala temporal τ **(a)** antes da Plateau Wave e **(b)** depois da Plateau Wave. As primeira duas linhas correspondem ao modelo VAR, as restantes correspondem à modelação VARFI.

A Figura 3.10 apresenta os resultados obtidos para as três escalas temporais associadas a mecanismos fisiológicos específicos definidas anteriormente na Secção 3.1 usando apenas a modelação VARFI.

Para $T_{MAP \rightarrow RR}$ e $T_{MAP,AMP \rightarrow RR}$ observa-se uma menor variabilidade durante a PW para as três escalas temporais analisadas (Figura 3.10a e Figura 3.10c). Na $T_{AMP \rightarrow RR}$, Figura 3.10b, observa-se o comportamento contrário, ou seja, durante a PW e principalmente nas frequências de corte 0.5 e 0.15 esta medida apresenta maior variabilidade. Este resultado é expectável visto que durante

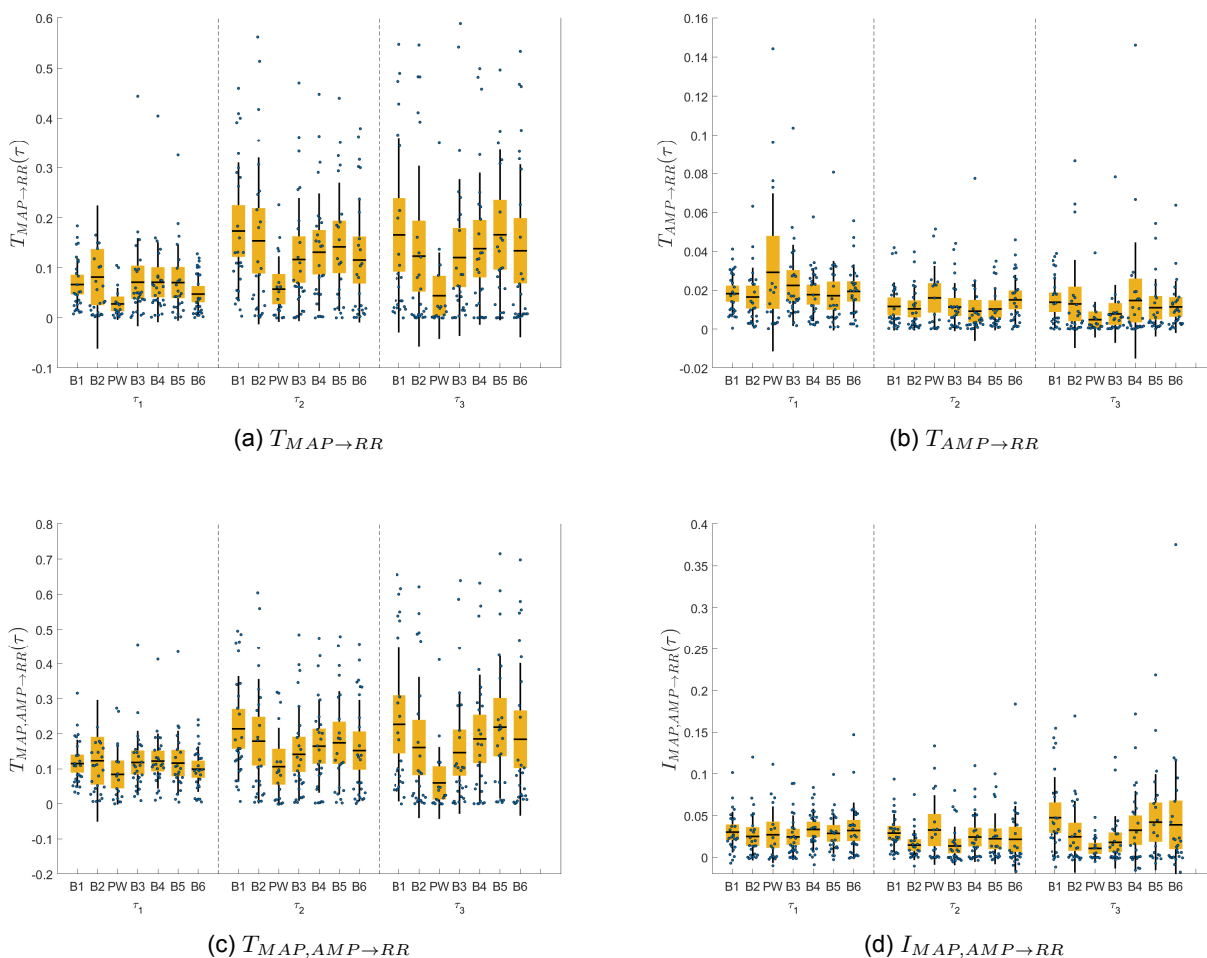


Figura 3.10: Distribuição das medidas de informação que constituem a IID estimadas usando a abordagem VARFI. Os pontos azuis representam os valores originais para as escalas temporais específicas (τ_1 , τ_2 , τ_3), calculados nos 7 segmentos da PW. A caixa amarela representa o intervalo de confiança a 95% para a média (traço horizontal) e o traço vertical representa um desvio padrão.

a PW a ICP aumenta de forma descontrolada e conseqüentemente os valores da AMP alteram-se abruptamente.

Para $T_{MAP \rightarrow RR}$ observam-se valores inferiores durante a PW para τ_1 , τ_2 e τ_3 (Figura 3.10a). Este comportamento está de acordo com os resultados obtidos na Figura 3.9, ambos reflectem a pouca influência da MAP no HRV durante a PW. Observam-se valores ligeiramente superiores de $T_{AMP \rightarrow RR}$ na fase de PW para τ_1 e τ_2 , no entanto para estas escalas as diferenças observadas não são significativas. Para τ_3 , o valor de $T_{AMP \rightarrow RR}$ é inferior durante a PW, contudo não existe diferenças significativas entre esta fase e as fases basais (Figura 3.10b).

Para τ_1 , os valores de $I_{MAP,AMP \rightarrow RR}$ são semelhantes para os 7 segmentos registados. Para τ_2 , esta medida de modificação de informação é superior durante a PW, porém este aumento não é significativo. Para τ_3 , existe uma diminuição da $I_{MAP,AMP \rightarrow RR}$ na PW, que é significativa quando comparada com as fases B1, B4, B5 e B6 (Figura 3.10d). Outra observação importante é que para as três escalas temporais os valores médios de $I_{MAP,AMP \rightarrow RR}$ são positivos indicando que a MAP e

a AMP interagem sinergicamente. Estes resultados já foram observados anteriormente na Figura 3.9 mas são mais evidentes considerando apenas estas três escalas.

A Figura 3.11 reporta os resultados obtidos para a informação única, e para a redundância e sinergia consideradas separadamente.

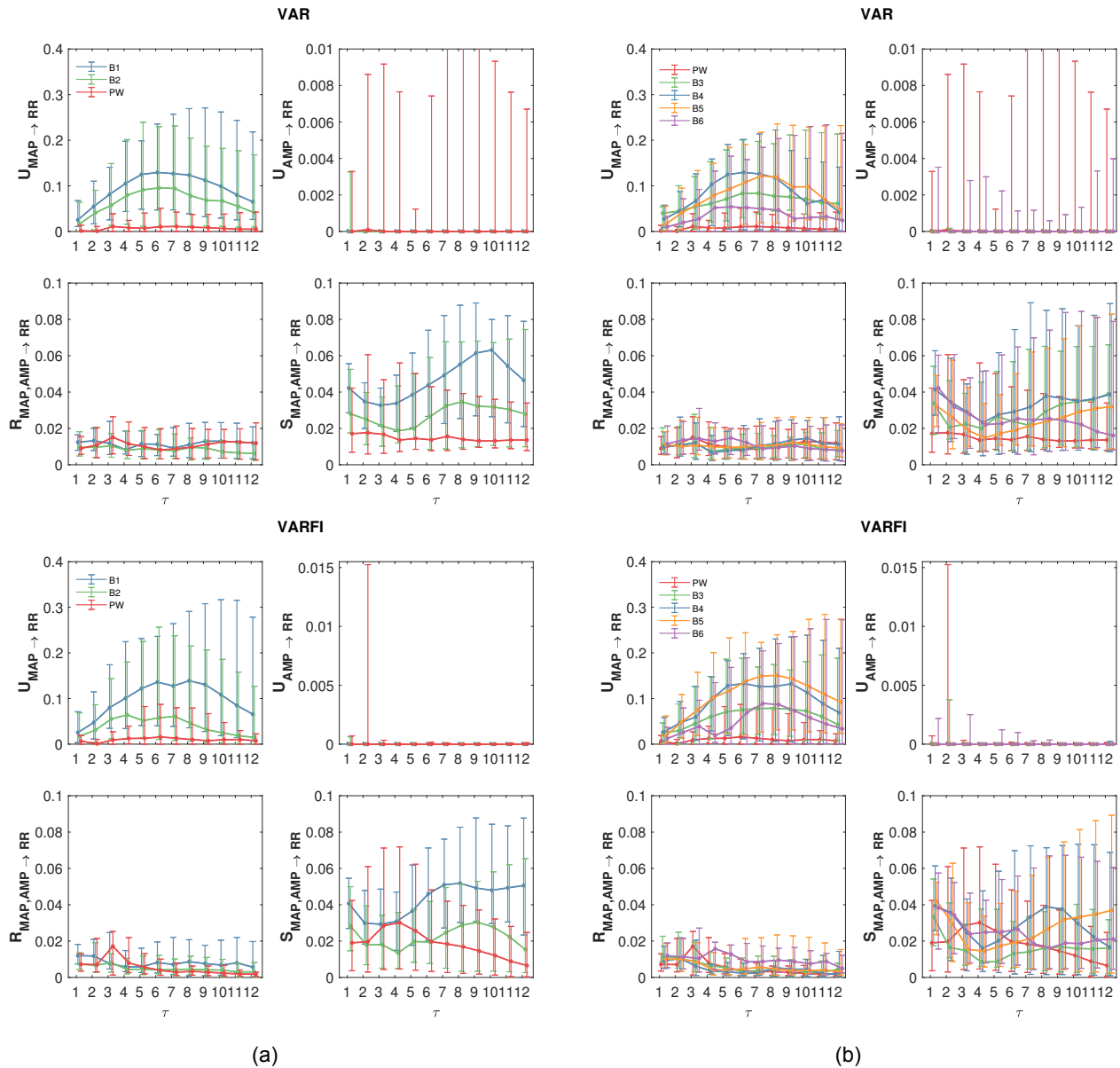


Figura 3.11: Gráficos interquartis da PID (a) antes da Plateau Wave e (b) depois da Plateau Wave. As primeira duas linhas correspondem ao modelo VAR, as restantes correspondem à modelação VARFI.

A $U_{MAP \rightarrow RR}$ é superior durante as fases basais B1 e B2 para ambas as abordagens de modelação (Figura 3.11a). Um comportamento semelhante é observado para $T_{MAP \rightarrow RR}$ na Figura 3.9a. Antes e depois da PW, os valores obtidos para $U_{AMP \rightarrow RR}$, Figura 3.11a e Figura 3.11b, são praticamente nulos para todas as escalas temporais analisadas. Este resultado é expectável uma vez que a $T_{MAP \rightarrow RR}$ é dominante sobre a $T_{AMP \rightarrow RR}$, praticamente para todas as escalas temporais analisadas, como é possível observar na Figura 3.9. Então teremos que a

$R_{MAP,AMP \rightarrow RR}$ será igual a $T_{AMP \rightarrow RR}$ uma vez que a redundância é definida como o mínimo entre a $T_{MAP \rightarrow RR}$ e a $T_{AMP \rightarrow RR}$ (Equação 2.7). Notamos também que a variabilidade da $U_{AMP \rightarrow RR}$ é mais alta durante a PW comparativamente às fases basais. O aumento súbito da ICP pode ser estar associado a este aumento de variabilidade.

É notório, na Figura 3.11, que para ambos os modelos existe a prevalência de interações sinérgicas entre a MAP e a AMP antes e depois da PW. Porém, **o perfil da $S_{MAP,AMP \rightarrow RR}$ durante a PW obtido utilizando o modelo VAR é diferente do obtido com o modelo VARFI**. Enquanto que com o modelo VAR a sinergia mantém-se estável para todas as escalas temporais, para a abordagem VARFI esta medida aumenta até $\tau = 4$, diminuindo nas escalas temporais subsequentes. Notamos ainda que a $S_{MAP,AMP \rightarrow RR}$ na PW para o modelo VARFI nas escalas temporais intermédias é maior do que na fase basal B2 (painel inferior direito da Figura 3.11a). Um comportamento análogo é observado para as fases basais registadas após a PW (painel inferior direito Figura 3.11b). **Estes resultados sugerem que as correlações de termo longo evidenciam as interações sinérgicas entre os processos fonte durante a PW.**

Os valores obtidos para a $U_{MAP \rightarrow RR}$ durante PW são menores aos obtidos nas fases basais B3, B4, B5 e B6 (Figura 3.11b). Contudo, esta medida é menor na fase B6 comparativamente às restantes fases basais. O mesmo acontece com a $T_{MAP \rightarrow RR}$ na IID, Figura 3.9b. Na fase B6, registada uma hora depois da PW, seria expetável que a $U_{MAP \rightarrow RR}$ mantivesse a tendência crescente observada em relação às fases basais anteriores B3-B5. Este facto sugere que a recuperação após o fenómeno de stress intenso é de interpretação complexa, podendo também indicar a existência de sucessivos episódios de PW enxertados no último período basal para alguns indivíduos estudados.

Capítulo 4

Considerações Finais

A decomposição multiescala da informação evidencia diferentes tipos de contribuições com significado fisiológico. Decomposições como a *Interaction Information Decomposition* e a *Partial Information Decomposition* permitem analisar mecanismos fisiológicos associados à regulação corporal.

A abordagem VARFI na estimação multiescala da *Transfer Entropy*, equivalente à Causalidade de Granger para processos gaussianos, permite avaliar o papel global das correlações de longo termo em dados simulados e dados experimentais recolhidos em diferentes situações de stress fisiológico, como o ortostatismo e cálculo mental ou stress patológico como em episódios de hipertensão intracraniana de tipo *Plateau Waves*.

Em particular,

1. No stress fisiológico

- existe uma ativação do baroreflexo em stress ortostático
- existe um aumento da RSA nas oscilações mais lentas durante o stress postural, facto este que pode estar associado às correlações de termo longo
- a redundância aumenta de forma significativa com a posição de *tilt*,
- em situações de stress mental observa-se um enfraquecimento geral da RSA associado à inibição vagal dado o aumento do fluxo de informação da SAP para o RR, mais evidente com a modelação VARFI, e a diminuição simultânea da transferência de informação da RESP para o RR.

2. No stress patológico, em episódios de *Plateau Waves*

- o aumento do parâmetro de memória longa do RR durante a PW sugere que a variabilidade do ritmo cardíaco é reflexo deste fenómeno vascular cerebral intenso
- a transferência de informação do RR para a AMP é superior durante as fases basais iniciais (B1, B2) sugerindo que os intervalos RR podem antecipar o episódio

- a ITE apresenta essencialmente valores positivos sugerindo que a MAP e a AMP interagem sinergicamente. A modelação VARFI evidencia estas interações nas escalas intermédias
- Na fase basal B6, a informação única da MAP para a AMP não mantém a tendência crescente das fases basais anteriores B3-B5. A interpretação desta recuperação cerebrovascular pós-PW é complexa, podendo a informação estar influenciada pela existência de PW consecutivas sobrepostas na última fase basal, que se observaram em alguns dos pacientes analisados.

Extensões futuras do presente trabalho podem ser direccionadas primeiro à investigação de aspetos metodológicos como, a representação em espaço de estados do próprio modelo VARFI, a utilização de modelos de cointegração [Gil-Alana et Carcel, 2020, Johansen et Nielsen, 2019, Reimers, 1992] para descrever as interações entre os processos e a exploração de decomposições de informação como a IID e a PID no domínio da frequência [Faes *et al.*, 2020].

Naturalmente é importante continuar a análise multivariada e multiescala do HRV em situações de stress, tanto fisiológico como patológico, utilizando outras séries temporais provenientes da monitorização cerebral e sistémica.

Finalmente é importante salientar que devido à sua generalidade, esta abordagem pode ser aplicada não apenas a sistemas na área da saúde, mas também a qualquer outro campo da ciência, onde o objetivo seja estudar as interações entre sistemas que constituem uma rede. A análise multivariada e multiescala tem particular interesse em áreas científicas onde as dinâmicas observadas envolvem vários processos que atuam em várias escalas temporais como a neurociência [Ahmed et Mandic, 2011, Courtiol *et al.*, 2016] e a econometria [Scagliarini *et al.*, 2020, Zhang *et al.*, 2019].

Apêndice A

Publicações Associadas

Do trabalho realizado paralelamente a esta dissertação, no âmbito de uma bolsa de investigação do CMUP com a colaboração da Universidade de Palermo resultaram:

- Uma comunicação oral com o título de "Multiscale Information Decomposition of long-range correlated cardiovascular and respiratory variability series" no IJUP 2021 que decorreu em formato online no dia 6 de Maio, na sessão A6 da sessão paralela VII.

