

The Algorithm for Predicting the Numerical Value of Salivary Cortisol Based on Heart Rate Variations in the Healthy Men

Mohammad Reza Noruzi¹, Marzieh Barzegar², Mehdi Alizadeh³, Boshra Hatéf⁴

1.Assistant Professor, Department of Medical Engineering, Faculty of Engineering, Central Tehran Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran. ORCID ID: 0000-0003-2158-2743

2.PhD student, Neuroscience Research Center, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran. AND Army University of Medical Sciences, Tehran, Iran. ORCID ID: 0000-0002-2683-1625

3.Master's student, Department of Medical Engineering, Faculty of Engineering, Central Tehran Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran. ORCID ID: 0000-0003-1000-3339

4.Associate Professor, Neuroscience Research Center, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran. (Corresponding Author),Tel: 021-8860040, Email: boshrahatef@bmsu.ac.ir ORCID ID: 0000-0002-2638-3463

ABSTRACT

Background and Aim: The stress system is one of the most important parts of maintaining living of beings. The indices of heart rate variation (HRV) and cortisol hormone are two outputs of stress system activity. The activation of the stress system is not necessarily in a consciousness state and part of it is in the unconscious. The aim of this study is to provide an algorithm for predicting the numerical value of the salivary cortisol concentration using HRV indices.

Materials and Methods:The samples of this study included 601 healthy adult men (between 20 and 50 years old). The used algorithms were designed to predict the numerical value of salivary cortisol taken from 9:00 AM to 2:00 PM with HRV indicators. In each of the algorithms, a predicted value is compared with the actual value to determine which was more successful.

Results: The results of this study showed that the frequency and non-linear indicators of HRV are able to predict the amount of salivary cortisol with use of Multi Layer Perceptron (MLP), XGBoost(XGB), Support Vector Machine (SVM) and Radial Basis Function (RBF) regression algorithms with the average absolute error, 7.78, 8.06, 8.37 and 7.43 percent respectively.

Conclusion: In this study, it was found that a set of linear and non-linear indicators of HRV with high power can predict the amount of salivary cortisol in the best case with a low error percentage of 7.43 by the RBF algorithm, and instead of stress self-report that does not cover the physiological part. It can be a more accurate tool in the intelligent evaluation of the stress system.

Keywords: Stress, Salivary cortisol, Heart rate, Machine learning, Regression

Received: Feb13,2023

Accepted: Jan 29,2024

How to cite the article: Mohammad Reza Noruzi, Marzieh Barzegar, Mehdi Alizadeh, Boshra Hatéf. The Algorithm for Predicting the Numerical Value of Salivary Cortisol Based on Heart rate Variations in the Healthy Men. 2024;29(5):37-48.

Copyright © 2018 the Author (s). Published by Kurdistan University of Medical Sciences. This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-Non Commercial License 4.0 (CCBYNC), where it is permissible to download, share, remix, transform, and buildup the work provided it is properly cited. The work cannot be used commercially without permission from the journal

الگوریتم پیش‌بینی مقدار عددی کورتیزول بزاقی بر اساس شاخص‌های نوسانات ضربان قلب در مردان سالم

محمد رضا نوروزی^۱، مرضیه برزگر^۲، مهدی علیزاده^۳، بشری هاتف^۴

۱. استادیار، گروه مهندسی پزشکی، دانشکده فنی، واحد تهران مرکزی، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران. کد ارکید: ۲۷۴۳-۲۱۵۸-۰۰۰۳-۰۰۰۰
۲. دانشجوی دکتری تخصصی، مرکز تحقیقات علوم اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله، تهران، ایران، دانشگاه علوم پزشکی ارتش، تهران، ایران. کد ارکید: ۱۶۲۵-۲۶۸۳-۰۰۰۲-۰۰۰۰
۳. دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه مهندسی پزشکی، دانشکده فنی، واحد تهران مرکزی، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران. کد ارکید: ۳۳۳۹-۱۰۰۰-۰۰۰۳-۰۰۰۰
۴. دانشیار، مرکز تحقیقات علوم اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله، تهران، ایران. (نویسنده مسئول)، تلفن: ۰۲۱-۸۸۶۰۰۴۰، پست الکترونیک: boshrahatef@bmsu.ac.ir، کد ارکید: ۲۶۳۸-۳۴۶۲-۰۰۰۲-۰۰۰۰

چکیده

زمینه و هدف: سیستم استرسی یکی از مهم‌ترین بخش‌های حفظ حیات جاندار می‌باشد. شاخص‌های نوسانات ضربان قلب (HRV) و هورمون کورتیزول دو خروجی فعالیت سیستم استرسی هستند. فعال بودن سیستم استرسی الزاماً توسط فرد درک نمی‌شود و بخشی از آن در سطح ناخودآگاه است. هدف این مطالعه ارائه الگوریتم پیش‌بینی کننده مقدار عددی غلظت کورتیزول با استفاده از شاخصهای HRV است.

مواد و روش‌ها: نمونه‌های این مطالعه شامل ۶۰۱ مرد بزرگسال سالم (بین ۲۰ تا ۵۰ سال) بود. در این تحقیق به کمک یادگیری ماشین، الگوریتم‌هایی طراحی شدند که به کمک شاخص‌های HRV، مقدار عددی کورتیزول بزاقی که بین ساعت ۹:۰۰ صبح تا ۱۴:۰۰ گرفته شده بود را پیش‌بینی کردند. در هر یک از الگوریتم‌ها مقدار پیش‌بینی شده با مقدار واقعی بیان شده مقایسه گردید تا مشخص شود کدام موفق تر بوده است.

یافته‌ها: نتایج مطالعه حاضر نشان داد که شاخص‌های فرکانسی و غیر خطی HRV قادر هستند به کمک الگوریتم‌های رگرسیون Radial و Support Vector Machine (SVM)، XGBoost (XGB)، Multi Layer Perceptron (MLP) و Basis Function (RBF) مقدار کورتیزول بزاقی را در نمونه‌ها به ترتیب با میانگین خطای مطلق ۷،۷۸، ۸،۰۶، ۸،۳۷ و ۷،۴۳ درصد پیش‌بینی کنند.

نتیجه‌گیری: در این مطالعه مشخص شد که مجموعه‌ای از شاخص‌های خطی و غیر خطی HRV با قدرت بالا قادرند مقدار کورتیزول بزاقی را در بهترین حالت با درصد خطای پایین ۷/۴۳ توسط الگوریتم RBF پیش‌بینی کنند و بجای خود گزارشی استرس که بخش فیزیولوژیک را پوشش نمی‌دهد، می‌تواند ابزار دقیق تری در ارزیابی هوشمند سیستم استرسی باشد.

کلمات کلیدی: استرس، کورتیزول بزاقی، ضربان قلب، یادگیری ماشین، رگرسیون.

وصول مقاله: ۱۴۰۱/۱۱/۲۴ اصلاحیه نهایی: ۱۴۰۲/۱۱/۳ پذیرش: ۱۴۰۲/۱۱/۹

مقدمه

سیستم استرسی یکی از مهم‌ترین سیستم‌های حفظ حیات جاندار می‌باشد. در زندگی روزمره کنونی تنش‌های مداوم باعث تداوم استرس بیش از توان فرد می‌شود به طوری که فرصت بازتوانی و بازگشت به شرایط آرامش کاهش می‌یابد، لذا افراد جامعه در معرض استرس مزمن قرار دارند (۱). مطالعات نشان داده است که استرس حاد و کم باعث افزایش کارآیی ارگان‌های مختلف جاندار مانند سیستم عصبی، قلبی عروقی، متابولیک و سیستم ایمنی می‌شود، در حالیکه در استرس مزمن و شدید تغییرات به سمت کاهش کارآیی و آسیب آن سیستم‌ها پیش می‌رود. یعنی علاوه بر افزایش بروز خطرات قلبی عروقی و متابولیکی، ایمنی، حافظه و قدرت تحلیل و تصمیم‌گیری و توجه پائین می‌آید. در نتیجه توانایی عکس‌العمل درست در شرایط مختلف کاهش می‌یابد (۲).

در پی استرس حاد و فعال شدن هسته پاراوتنریکولار هیپوتالاموس، دو محور سمپاتیکی که به دنبال آن ضربان قلب و فشار خون بالا می‌رود و محور هورمونی که نهایتاً هورمون کورتیزول از غده فوق کلیه به خون آزاد می‌شود و به ارگانهای مختلف اثر می‌گذارد، فعال می‌شوند (۳). مطالعات نشان داده‌اند که علاوه بر شاخص کورتیزول در تأیید فعال بودن سیستم استرسی، تغییرات سیگنال‌های بدن از جمله الکتروکاردیوگرافی و الکتروانسفالوگرافی نیز می‌تواند شاخص‌های معتبر در تشخیص شرایط استرسی باشند (۴ و ۳). نوسانات ضربان قلب (heart rate variation: HRV)، بعنوان شاخص فعالیت سیستم خودمختار با استرس روانی در ارتباط است. قدرت بخش کم فرکانس، منعکس‌کننده کنترل سمپاتیکی با استرس ذهنی، رابطه مثبت دارد. در استرس مزمن چه از نوع فیزیکی یا روانی، HRV کاهش می‌یابد که نشانه کاهش فعالیت پاراسمپاتیکی و افزایش فعالیت سمپاتیکی است و فاکتور خطر برای بروز آریتمی و حملات قلبی است (۵، ۲).

تاکنون مطالعات زیادی به طبقه‌بندی خوب (۸۵ تا ۹۲ درصد قدرت پیش‌بینی) استرس از شاخص‌های HRV پرداخته‌اند، اما خروجی آن‌ها برای طبقه‌بندی بخش خودگزارشی استرس فرد و آگاهی فرد از اینکه استرس دارد یا ندارد، بوده است (۷ و ۶). در حالیکه مطالعات زیادی نشان داده‌اند که فعال بودن سیستم استرسی الزاماً توسط خود فرد درک نمی‌شود و بخشی از آن در سطح ناخودآگاه است. بدین معنی که بعد از درک استرس و فعال شدن سیستم استرسی، با رفع وضعیت استرس‌زا افراد ابراز کرده‌اند که از لحاظ خودگزارشی، استرسی ندارند اما همچنان مارکرهای فیزیولوژیک استرس مانند سطح غلظت کورتیزول و بعضی شاخص‌های HRV همچنان در شرایط نامطلوب و استرس قرار دارد (۸، ۳). بنابراین استفاده از شاخص‌های HRV بمنظور پیش‌بینی سطح غلظت کورتیزول بعنوان مارکر اصلی فعالیت سیستم استرسی، که کاملاً منطبق بر آن است، بجای حالت هیجانی که فرد گزارش می‌کند با ضریب اطمینان و دقت بیشتری می‌تواند گزارش دهنده وضعیت سیستم استرسی باشد که تا کنون انجام نشده است. بنابر مطالعات انجام شده مبنی بر ارتباط استرس و ترشح هورمون کورتیزول و تاثیر آن بر روی بیومارکرهای الکتروفیزیولوژیک مانند HRV، می‌توان به کمک یادگیری ماشین الگوریتمی را طراحی نمود که به کمک شاخص‌های خطی و غیر خطی HRV مانند شاخص‌های فرکانسی، مقدار انحراف معیار پوانکاره پلات و انتروپی‌های مختلف، میزان (مقدار عددی) کورتیزول را پیش‌بینی نماید. و به دنبال آن بیان شود که فرد در چه وضعیت سیستم استرسی از لحاظ مارکر اصلی آن یعنی سطح غلظت کورتیزول بزاقی قرار دارد.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه از ۶۰۱ مرد بزرگسال سالم در محدوده سنی ۲۰ تا ۵۰ سال که در دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌الله شاعل بودند استفاده شد. همه افراد در یک بازه زمانی