Anexo: Página 50

Link: <https://ijup.up.pt/2021/wp-content/uploads/sites/657/2021/05/Programa-Detalhado.pdf>

- Uma comunicação e discussão de um poster com o título "Assessing Transfer Entropy in cardiovascular and respiratory timeseries: A VARFI approach" na sessão 1B da conferência internacional *Entropy 2021: The Scientific Tool of the 21st Century* que decorreu entre 5 e 7 de Maio em formato online.

Anexo: Página 51

Link: <https://sciforum.net/conference/Entropy2021/>.

- Um artigo de conferência intitulado "Assessing Transfer Entropy in cardiovascular and respiratory time series under long-range correlations" na *43rd Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society* que decorreu em formato online de 30 de Outubro a 5 de Novembro.

Anexo: Páginas 52 – 55

Link: <https://embc.embs.org/2021/>

Um pré-print em fase de desenvolvimento, com o título provisório "Multiscale Information Decomposition: A VARFI approach".

Anexo: Páginas 56 – 75

Multiscale Information Decomposition of long-range correlated cardiovascular and respiratory variability series

Pinto, Helder, Faculdade de Ciências, Portugal

Rocha, Ana Paula, Faculdade de Ciências, Portugal

Abstract

The cardiovascular control system comprises a complex network of various control mechanisms operating on many time scales resulting in complex and mutually interconnected output signals (e.g. heart rate, systolic and diastolic blood pressures, respiration). The analysis of these interconnections provides noninvasive information on the regulatory mechanisms involved in cardiovascular control and thus may lead to a better characterization of cardiovascular dysfunction in pathological conditions.

The information decomposition methods of multivariate systems, allow to dissect the information carried by the target of a network of systems, into the new information produced by the system, the information stored in the system, and the information transferred to it from the other systems. The information storage and transfer are then further decomposed into amounts eliciting the specific contribution of assigned source systems to the target dynamics, and amounts reflecting information modification through the balance between redundant and synergistic interaction between systems. The same approach can be used in spectral domain, where frequency-specific quantifications of the information shared between a target and two source processes are expanded into amounts of unique, redundant and synergistic information [1].

This work extends this methodology to incorporate long range correlations [2]. The proposed method is applied to experimental data consisting of heart period, systolic arterial pressure and respiration time series measured in healthy subjects monitored at rest and in stress situations. The real data analysis revealed that the proposed method highlights the dependence of the information transfer on the balance between short-term and long-range correlations.

302

Acknowledgments

Work supported by CMUP, UIDB/MAT/00144/2020, funded by FCT (Portugal).

References

[1] <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.10.14.338939v1>

[2] <https://www.mdpi.com/1099-4300/22/3/315>



Assessing Transfer Entropy in cardiovascular and respiratory time series: A VARFI approach

A.P. Rocha¹, H. Pinto¹, C. Amado¹, M.E Silva², R. Pernice³, M. Javorka⁴, L. Faes³

¹Faculdade de Ciências, Universidade do Porto, Porto, Portugal & CMUP

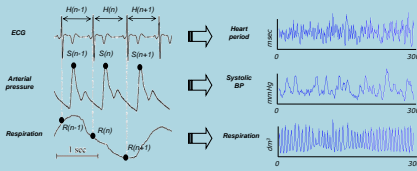
²Faculdade de Economia, Universidade do Porto, Porto, Portugal & CIDMA

³Department of Engineering, University of Palermo, Palermo, Italy

⁴Department of Physiology, Comenius University in Bratislava, Jessenius Faculty of Medicine, Slovakia

INTRODUCTION

Cardiovascular and respiratory time series exhibit a variability produced by different physiological coupled control mechanisms and operate across multiple time scales that result in the coexistence of short-term dynamics and long-range correlations [1]. In this work we apply a Vector Autoregressive Fractionally Integrated (VARFI) framework to estimate the **Transfer Entropy (TE)** in the cardiovascular and respiratory systems. This allows to quantify the information flow and assess directed interactions accounting for the simultaneous presence of short-term and long-range dynamics.



Simulation Study

We investigated the theoretical proprieties of the Transfer Entropy measures incorporating long range correlations in a benchmark trivariate VAR model [2]:

$$\begin{aligned} R_n &= 2\rho_r \cdot \cos 2\pi f_r \cdot R_{n-1} - \rho_r^2 \cdot R_{n-2} + U_{r,n} \\ S_n &= 2\rho_s \cdot \cos 2\pi f_s \cdot S_{n-1} - \rho_s^2 \cdot S_{n-2} + a \cdot H_{n-2} + e \cdot R_{n-1} + U_{s,n} \\ H_n &= 2\rho_h \cdot \cos 2\pi f_h \cdot H_{n-1} - \rho_h^2 \cdot H_{n-2} + b \cdot S_{n-1} + c \cdot R_{n-1} + U_{h,n} \end{aligned}$$

We set the parameters to reproduce oscillations and interactions commonly observed in cardiovascular and cardiorespiratory variability [2]. Specifically, to mimic the self-sustained dynamics typical of respiratory activity (process R , $\rho_r = 0.9$, $f_r = 0.25$) and the slower oscillatory activity commonly observed in the so-called low-frequency (LF) band in the variability of systolic arterial pressure (process S , $\rho_s = 0.8$, $f_s = 0.1$) and heart rate (process H , $\rho_h = 0.8$, $f_h = 0.1$). The remaining parameters were set as $a = 0.1$, $b = 0.4$, $c = 1$, $e = c$, [2].

Experimental Data

The H , S and R time series were measured in a group of 62 healthy subjects (19.5 ± 3.3 years old, 37 females) monitored in the resting **supine position (SU)** and in the **upright position (UP)** reached through passive head-up tilt [1].

CONCLUSIONS

Both simulations and real data analysis revealed that the proposed method highlights the dependence of the information transfer on the balance between short-term and long-range correlations in coupled dynamical systems.

REFERENCES

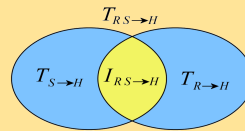
- Martins, A., Pernice, R., Amado, C., Rocha, A.P., Silva, M.E., Javorka, M., & Faes, L. (2020). Multivariate and multiscale complexity of long-range correlated cardiovascular and respiratory variability series. *Entropy*, 22(3). <https://doi.org/10.3390/e22030315>
- Faes, L., Porta, A., Nollo, G., & Javorka, M. (2017). Information decomposition in multivariate systems: Definitions, implementation and application to cardiovascular networks. *Entropy*, 19(1). <https://doi.org/10.3390/e19010005>
- Faes, L., Marinazzo, D., & Stramaglia, S. (2017). Multiscale information decomposition: Exact computation for multivariate Gaussian processes. *Entropy*, 19(8), 1–18. <https://doi.org/10.3390/e19080408>
- Krohova, J., Faes, L., Cizpelova, B., Turianikova, Z., Mazgutova, N., Pernice, R., Busacca, A., Marinazzo, D., Stramaglia, S., & Javorka, M. (2019). Multiscale information decomposition dissects control mechanisms of heart rate variability at rest and during physiological stress. *Entropy*, 21(5). <https://doi.org/10.3390/e21050526>
- Faes, L., Nollo, G., & Porta, A. (2011). Information-based detection of nonlinear Granger causality in multivariate processes via a nonuniform embedding technique. *Physical Review E - Statistical, Nonlinear, and Soft Matter Physics*, 83(5), 1–15. <https://doi.org/10.1103/PhysRevE.83.051112>
- Porta, A., Basarri, T., Bari, V., Tobaloni, E., Takahashi, A.C.M., Catali, A.M., & Montano, N. (2012). Model-based assessment of baroreflex and cardiopulmonary couplings during graded head-up tilt. *Computers in Biology and Medicine*, 42(3), 298–305. <https://doi.org/10.1016/j.compbiomed.2011.04.019>
- Javorka, M., Krohova, J., Cizpelova, B., Turianikova, Z., Lazarova, Z., Wiszt, R., Faes, L., Lazarova, Z., Wiszt, R., & Faes, L. (2018). Towards understanding the complexity of cardiovascular oscillations: Insights from information theory. *Computers in Biology and Medicine*, 98(March), 48–57. <https://doi.org/10.1016/j.compbiomed.2018.05.007>

Acknowledgments

This work was partially supported by CMUP, which is financed by national funds through FCT – Fundação para a Ciência e a Tecnologia, I.P., under the project with reference UIDB/00144/2020.

METHODS

Decomposition of the joint TE, in a network of 3 interacting processes R, S, H , considering H as target and S, R as sources.

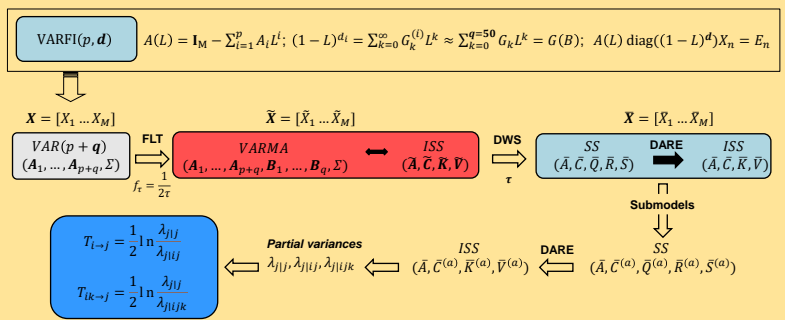


$$T_{RS \rightarrow H} = T_{R \rightarrow H} + T_{S \rightarrow H} + I_{RS \rightarrow H}$$

Joint TE Individual TE Interaction TE

- $I_{RS \rightarrow H} > 0$ - Synergy
- $I_{RS \rightarrow H} < 0$ - Redundancy

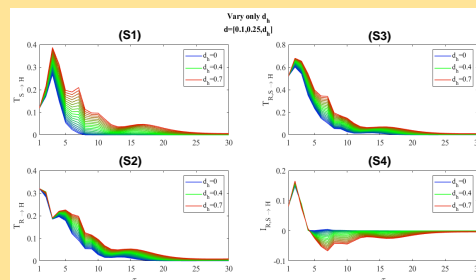
Exact expressions of the information transfer are obtained using state space models for coupled Gaussian processes observed at multiple temporal scales [3]. Recently this framework was extended to VARFI processes [1].



Multiscale representation obtained through filtering (FLT) and downsampling (DWS) steps. The downsampled process has an innovations form state space model (ISS) representation from which submodels can be formed to compute the partial variances needed for the computation of the Transfer Entropy [3].

RESULTS

Simulation Study



Illustrative theoretical profiles of the multiscale TE, $T_{S \rightarrow H}$, $T_{R \rightarrow H}$, $T_{RS \rightarrow H}$ and of the interaction $I_{RS \rightarrow H}$ for a VARFI process and varying d of the target.

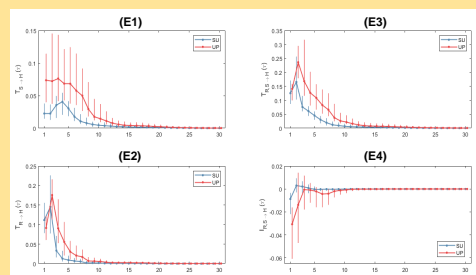
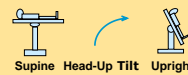
- Generally, the information transfer at long time scales increases with d of target (S1 and S2);
- The joint information transfer at long time scales also increases with d of the target (S3);
- At increasing d of the target, ITE decreases (S4), suggesting an increased redundancy.

Theoretical profiles of the multiscale TE varying d of the sources (not shown here for brevity) suggest opposite trends: TE decreasing with d and increase of synergy regarding ITE.

Experimental Data

The decomposition of the joint information transfer evidences different types of contributions with physiological meaning.

Multiscale TE measures during Supine rest (SU) and Head Up Tilt (UP).



Plots represent the distributions (median and interquartile range) of (E1) $T_{S \rightarrow H}$, (E2) $T_{R \rightarrow H}$, (E3) $T_{RS \rightarrow H}$ and (E4) $I_{RS \rightarrow H}$, computed as a function of the time scale τ .

- For SU at $\tau = 1$, $T_{R \rightarrow H} > T_{S \rightarrow H}$, indicating prevalence of Respiratory Sinus Arrhythmia (RSA) [4];

- The postural stress induced by UP is associated with a markedly higher $T_{S \rightarrow H}$ at lower scales up to $\tau \approx 5$ reporting baroreflex activation with UP in agreement with previous works [4-7];

- The postural stress induced by UP is associated with a lower information transfer RESP to RR at $\tau = 1$. This finding agrees with previous works reporting weakening of RSA with UP [4-7];

- At $\tau = 1$ $T_{R \rightarrow H}$ in SU is higher than in UP, while at $\tau > 1$ $T_{R \rightarrow H}$ in UP is higher than in SU. The multiscale representation highlights that RSA for slow oscillations is enhanced by tilt; this may be an effect of long-range correlations, as suggested by the simulation results in of $T_{R \rightarrow H}$ (S2) where the information transfer at long time scales increases with d of target.

- The two previous effects determine a higher joint information transfer $T_{RS \rightarrow H}$ during UP for scales up to $\tau \approx 10$.

- The interaction transfer decreases significantly with tilt, denoting stronger redundancy, as expected from previous works [4].

Address for correspondence

Ana Paula Rocha
E-mail address: aprocha@fc.up.pt
Dep. Matemática, Faculdade de Ciências da Universidade do Porto,
Rua do Campo Alegre s/n, 4169-007 Porto

Assessing Transfer Entropy in cardiovascular and respiratory time series under long-range correlations*

Hélder Pinto¹, Riccardo Pernice², Celestino Amado¹, Maria Eduarda Silva³
 Michal Javorka⁴, Luca Faes², *Senior Member, IEEE* and Ana Paula Rocha¹, *Member, IEEE*

Abstract— Heart Period (H) results from the activity of several coexisting control mechanisms, involving Systolic Arterial Pressure (S) and Respiration (R), which operate across multiple time scales encompassing not only short-term dynamics but also long-range correlations. In this work, multiscale representation of Transfer Entropy (TE) and of its decomposition in the network of these three interacting processes is obtained by extending the multivariate approach based on linear parametric VAR models to the Vector AutoRegressive Fractionally Integrated (VARFI) framework for Gaussian processes. This approach allows to dissect the different contributions to cardiac dynamics accounting for the simultaneous presence of short and long term dynamics. The proposed method is first tested on simulations of a benchmark VARFI model and then applied to experimental data consisting of H, S and R time series measured in healthy subjects monitored at rest and during mental and postural stress. The results reveal that the proposed method can highlight the dependence of the information transfer on the balance between short-term and long-range correlations in coupled dynamical systems.

I. INTRODUCTION

In the study of complex biomedical systems represented by multivariate stochastic processes, such as the cardiovascular and respiratory systems, an issue of great relevance is the description of the system dynamics spanning multiple temporal scales [1]. Recently, the quantification of multiscale complexity based on linear parametric models, incorporating autoregressive coefficients and fractional integration, encompassing short-term dynamics and long-range correlations, was extended to multivariate time series [2]. Reliable estimation of Transfer Entropy (TE) can be achieved at longer time scales only when long range correlations are properly modeled and, moreover, the latter have been demonstrated to influence the complexity of cardiovascular time series [3]. Within the Vector AutoRegressive Fractionally Integrated (VARFI) framework formalized for Gaussian processes, in this work we propose to estimate the TE, or equivalently

Granger Causality, in the cardiovascular and respiratory systems. This allows to assess the information flow and the directed interactions accounting for the simultaneous presence of short-term dynamics (corresponding to high frequency oscillations) and long-range correlations (reflecting slower oscillations with lower frequencies).

The proposed approach, described in sections II, III, is firstly tested on simulations of a benchmark VARFI in section IV. Then, in section V, it is applied to experimental data consisting of heart period (H), systolic arterial pressure (S) and respiration (R) time series measured in healthy subjects monitored at rest and during mental and postural stress.

II. INFORMATION TRANSFER DECOMPOSITION

In the information-theoretic framework, the directed transfer of information between components of a network of interacting processes is assessed by the TE. Here, we consider H as the target process and S and R as the sources. The information transferred individually from S to H and from R to H is quantified by the individual TEs:

$$T_{S \rightarrow H} = I(H_n; S_n^- | H_n^-), \quad (1)$$

$$T_{R \rightarrow H} = I(H_n; R_n^- | H_n^-), \quad (2)$$

where $I(\cdot; \cdot | \cdot)$ denotes conditional mutual information, H_n denotes the present state of H, and H_n^- , S_n^- and R_n^- represent the past states of H, S and R, respectively. Moreover, the joint TE (JTE) quantifies the information transferred towards H from the sources R and S when they are taken together and is thus defined as [4]

$$T_{RS \rightarrow H} = I(H_n; S_n^-, R_n^- | H_n^-). \quad (3)$$

Generally, the JTE differs from the sum of the two individual TEs, since R and S typically interact with each other while they transfer information to H (as reflected by Interaction Transfer Entropy (ITE), $I_{RS \rightarrow H}$). Such an interaction is synergistic ($I_{RS \rightarrow H} > 0$) if the two sources transfer more information to the target when they are considered together than when they are considered individually, and is redundant ($I_{RS \rightarrow H} < 0$) in the opposite case. The Interaction Information Decomposition (IID) of the JTE is given by [4]:

$$T_{RS \rightarrow H} = T_{S \rightarrow H} + T_{R \rightarrow H} + I_{RS \rightarrow H}. \quad (4)$$

III. MULTISCALE IID OF VARFI PROCESSES

To describe both short-term dynamics and long-range correlations we represent the multivariate process $\mathbf{X} = [X_R, X_S, X_H]$ with a VARFI model [5]:

*This work was partially supported by CMUP, which is financed by national funds through FCT – Fundação para a Ciência e a Tecnologia, I.P., under the project with reference UIDB/00144/2020. R.P. is supported by the Italian MIUR PON R&I 2014-2020 AIM project no. AIM1851228-2. L.F. is supported by the Italian MIUR PRIN 2017 project 2017WZFTZP “Stochastic forecasting in complex systems”.