مشخص (بین ساعت ۹ صبح تا ۲ بعد از ظهر) و در شرایط مختلف بدون استرس تا استرس بعد از تست استرس اجتماعی ترییر TSST که در منابع (۹ و ۸ و ۳) توضیح داده شده است، مورد مطالعه قرار گرفته‌اند. همه افراد فرم رضایت نامه شرکت در تحقیق را امضا کردند و این مطالعه کد اخلاق در پژوهش زیر نظر دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله را با شماره کد IR.BMSU.BAQ.REC.1400.050 دریافت کرده بود. همزمان با دریافت نمونه بزاق برای سنجش غلظت کورتیزول، ثبت امواج قلبی برای دو دقیقه از افراد گرفته می‌شد. در این آزمون استرس افراد ۲ دقیقه به معرفی خود در برابر دو پرسشگر که چهره خنثی بخود گرفته اند می‌پردازند سپس از آنها خواسته می‌شود از عدد ۲۰۲۵ به مدت ۸ دقیقه ۱۷ عدد کم کنند و بترتیب اینکار را ادامه دهند. هر بار که محاسبه اشتباه انجام دهند از آنها خواسته می‌شود از ابتدا اینکار را انجام دهند. در این حالت فرد بدلیل اینکه در برابر دو داور اشتباه می‌کند و مدام مجبور می‌شود از ابتدا محاسبه بکند دچار استرس همراه با حس منفی خجالت زدگی می‌شود. مطالعات نشان داده است که این تست برای القای استرس خفیف تا متوسط مناسب است (۴). غلظت کورتیزول بزاقی با استفاده از آزمون الایزا (Enzyme-linked immunosorbent assay) که دارای اعتبار سنجی مناسب می‌باشد (۳)، اندازه گیری شد. بر اساس گزارش کیت ها، مقدار طبیعی غلظت کورتیزول بین ساعت ۹:۰۰ صبح تا ۱۴:۰۰ تقریباً ۵ تا ۱۵ نانوگرم در میلی لیتر بود. نمونه‌ها در سه دسته در محدوده ۵-۱۵ نانوگرم در میلی لیتر، کمتر و بیشتر از این محدوده تقسیم شدند. برای ثبت ECG از دستگاه ایرانی ساخت شرکت لیو فناوران هوشمند استفاده شد. فاکتورهای زیادی مانند ریتم سیرکادین، پوزیشن بدن، سطح فعالیت بدنی قبل از ثبت، داروها، شرایط تکلم و نفس عمیق بر HRV اثرگذار هستند. به همین دلیل برای حفظ شرایط مشابه برای همه، هشدارهای خاصی را در نظر گرفته شد. مانند اینکه ثبت همه در یک زمان مشابه از روز باشد. همچنین از مصرف داروها سؤال شود که دارویی مصرف

نکرده باشند. در طی کار صحبت نکنند و نفس عمیق نکنند. ثبت ECG توسط تک الکتروود زیر ترقوه چپ انجام شد. در دیتای ثبت شده، فواصل RR در سری زمانی موجهای QRS استخراج شد. سیگنال بدست آمده سیگنال HRV بود. شاخصهای خطی میانگین و واریانس RR، مقدار قدرت و درصد مولفه های فرکانس خیلی پایین (VLF) (۰-۰.۰۴)، پایین (۰.۰۴-۰.۱۵Hz (LF)) و بالا (۰.۱۵-۰.۵Hz (HF)) بودند و نسبت LF/HF یک ویژگی مهم در حوزه فرکانس است که میزان تعادل سمپاتوواگال را مشخص می‌کند (۱۰). شاخص های غیرخطی HRV در این مطالعه شامل معیار پوآنکاره (۱۱)، آنتروپی تقریبی، و تحلیل نوسان دی ترندشده (۱۲) در حوزه زمان و ویژگی آنتروپی طیفی (۱۳) در حوزه فرکانس بودند.

پیش پردازش داده‌ها

جهت اینکه تمامی ویژگی‌ها در روند آموزش مدل در ابتدا دارای ضریب اهمیت یکسان بوده و بزرگی یا کوچکی مقادیر یک ویژگی و واحد اندازه گیری آنها در اهمیت آنها تاثیرگذار نباشد، از استانداردسازی داده‌ها استفاده شده است.

برای استانداردسازی داده از رابطه‌ی ۱، استفاده شده است.

(رابطه ۱)

$$Z = \frac{X_i - \text{mean of the training samples}}{\text{standard deviation of the training samples}}$$

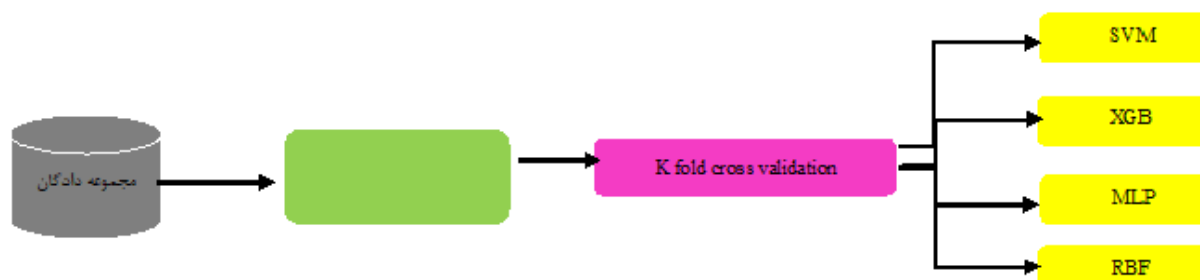
منظور از X_i در این رابطه نمونه i ام موجود در مجموعه داده است.

تنظیم پارامترها

به منظور دست‌یابی به کارآمدترین مدل پیش‌بینی کننده کورتیزول، ابزار Grid Search جهت تنظیم فرا پارامترها (Hyper Parameters) مورد استفاده قرار گرفته است. از طرفی به منظور اعتبار دادن به نتایج از روش 10 Fold Cross Validation استفاده شده تا دقت به دست آمده نهایی تطابق بیشتری با واقعیت پیدا کند. شکل ۱ روندنمای کار با این مجموعه داده‌ها را نمایش می‌دهد. همانگونه که

بندی کننده از طریق Grid Search به دست آید.

مشاهده می شود در هربار که روش Cross Validation انجام می شود، سعی میگردد تا بهترین پارامترهای هر طبقه



شکل ۱. روندنمای مربوط مراحل پردازشی بر روی مجموعه داده‌ها: ابتدا جمع آوری، پیش پردازش و آماده سازی داده، سپس در هر مرحله از مرحله Fold Cross Validation، الگوریتم های یادگیری ماشین شامل الگوریتمهای (SVM) Support Vector Machine، (XGB) XGBoost، (MLP) Multi Layer Perceptron، (RBF) Radial Basis Function اجرا می شود.

ها به صورت خطی جدایی پذیر نباشند این الگوریتم با استفاده از یک تابع ریاضی، این داده‌ها را به فضای دیگری که در آن جا داده‌ها قابلیت تفکیک پذیری دارند، نگاشت می کند. تنظیم این تابع ریاضی که به آن کرنل گفته می شود و فرا پارامتر C که مشخص کننده میزان حاشیه نرم Soft Margin) است در روند یادگیری مدل بسیار تاثیرگذار است.