¹H. P., A. P. R., C.A. are with Faculdade de Ciências, Universidade do Porto & CMUP, Portugal aprocha@fc.up.pt

²R. P. and L. F. are with Department of Engineering, University of Palermo, Italy

³M. E. S. is with Faculdade de Economia, Universidade do Porto & CIDMA, Portugal

⁴M. J. is with Department of Physiology, Comenius University in Bratislava, Jessenius Faculty of Medicine & Biomedical Center Martin, Slovakia

$$\mathbf{A}(L) \text{diag}(\nabla^{\mathbf{d}}) \mathbf{X}_n = \mathbf{E}_n \quad (5)$$

where L is the back-shift operator ($L^i \mathbf{X}_n = \mathbf{X}_{n-i}$), $\mathbf{A}(L) = \mathbf{I}_3 - \sum_{i=1}^p \mathbf{A}_i L^i$ (\mathbf{I}_3 is the identity matrix), $\mathbf{A}(L)$ is a vector autoregressive (VAR) polynomial of order p , and $\text{diag}(\nabla^{\mathbf{d}}) = \text{diag}[(1-L)^{d_i}]$, $i = R, S, H$, and $(1-L)^{d_i}$ is the fractional differencing operator. The parameter $\mathbf{d} = (d_R, d_S, d_H)$ determines the long-term behavior of the process X_i , while the coefficients of $\mathbf{A}(L)$ allow the description of the short-term dynamics. A VARFI(p, d) is approximated by a finite order VAR($p+q$) process, p is chosen by Bayesian Information Criterion (BIC) and $q = 50$ [2].

The multiscale representation is obtained through filtering the time series after standardization (mean 0 and variance 1) using a lowpass filter with cutoff frequency $1/2\tau$ and then downsampling the series using a decimation factor τ [4]. Exact expressions of the information transfer are obtained using innovations state space (ISS) representation for coupled Gaussian processes at multiple temporal scales [4]. The individual and joint TE, (1)-(2) are obtained from the prediction error variances as

$$T_{i \rightarrow j} = \frac{1}{2} \ln \frac{\lambda_{j|j}}{\lambda_{j|i j}}, \quad (6)$$

$$T_{ik \rightarrow j} = \frac{1}{2} \ln \frac{\lambda_{j|j}}{\lambda_{j|i j k}}, \quad (7)$$

with $\lambda_{j|j}$ variance of the prediction error on $X_{j,n}^-$, $\lambda_{j|i j}$ variance of the prediction error of X_j on $[X_{j,n}^-, X_{i,n}^-]$ and $\lambda_{j|i j k}$ variance of the prediction error of X_j on $[X_{j,n}^-, X_{i,n}^-, X_{k,n}^-]$ ($i, k, j = R, S, H$).

IV. SIMULATION STUDY

To investigate the theoretical properties of the TE measures in presence of long memory we incorporate long range correlations [3] in a benchmark trivariate VAR model [6], where S and H interact in a closed loop, both driven by R:

$$R_n = 2\rho_r \cdot \cos 2\pi f_r \cdot R_{n-1} - \rho_r^2 \cdot R_{n-2} + U_{r,n}, \quad (8)$$

$$S_n = 2\rho_s \cdot \cos 2\pi f_s \cdot S_{n-1} - \rho_s^2 \cdot S_{n-2} + a \cdot H_{n-2} + e \cdot R_{n-1} + U_{s,n},$$

$$H_n = 2\rho_h \cdot \cos 2\pi f_h \cdot H_{n-1} - \rho_h^2 \cdot H_{n-2} + b \cdot S_{n-1} + c \cdot R_{n-1} + U_{h,n}.$$

The parameters of the model were set to reproduce oscillations and interactions commonly observed in cardiovascular and cardiorespiratory variability [6], i.e., the self-sustained dynamics typical of R ($\rho_r = 0.9$, $f_r = 0.25$) and the slower oscillatory activity commonly observed in the so-called low-frequency (LF) band in the variability of S ($\rho_s = 0.8$, $f_s = 0.1$) and H ($\rho_h = 0.8$, $f_h = 0.1$).

Illustrative theoretical profiles of the multiscale TEs and of the interaction for a VARFI process, varying the long memory parameter d of the target H, are presented in Fig.1. Generally, the individual and joint information transfer at longer time scales increase with d of the target. On the other hand, ITE decreases suggesting an increased redundancy (lower right panel of Fig.1). The theoretical profiles of multiscale TE (Fig.2) varying d of the sources suggest

opposite trends: TE decreasing with d and increased synergy regarding ITE.

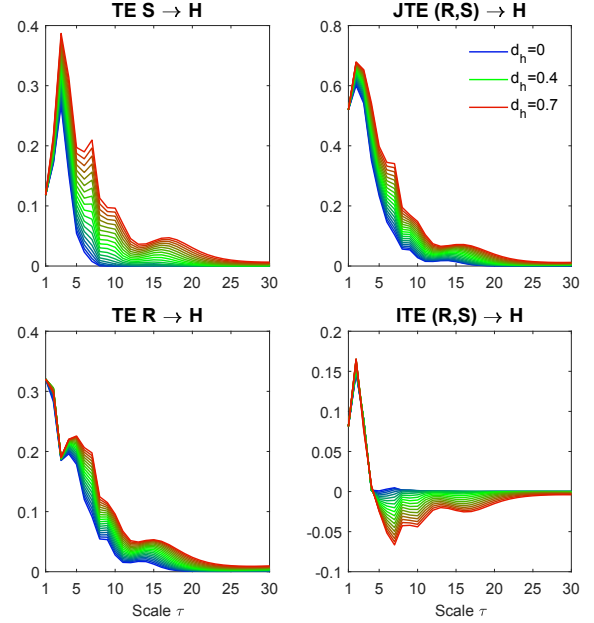


Fig. 1. Theoretical profiles of $T_{S \rightarrow H}$, $T_{R \rightarrow H}$, $T_{R,S \rightarrow H}$ and of the interaction $I_{R,S \rightarrow H}$ for a VARFI process with fixed long memory parameters $d_r = 0.1$, $d_s = 0.25$ (sources) and varying d_h , 0 (blue) - 0.7 (red).

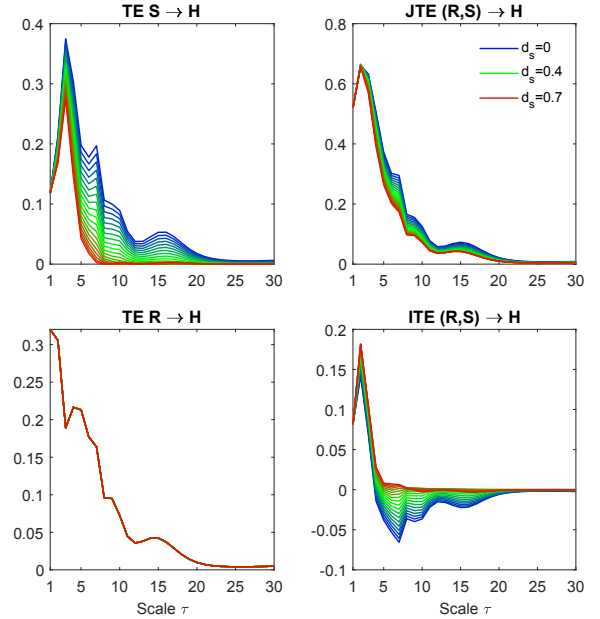


Fig. 2. Theoretical profiles of $T_{S \rightarrow H}$, $T_{R \rightarrow H}$, $T_{R,S \rightarrow H}$ and of the interaction $I_{R,S \rightarrow H}$ for a VARFI process with fixed long memory parameters $d_r = 0.1$, $d_h = 0.45$ (source and target) and varying d_s , 0 (blue) - 0.7 (red). Note that for $T_{R \rightarrow H}$ all the profiles coincide.

V. APPLICATION TO EXPERIMENTAL DATA

A. Experimental Protocol

The H, S and R time series (stationary windows of at least 400 beats) were measured in a group of 62 healthy subjects

(19.5 3.3 years old, 37 females) monitored in the resting supine position (SU_1), in the upright position (UP) reached through passive head-up tilt, during the recovery in supine position (SU_2) and during a mental arithmetic task (MA) in the supine position [2], [7]. The experimental procedure was approved by the local ethical committee.

B. Results and Discussion

The decomposition of the joint information transfer evidences different types of contributions with physiological meaning. The analysis of the data in the resting supine (SU_1) and the upright position (UP) for the VARFI modeling approach is summarized in Figs.3-4. For SU_1 at $\tau = 1$, $T_{R \rightarrow H} > T_{S \rightarrow H}$ (left column of Fig.3), indicating prevalence of Respiratory Sinus Arrhythmia (RSA), i.e. the heart rate oscillations related to the respiration [7]. At $\tau = 1$, $T_{R \rightarrow H}$ in SU_1 is higher than in UP , while at $\tau > 1$ $T_{R \rightarrow H}$ in UP is higher than in SU_1 (lower left panel of Fig.3). The multiscale representation allows to highlight that RSA for slow oscillations is enhanced by tilt; this may be an effect of long-range correlations, as suggested by the simulation of $T_{R \rightarrow H}$ (Fig.1) where the information transfer at long time scales increases with d of target.

The postural stress induced by UP is associated with a markedly higher $T_{S \rightarrow H}$ (upper left panel of Fig.3) at low time scales (up to ≈ 5). This finding is in agreement with previous works reporting baroreflex activation with UP [7]–[10]. For the UP position, at $\tau = 1$ the information transfer from R to H is lower. This finding is consistent with previous works reporting weakening of RSA with UP [7]–[10]. In particular, in [7] the drop of the $T_{RESP \rightarrow HP}$ has been ascribed to a dampening of the nonbaroreflex path of RSA. The two previous effects determine a higher joint information transfer $T_{R,S \rightarrow H}$ during UP for scales up to $\tau \approx 10$. The ITE decreases significantly with tilt (lower right panel of Fig.3), denoting stronger redundancy, as expected from previous works [7].

Fig.4 reports the mean and 95% confidence intervals of the paired differences between the values of TE measures computed in UP and SU_1 conditions for VAR and VARFI based approaches; the statistical variation from SU_1 to UP is detectable at a given timescale if the confidence intervals do not encompass the zero line. Comparing VARFI with VAR model, higher values of $T_{S \rightarrow H}$ are reported using VARFI during UP for all time scales, while for $T_{R,S \rightarrow H}$ this occurs only for $\tau > 3$. These trends suggest that long-range correlations affect the changes of cardiovascular information transfer during UP , especially with regard to slower oscillations.

The results obtained comparing the SU_2 and MA phases for VARFI are presented in Fig.5-6. The transfer entropy $T_{S \rightarrow H}$ at longer time scales ($\tau > 1$) is higher during MA if compared to SU_2 , while this does not occur for $\tau = 1$. The transfer entropy $T_{R \rightarrow H}$ at scale $\tau = 1, 2$ is lower during MA than during SU_2 , while the opposite occurs at longer time scales ($\tau > 2$).

Overall, the reported trends suggest that, at lower time scales, MA produces an increase of the information transfer from S to H and a simultaneous decrease of the information

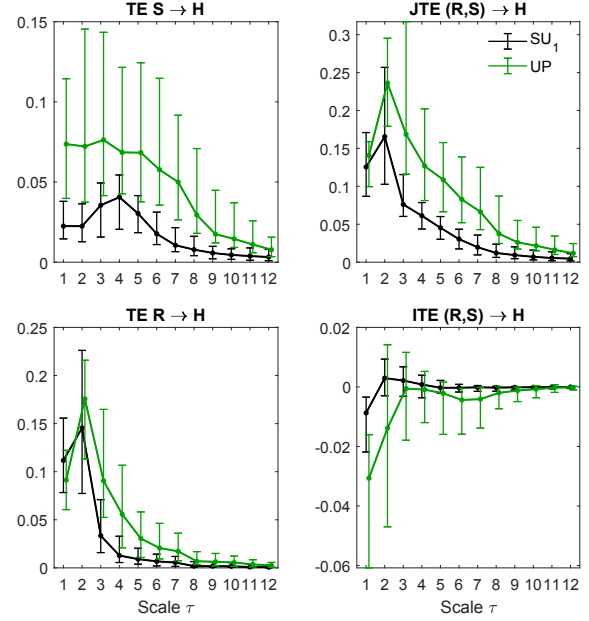


Fig. 3. Median and quartiles of TE measures across subjects during the resting supine (SU_1) and postural stress (UP) using the VARFI approach.

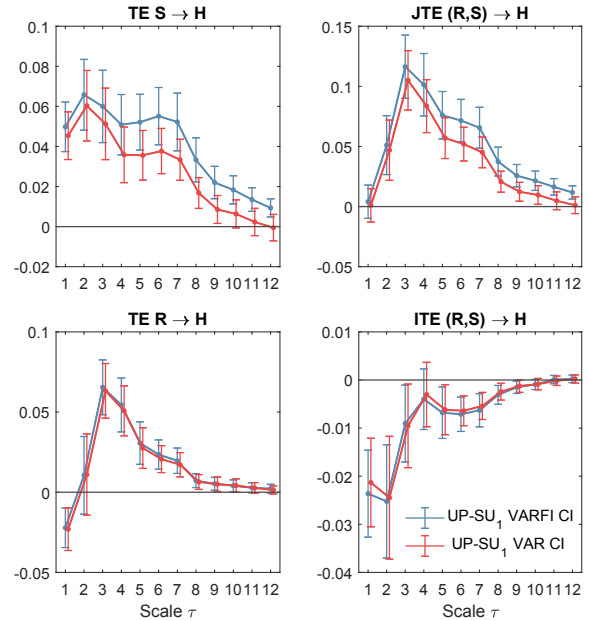


Fig. 4. 95% C.I. of the paired difference between tilt and rest $UP - SU_1$ of each measure computed for the VARFI (blue) and VAR (red) models.

transfer from R to H similar to what observed during UP (Fig.3). Such results are in agreement with those reported in [7] suggesting an overall weakening of RSA due to vagal inhibition provoked by stress challenges [7]–[9] and the non-activation of the baroreflex-mediated RSA ($R \rightarrow S \rightarrow H$), conversely to what happens with UP . The different trends found for longer time scales support the usefulness to employ a multiscale approach in the analysis of cardiovascular and cardiorespiratory interactions [2], [7]. The increase of $T_{S \rightarrow H}$ for scales $\tau > 1$ and of $T_{R \rightarrow H}$ for scales $\tau > 2$ suggests

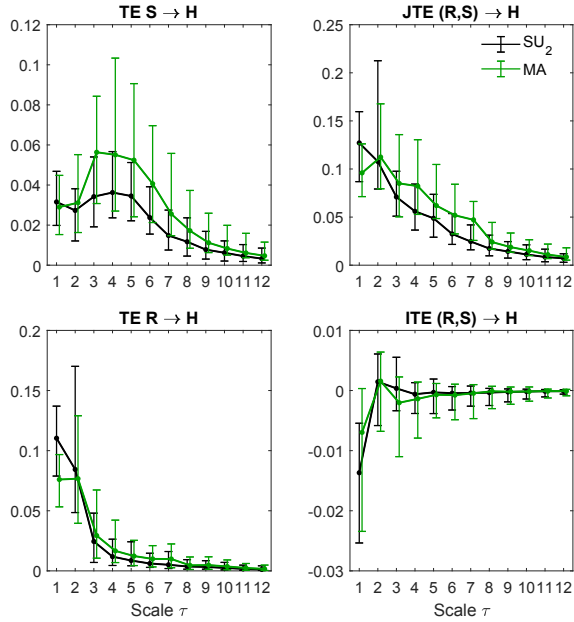


Fig. 5. Median and quartiles of TE measures across subjects during the recovery supine (SU_2) and mental stress (MA) using the VARFI approach.

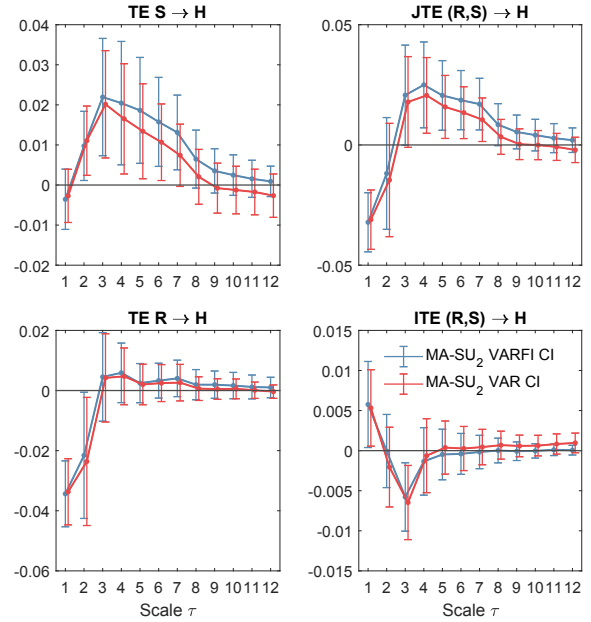


Fig. 6. 95% C.I. of the paired difference between MA and SU_2 ($MA - SU_2$) of each measure computed for the VARFI (blue) and VAR (red) models.

complex multiscale patterns adaptably responding to stress challenges and highlight that both lower baroreflex-mediated transfer of S oscillations and of slowly varying respiration influences to H occur during mental stress (due to changes of breathing patterns) [10].

The JTE $T_{R,S \rightarrow H}$ at scale $\tau = 1$ is higher at SU_2 than during MA , while the opposite occurs at longer time scales ($\tau > 1$). Mental stress produces increased ITE only at $\tau = 1$, which means decreased redundancy and reduced joint information transfer, but only for $\tau = 1$. Conversely, the significantly higher redundancy found for $\tau = 3$ may be due to an involvement of respiration also in the LF band (caused by changes in the respiration pattern).

The mean and 95% confidence intervals of the paired differences between the values of TE measures computed in SU_2 and MA conditions for VAR and VARFI based approaches are presented in Fig.6, and indicate that higher values of $T_{S \rightarrow H}$ and $T_{R,S \rightarrow H}$ are reported using VARFI during MA for longer time scales ($\tau > 3$). This suggests that long-range correlations can detect changes due to mental stress, but only regarding slower oscillations. Similar trends are reported in terms of the information transfer from R to H and the interaction transfer entropy, which are almost identical, suggesting that long-range correlations do not influence these information measures.

VI. FINAL REMARKS

The VARFI approach to multiscale TE allows to assess the overall role of long range correlations in simulated and experimental data. We find that long range correlations in the target process enhance the information transfer, and this occurs particularly in response to postural stress.

REFERENCES

- [1] Cohen, M. A., & Taylor, J. A. (2002). Short-term cardiovascular oscillations in man: Measuring and modelling the physiologies. *Journal of Physiology*, 542(3), 669–683.
- [2] Martins, A., Pernice, R., Amado, C., Rocha, A. P., Silva, M. E., Javorka, M., & Faes, L. (2020). Multivariate and multiscale complexity of long-range correlated cardiovascular and respiratory variability series. *Entropy*, 22(3).
- [3] Faes, L., Pereira, M. A., Silva, M. E., Pernice, R., Busacca, A., Javorka, M., & Rocha, A. P. (2019). Multiscale information storage of linear long-range correlated stochastic processes. *Physical Review E*, 99(3), 032115.
- [4] Faes, L., Marinazzo, D., & Stramaglia, S. (2017). Multiscale information decomposition: Exact computation for multivariate Gaussian processes. *Entropy*, 19(8), 1–18.
- [5] Tsay, W.-J. J. (2010). Maximum likelihood estimation of stationary multivariate ARFIMA processes. *Journal of Statistical Computation and Simulation*, 80(7), 729–745.
- [6] Faes, L., Porta, A., Nollo, G., & Javorka, M. (2017). Information decomposition in multivariate systems: Definitions, implementation and application to cardiovascular networks. *Entropy*, 19(1).
- [7] Krohova, J., Faes, L., Czipelova, B., Turianikova, Z., Mazgutova, N., Pernice, R., Busacca, A., Marinazzo, D., Stramaglia, S., & Javorka, M. (2019). Multiscale information decomposition dissects control mechanisms of heart rate variability at rest and during physiological stress. *Entropy*, 21(5).
- [8] Faes, L., Nollo, G., & Porta, A. (2011). Information-based detection of nonlinear Granger causality in multivariate processes via a nonuniform embedding technique. *Physical Review E - Statistical, Nonlinear, and Soft Matter Physics*, 83(5), 1–15.
- [9] Porta, A., Bassani, T., Bari, V., Tobaldini, E., Takahashi, A. C. M., Catai, A. M., & Montano, N. (2012). Model-based assessment of baroreflex and cardiopulmonary couplings during graded head-up tilt. *Computers in Biology and Medicine*, 42(3), 298–305.
- [10] Javorka, M., Krohova, J., Czipelova, B., Turianikova, Z., Lazarova, Z., Wiszt, R., Faes, L., Lazarova, Z., Wiszt, R., & Faes, L. (2018). Towards understanding the complexity of cardiovascular oscillations: Insights from information theory. *Computers in Biology and Medicine*, 98(March), 48–57.

Multiscale Information Decomposition: A VARFI approach

Hélder Pinto^{1,2}, Riccardo Pernice³, Maria Eduarda Silva^{4,5},
Michal Javorka⁶, Luca Faes³, Ana Paula Rocha^{1,2}

¹ Faculdade de Ciências, Universidade do Porto, Portugal

² Centro de Matemática da Universidade do Porto (CMUP), Porto, Portugal

³ Department of Engineering, University of Palermo, Palermo, Italy

⁴ Faculdade de Economia, University do Porto, Portugal

⁵ Centro de Investigação e Desenvolvimento em Matemática e Aplicações (CIDMA), Aveiro, Portugal

⁶ Department of Physiology, Jessenius Faculty of Medicine, Comenius University of Bratislava, Martin, Slovakia

E-mail: helder.pinto@fc.up.pt, riccardo.pernice@unipa.it,
mesilva@fep.up.pt, michal.javorka@uniba.sk, luca.faes@unipa.it,
aprocha@fc.up.pt

August 2021

Abstract. The abstract should normally be restricted to a single paragraph of around 200 words.

Keywords: heart rate variability, Transfer Entropy, Information Decomposition

Submitted to: *Physiol. Meas.*

1. Introduction

Cardiovascular and cardiorespiratory oscillations result from the activity of several coexisting control mechanisms and, as a consequence, exhibit a complex dynamical structure [1]. The action of these simultaneously active and intertwined mechanisms occurs in multiples timescales and is reflected in the spontaneous beat-to-beat variability of the Heart Period (H), Systolic Arterial Pressure (S) and Respiratory activity (R). The multivariate and simultaneous analysis of cardiovascular and cardiorespiratory oscillations can be very helpful to understand the network of interconnections among variables, shedding light on the combined activity of physiological mechanisms like the baroreflex and the Respiratory Sinus Arrhythmia (RSA) [2, 3, 4]. Heart rate variability differ in relation to the time scale at which processes are observed, which is related

to the different frequency of heart rate oscillations. Specific timescales of oscillatory activity can be associated to coupling and causality between the regulatory processes. Therefore its important characterize the mechanisms and interactions governing heart rate variability on various time scales [2]. Other important feature of the cardiovascular and cardiopulmonary mechanisms is the presence of long range correlations resulting in slowly varying dynamics [5].

In the present study we exploit the multiscale partial information decomposition [6] to quantify the amount of information transferred from S and R towards H, and also to identify the type of interaction (synergistic or redundant) between S and R while they transfer information to H across multiple temporal scales and accounting for long range correlations. The proposed method uses a vector autoregressive fractionally integrated (VARFI) model and then provides the multiscale representation of the VARFI parameters using the theory of state space models, allowing to extract from such parameters multiscale and multivariate information transfer measures. The advantages of this method resides in its multivariate parametric formulation that permits to work reliably on short time series and in the operation of fractional integration that allows to take into account not only short-term dynamics, but also the long-range correlations. This approach is first tested in simulations of a benchmark VARFI model and then applied to experimental data consisting of H, S and R time series measured in healthy subjects monitored in a relaxed physiological condition (supine position) and during two types of stress: postural stress provoked by head-up tilt and mental stress induced by mental arithmetic test.

2. Methods

Consider a dynamical system \mathcal{X} whose activity is defined by a discrete-time, stationary vector stochastic process composed of M real-valued zero-mean scalar processes $X_{j,n}$ with $j = 1 \dots M$, $\mathbf{X}_n = [X_{1,n} \dots X_{M,n}]^T$, $-\infty < n < \infty$. The past of the scalar processes is denoted as $X_{j,n}^- = [X_{j,n-1}, X_{j,n-2} \dots]$.

2.1. Information Transfer and Modification

In an information-theoretic framework the directed transfer of information between scalar sub-processes is assessed by the Transfer Entropy (TE). Specifically, the TE quantifies the amount of information that the past of the source provides about the present of the target process over and above the information already provided by the past of the target itself [7]. Transfer entropy between the source process component i and the target component j is defined as:

$$T_{i \rightarrow j} = I(X_{j,n}; X_{i,n}^- | X_{j,n}^-), \quad (1)$$

where $I(\cdot; \cdot | \cdot)$ denotes conditional Mutual Information (MI) [8]. Considering two sources X_i and X_k and a target X_j , the information transferred towards X_j from the

sources X_i and X_k taken together is quantified by the joint TE (JTE)

$$T_{ik \rightarrow j} = I(X_{j,n}; X_{i,n}^-, X_{k,n}^- | X_{j,n}^-). \quad (2)$$

Generally, the joint TE differs from the sum of the two individual TEs, since the source processes (i, k) typically interact with each other while they transfer information to the target process, j . The joint TE (2) can be decomposed by the Interaction Information Decomposition (IID) as

$$T_{ik \rightarrow j} = T_{i \rightarrow j} + T_{k \rightarrow j} + I_{ik \rightarrow j}, \quad (3)$$

where $I_{ik \rightarrow j}$ is denoted as interaction transfer entropy (ITE) since it is equivalent to the interaction information [9] computed between the present of the target and the past of the two sources, conditioned on the past of the target

$$I_{ik \rightarrow j} = I(Y_{j,n}; Y_{i,n}^-, Y_{k,n}^- | Y_{j,n}^-). \quad (4)$$

The interaction TE quantifies the modification of the information transferred from the source processes X_i and X_k to the target X_j . The interaction TE can take positive and negative values. Positive values of $I_{ik \rightarrow j}$ denote synergy, where the joint TE is greater than the sum of the two individual TEs ($T_{ik \rightarrow j} > T_{i \rightarrow j} + T_{k \rightarrow j}$). In contrast, negative values of $I_{ik \rightarrow j}$ refer to redundancy, which occurs when the information transferred from the sources to the target overlapped, meaning that the sum of individual TEs is larger than the joint TE ($T_{i \rightarrow j} + T_{k \rightarrow j} > T_{ik \rightarrow j}$). The main drawback of IID is that the interaction TE is quantified using only one measure and thus makes redundancy and synergy mutually exclusive.

This disadvantage can be overcome by the Partial Information Decomposition (PID) [10] defined as

$$T_{ik \rightarrow j} = U_{i \rightarrow j} + U_{k \rightarrow j} + R_{ik \rightarrow j} + S_{ik \rightarrow j}, \quad (5a)$$

$$T_{i \rightarrow j} = U_{i \rightarrow j} + R_{ik \rightarrow j}, \quad (5b)$$

$$T_{k \rightarrow j} = U_{k \rightarrow j} + R_{ik \rightarrow j}. \quad (5c)$$

The PID encompasses four distinct positive quantities. The terms $U_{i \rightarrow j}$ and $U_{k \rightarrow j}$ quantify the parts of the information transferred to the target process X_j , which are unique to the source processes X_i and X_k , respectively, thus reflecting contributions to the predictability of the target that can be obtained from one of the sources alone. Then, the terms $R_{ik \rightarrow j}$ and $S_{ik \rightarrow j}$ quantify the redundant and synergistic interaction between the two sources and the target, respectively.

When compared to IID (3), the PID (5) has the advantage that it provides distinct non-negative measures of redundancy and synergy, therefore allowing the simultaneous

presence of redundancy and synergy as distinct elements of information modification. Interestingly, the IID and PID are related to each other so that

$$I_{ik \rightarrow j} = S_{ik \rightarrow j} - R_{ik \rightarrow j}, \quad (6)$$

thus showing that the interaction TE is actually a measure of the "net" synergy manifested in the transfer of information from the two sources to the target [11].

The main issue with the PID (5) is that its constituent measures cannot be obtained from the classic information theory simply subtracting conditional MI terms as done for the IID. Therefore, to complete the PID an additional ingredient to the theory is needed to get a fourth defining equation to be added to (5) for providing an unambiguous definition of $U_{i \rightarrow j}$, $U_{k \rightarrow j}$, $R_{ik \rightarrow i}$ and $S_{ik \rightarrow j}$. Several PID definitions have been proposed arising from different conceptual definitions of redundancy and synergy [12, 13, 14]. Here we make reference to the so-called Minimum Mutual Information PID (MMI-PID) [15]. In this approach, redundancy is defined as the minimum of the information provided by each individual source to the target. This leads to the following definition of the redundant TE

$$R_{ik \rightarrow j} = \min \{T_{i \rightarrow j}, T_{k \rightarrow j}\}. \quad (7)$$

This definition satisfies the desirable property that the redundant TE is independent of the correlation between the source processes. Furthermore, if the observed processes have a joint Gaussian distribution, all previously-proposed PID formulations reduce to the MMI PID [15].

2.2. Vector Autoregressive Fractionally Integrated Model

The classic parametric approach to describe linear Gaussian stochastic processes exhibiting both short-term dynamics and long-range correlations is based on representing a M -dimensional discrete-time, zero-mean and unitary variance stochastic process \mathbf{X}_n as a Vector Autoregressive Fractionally Integrated (VARFI) process fed by uncorrelated Gaussian innovations \mathbf{E}_n . The VARFI(p, \mathbf{d}) process is expressed as [16]

$$\mathbf{A}(L) \text{diag}(\nabla^{\mathbf{d}}) \mathbf{X}_n = \mathbf{E}_n, \quad (8)$$

where L is the back-shift operator ($L^i \mathbf{X}_n = \mathbf{X}_{n-i}$), $\mathbf{A}(L) = \mathbf{I}_M - \sum_{i=1}^p \mathbf{A}_i L^i$ (\mathbf{I}_M is the identity matrix of size M) is a vector autoregressive (VAR) polynomial of order p defined by the $M \times M$ coefficient matrices $\mathbf{A}_1, \dots, \mathbf{A}_p$, and

$$\text{diag}(\nabla^{\mathbf{d}}) = \begin{bmatrix} (1-L)^{d_1} & 0 & \dots & 0 \\ 0 & (1-L)^{d_2} & \dots & 0 \\ \vdots & \vdots & & \vdots \\ 0 & 0 & \dots & (1-L)^{d_M} \end{bmatrix},$$

and $(1 - L)^{d_i}, i = 1, \dots, M$, is the fractional differencing operator defined by:

$$(1 - L)^{d_i} = \sum_{k=0}^{\infty} G_k^{(i)} L^k, \quad G_k^{(i)} = \frac{\Gamma(k - d_i)}{\Gamma(-d_i) \Gamma(k + 1)}, \quad (9)$$

with $\Gamma(\cdot)$ denoting the Gamma (generalized factorial) function. The VARFI model is stationary when all the roots of $\det[\mathbf{A}(L)]$ are outside the unit circle and for $-0.5 < d_i < 0.5$ for $i = 1 \dots M$, while it is nonstationary but mean reverting for $0.5 \leq d_i < 1$ [17, 18]. The coefficients of the polynomial $\mathbf{A}(L)$ allow the description of the short term dynamics while the parameter $\mathbf{d} = (d_1, \dots, d_M)$ in Equation (8) determines the long-term behavior of each individual process.

The parameters of the VARFI(p, \mathbf{d}) model (8), namely the coefficients of $\mathbf{A}(L)$ and the variance of the innovations $\Sigma_{\mathbf{E}} = \mathbb{E}[\mathbf{E}_n^T \mathbf{E}_n]$, are generally obtained from process realizations of finite length first estimating the differencing parameters d_i using the Whittle semi-parametric local estimator [19] individually for each process X_i , then defining the filtered data $X_{i,n}^{(f)} = (1 - L)^{d_i} X_{i,n}$, and finally estimating the VAR parameters from the filtered data $\mathbf{X}_n^{(f)}$ using the ordinary least squares method to solve the VAR model $\mathbf{A}(L)\mathbf{X}_n^{(f)} = \mathbf{E}_n$, with model order p assessed through the Bayesian information criterion [20].