XGBoost

XGBoost مخفف Extreme Gradient Boosting است و یک پیاده سازی ویژه از گرادیان تقویت شده درختان تصمیم است که برای سرعت و کارایی بیشتر طراحی شده است. این الگوریتم در دسته الگوریتم های یادگیری جمعی (Ensemble) است. یادگیری جمعی مفهومی در یادگیری ماشین است که از ترکیب چندین مدل یادگیری ماشین در کنار هم به دست می آید. الگوریتم XGBoost نیز از N مدل ضعیف یادگیری ماشین استفاده می کند. ابتدا به کمک الگوریتم درخت مدلی به منظور دسته بندی ساخته شده و کارایی آن اندازه گیری می شود. در تکرارهای متوالی، با افزایش وزن مواردی که به اشتباه دسته بندی شده اند، عملکرد الگوریتم ارتقا می یابد. XGBoost از تقریب های دقیقی با استفاده از گرادیان های

الگوریتم های یادگیری ماشین

در کنار روشهای کلاسیک و متداول روانشناسی در تعیین وضعیت استرس، رایانه ها و سیستم های پردازشی هوشمند نقش تکمیل کننده و بارزی را در آنالیز وضعیت بیماران بازی می کنند. به طور واضح نوع داده اخذ شده از بیمار و روش به کاررفته در مرحله یادگیری ماشین بر روی نتایج به دست آمده تاثیرگذار خواهد بود (۱۴).

جهت ساخت مدل یادگیری ماشین از الگوریتم های

Support Vector Machine (SVM)،

XGBoost (XGB)، Multi Layer

Radial Basis Perceptron (MLP)

، Radial Basis Function (RBF) استفاده شده است. که هر کدام به

اختصار توضیح داده می شود.

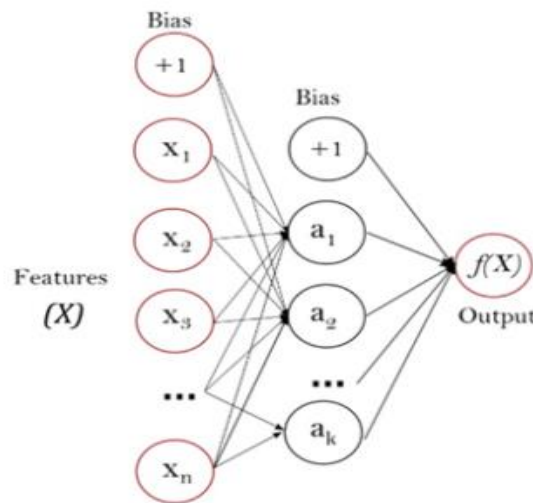
SVM (۱۴)

الگوریتم ماشین بردار پشتیبان از الگوریتم های نظارت شده محسوب می شود و آن را برای مسائل طبقه بندی و رگرسیون می توان به کار برد. منظور از بردارهای پشتیبان در این الگوریتم، مجموعه ای از نقاط در فضای n بعدی داده ها هستند که مرز دسته ها را مشخص می کنند و مرز بندی و دسته بندی داده ها براساس آن ها انجام می شود. هدف از این الگوریتم یافتن ابرصفحه ای است که بیشترین فاصله را با بردارهای پشتیبان هر کلاس داشته باشد. در صورتی که داده

پرسپترون چند لایه، یک شبکه عصبی است که چندین لایه را در یک گراف جهت دار به هم متصل می‌کند، به این معنی که مسیر سیگنال از طریق گره‌ها تنها به یک سمت می‌رود بنابراین این الگوریتم دسته‌ای از شبکه‌های عصبی مصنوعی جلوسو (Feed Forward) محسوب می‌شود (شکل ۲).

مرتب‌دوم و منظم سازی پیشرفته استفاده می‌کند. روند ارتقای مدل تا جایی ادامه می‌یابد که یا خطای مدل صفر شود و یا اینکه تعداد درختان آن که با فرآپارامتر N -Estimator مشخص می‌شود برابر با مقدار تنظیم شده شود. عمق درخت و نرخ یادگیری نیز از دیگر فرآپارامترهای تاثیرگذار در روند آموزش مدل هستند (۱۵).

MLP



شکل ۲. شبکه عصبی جلوسو

RBF

شبکه‌های RBF نوع خاصی از شبکه‌های عصبی پیشخور هستند که از سه لایه تشکیل شده‌اند: یک لایه ورودی، یک لایه پنهان و یک لایه خروجی. در لایه ورودی داده‌ها مستقیماً به لایه پنهان انتقال می‌یابند. در نتیجه تعداد نورون‌ها در لایه ورودی باید با ابعاد داده‌ها برابر باشد. در لایه‌های ورودی، مانند شبکه‌های عصبی مصنوعی استاندارد، هیچ محاسباتی انجام نمی‌شود. لایه پنهان ورودی‌هایی را می‌گیرد که ممکن است به صورت خطی قابل تفکیک نباشند و آن‌ها را به فضای جدیدی تبدیل می‌کند که به صورت خطی قابل جداسازی باشند. لایه پنهان ابعاد بالاتری نسبت به لایه ورودی دارد زیرا الگویی که به صورت خطی قابل تفکیک نیست اغلب باید به فضایی با ابعاد بالاتر تبدیل شود تا به

حرکت روبه‌جلو در این شبکه مکرراً تکرار می‌شود تا خروجی محاسبه شود. شبکه‌های پرسپترون چند لایه حاوی مجموعه‌ای از وزن‌ها نیز هستند که باید برای آموزش و یادگیری شبکه عصبی تنظیم شوند. مرحله آموزش شامل تنظیم پارامترها، یا وزن و تنظیم بایاس‌های مدل به منظور به حداقل رساندن خطا است. از الگوریتم پس انتشار خطا (Back propagation) برای تعدیل وزن و میزان بایاس نسبت به خطا استفاده می‌شود. در این الگوریتم نیز لازم است تا فرا پارامترهایی همچون میزان نرخ یادگیری، تابع فعال‌سازی غیر خطی، تعداد تکرار و نوع بهینه‌سازی به کار گرفته شده متناسب با مجموعه داده تنظیم شود تا الگوریتم بهترین کارایی را به همراه داشته باشد.

لایه خروجی از یک تابع فعال سازی خطی برای هر دو کار طبقه بندی یا رگرسیون استفاده می کند. محاسبات در لایه خروجی درست مانند یک شبکه عصبی مصنوعی استاندارد انجام می شود که ترکیبی خطی بین بردار ورودی و بردار وزن است. محاسبات در لایه خروجی را می توان به صورت رابطه ۳ نوشت:

رابطه ۳)

$$y = \sum_i^n W_i \varphi_i$$

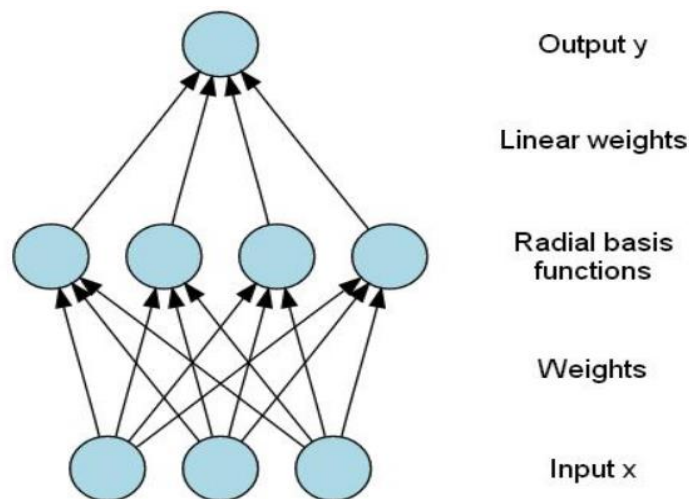
که در این رابطه W_i به عنوان وزن اتصالی، φ_i به عنوان خروجی نورون i ام از لایه پنهان و y نتیجه پیش بینی است.

صورت خطی قابل تفکیک باشد. هر نورون در لایه پنهان دارای یک بردار نمونه اولیه و یک پهنای باند است که به ترتیب با μ و σ نشان داده می شود. هر نورون شباهت بین بردار ورودی و بردار نمونه اولیه آن را محاسبه می کند (۱۷). محاسبات در لایه پنهان را می توان به صورت ریاضی به صورت رابطه ۲ نوشت:

رابطه ۲)

$$\varphi_i = e^{-\left(\frac{\|\bar{x} - \bar{\mu}_i\|^2}{2\sigma_i^2}\right)}$$

که در آن X نشان دهنده بردار ورودی، μ نشان دهنده بردار نمونه اولیه، σ به عنوان پهنای باند نورون و φ_i به عنوان خروجی نورون است.



شکل ۳. شبکه عصبی RBF

می دهند. همچنین در روش MLP تعداد لایه های پنهان و تعداد نورونهای مورد استفاده در این لایه ها مسئله ای است که عموماً از طریق حدس اولیه و سپس سعی و خطا حل می شود. در مواردی که از این دست که انتخاب های مختلفی وجود داشته است از طریق روش Grid Search که در جعبه ابزار پایتون یافت می شود، اجازه داده شده تا مقادیر مختلف پارامترها به صورت خودکار به طبقه بندی کننده داده شده و بهترین نتیجه انتخاب گردد.

بهینه سازی پارامترهای هر روش طبقه بندی کننده
مشاهده می شود که از روشهای مختلفی جهت طبقه بندی استفاده شده است. هر روش طبقه بندی دارای مزایای مختص به خود بوده و البته لازم است تا به منظور حصول بهترین کارکرد، پارامترهای داخلی آن تنظیم گردد. برای مثال در روش SVM مسئله این است که کدامیک از کرنلهای موجود شامل خطی، چندجمله ای و تابع شعاعی به همراه ثابت گاما عملکرد بهتری در طبقه بندی از خود نشان

ارزیابی

در این مطالعه به منظور ارزیابی مدل‌ها از معیارهای Mean Squared Error (MSE) و Mean Absolute Error (MAE) استفاده شده است که در ادامه هر کدام به اختصار توضیح داده می‌شود.

MAE

اساساً MAE مجموع میانگین اختلاف مطلق بین مقادیر واقعی و پیش‌بینی شده است. به بیان ساده‌تر، با کمک MAE می‌توان فهمید که پیش‌بینی‌ها چقدر اشتباه هستند. MAE جهت‌گیری مدل را مشخص نمی‌کند، یعنی هیچ نظری درباره کم کارا بودن (Under Performance) یا پر کارا بودن (Over Performance) مدل نمی‌دهد.

(۱۸). رابطه ۴ فرمول محاسبه MAE است.

$$\text{MAE} = \frac{1}{N} \sum |Y - Y'| \quad \text{رابطه}$$

در رابطه‌ی فوق، Y نشان دهنده مقدار واقعی و Y' نشان دهنده مقدار پیش‌بینی شده توسط مدل آموزش دیده است.

MSE (۱۸)

MSE شبیه MAE است، با این تفاوت که در اینجا مجموع مربع اختلاف مقادیر واقعی و پیش‌بینی شده محاسبه می‌شود. نحوه‌ی محاسبه‌ی MSE در رابطه ۵ نشان داده شده است.

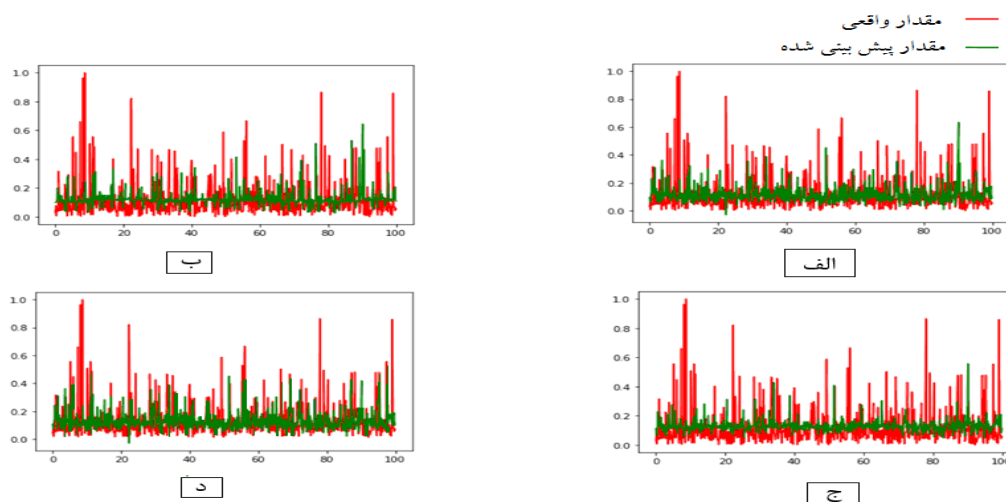
$$\text{MSE} = \frac{1}{N} \sum (Y - Y')^2 \quad \text{رابطه (۵)}$$

یافته‌ها

همان‌گونه که در بخش‌های پیشین اشاره شد مجموعه داده مورد مطالعه دارای ۶۰۱ نمونه غیر تکراری است. جهت حصول نتایج قابل اعتماد تمامی الگوریتم‌های ذکر شده با استفاده از روش cross validation بر روی مجموعه داده‌ها اعمال شده و نتایج آن‌ها در جدول ۱ گزارش شده است.