Here, we approximate the VARFI process (8) with a finite order VAR process by truncating the fractional integration at a finite lag q , as follows

$$\begin{aligned} \text{diag}(\nabla^{\mathbf{d}}) \approx \mathbf{G}(L) &= \text{diag} \left[\sum_{k=0}^q G_k^{(1)} L^k \quad \dots \quad \sum_{k=0}^q G_k^{(M)} L^k \right] = \\ & \sum_{k=0}^q \text{diag} \left[G_k^{(1)}, \dots, G_k^{(M)} \right] L^k = \sum_{k=0}^q \mathbf{G}_k L^k. \end{aligned} \quad (10)$$

This allows us to express the VARFI(p, \mathbf{d}) process as a VAR(m) process, with $m = p + q$:

$$\mathbf{B}(L)\mathbf{X}_n = \mathbf{E}_n, \quad (11)$$

with the coefficients in $\mathbf{B}(L)$ given by

$$\mathbf{B}(L) = \mathbf{A}(L)\mathbf{G}(L) = \left(\mathbf{I}_M - \sum_{i=1}^p \mathbf{A}_i L^i \right) \left(\sum_{k=0}^q \mathbf{G}_k L^k \right) = \mathbf{I}_M - \sum_{k=0}^{p+q} \mathbf{B}_k L^k, \quad (12)$$

yielding, for $q \geq p$,

$$\mathbf{B}_0 = \mathbf{I}_M \quad ,$$

$$\mathbf{B}_k = \begin{cases} -\mathbf{G}_k + \sum_{i=1}^k \mathbf{A}_i \mathbf{G}_{k-i}, & k = 1, \dots, p \\ -\mathbf{G}_k + \sum_{i=1}^p \mathbf{A}_i \mathbf{G}_{k-i}, & k = p+1, \dots, q \\ \sum_{i=0}^{p+q-k} \mathbf{A}_{i+k-q} \mathbf{G}_{q-i}, & k = q+1, \dots, q+p \end{cases} . \quad (13)$$

2.3. Multiscale Representation of VARFI Processes

In this section we describe how to compute the information measures defined in Section 2.1 across multiple temporal scales, under the hypothesis that the analyzed multivariate process is appropriately modeled by the VARFI representation provided in Section 2.2. The procedure for multiscale analysis extends the rescaling approach proposed in [6]. Here only the fundamental steps are presented, the mathematical details are provided in [6] and in the Appendixes of [21].

Typically, to represent a scalar stochastic process at the temporal scale defined by the scale factor τ , a two step procedure is employed which consists in first filtering the process with a lowpass filter with cutoff frequency $f_\tau = 1/(2\tau)$, and then downsampling the filtered process using a decimation factor τ (taking one every τ samples) [22, 6]. Extending this approach to the multivariate case, we first implement the following linear finite impulse response (FIR) filter

$$\mathbf{X}_n^{(r)} = \mathbf{D}(L)\mathbf{X}_n, \quad (14)$$

where r denotes the filter order $\mathbf{D}(L) = \sum_{k=0}^r \mathbf{I}_M D_k L^k$, and the coefficients of the polynomial $D_k, k = 1, \dots, r$, are the same for all scalar processes $X_j \in \mathbf{X}$ and are chosen to set up a lowpass FIR configuration with cutoff frequency $1/(2\tau)$. This step transforms the VAR($p+q$) process (11) into a VARMA($p+q, r$) process with moving average (MA) part determined by the filter coefficients

$$\mathbf{B}(L)\mathbf{X}_n^{(r)} = \mathbf{D}(L)\mathbf{B}(L)\mathbf{X}_n = \mathbf{D}(L)\mathbf{E}_n. \quad (15)$$

Then, we exploit the connection between VARMA processes and state space (SS) processes [23] to evidence that the VARMA process (10) can be expressed in SS form as

$$\mathbf{Z}_{n+1}^{(r)} = \mathbf{B}^{(r)}\mathbf{Z}_n^{(r)} + \mathbf{K}^{(r)}\mathbf{E}_n^{(r)}, \quad (16a)$$

$$\mathbf{X}_n^{(r)} = \mathbf{C}^{(r)}\mathbf{Z}_n^{(r)} + \mathbf{E}_n^{(r)}, \quad (16b)$$

where $\mathbf{Z}_n^{(r)} = [\mathbf{X}_{n-1}^{(r)} \cdots \mathbf{X}_{n-m}^{(r)} \mathbf{E}_{n-1} \cdots \mathbf{E}_{n-r}]^T$ is a $(m+r)$ -dimensional state process, $\mathbf{E}_n^{(r)} = \mathbf{D}_0 \mathbf{E}_n$ is the SS innovation process, and the vectors $\mathbf{K}^{(r)}$ and $\mathbf{C}^{(r)}$ and the matrix

$\mathbf{B}^{(\tau)}$ can be obtained from $\mathbf{B}(L)$ and $\mathbf{D}(L)$. Further details can be found in Appendix B of [21].

In the second step of the rescaling procedure the filtered process is downsampled in order to complete the multiscale representation. This is achieved by applying the results in [24, 25, 26] which allow to describe the filtered SS process after downsampling in the form

$$\mathbf{Z}_{n+1}^{(\tau)} = \mathbf{B}^{(\tau)}\mathbf{Z}_n^{(\tau)} + \mathbf{K}^{(\tau)}\mathbf{E}_n^{(\tau)}, \quad (17a)$$

$$\mathbf{X}_n^{(\tau)} = \mathbf{C}^{(\tau)}\mathbf{Z}_n^{(\tau)} + \mathbf{E}_n^{(\tau)}. \quad (17b)$$

Equations (17) provide the SS form of the filtered and downsampled version of the original VARFI(p, \mathbf{d}) process, and parameters $(\mathbf{B}^{(\tau)}, \mathbf{C}^{(\tau)}, \mathbf{K}^{(\tau)}, \Sigma_{\mathbf{E}^{(\tau)}})$ can be obtained from the SS parameters before downsampling and from the downsampling factor τ .

2.4. Multiscale Information Transfer and Modification

In this section, we show how to compute analytically the information decomposition of a jointly Gaussian multivariate stochastic process starting from its associated SS model (17).

The derivations are based on the knowledge that the linear parametric representation of Gaussian processes captures all of the entropy differences that define the various information measures [27]. These entropy differences are related to the partial variances of the present of the target conditioned to its past and the past of one or more sources. The partial variances can be formulated as variances of the prediction errors resulting from linear regression [28, 29]. Specifically, let us denote as $E_{j|j,n} = X_{j,n} - \mathbb{E}[X_{j,n} | X_{j,n}^-]$ and $E_{j|ij,n} = X_{j,n} - \mathbb{E}[X_{j,n} | X_{i,n}^-, X_{j,n}^-]$ the prediction errors of a linear regression of $X_{j,n}$ on $X_{j,n}^-$ and $(X_{j,n}^-, X_{i,n}^-)$, respectively. Then, the TE from X_i to X_j can be expressed as

$$T_{i \rightarrow j} = \frac{1}{2} \ln \frac{\Sigma_{E_{j|j}}}{\Sigma_{E_{j|ij}}}. \quad (18)$$

Similarly, the joint TE from (X_i, X_k) to X_j can be defined as

$$T_{ik \rightarrow j} = \frac{1}{2} \ln \frac{\Sigma_{E_{j|j}}}{\Sigma_{E_j}}, \quad (19)$$

where $\Sigma_{E_j} = \mathbb{E}[E_{j,n}^2]$ is the variance of the prediction error of a linear regression of $X_{j,n}$ on \mathbf{X}_n^- , $E_{j,n} = X_{j,n} - \mathbb{E}[X_{j,n} | \mathbf{X}_n^-]$. Based on these derivations, one can easily complete the IID decomposition of TE by computing $T_{k \rightarrow j}$ as in (18) and deriving the interaction TE from (3) and the PID decomposition, as well by deriving the redundant TE from (7), the synergistic TE from (6) and the unique TEs from (5).

Finally, we show how to compute any partial variance from the parameters of an SS model in the form (17) at any assigned time scale τ [25, 26]. The partial variance

$\Sigma_{E_{j|a}^{(\tau)}}$, where the subscript a denotes any combination of indexes $\in \{1, \dots, M\}$, can be derived from the SS representation of the innovations of a submodel obtained removing the variables not indexed by a from the observation equation. Specifically, we need to consider the submodel with state Equation (17a) and observation equation

$$\mathbf{X}_{a,n}^{(\tau)} = \mathbf{C}_a^{(\tau)} \mathbf{Z}_n^{(\tau)} + \mathbf{E}_{a,n}^{(\tau)}, \quad (20)$$

where the additional subscript a denotes the selection of the rows with indices a in a vector or a matrix. These submodels can be converted to the SS form as in (17), with innovation covariance $\Sigma_{\mathbf{E}_a^{(\tau)}}$, so that the partial variance $\Sigma_{E_{j|a}^{(\tau)}}$ is derived as the diagonal element of $\Sigma_{\mathbf{E}_a^{(\tau)}}$ corresponding to the position of the target $X_{j,n}$ [6, 21].

3. Simulation Study

In this section we investigate the behavior of the information measures in the presence of long term correlations. We consider VARFI process with short term dynamics described by the benchmark VAR model [29]:

$$\begin{aligned} R_n &= 2\rho_r \cdot \cos 2\pi f_r \cdot R_{n-1} - \rho_r^2 \cdot R_{n-2} + E_{r,n} \\ S_n &= 2\rho_s \cdot \cos 2\pi f_s \cdot S_{n-1} - \rho_s^2 \cdot S_{n-2} + a_{s,h} \cdot H_{n-2} + a_{s,r} \cdot R_{n-1} + E_{s,n} \\ H_n &= 2\rho_h \cdot \cos 2\pi f_h \cdot H_{n-1} - \rho_h^2 \cdot H_{n-2} + a_{h,s} \cdot S_{n-1} + a_{h,r} \cdot R_{n-1} + E_{h,n} \end{aligned} \quad (21)$$

where $\mathbf{E}_n = [E_{r,n}, E_{s,n}, E_{h,n}]$ is a vector of zero mean white Gaussian noises of unit variance and uncorrelated with each other ($\Sigma_E = \mathbf{I}$). We set the parameters to reproduce oscillations and interactions commonly observed in cardiovascular and cardiorespiratory variability, Figure 1 [30], i.e, the self-sustained dynamics typical of Respiration ($R, \rho_r = 0.9, f_r = 0.25$) and the slower oscillatory activity commonly observed in the so-called low frequency band in the variability of Systolic Arterial Pressure ($S, \rho_s = 0.8, f_s = 0.1$) and Heart Period ($H, \rho_h = 0.8, f_h = 0.1$). The remaining parameters identify causal interactions between processes, which are set from R to S and from R to H (both modulated by the parameter $a_{s,r} = a_{h,r} = 1$) to simulate the well-known respiration-related fluctuations of arterial pressure and heart rate, and along the two directions of the closed loop between S and H ($a_{s,h} = 0.1, a_{h,s} = 0.4$) to simulate bidirectional cardiovascular interactions. All these parameters, summarized in Table 1, were chosen to mimic the oscillatory spectral properties commonly encountered in short-term cardiovascular and cardiorespiratory variability.

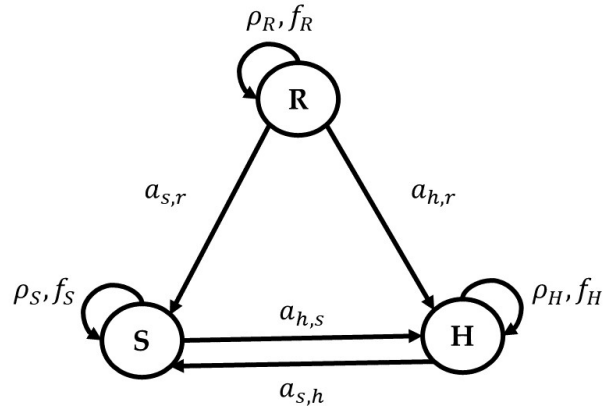


Figure 1: Graphical representation of the trivariate VAR process of Equation 21 with parameters set according to reproduce realistic cardiovascular and cardiorespiratory dynamics and interactions.

Next providing the $\mathbf{d} = (d_r, d_s, d_h)$ vector we are able to use the truncation method (10) introduced in Section 2.3 and, consequently obtain an approximation of the VARFI process. In this sense, two simulations are carried out: in Simulation 1 the long range parameters of both R and H processes is kept fixed, while the parameter d_s is increased from 0 to 0.7 (20 points equally spaced on this interval). Then, in Simulation 2 the long range correlations \mathbf{d} components of the R and S are fixed and the component of H process is increased from 0 to 0.7. In both simulation experiments we consider the H process as target and the remaining processes R and S as sources. Therefore, in the first experiment we vary the long memory parameter of only one source (in this case S) and in the second we fixed the d parameters of the sources and increased the long memory of the target process.

Figure 2 reports the results of the individual TEs (1), the joint TE (2), the interaction TE (4), the redundant TE (7) and the synergistic TE (6) applied to the VARFI process defined previously.

In Figure 2(a), when d_s increases, we observe a decrease of the individual and joint information TEs (panels a1, a2 and a3). On the other hand, ITE increases suggesting an augmented synergy. This behavior is better observed when we look at redundancy and synergy separately. Comparing the values of these two measures it is visible that as d_s increases synergy is prevalent in relation to redundancy as it takes higher values, particularly in the first 10 time scales (panels a4, a5 and a6).

When we vary the long range parameter of the target process, in this case H , we observe opposite trends, Figure 2(b): the individual and joint information transfer at longer time scales increase with d_h , panels b1, b2 and b3 and the interaction TE decrease denoting an increased redundancy. As before, this behavior is clearer when we analyze redundancy and synergy as two distinct elements of information. Clearly, as d_h increases, redundancy assumes higher values when compared to synergy, particularly on longer time scales, panels b4, b5 and b6.

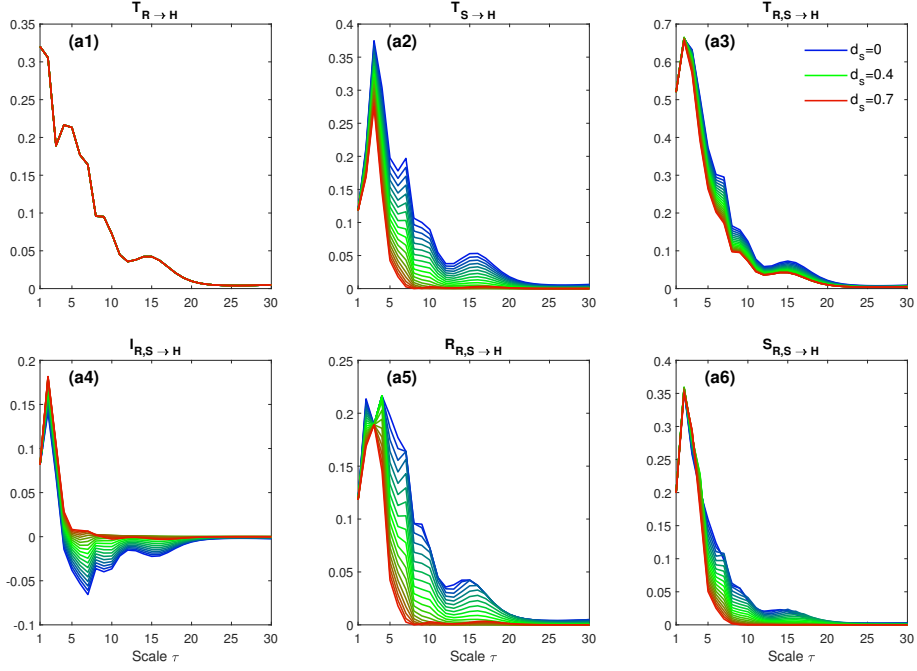
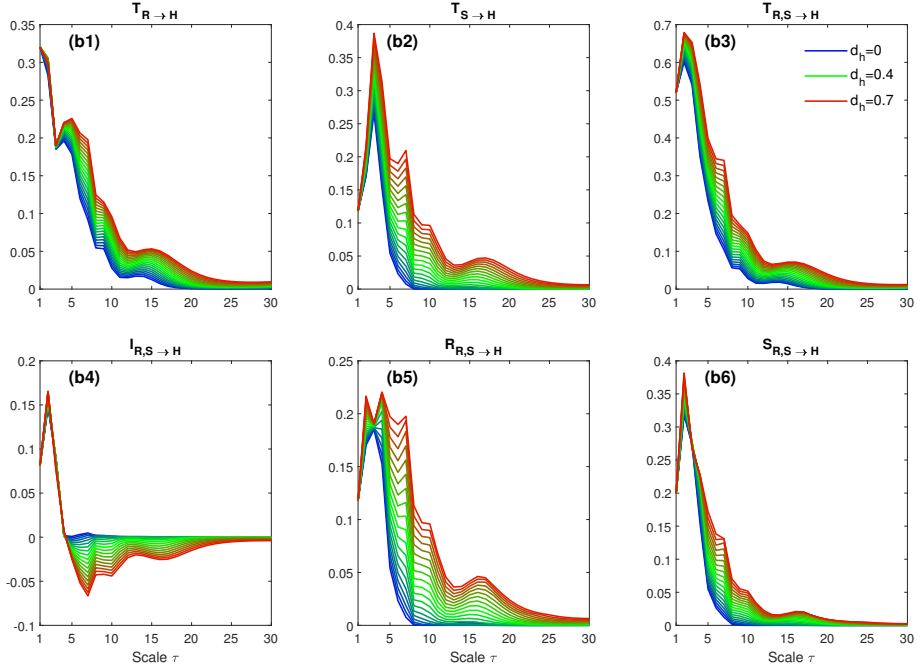
(a) Vary the long range parameter d_s of the S process (source).(b) Vary the long range parameter d_h of the H process (target).

Figure 2: Theoretical profiles of $T_{S \rightarrow H}$, $T_{R \rightarrow H}$, $T_{R,S \rightarrow H}$, $I_{R,S \rightarrow H}$, $R_{R,S \rightarrow H}$ and $S_{R,S \rightarrow H}$ for a VARFI process. **(a)** Simulation 1: the long memory parameters $d_r = 0.1$, $d_h = 0.45$ (source and target) were fixed and d_s , varies from 0 (blue) to 0.7 (red). Note that for $T_{R \rightarrow H}$ all the profiles coincide, as the long range correlation parameters of R and H are the same for all combinations of the \mathbf{d} vectors simulated. **(b)** Simulation 2: the long memory parameters of the source processes were fixed $d_r = 0.1$, $d_s = 0.25$ while the target parameter increased from 0 (blue) to 0.7 (red).

Process	Coupling $a_{u,v}$			Poles	
	r	s	h	ρ	f
r	-	-	-	0.9	0.25
s	1	-	0.1	0.8	0.1
h	1	0.4	-	0.8	0.1

Table 1: Parameters of VAR model (21) that determine the short term dynamics of the VARFI process.

4. Cardiovascular and Respiratory Analysis

In this section we analyze the information measures of cardiovascular and respiratory series: the heart period (H), systolic arterial pressure (S), and respiration (R). The interaction between the dynamics of these series has been the subject of intense study [11, 3, 31, 4, 2], which motivates their use in a multivariate context (**should be expanded**). The most studied variable in cardiovascular and cardiorespiratory spontaneous variability [32, 33, 34] is the variation of the heart period, usually referred as heart rate variability (HRV). This variable reflects cardiovascular complexity and represents the capability of the organism to react to environmental and psychological stimuli. For this reason, the target process of the Transfer Entropy measures introduced in Section 2.1 will be the H time series [11, 3, 31, 4, 2]. The assumptions of stationarity and joint Gaussianity that underlie the methodologies presented in this paper are largely exploited in this multivariate analysis, and are usually assumed to hold when realizations of the cardiac, vascular and respiratory processes are obtained in well-controlled experimental protocols designed to achieve stable physiological and experimental conditions [35, 1, 20, 36, 37, 38].

4.1. Experimental Protocol

The H, S and R time series were measured in a group of 62 healthy subjects (19.5 ± 3.3 years old, 37 females) monitored in the resting supine position (SU_1), in the upright position (UP) reached through passive head-up tilt, in the recovery supine position (SU_2) and during mental stress induced by mental arithmetic test (MA) [39]. We interpreted the previous time series as realizations of the stochastic processes descriptive of the cardiac, vascular, and respiratory dynamics, respectively. For each subject and condition, the multivariate process \mathbf{X} is defined as $\mathbf{X} = [X_H, X_S, X_R]$. During the measurements, the subjects were free-breathing. The acquired signals were the surface electrocardiogram (ECG, horizontal bipolar thoracic lead; CardioFax ECG-9620, NihonKohden, Japan), the finger arterial blood pressure (Finometer Pro, FMS, Netherlands) recorded noninvasively by the photoplethysmographic method, and the respiration signal recorded through respiratory inductive plethysmography (RespiTrace, NIMS, USA). All measured signals were digitised at 1000 Hz. For each subject and

experimental condition, the values of H, S and R were measured on a beat-to-beat basis respectively as the sequences of the temporal distances between consecutive R peaks of the ECG, the maximum values of the arterial pressure waveform taken within the consecutively detected heart periods, and the values of the respiratory signal sampled at the onset of the consecutively detected heart periods. The study was approved by Ethical Committee of the Jessenius Faculty of Medicine, Comenius University and all participants signed a written informed consent. More details about the experimental protocol and signal measurement are reported on [39].

The analysis was performed on segments of at least 400 consecutive points, free of artifacts and deemed as weak-sense stationary through visual inspection, extracted from the time series for each subject and condition. Missing values and outliers were corrected through linear interpolation and, for H and when possible, erroneous/missing intervals were substituted by pulse intervals measured as the difference in time between two consecutive S measurements ($\Delta_{t_S}(n) = t_S(n+1) - t_S(n)$). The three time series were normalized to zero mean and unit variance before multiscale analysis.

4.2. Data Analysis

To compute the IID and PID measures the approach based on complete VARFI model identification defined in Section 2.3 is applied. The VARFI model is identified first estimating the fractional differencing parameter $d_i, i = 1, \dots, 3$, individually for each time series using the Whittle estimator, then filtering the time series with the fractional integration polynomial truncated at a lag q , and finally estimating the parameters of the polynomial relevant to the short-term dynamics via least squares VAR identification. Theoretically the VARFI is of infinite order, hence the value of q has to be selected to approximate the VARFI process with a finite order VAR process. Several previous studies [40, 41] define $q = 50$ as an appropriate value for truncating the VARFI process. By increasing q , we can obtain a more precise approximation of the fractional integration part but with a higher computational cost, while a reduced value (and thus an excessive truncation) causes an underestimation of the TE measures and the smoothing of the non monotonic trends with the timescale [40]. The order p of the VAR model was assessed by the Bayesian information criterion (BIC) [21]. Then, multiscale TE measures were computed implementing FIR lowpass filter of order $r = 48$, for time scales τ in the range $(1, \dots, 12)$, which corresponds to lowpass cutoff normalized frequencies $f_\tau = (0.5, \dots, 0.04)$. The value $r = 48$ was set according to previous settings [40].

The differencing parameters d_i were estimated individually for each time series in the interval $[-0.5, 1[$. For 3 individuals the estimated d_i parameters were near to 1 which indicate that the estimated VARFI model were nonstationary and thus only 59 subjects were considered for further statistical analysis.

4.3. Statistical Analysis

Significant changes in the information transfer and modification measures across the pairs of experimental conditions SU_1 vs. UP and SU_2 vs. MA are evaluated via a linear mixed-effects model, incorporating both fixed and random effects [42]. The fixed-effects (or factors) were condition and scale, while the random-effect was the subject-dependent intercept that allows for the random variation between subjects. Furthermore, the interaction between the factors is also considered. To assess the changes of interest, estimated marginal means (EMM) [43] are obtained for each difference, $UP - SU_1$ and $MA - SU_2$, at each time scale, $\tau = 1 \dots 12$. A Z-test is applied to check the significance of these differences at a level $p < 0.05$ with the Tukey correction for multiple comparisons.

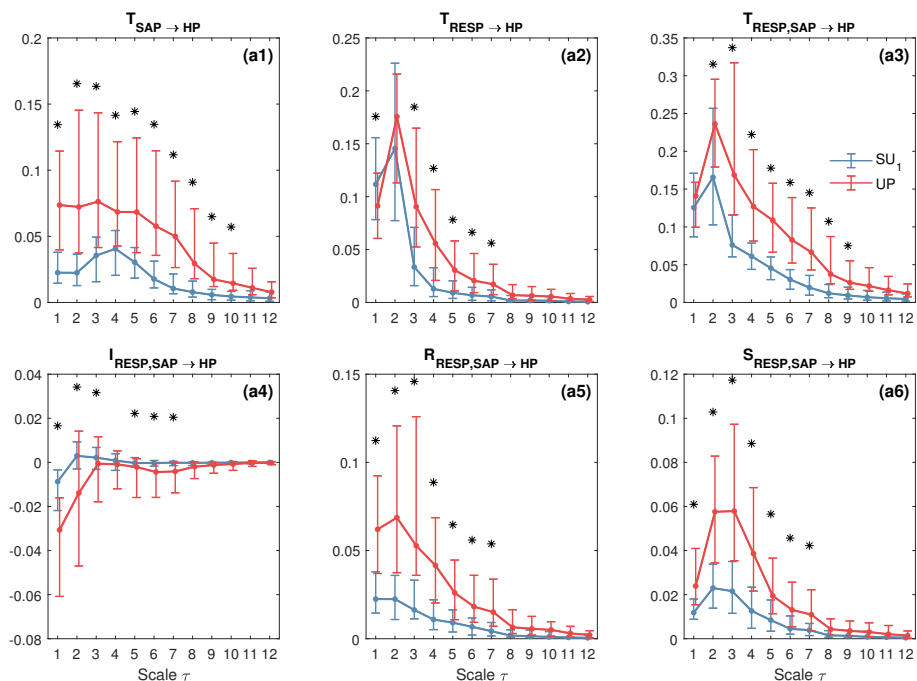
Additionally, we used a similar approach to evaluate significant differences between measures, particularly, between the individuals TEs of S and R, and between the redundant and synergistic TEs, at each time scale τ . This allows to ascertain which of the source processes, S or R, is prevalent in a given time scale. The comparison between redundancy and synergy is also very important as it provides clues about the type of interactions between source processes making it possible to corroborate some physiological assumptions. In this case, the fixed-effects (or factors) are measure and scale, and the random-effect is the subject-dependent intercept as in the previous case. For both models residuals were checked for whiteness. The packages `lme4` [44] and `emmeans` [45] of the R software [46] were used to build the models and to compute EMM, respectively.

5. Results

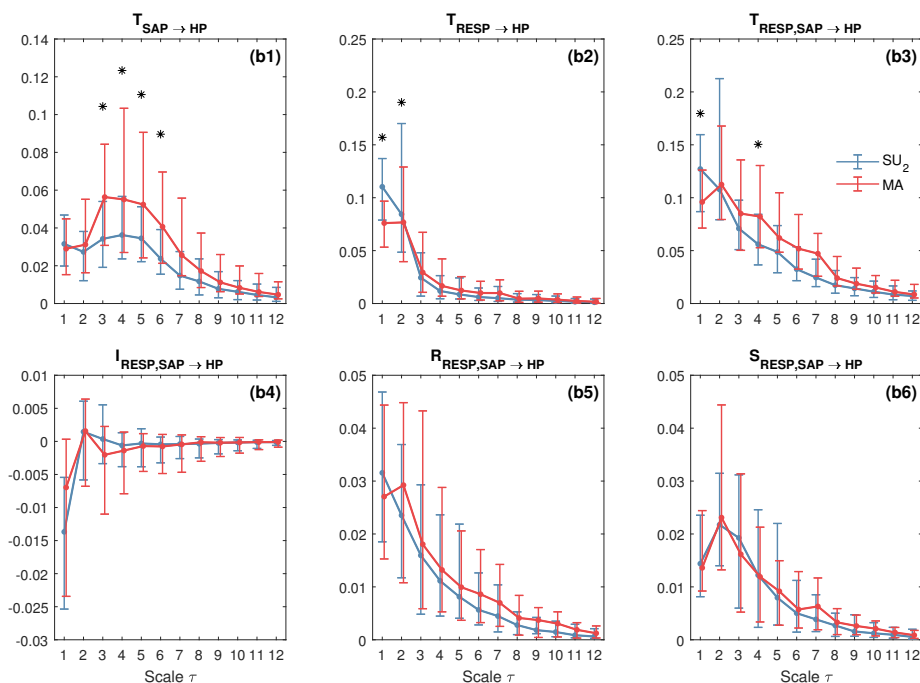
This section presents the results of multiscale analysis performed for the IID terms as defined in Equations (1)-(4), as well for the redundant and synergistic TEs of the PID Equations (5) ($R_{ik \rightarrow j}$ and $S_{ik \rightarrow j}$).

Figure 3 presents the median and quartiles across subjects of the six information measures computed as a function of the time scale $\tau = 1, \dots, 30$, for SU_1 vs. UP, panel (a) and SU_2 vs. MA, panel (b). Statistically significant changes ($p < 0.05$) in TE measures at each time scale across the pairs SU_1 vs. UP or SU_2 vs. MA are marked with *. From a visual inspection of the multiscale patterns one can infer a markedly higher $T_{S \rightarrow H}$ at lower scales up to $\tau \approx 10$ moving from SU_1 to UP, panel (a). The values of $T_{R \rightarrow H}$ are higher in UP up to time scale 7 with the exception of scale 2. We can observe a similar behavior in the $T_{S,R \rightarrow H}$ where the values of this measure are significantly higher from $\tau = 2$ to $\tau = 9$. The $I_{S,R \rightarrow H}$ decreases significantly with tilt, mainly in the first three time scales. Then, significant differences between SU_1 and UP can be observed in the mid range time scales $\tau = 5, 6, 7$. Observing $R_{SR \rightarrow H}$ and $S_{SR \rightarrow H}$ as two distinct information modification measures we see that both exhibit significant differences up to time scale 7 with higher values in the upright phase (UP). Note that in the first few time scales the redundancy is greater than the synergy, hence the negative values of ITE

in these time scales.



(a) Resting Supine Position (SU₁) *versus* Upright Position (UP).



(b) Recovery Supine Position (SU₂) *versus* Mental Arithmetic's (MA).

Figure 3: Median and quartiles of the information measures across subjects during: **(a)** resting supine (SU₁) and postural stress (UP); **(b)** the recovery supine (SU₂) and mental stress (MA).

Moving from SU_2 to MA, we find significant differences in $T_{S \rightarrow H}$ on the mid range time scales $\tau = 4, 5, 6, 7$. The $T_{R \rightarrow H}$ exhibits significant difference only for the first scales. Similar behavior is observed for the joint TE, with significant higher values in the MA phase for $\tau = 1, 4$. Regarding $I_{S,R \rightarrow H}$, $R_{S,R \rightarrow H}$ and $S_{S,R \rightarrow H}$ the model was not able to find significant differences. The profile of $I_{S,R \rightarrow H}$, $R_{S,R \rightarrow H}$ and $S_{S,R \rightarrow H}$ in recovery supine position (SU_2) and in the mental stress phase (MA) are quite similar. For this reason, no significant difference were detected.

Figure 4 presents the estimated marginal means for the differences between $T_{S \rightarrow H} - T_{R \rightarrow H}$ and $R_{S,R \rightarrow H} - S_{S,R \rightarrow H}$ and the respective 95% confidence intervals for the 4 positions of the experimental protocol. Statistically significant differences ($p < 0.05$) are marked with *.

In the resting supine position (SU_1 , Fig.4a) we find prevalence of the redundancy over synergy at $\tau = 1$. For the other time scales, no significant differences are observed for these two measures of information modification. Comparing $T_{S \rightarrow H}$ and $T_{R \rightarrow H}$, the $T_{R \rightarrow H}$ overcomes the $T_{S \rightarrow H}$ in the first three time scales. This behavior is inverted at $\tau = 5, 6$ where the value of $T_{S \rightarrow H}$ is superior. In the remaining time scales no significant differences were found.

Moving to the upright position (UP, Fig.4b) a prevalence of the redundancy is again observed in the first time scales $\tau = 1, 2$. For the other time scales no significant differences between $R_{S,R \rightarrow H}$ and $S_{S,R \rightarrow H}$ were detected. Regarding the individuals TEs $T_{S \rightarrow H}$ and $T_{R \rightarrow H}$ we observed a similar behavior to that observed in the SU_1 , that is, the oscillations observed in the heart period are essentially of respiratory origin. For the mid range scales $\tau = 5, 6, 7, 8$, an inversion is observed where oscillations of vascular origin prevail over those of respiratory origin. No significant differences were found for the remaining time scales.

The results of the estimated EMM for the differences in recovery supine position (SU_2 , Fig.4c) are similar to those observed previously. We find only one significant positive difference for $R_{S,R \rightarrow H} - S_{S,R \rightarrow H}$ at $\tau = 1$ denoting a higher preponderance of the redundancy. Regarding $T_{S \rightarrow H} - T_{R \rightarrow H}$, we note prevalence of the $T_{R \rightarrow H}$ at $\tau = 1, 2$. On the other hand, at $\tau = 4, 5, 6$ the individual TE $T_{S \rightarrow H}$ plays a more dominant role.

Finally, in the mental stress phase (MA, Fig.4d) a prevalence of the redundancy is observed at the first time scale and no significant difference $R_{S,R \rightarrow H} - S_{S,R \rightarrow H}$ was found in the remaining scales. The $T_{S \rightarrow H} - T_{R \rightarrow H}$ are significant up to time scale $\tau = 9$, however in the first two temporal scales $\tau = 1, 2$ the oscillations observed in the heart period are predominantly of respiratory origin. In the remaining time scales, i.e., $\tau = 3 \dots 8$, oscillations of vascular origin have a leading role.