جدول ۱. میزان MSE و MAE مدل‌های یادگیری ماشین SVM، XGB، MLP و RBF

	SVM	XGB	MLP	RBF
MSE	1.54±0.65	1.62±0.66	1.47±0.65	1.37±0.44
MAE	8.37±1.23	8.06±1.27	7.78±1.12	7.43±0.87



شکل ۴. مقدار واقعی در مقابل مقادیر پیش‌بینی شده برای ۱۰۰ نفر از افراد بانک اطلاعاتی مطابق محور افقی در تصاویر الف) SVM، ب) XGB، ج) MLP، د) RBF. محور عمودی مقدار کورتیزول نسبی افراد مورد حاضر در بانک اطلاعاتی را نشان می‌دهد. مقدار 1 معادل بیشترین کورتیزول مشاهده شده در بانک اطلاعاتی است که برابر ۹۶ نانو گرم بر میلی لیتر بوده است.

مستقیم‌تر خطا از معیار MAE هم استفاده شده است. در این معیار قدر مطلق خطا محاسبه می‌شود.

بحث

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که شاخص‌های فرکانسی و غیر خطی HRV قادر هستند به کمک الگوریتم‌های رگرسیون MLP، XGBoost، SVM و RBF مقدار کورتیزول بزاقی را در مردان بزرگسال سالم (بین سن ۲۰-۵۰ سال) در محدوده بین ساعت ۹:۰۰ صبح تا ۱۴:۰۰ در طیف گسترده‌ای از افراد که در شرایط استراحت بودند یا بعد از گرفتن تست TSST که یک استرس روانی اجتماعی است، با میزان خطای MAE، ۸.۳۷ در الگوریتم SVM و ۸.۰۶ در الگوریتم XGB و ۷.۷۸ در الگوریتم MLP و ۷.۴۳ در الگوریتم RBF پیش‌بینی کنند.

تا کنون چنین مطالعه‌ای انجام نشده است. تنها مطالعات آماری نشان داده‌اند که سطح کورتیزول بزاقی همراه شاخص‌های HRV در شرایط استرس با شرایط استراحت تفاوت معنادار دارد (۳)، یا این شاخص‌ها در بیماران با افراد سالم تفاوت معنادار دارد (۸). مطالعات طبقه‌بندی که تا کنون در مورد استرس انجام شده است همه حاکی از طبقه‌بندی وجود یا عدم وجود استرس بر اساس گزارش فرد از روی شاخص‌های HRV بوده است (۱۸-۲۰). در حالیکه می‌دانیم سیستم استرسی منطبق بر سطح آگاهی فرد از استرس درک شده نیست. مطالعه هاتف و همکارانش نشان داد با اینکه در زمان ریکاوری بعد از استرس فرد گزارش می‌کند که هیچ استرسی ندارد اما سطح کورتیزول و بعضی از شاخص‌های HRV هنوز به سطح نرمال برنگشته است (۳). این یافته به ما هشدار می‌دهد که هم ردیف قرار دادن فعالیت سیستم استرسی در مغز با درک آگاهانه از استرس و سپس طبقه‌بندی آن بر اساس شاخص‌های بیولوژیک و الکتروفیزیولوژیک مانند HRV به ما اطلاعات دقیقی در مورد وضعیت درست سیستم استرسی مغز و اثرات آن بر بیولوژی نمی‌دهد. در مطالعه مروری که محققان کره

همانطور که از نتایج به دست آمده مشخص است تمامی الگوریتم‌های یادگیری ماشین به کار گرفته توانسته‌اند با میزان خطای اندکی مقدار کورتیزول را پیش‌بینی نمایند. اما همانگونه که در شکل ۴ بخش د نیز مشهود است مدل یادگیری ماشین براساس الگوریتم RBF مقدار کورتیزول را بسیار نزدیک به مقدار واقعی آن پیش‌بینی نموده است.

مدل ایجاد شده با الگوریتم SVM بیشترین میزان خطا را داشته است و مقادیر پیش‌بینی شده توسط این مدل بیشترین اختلاف را با مقادیر واقعی داشته‌اند. مقادیر پیش‌بینی شده توسط این مدل همانطور که در شکل ۴ بخش الف مشخص است بیشتر در یک بازه خاص است. مدل ایجاد شده با الگوریتم XGB عملکرد بهتری در مقایسه با SVM داشته است و مقادیر پیش‌بینی شده برای کورتیزول با این مدل بیشتر با مقادیر واقعی مطابقت داشته‌اند اما همچنان در پیش‌بینی داده‌های پرت خطای بسیاری دارد. مدل MLP اگرچه نتوانسته در پیش‌بینی داده‌های پرت به خوبی عمل کند اما تطابق بیشتری با مقادیر واقعی داشته و خروجی‌های پیش‌بینی شده توسط این مدل بازه‌ی متنوع‌تری را شامل می‌شود. الگوریتم RBF کمترین میزان خطای MAE را کسب نموده است و این به این دلیل است که مقادیر پیش‌بینی شده توسط این مدل با مقادیر واقعی در موارد زیادی مطابق بوده و حتی در داده‌های خارج از محدوده نیز پیش‌بینی خوبی صورت گرفته است.

نکته‌ی قابل توجه اختلاف میزان خطای به دست آمده با استفاده از دو معیار ارزیابی مختلف MSE و MAE است. معیار MSE که از میانگین مربعات خطا به دست می‌آید مشخص می‌کند که مدل چقدر خوب عمل کرده است که با توجه به نتایج مشخص است که الگوریتم‌های مبتنی بر شبکه عصبی نتایج بهتری را به همراه داشته‌اند. مشکلی که در معیار MSE وجود دارد این است که با خطاها متفاوت برخورد می‌کند و خطای زیاد هنگام به توان رسیدن خیلی بزرگ‌تر شده و خطای کوچک هم کوچک‌تر می‌شود. لذا برای ارائه