6. Discussion

The present study extends the multiscale information decomposition to analyse cardiovascular and cardiorespiratory interactions accounting for the presence of short term dynamics and long-range correlations. The proposed linear parametric framework

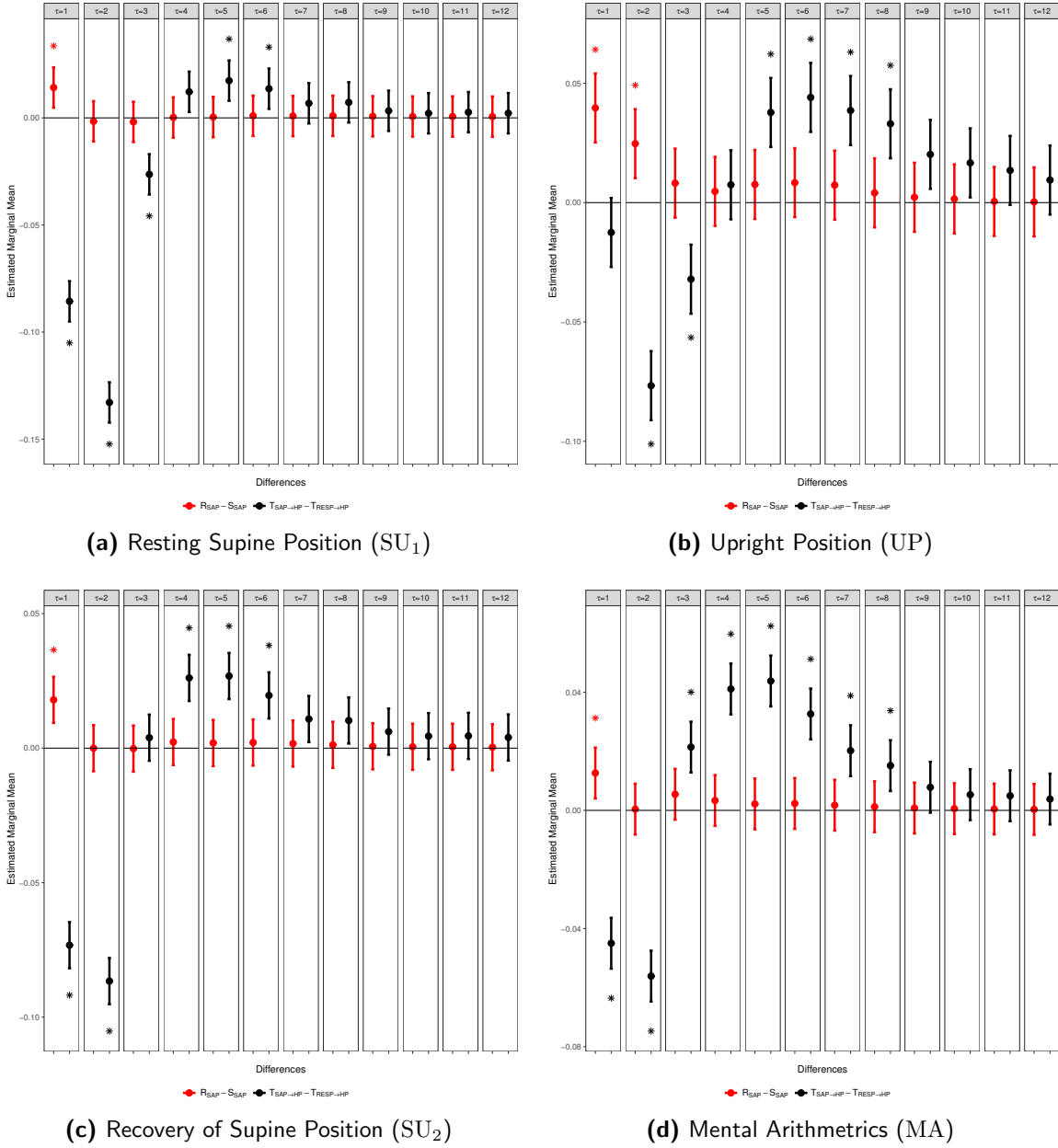


Figure 4: Estimated Marginal Means for the differences of $T_{S \rightarrow H} - T_{R \rightarrow H}$ (black) and $R_{S,R \rightarrow H} - S_{S,R \rightarrow H}$ (red) for the 4 phases of the experimental protocol.

retains the advantage of previous formulations [47, 6] and incorporates long-range dynamics which is fundamental for proper evaluation of information transfer at coarse time scales.

The increase of transfer entropy from S to H at lower time scales (Figure 3 a1) when going from rest to UP is in agreement with previous studies [3, 11, 48] indicating the baroreflex activation during orthostatic stress. The statistically significant differences evidenced for mid range time scales also indicate that SAP has the most relevant part

of its dynamics in the LF and VLF bands, as already noted in [11], and that postural stress induces changes to such dynamics noticeable in a wider range of time scales. For the UP position, at $\tau = 1$ the information transfer from R to H (Figure 3 a2) is significantly lower than in rest. This is in accordance with previous findings evidencing that the respiratory sinus arrhythmia (RSA) decreases with tilt [49, 11, 31], probably due to the dampening of the nonbaroreflex path of RSA. The trend is different for longer time scales, in which the information transfer from R to H becomes significantly higher than in rest, indicating the prevalence of slower oscillations in the information transfer between R to H, i.e. slowly varying respiration influences (mostly related to spontaneous changes of the respiratory pattern) are transferred more to slower HRV oscillations during postural stress [11]. The two previous effects produce a higher joint information transfer (Figure 3 a3) during UP for time scales from 2 to 9, denoting stronger redundancy, as seen in Figure 3 a4 from the negative I and from Figure 3 a5-a6 (higher redundancy than synergy) for time scales up to 7. Physiologically, such results confirm previous findings indicating that postural stress produces a strong activation of baroreflex-mediated RSA, path $R \rightarrow S \rightarrow H$, especially for time scales longer than $\tau > 1$. This confirms that baroreflex is a fundamental mechanism for slower heart rate oscillations, which should be studied in the LF band [11, 50].

Regarding the comparison between mental stress and SU_2 , the transfer entropy $T_{S \rightarrow H}$ is higher during MA if compared to rest at mid range time scales ($3 \leq \tau \leq 8$) (Figure 3 b1), supporting an activation of the baroreflex with regards to slower oscillations. Conversely, there is a significant decrease of information transfer from R to H at lower time scales ($\tau = 1, 2$) during mental stress (Figure 3 b2), indicating an overall weakening of the influence of respiration on heart rate, which is in agreement with vagal inhibition provoked by stress challenges already demonstrated in previous works [49, 11, 3], and it is also in accordance with reduced cardiorespiratory interactions and synchronization occurring during mental task [51, 52, 53]. The combination of such results highlights that mental stress not only produces the weakening of RSA due to vagal inhibition, but also the nonactivation of baroreflex-mediated RSA ($R \rightarrow S \rightarrow H$), differently from postural stress [11]. The results of joint information transfer (Figure 3 b3) evidence the progressive increase occurring during the mental stress from time scale 1 to time scale 4: for $\tau = 1$ there is a significant decrease during MA driven by the prevalence of respiratory dynamics, then there is the activation of baroreflex effects for mid-range time scales that produces the prevalence of information transfer from SAP dynamics with regard to slower oscillations (the increase becomes statistically significant in MA just for $\tau = 4$). Such effect is not statistically significant for $\tau = 5$ and higher scales, differently from postural stress (Figure 3 a3), given the lower influence of respiratory dynamics already starting from $\tau = 3$. This may be due to the combined effect of (1) cortical mechanisms due to vasomotor reactions elicited by MA reflected in SAP changes and then transferred to HRV through the baroreflex and (2) the reduced RSA due to the significant increase in the breathing rate during MA if compared to SU_2 (in agreement with [11]). Such a difference between the stress condition and the

corresponding rest status among the various time scales emphasizes the importance of employing a multiscale approach when studying cardiovascular and cardiorespiratory interactions, suggesting also that such interactions include complex multiscale patterns which respond flexibly to stress challenges [11, 52]. No statistically significant differences between MA and SU₂ are detected, in any time scale, analyzing the interaction transfer entropy (Figure 3 b4), and neither with regard to redundancy (Figure 3 b5) and synergy (Figure 3 b6), conversely to postural stress, evidencing that the mechanisms underlying postural and mental stress are different, not only when considered "raw" (i.e. at $\tau = 1$) but when going thoroughly a multiscale analysis. This also supports the importance of employing a multiscale approach to shed more light on such mechanisms, and its potential usefulness to differentiate between stress conditions.

The analysis of marginal means (Figure 4) indicates the prevalence of redundancy only for $\tau = 1$ during SU₁, and also for $\tau = 2$ during tilt, and this can be put in relation to the activation of baroreflex due to the postural stress. Moreover the difference between $T_{S \rightarrow H}$ and $T_{R \rightarrow H}$ indicates for $\tau < 4$ the prevalence of information transfer from respiration to heart rate, evidencing the dominance of nonbaroreflex RSA. The opposite is instead observed for mid range scales (τ from 5 to 9), thus confirming once again that S has the most relevant part of its dynamics in the LF and VLF bands, and that transfers more information to H than respiration when assessed only for slower oscillations [11]. Similar trends are reported comparing the two different stress typologies (MA and UP), with the only difference being evidenced for $\tau = 3$, with a prevalence of redundancy for S at $\tau = 2$ during postural stress. Conversely, we notice an increase of information transfer from S (instead than R) to H during mental stress, evidencing that mental stress strengthens respiration-unrelated baroreflex effects. Overall, the obtained results highlight that head-up tilt induces scale-dependent variations in the transfer entropy of arterial pressure, higher in the mid scales associated with slow oscillations, and lower associated to the effects of respiration. This result is similar to what observed in [40] with regard to complexity of arterial pressure time series.

Acknowledgments

This work was partially supported by CMUP, which is financed by national funds through FCT – Fundação para a Ciência e a Tecnologia, I.P., under the project with reference UIDB/00144/2020. Riccardo Pernice is supported by the Italian MIUR PON R& I 2014-2020 AIM project no. AIM1851228-2. Luca Faes is supported by the Italian MIUR PRIN 2017 project 2017WZFTZP “Stochastic forecasting in complex systems”.

References

- [1] Cohen M A and Taylor J A 2002 *The Journal of physiology* **542** 669–683
- [2] Faes L, Porta A, Cucino R, Cerutti S, Antolini R and Nollo G 2004 *Biological cybernetics* **90** 390–399
- [3] Faes L, Nollo G and Porta A 2011 *Physical Review E* **83** 051112
- [4] Faes L, Nollo G and Porta A 2011 *Frontiers in physiology* **2** 80
- [5] Xiong W, Faes L and Ivanov P C 2017 *Physical Review E* **95** 062114
- [6] Faes L, Marinazzo D and Stramaglia S 2017 *Entropy* **19** 408
- [7] Schreiber T 2000 *Physical review letters* **85** 461
- [8] Cover T M and Thomas J A 2005 *Elements of Information Theory* ISBN 9780471241959
- [9] McGill W 1954 *Transactions of the IRE Professional Group on Information Theory* **4** 93–111
- [10] Williams P L and Beer R D 2010 *arXiv preprint arXiv:1004.2515*
- [11] Krohova J, Faes L, Czippelova B, Turianikova Z, Mazgutova N, Pernice R, Busacca A, Marinazzo D, Stramaglia S and Javorka M 2019 *Entropy* **21** 526
- [12] Harder M, Salge C and Polani D 2013 *Physical Review E* **87** 012130
- [13] Griffith V, Chong E K, James R G, Ellison C J and Crutchfield J P 2014 *Entropy* **16** 1985–2000
- [14] Bertschinger N, Rauh J, Olbrich E, Jost J and Ay N 2014 *Entropy* **16** 2161–2183
- [15] Barrett A B 2015 *Physical Review E* **91** 052802
- [16] Tsay W J 2010 *Journal of Statistical Computation and Simulation* **80** 729–745
- [17] Velasco C 1999 *Journal of Time Series Analysis* **20** 87–127
- [18] Baillie R T 1996 *Journal of econometrics* **73** 5–59
- [19] Beran J, Feng Y, Ghosh S and Kulik R 2016 *Long-Memory Processes*. (Springer)
- [20] Faes L, Erla S and Nollo G 2012 *Computational and mathematical methods in medicine* **2012**
- [21] Martins A, Pernice R, Amado C, Rocha A P, Silva M E, Javorka M and Faes L 2020 *Entropy* **22** 315
- [22] Porta A, Guzzetti S, Furlan R, Gneccchi-Ruscione T, Montano N and Malliani A 2006 *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* **54** 94–106
- [23] Aoki M and Havenner A 1991 *Econometric Reviews* **10** 1–59
- [24] Faes L, Porta A, Javorka M and Nollo G 2017 *Complexity* **2017**
- [25] Solo V 2016 *Neural computation* **28** 914–949
- [26] Barnett L and Seth A K 2015 *Physical Review E* **91** 040101
- [27] Barrett A B, Barnett L and Seth A K 2010 *Physical Review E* **81** 041907
- [28] Faes L, Porta A and Nollo G 2015 *Entropy* **17** 277–303
- [29] Faes L, Porta A, Nollo G and Javorka M 2017 *Entropy* **19** 5
- [30] Malliani A, Pagani M, Lombardi F and Cerutti S 1991 *Circulation* **84** 482–492
- [31] Porta A, Bassani T, Bari V, Tobaldini E, Takahashi A C, Catai A M and Montano N 2012 *Computers in biology and medicine* **42** 298–305
- [32] Malik M 1996 *Annals of Noninvasive Electrocardiology* **1** 151–181
- [33] Shaffer F and Ginsberg J P 2017 *Frontiers in public health* **5** 258
- [34] Pernice R, Javorka M, Krohova J, Czippelova B, Turianikova Z, Busacca A and Faes L 2019 *Medical & biological engineering & computing* **57** 1247–1263

- [35] Baselli G, Cerutti S, Badilini F, Biancardi L, Porta A, Pagani M, Lombardi F, Rimoldi O, Furlan R and Malliani A 1994 *Medical and Biological Engineering and Computing* **32** 143–152
- [36] Patton D J, Triedman J K, Perrott M H, Vidian A A and Saul J P 1996 *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* **270** H1240–H1249
- [37] Triedman J K, Perrott M H, Cohen R J and Saul J P 1995 *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* **268** H2232–H2238
- [38] Xiao X, Mullen T J and Mukkamala R 2005 *Physiological measurement* **26** R41
- [39] Javorka M, Czippelova B, Turianikova Z, Lazarova Z, Tonhajzerova I and Faes L 2017 *Medical & biological engineering & computing* **55** 179–190
- [40] Faes L, Pereira M A, Silva M E, Pernice R, Busacca A, Javorka M and Rocha A P 2019 *Physical Review E* **99** 032115
- [41] Bardet J M, Lang G, Oppenheim G, Philippe A and Taqqu M S 2003 *Theory and applications of long-range dependence* 579–623
- [42] Pinheiro J and Bates D 2006 *Mixed-effects models in S and S-PLUS* (Springer Science & Business Media)
- [43] Searle S R, Speed F M and Milliken G A 1980 *The American Statistician* **34** 216–221
- [44] Bates D, Mächler M, Bolker B and Walker S 2015 *Journal of Statistical Software, Articles* **67** 1–48 ISSN 1548-7660 URL <https://www.jstatsoft.org/v067/i01>
- [45] Lenth R 2019 *emmeans: Estimated Marginal Means, aka Least-Squares Means* r package version 1.3.3 URL <https://CRAN.R-project.org/package=emmeans>
- [46] R Core Team 2016 *R: A Language and Environment for Statistical Computing* R Foundation for Statistical Computing Vienna, Austria URL <https://www.R-project.org/>
- [47] Faes L, Nollo G, Stramaglia S and Marinazzo D 2017 *Physical Review E* **96** 042150
- [48] Westerhof B E, Gisolf J, Karemaker J M, Wesseling K H, Secher N H and Van Lieshout J J 2006 *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* **291** H2864–H2874
- [49] Javorka M, Krohova J, Czippelova B, Turianikova Z, Lazarova Z, Wiszt R and Faes L 2018 *Computers in biology and medicine* **98** 48–57
- [50] Pernice R, Sparacino L, Nollo G, Stivala S, Busacca A and Faes L 2021 *Biomedical Signal Processing and Control* **68** 102680
- [51] Pernice R, Antonacci Y, Zanetti M, Busacca A, Marinazzo D, Faes L and Nollo G 2020 *Frontiers in neuroscience* **14** 1427
- [52] Widjaja D, Orini M, Vlemincx E and Van Huffel S 2013 *Computational and mathematical methods in medicine* **2013**
- [53] Zhang J, Yu X and Xie D 2010 *Respiratory physiology & neurobiology* **170** 91–95

Apêndice B

Estudo de Sensibilidade

No estudo de sensibilidade, incorporou-se correlações de longo termo no modelo VAR trivariado [Faes *et al.*, 2017d]

$$\begin{aligned}
 R_n &= 2\rho_r \cdot \cos 2\pi f_r \cdot R_{n-1} - \rho_r^2 \cdot R_{n-2} + E_{r,n} \\
 S_n &= 2\rho_s \cdot \cos 2\pi f_s \cdot S_{n-1} - \rho_s^2 \cdot S_{n-2} + a_{s,h} \cdot H_{n-2} + a_{s,r} \cdot R_{n-1} + E_{s,n} \\
 H_n &= 2\rho_h \cdot \cos 2\pi f_h \cdot H_{n-1} - \rho_h^2 \cdot H_{n-2} + a_{h,s} \cdot S_{n-1} + a_{h,r} \cdot R_{n-1} + E_{h,n}
 \end{aligned}
 \tag{B.1}$$

onde $\mathbf{E}_n = [E_{r,n}, E_{s,n}, E_{h,n}]$ é um processo gaussiano vectorial de média zero e matriz de covariância $\Sigma_E = \mathbf{I}$.

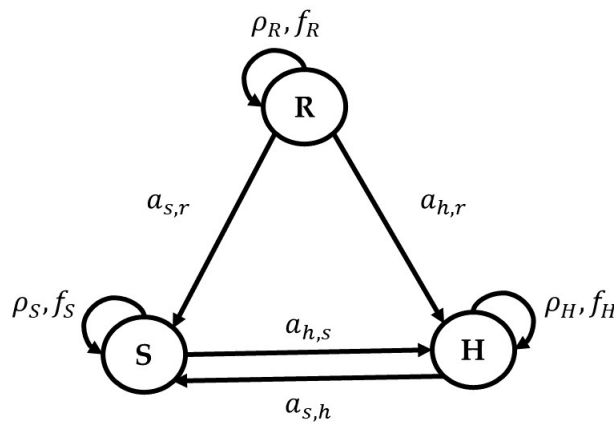


Figura B.1: Representação gráfica do processo VAR trivariado (B.1) com as interações existentes entre os processos considerados.

Process	Coupling $a_{u,v}$			Poles	
	r	s	h	ρ	f
r	-	-	-	0.9	0.25
s	1	-	0.1	0.8	0.1
h	1	0.4	-	0.8	0.1

Tabela B.1: Parâmetros do modelo VAR (B.1).

Apêndice C

Plateau Waves

	B1	B2	PW	B3	B4	B5	B6
B1	1.00	0.18	0.00	0.01	0.42	0.55	0.39
B2		1.00	0.01	0.20	0.90	0.77	0.97
PW			1.00	0.00	0.01	0.01	0.00
B3	*		*	1.00	0.50	0.26	0.15
B4			*		1.00	0.64	0.39
B5			*			1.00	0.70
B6			*				1.00

Tabela C.1: Valores- p relativos ao teste de Wilcoxon para comparação dos valores do parâmetro de memória longa nos intervalos RR, diferenças significativas entre os vários períodos analisados nas Plateau Waves são assinalados por * utilizando uma significância $\alpha = 0.05$.

	B1	B2	PW	B3	B4	B5	B6
B1	1.00	0.15	0.00	0.01	0.08	0.11	0.21
B2		1.00	0.00	0.04	0.44	0.97	0.80
PW	*	*	1.00	0.26	0.01	0.02	0.00
B3	*	*	*	1.00	0.13	0.21	0.01
B4			*		1.00	0.97	0.67
B5			*			1.00	0.77
B6			*	*			1.00

Tabela C.2: Valores- p relativos ao teste de Wilcoxon para comparação dos valores do parâmetro de memória longa na MAP, diferenças significativas entre os vários períodos analisados nas Plateau Waves são assinalados por * utilizando uma significância $\alpha = 0.05$.

	B1	B2	PW	B3	B4	B5	B6
B1	1.00	0.55	0.00	0.00	0.20	0.64	0.42
B2		1.00	0.00	0.01	0.30	0.80	0.55
PW	*	*	1.00	0.47	0.01	0.00	0.00
B3	*	*		1.00	0.01	0.00	0.00
B4			*	*	1.00	0.42	0.35
B5			*	*		1.00	0.83
B6			*	*			1.00

Tabela C.3: Valores- p relativos ao teste de Wilcoxon para comparação dos valores do parâmetro de memória longa na AMP, diferenças significativas entre os vários períodos analisados nas Plateau Waves são assinalados por * utilizando uma significância $\alpha = 0.05$.

Bibliografia

- Ahmed, M. U. et Mandic, D. P. (2011). Multivariate multiscale entropy: A tool for complexity analysis of multichannel data. *Physical Review E*, 84(6):061918.
- Almeida, R., Dias, C., Silva, M. E. et Rocha, A. P. (2017). Arfima-garch modeling of hrv: Clinical application in acute brain injury. *In Complexity and Nonlinearity in Cardiovascular Signals*, pages 451–468. Springer.
- Amado, C. (2019). Stress autonómico durante as ondas plateau em doentes com traumatismo crâneo-encefálico. Mémoire de D.E.A., Universidade do Porto.
- Amado, C., Dias, C., Almeida, R. et Rocha, A. P. (2020). Plateau waves of intracranial pressure and autonomic stress analysis. *In 2020 11th Conference of the European Study Group on Cardiovascular Oscillations (ESGCO)*, pages 1–2. IEEE.
- Aoki, M. (2013). *State space modeling of time series*. Springer Science & Business Media.
- Aoki, M. et Havenner, A. (1991). State space modeling of multiple time series. *Econometric Reviews*, 10(1):1–59.
- Baillie, R. T. (1996). Long memory processes and fractional integration in econometrics. *Journal of econometrics*, 73(1):5–59.
- Barbieri, R., Scilingo, E. P. et Valenza, G. (2017). *Complexity and nonlinearity in cardiovascular signals*. Springer.
- Bari, V., Fantinato, A., Vaini, E., Gelpi, F., Cairo, B., De Maria, B., Pistuddi, V., Ranucci, M. et Porta, A. (2021). Impact of propofol general anesthesia on cardiovascular and cerebrovascular closed loop variability interactions. *Biomedical Signal Processing and Control*, 68:102735.
- Bari, V., Marchi, A., De Maria, B., Rossato, G., Nollo, G., Faes, L. et Porta, A. (2016). Nonlinear effects of respiration on the crosstalk between cardiovascular and cerebrovascular control systems. *Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*, 374(2067):20150179.

- Barnett, L. et Seth, A. K. (2015). Granger causality for state-space models. *Physical Review E - Statistical, Nonlinear, and Soft Matter Physics*, 91(4):1–6.
- Barrett, A. B. (2015). Exploration of synergistic and redundant information sharing in static and dynamical gaussian systems. *Physical Review E*, 91(5):052802.
- Barrett, A. B., Barnett, L. et Seth, A. K. (2010). Multivariate granger causality and generalized variance. *Physical Review E*, 81(4):041907.
- Beran, J., Feng, Y., Ghosh, S. et Kulik, R. (2016). *Long-Memory Processes*. Springer.
- Bertschinger, N., Rauh, J., Olbrich, E., Jost, J. et Ay, N. (2014). Quantifying unique information. *Entropy*, 16(4):2161–2183.
- Camm, A. J., Malik, M., Bigger, J. T., Breithardt, G., Cerutti, S., Cohen, R., Coumel, P., Fallen, E., Kennedy, H., Kleiger, R. et al. (1996). Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. task force of the european society of cardiology and the north american society of pacing and electrophysiology.
- Castaldo, R., Montesinos, L., Melillo, P., James, C. et Pecchia, L. (2019). Ultra-short term hrv features as surrogates of short term hrv: a case study on mental stress detection in real life. *BMC medical informatics and decision making*, 19(1):1–13.
- Cohen, M. A. et Taylor, J. A. (2002). Short-term cardiovascular oscillations in man: measuring and modelling the physiologies. *The Journal of physiology*, 542(3):669–683.
- Costa, M., Goldberger, A. L. et Peng, C. K. (2005). Multiscale entropy analysis of biological signals. *Physical Review E - Statistical, Nonlinear, and Soft Matter Physics*, 71(2):1–18.
- Courtiol, J., Perdikis, D., Petkoski, S., Müller, V., Huys, R., Sleimen-Malkoun, R. et Jirsa, V. K. (2016). The multiscale entropy: Guidelines for use and interpretation in brain signal analysis. *Journal of neuroscience methods*, 273:175–190.
- Czosnyka, M., Price, D. et Williamson, M. (1994). Monitoring of cerebrospinal dynamics using continuous analysis of intracranial pressure and cerebral perfusion pressure in head injury. *Acta neurochirurgica*, 126(2):113–119.
- Ernst, G. (2013). *Heart Rate Variability*. Springer London.
- Faes, L., Marinazzo, D. et Stramaglia, S. (2017a). Multiscale information decomposition: Exact computation for multivariate Gaussian processes. *Entropy*, 19(8):1–18.

- Faes, L., Nollo, G. et Porta, A. (2011). Information domain approach to the investigation of cardiovascular, cardio-pulmonary, and vasculo-pulmonary causal couplings. *Frontiers in physiology*, 2:80.
- Faes, L., Pereira, M. A., Silva, M. E., Pernice, R., Busacca, A., Javorka, M. et Rocha, A. P. (2019). Multiscale information storage of linear long-range correlated stochastic processes. *Physical Review E*, 99(3):032115.
- Faes, L., Pernice, R., Mijatovic, G., Antonacci, Y., Krohova, J. C., Javorka, M. et Porta, A. (2020). Information decomposition in the frequency domain: a new framework to study cardiovascular and cardiorespiratory oscillations. *bioRxiv*.
- Faes, L., Porta, A., Javorka, M. et Nollo, G. (2017b). Efficient computation of multiscale entropy over short biomedical time series based on linear state-space models. *Complexity*, 2017.
- Faes, L., Porta, A. et Nollo, G. (2015). Information decomposition in bivariate systems: theory and application to cardiorespiratory dynamics. *Entropy*, 17(1):277–303.
- Faes, L., Porta, A., Nollo, G. et Javorka, M. (2017c). Information decomposition in multivariate systems: definitions, implementation and application to cardiovascular networks. *Entropy*, 19(1):5.
- Faes, L., Porta, A., Nollo, G. et Javorka, M. (2017d). Information decomposition in multivariate systems: definitions, implementation and application to cardiovascular networks. *Entropy*, 19(1):5.
- Ferreira, M. C. P. D. (2015). *Multimodal brain monitoring and evaluation of cerebrovascular reactivity after severe head injury*. Thèse de doctorat, Universidade do Porto (Portugal).
- Foundation, B. T. (2007). Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. *Journal of Neurotrauma*, 24(Supplement 1):S–1–S–106.
- Gil-Alana, L. A. et Carcel, H. (2020). A fractional cointegration var analysis of exchange rate dynamics. *North American Journal of Economics and Finance*, 51(May 2018):100848.
- Griffith, V., Chong, E. K., James, R. G., Ellison, C. J. et Crutchfield, J. P. (2014). Intersection information based on common randomness. *Entropy*, 16(4):1985–2000.
- Hall, J. (2020). *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology, International Edition*. Guyton Physiology. Elsevier Health Sciences.
- Hannan, E. J. et Deistler, M. (2012). *The statistical theory of linear systems*. SIAM.
- Harder, M., Salge, C. et Polani, D. (2013). Bivariate measure of redundant information. *Physical Review E*, 87(1):012130.

- Hayano, J. et Yasuma, F. (2003). Hypothesis: respiratory sinus arrhythmia is an intrinsic resting function of cardiopulmonary system. *Cardiovascular research*, 58(1):1–9.
- Hemphill, J. C., Andrews, P. et De Georgia, M. (2011). Multimodal monitoring and neurocritical care bioinformatics. *Nature Reviews Neurology*, 7(8):451–460.
- Javorka, M., Czippelova, B., Turianikova, Z., Lazarova, Z., Tonhajzerova, I. et Faes, L. (2017). Causal analysis of short-term cardiovascular variability: state-dependent contribution of feedback and feedforward mechanisms. *Medical & biological engineering & computing*, 55(2):179–190.
- Javorka, M., Krohova, J., Czippelova, B., Turianikova, Z., Lazarova, Z., Wiszt, R. et Faes, L. (2018). Towards understanding the complexity of cardiovascular oscillations: insights from information theory. *Computers in biology and medicine*, 98:48–57.
- Johansen, S. et Nielsen, M. Ø. (2019). Nonstationary Cointegration in the Fractionally Cointegrated VAR Model. *Journal of Time Series Analysis*, 40(4):519–543.
- Krohova, J., Faes, L., Czippelova, B., Turianikova, Z., Mazgutova, N., Pernice, R., Busacca, A., Marinazzo, D., Stramaglia, S. et Javorka, M. (2019). Multiscale information decomposition dissects control mechanisms of heart rate variability at rest and during physiological stress. *Entropy*, 21(5).
- La Rovere, M. T., Pinna, G. D. et Raczak, G. (2008). Baroreflex sensitivity: measurement and clinical implications. *Annals of noninvasive electrocardiology*, 13(2):191–207.
- Le Roux, P., Menon, D. K., Citerio, G., Vespa, P., Bader, M. K., Brophy, G. M., Diringier, M. N., Stocchetti, N., Videtta, W., Armonda, R. et al. (2014). Consensus summary statement of the international multidisciplinary consensus conference on multimodality monitoring in neurocritical care. *Neurocritical care*, 21(2):1–26.
- Luis, A., Santos, A., Dias, C., Almeida, R. et Rocha, A. P. (2015). Heart rate variability during plateau waves of intracranial pressure: a pilot descriptive study. In *2015 37th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC)*, pages 6142–6145. IEEE.
- Lundberg, N. (1960). Continuous recording and control of ventricular fluid pressure in neurosurgical practice. *Acta psychiat. scand.*, 36(149):1–193.
- Malliani, A. (2000). *Principles of cardiovascular neural regulation in health and disease*, volume 6. Springer Science & Business Media.

- Martins, A., Pernice, R., Amado, C., Rocha, A. P., Silva, M. E., Javorka, M. et Faes, L. (2020). Multivariate and multiscale complexity of long-range correlated cardiovascular and respiratory variability series. *Entropy*, 22(3).
- Milde, T., Schwab, K., Walther, M., Eiselt, M., Schelenz, C., Voss, A. et Witte, H. (2011). Time-variant partial directed coherence in analysis of the cardiovascular system. a methodological study. *Physiological measurement*, 32(11):1787.
- Mortara, A., La Rovere, M. T., Pinna, G. D., Prpa, A., Maestri, R., Febo, O., Pozzoli, M., Opasich, C. et Tavazzi, L. (1997). Arterial baroreflex modulation of heart rate in chronic heart failure: clinical and hemodynamic correlates and prognostic implications. *Circulation*, 96(10):3450–3458.
- Pernice, R., Nollo, G., Zanetti, M., De Cecco, M., Busacca, A. et Faes, L. (2019). Minimally invasive assessment of mental stress based on wearable wireless physiological sensors and multivariate biosignal processing. In *IEEE EUROCON 2019-18th International Conference on Smart Technologies*, pages 1–5. IEEE.
- Pinto, H., Pernice, R., Amado, C., Silva, M. E., Javorka, M., Faes, L. et Rocha, A. P. (2021). Assessing transfer entropy in cardiovascular and respiratory time series under long-range correlations. In *43rd Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*.
- Pinto, H. et Rocha, A. P. (2021). Multiscale information decomposition of long-range correlated cardiovascular and respiratory variability series. In *Livro de Resumos do 14.º Encontro de Jovens Investigadores da U.PORTO (IJUP2021)*, page 302.
- Porta, A., Bassani, T., Bari, V., Tobaldini, E., Takahashi, A. C., Catai, A. M. et Montano, N. (2012). Model-based assessment of baroreflex and cardiopulmonary couplings during graded head-up tilt. *Computers in biology and medicine*, 42(3):298–305.
- Reimers, H.-E. (1992). Comparisons of tests for multivariate cointegration. *Statistical papers*, 33(1): 335–359.
- Robinson, P. M. (1995). Gaussian semiparametric estimation of long range dependence. *The Annals of statistics*, pages 1630–1661.
- Rocha, A. P., Pinto, H., Amado, C., Silva, M. E., Pernice, R. et Michal Javorka, L. F. (2021). Assessing transfer entropy in cardiovascular and respiratory time series: A varfi approach. In *Entropy 2021: The Scientific Tool of the 21st Century*. MDPI.

- Sassi, R., Cerutti, S., Lombardi, F., Malik, M., Huikuri, H. V., Peng, C. K., Schmidt, G. et Yamamoto, Y. (2015). Advances in heart rate variability signal analysis: Joint position statement by the e-Cardiology ESC Working Group and the European Heart Rhythm Association co-endorsed by the Asia Pacific Heart Rhythm Society. *Europace*, 17(9):1341–1353.
- Saver, J. L. (2006). Time is brain—quantified. *Stroke*, 37(1):263–266.
- Scagliarini, T., Faes, L., Marinazzo, D., Stramaglia, S. et Mantegna, R. N. (2020). Synergistic information transfer in the global system of financial markets. *Entropy*, 22(9):1000.
- Schreiber, T. (2000). Measuring information transfer. *Physical review letters*, 85(2):461.
- Solo, V. (2016). State-space analysis of granger-geweke causality measures with application to fmri. *Neural computation*, 28(5):914–949.
- Tsay, W. J. (2010). Maximum likelihood estimation of stationary multivariate ARFIMA processes. *Journal of Statistical Computation and Simulation*, 80(7):729–745.
- Tymko, M. M., Donnelly, J., Smielewski, P., Zeiler, F. A., Sykora, M., Haubrich, C., Nasr, N. et Czosnyka, M. (2019). Changes in cardiac autonomic activity during intracranial pressure plateau waves in patients with traumatic brain injury. *Clinical autonomic research*, 29(1):123–126.
- Tzeng, Y., Sin, P. Y. et Galletly, D. C. (2009). Human sinus arrhythmia: inconsistencies of a teleological hypothesis. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 296(1):H65–H70.
- Valencia, J. F., Porta, A., Vallverdú, M., Clarià, F., Baranowski, R., Orłowska-Baranowska, E. et Caminal, P. (2009). Refined multiscale entropy: Application to 24-h holter recordings of heart period variability in healthy and aortic stenosis subjects. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 56(9):2202–2213.
- Velasco, C. (1999). Gaussian semiparametric estimation of non-stationary time series. *Journal of Time Series Analysis*, 20(1):87–127.
- Williams, P. L. et Beer, R. D. (2010). Nonnegative decomposition of multivariate information. *arXiv preprint arXiv:1004.2515*.
- Zanetti, M., Faes, L., Nollo, G., De Cecco, M., Pernice, R., Maule, L., Pertile, M. et Fornaser, A. (2019). Information dynamics of the brain, cardiovascular and respiratory network during different levels of mental stress. *Entropy*, 21(3):275.
- Zhang, Y., Shang, P. et Xiong, H. (2019). Multivariate generalized information entropy of financial time series. *Physica A: Statistical Mechanics and Its Applications*, 525:1212–1223.