ای در سال ۲۰۱۷ چاپ کرده اند، پس از بررسی بیش از ۲۳۵ مطالعه چاپ شده در مورد تغییرات HRV در استرس، نهایتاً ۳۷ مطالعه شرایط بررسی در متآنالیز را پیدا کرد. آنها پس از بررسی شاخص‌های مختلفی که در HRV در دامنه زمان و فرکانس سنجیده می‌شد، نشان دادند که HRV نسبت به تغییرات فعالیت ANS (به عنوان مثال، تغییر در SNS و PNS) همراه با استرس حساس است. در بیشتر مطالعات، متغیرهای HRV در پاسخ به استرس ناشی از روش‌های مختلف تغییر کردند. عامل متداول گزارش شده در ارتباط با تغییر در متغیرهای HRV، کاهش فعالیت پاراسمپاتیک بود که با کاهش HF و افزایش LF مشخص می‌شود. HRV با فعالیت شبکه‌ای منعطف از ساختارهای مغزی مرتبط باشد، که به صورت پویا در پاسخ به چالش‌های محیطی سازمان یافته‌اند. در واقع، مطالعات تصویربرداری مغز نشان می‌دهد که HRV ممکن است با کاهش درک تهدید که مرتبط با فعالیت مناطقی از قشر مغز به عنوان مثال، بخش شکمی قسمت داخلی قشر پیش پیشانی است مرتبط باشد (۲۱). مطالعات نشان داده اند وقتی فردی افسردگی دارد پاسخ HRV او به استرس بشدت افت می‌کند. حتی روند تغییرات فرکانس پایین (LF)، فرکانس بالا (HF) و نسبت LF/HF در افسرده‌ها برعکس افراد سالم است (۱۴). همچنین بیماران PTSD دارای قدرت نسبی کمتر در LF, HF و شدت سیگنال R-R و SD آن نسبت به افراد سالم هستند. این کاهش مخصوصاً در HF بیشتر بوده است (۲۲). از آن طرف در بررسی مطالعات انجام شده در مورد اختلال PTSD، در مجموع ۷۸۴ مقاله شناسایی شده که ۲۲ مقاله در تحلیل نهایی قرار گرفتند، مشاهده گردید که کورتیزول بزاقی در بیماران PTSD در مقایسه با گروه کنترل کمتر بود (SMD = -0.28, 95% CI -0.53 تا -0.04, p = 0.022). (۲۳). افراد افسرده نسبت به افراد سالم سطح کورتیزول بالاتری دارند و هر چه شدت افسردگی بیشتر بوده میزان کورتیزول بیشتر بوده است (۲۴). در افرادی که سکنه مغزی کرده اند در شرایط استراحت سطح کورتیزول بالاتری از افراد سالم دارند و به دنبال استرس پاسخ افزایش یافته در سطح کورتیزول ندارند. این افراد از سطح LF کمتری نسبت به افراد سالم برخوردارند (۸). طبقه بندی استرس از روی شاخص‌های HRV به کرات انجام شده است. مطالعه ای در سال ۲۰۱۴ نشان داد که متغیرهای زمانی و فرکانسی HRV با قدرت ۹۲ درصد می‌تواند وجود یا عدم وجود استرس و استرس خفیف متوسط و زیاد را بر اساس خود گزارشی فرد از هم تفکیک کند (۱۹). مطالعه دیگر در سال ۲۰۱۴ نشان داد که استرس شناختی بر اساس مارکرهایی که از روی صورت مشخص شده است می‌تواند با قدرت ۸۵ درصد با ترکیب ضربان قلب، نسبت LF/HF و تعداد تنفس در دقیقه پیش‌بینی شود (۲۰). مطالعه دیگر در سال ۲۰۱۵ با ترکیب شاخص‌های حوزه زمان، فرکانس و غیر خطی HRV نشان داد که با قدرت ۸۳ درصد روش طبقه بندی SVM با RBF می‌تواند بین رانندگانی که تحت استرس شدید هستند و یا در حالت استراحت و نرمال هستند افتراق قایل شود (۲۵).

تشکر و قدردانی

از آزمایشگاه علوم اعصاب دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله برای انجام آزمایشات سنجش کورتیزول بزاقی کمال تشکر را داریم. این مطالعه هیچگونه تضاد منافی نداشته است. این مطالعه هیچگونه منبع مالی مشخصی نداشته است و با هزینه شخصی انجام شده است.

ای در سال ۲۰۱۷ چاپ کرده اند، پس از بررسی بیش از ۲۳۵ مطالعه چاپ شده در مورد تغییرات HRV در استرس، نهایتاً ۳۷ مطالعه شرایط بررسی در متآنالیز را پیدا کرد. آنها پس از بررسی شاخص‌های مختلفی که در HRV در دامنه زمان و فرکانس سنجیده می‌شد، نشان دادند که HRV نسبت به تغییرات فعالیت ANS (به عنوان مثال، تغییر در SNS و PNS) همراه با استرس حساس است. در بیشتر مطالعات، متغیرهای HRV در پاسخ به استرس ناشی از روش‌های مختلف تغییر کردند. عامل متداول گزارش شده در ارتباط با تغییر در متغیرهای HRV، کاهش فعالیت پاراسمپاتیک بود که با کاهش HF و افزایش LF مشخص می‌شود. HRV با فعالیت شبکه‌ای منعطف از ساختارهای مغزی مرتبط باشد، که به صورت پویا در پاسخ به چالش‌های محیطی سازمان یافته‌اند. در واقع، مطالعات تصویربرداری مغز نشان می‌دهد که HRV ممکن است با کاهش درک تهدید که مرتبط با فعالیت مناطقی از قشر مغز به عنوان مثال، بخش شکمی قسمت داخلی قشر پیش پیشانی است مرتبط باشد (۲۱). مطالعات نشان داده اند وقتی فردی افسردگی دارد پاسخ HRV او به استرس بشدت افت می‌کند. حتی روند تغییرات فرکانس پایین (LF)، فرکانس بالا (HF) و نسبت LF/HF در افسرده‌ها برعکس افراد سالم است (۱۴). همچنین بیماران PTSD دارای قدرت نسبی کمتر در LF, HF و شدت سیگنال R-R و SD آن نسبت به افراد سالم هستند. این کاهش مخصوصاً در HF بیشتر بوده است (۲۲). از آن طرف در بررسی مطالعات انجام شده در مورد اختلال PTSD، در مجموع ۷۸۴ مقاله شناسایی شده که ۲۲ مقاله در تحلیل نهایی قرار گرفتند، مشاهده گردید که کورتیزول بزاقی در بیماران PTSD در مقایسه با گروه کنترل کمتر بود (SMD = -0.28, 95% CI -0.53 تا -0.04, p = 0.022). (۲۳). افراد افسرده نسبت به افراد سالم سطح کورتیزول بالاتری دارند و هر چه شدت افسردگی بیشتر بوده میزان کورتیزول بیشتر بوده است (۲۴). در افرادی که سکنه مغزی کرده اند در شرایط استراحت سطح کورتیزول بالاتری از افراد سالم دارند و به دنبال استرس پاسخ افزایش یافته در سطح کورتیزول ندارند. این افراد از سطح LF کمتری نسبت به افراد سالم برخوردارند (۸). طبقه بندی استرس از روی شاخص‌های HRV به کرات انجام شده است. مطالعه ای در سال ۲۰۱۴ نشان داد که متغیرهای زمانی و فرکانسی HRV با قدرت ۹۲ درصد می‌تواند وجود یا عدم وجود استرس و استرس خفیف متوسط و زیاد را بر اساس خود گزارشی فرد از هم تفکیک کند (۱۹). مطالعه دیگر در سال ۲۰۱۴ نشان داد که استرس شناختی بر اساس مارکرهایی که از روی صورت مشخص شده است می‌تواند با قدرت ۸۵ درصد با ترکیب ضربان قلب، نسبت LF/HF و تعداد تنفس در دقیقه پیش‌بینی شود (۲۰). مطالعه دیگر در سال ۲۰۱۵ با ترکیب شاخص‌های حوزه زمان، فرکانس و غیر خطی HRV نشان داد که با قدرت ۸۳ درصد روش طبقه بندی SVM با RBF می‌تواند بین رانندگانی که تحت استرس شدید هستند و یا در حالت استراحت و نرمال هستند افتراق قایل شود (۲۵).

1. Fastenrath M, Coynel D, Spalek K, Milnik A, Gschwind L, Roozendaal B, et al. Dynamic modulation of amygdala–hippocampal connectivity by emotional arousal. *Neurosci. J.* 2014;34(42):13935-47 .
2. Richard Contrada R, Baum A. *The Handbook of Stress Science: Biology, Psychology, and Health.* 1 ed: Springer Publishing Company; 2011.
3. Mohammadi A, Emangoli A, Shirinkalam M, Meftahi GH, Yagoobi K, Hatef B. The persistent effect of acute psychosocial stress on heart rate variability. *Egypt Heart J.* 2019;71(1):18.
4. Barzegar Marzieh, Gila Pirzad Jahromi, GholamHossein Meftahi, Boshra Hatef. The complexity of EEG signal decreases during the Social Stress Journal Of Medical Signals & Sensors. 2022;In press .
5. Seo S, Lee J. *Convergence and Hybrid Information Technologies, Stress and EEG* Crisan M, editor. Busan: INTECH; 2010.
6. Lee S, Hwang HB, Park S, Kim S, Ha JH, Jang Y, et al. Mental stress assessment using ultra short term HRV analysis based on non-linear method. *Biosensors.* 2022;12(7):465. doi:10.3390/bios120704657.
7. Arsalan A, Anwar SM, Majid M. Mental stress detection using data from wearable and non-wearable sensors: a review. *arXiv preprint arXiv:220203033.* 2022 .
8. Mirzaee O, Saneian M, Vani JR, Shahrivar K, Peyravi M, Shariat A, Hatef B. The Psychophysiological Responses of the Chronic Ischemic Stroke Patients to the Acute Stress were Changed. *BABT.* 2019;62. doi:10.1590/1678-4324-2019180494
9. Ashtiani AA, Shaygannejad V, Ghobadi F, Bathaie R, Shahyad S, Hatef B. Acute Response of Stress System in Multiple Sclerosis. *Archives of Neuroscience.* 2021;8(4):9. doi:10.5812/ans.115781.
10. Ozgocer T, Yildiz S, Uçar C. Development and validation of an enzyme-linked immunosorbent assay for detection of cortisol in human saliva. *Journal of Immunoassay and Immunochemistry.* 2017;38(2):147-64. doi:10.1080/15321819.2016.1230130
11. Billman GE. The LF/HF ratio does not accurately measure cardiac sympatho-vagal balance *Front. physiol.* 2013;4:26. doi:10.3389/fphys.2013.00026
12. Brennan M, Palaniswami M, Kamen P. Do existing measures of Poincare plot geometry reflect nonlinear features of heart rate variability? *TBME.* 2001;48. doi:10.1006/tymp.2001.1109.
13. Peretto J, Ruiz A, D'Attellis C, editors. Detrended fluctuation analysis (DFA) and RR interval variability: A new linear segmentation algorithm. 2006 *Computers in Cardiology;* 2006: IEEE.
14. Hamilton JL, Alloy LB. Atypical reactivity of heart rate variability to stress and depression across development: Systematic review of the literature and directions for future research. *Clin. Psychol. Rev.* 2016;50:67-79. doi:10.1016/j.cpr.2016.09.003
15. Zolotareva E, editor *Aiding Long-Term Investment Decisions with XGBoost Machine Learning Model.* AISC; 2021 2021//; Cham: Springer International Publishing.
16. Yadav N, Yadav A, Kumar M. *An introduction to neural network methods for differential equations:* Springer; 2015.

17. Majdisova Z, Skala V. Radial basis function approximations: comparison and applications. *Appl. Math. Model.* 2017;51:728-43 .
18. Botchkarev A. Performance metrics (error measures) in machine learning regression, forecasting and prognostics: Properties and typology. arXiv preprint arXiv:180903006. 2018 .
19. Vanitha L, Suresh GR, editors. Hierarchical SVM to detect mental stress in human beings using Heart Rate Variability 2014: IEEE.
20. McDuff D, Gontarek S, Picard R ,editors. Remote measurement of cognitive stress via heart rate variability. 2014 36th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society; 2014: IEEE.
21. Kim H-G, Cheon E-J, Bai D-S, Lee YH, Koo B-H. Stress and Heart Rate Variability: A Meta-Analysis and Review of the Literature. *Psychiatry Investig.* 2018;15(3):235-45. doi:10.30773/pi.2017.08.17
22. Ge F, Yuan M, Li Y, Zhang W. Posttraumatic Stress Disorder and Alterations in Resting Heart Rate Variability: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Psychiatry Investig.* 2020;17(1):9-20. doi:10.30773/pi.2019.0112
23. Pan X, Wang Z, Wu X, Wen SW, Liu A. Salivary cortisol in post-traumatic stress disorder: a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry.* 2018 . ۳۲۴:(۱)۱۸; doi:10.1186/s12888-018-1910-9
24. Jia Y, Liu L, Sheng C, Cheng Z, Cui L, Li M, et al. Increased serum levels of cortisol and inflammatory cytokines in people with depression. *J. Nerv. Ment.* 2019;207(4):271-6. doi:10/۱۰۹۷.NMD.0000000000000957
25. Munla N, Khalil M, Shahin A, Mourad A, editors. Driver stress level detection using HRV analysis 2015: IEEE.