

Sensibilidad al Pre-Procesamiento de los Datos de un Detector de Apnea-Bradycardia Basado en Modelos Semi-Markovianos Ocultos

Miguel Altuve¹, Guy Carrault^{2,3,4}, Alain Beuchée^{2,3,4,5}, Patrick Pladys^{2,3,4,5}, Alfredo I. Hernández^{2,3,4}

¹ Grupo de Bioingeniería y Biofísica Aplicada, Universidad Simón Bolívar, Caracas, Venezuela

² Inserm U1099, Rennes, F-35000, France

³ Université de Rennes 1, LTSI, Rennes, F-35000, France

⁴ INSERM CIC-IT 804, Rennes, F-35000, France

⁵ CHU Rennes, Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie et de Génétique Clinique, Néonatalogie, Rennes, F-35000, France

maltuve@usb.ve, guy.carrault@univ-rennes1.fr,
patrick.pladys@chu-rennes.fr, alain.beuchee@chu-rennes.fr,
alfredo.hernandez@univ-rennes1.fr

Resumen

La apnea-bradicardia en el neonato prematuro se define como una pausa respiratoria seguida de una disminución de la frecuencia cardíaca. La repetición de los episodios de apnea-bradicardia pone al neonato en peligro y tienen un efecto negativo en su desarrollo. En este trabajo se propone y evalúa un detector de apnea-bradicardia basado en el análisis de la dinámica de las series temporales RR (duración del ciclo cardíaco), utilizando modelos semi-Markovianos ocultos. Además, se estudia el desempeño de este detector cuando una etapa de pre-procesamiento, compuesta de la cuantización de las series y la integración de una versión retardada de las observaciones, es añadida. Los resultados muestran que la inclusión de la etapa de pre-procesamiento de las series temporales proporciona un incremento de la sensibilidad y la especificidad y una reducción del tiempo de detección de estos episodios. Los trabajos futuros están destinados a la extensión multivariable de este detector.

Palabras Clave: Procesamiento de señales biomédicas, modelos semi-Markovianos ocultos, detección de eventos cardiorrespiratorios, apnea-bradicardia.

Introducción

Un neonato es prematuro cuando su nacimiento ocurre antes de las 37 semanas de amenorrea (primer día del último período menstrual). Los neonatos prematuros son expuestos a numerosos problemas debido a que sus órganos vitales no están completamente desarrollados. Una de las complicaciones más importantes es la apnea, definida como una interrupción prolongada del flujo respiratorio durante más de 15 segundos y generalmente viene acompañada de bradicardia, definida como una disminu-

ción de la frecuencia cardíaca. Los episodios de apnea-bradicardia (AB) son fenómenos que reflejan una forma de inadaptación a la vida extra-uterina y están relacionados con la inmadurez fisiológica de varios componentes del sistema respiratorio (centros neuronales, quimiorreceptores centrales y periféricos y vías aferentes y eferentes), pero también pueden ser causados o agravados por una infección, una hipoxia o una patología intracraneal. La repetición de los episodios de AB pone al neonato en peligro, afecta su desarrollo neuromotor y prolonga el tiempo de hospitalización [1, 2].

Actualmente, en las unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN), los episodios de AB son detectados analizando el intervalo RR (duración del ciclo cardíaco) mediante dos técnicas de umbrales: fijo y relativo [3, 4]. En el caso del umbral fijo, la detección se produce cuando el intervalo RR supera un umbral fijo predefinido (usualmente 600 ms) durante 4 s, mientras que en el caso del umbral relativo, la detección se produce cuando el intervalo RR excede un umbral relativo (usualmente 33 %) al intervalo RR promediado en una ventana móvil, durante 4 s [3].

En este trabajo se propone y evalúa un método de detección de AB que utiliza modelos semi-Markovianos ocultos (MSMO) para analizar las dinámicas de las series temporales RR, extraídas del ECG de neonatos prematuros con frecuentes episodios de AB. Además, se evalúa la sensibilidad de este detector cuando una etapa de pre-procesamiento es añadida. El resto de este trabajo está organizado de la siguiente manera. En la siguiente sección se presenta la metodología de detección, el pre-procesamiento de los datos y la evaluación del detector. Luego se detallan los resultados de la detección de los episodios de AB y finalmente, las conclusiones y los trabajos futuros son presentados.

Metodología

Detector basado en MSMO

Un MSMO es un modelo estadístico caracterizado por un número finito de M estados y un conjunto de parámetros $\lambda \triangleq \{a_{ij}, b_i, \pi_i, p_i\}$, donde a_{ij} es la probabilidad de transición entre estados i y j ($a_{ii} = 0$), b_i es la probabilidad de emisión de observaciones, π_i es la probabilidad del estado inicial, y p_i es la probabilidad de duración del estado i [5]. En este trabajo, b_i y p_i son representados con una distribución Gaussiana: $b_i(\vec{\mu}, \Sigma)$ y $p_i(\mu_d, \sigma_d)$, donde $\vec{\mu}$ y Σ son los centros y la matriz de covarianza de las observaciones y μ_d y σ_d son el promedio y la desviación estándar de la duración de los estados (en segundos y truncados en cero).

El detector propuesto está basado en K MSMO, usados para representar K dinámicas diferentes asociadas con distintos estados o eventos fisiopatológicos a discriminar. Primero, una etapa de entrenamiento es aplicada a cada modelo para estimar cada $\lambda^k, \forall k \in \{1, 2, \dots, K\}$, a partir de las secuencias de observaciones de un subconjunto de entrenamiento. El algoritmo de

Viterbi es utilizado para obtener el valor final de λ^k por medio de una etapa de maximización de esperanza. El aprendizaje finaliza cuando la verosimilitud logarítmica $\mathcal{L}^k = \log P(O_{1:T}|\lambda^k)$ converge a un valor máximo, donde $P(O_{1:T}|\lambda^k)$ es la probabilidad de que la secuencia de observación $O_{1:T}$ sea generada por el modelo con parámetros λ^k .

Una vez que la fase de entrenamiento ha culminado, los K modelos son aplicados en una fase de verificación en un subconjunto de prueba para realizar la detección del evento. En ese caso, la verosimilitud logarítmica para el instante t y el modelo k , $\mathcal{L}_t^k = \log P(O_{t-T+1:t}|\lambda^k)$, es determinada usando una ventana móvil de tamaño T . La detección del evento $\alpha \in \{1, 2, \dots, K\}$ es finalmente realizada cuando:

$$\mathcal{L}_t^\alpha - \mathcal{L}_t^k > \delta^{\alpha,k} \quad \forall k \in \{1, 2, \dots, K\}, k \neq \alpha \quad (1)$$

donde $\delta^{\alpha,k}$ son umbrales fijos que deben ser optimizados.

Pre-procesamiento de los datos

Con el fin de incrementar el desempeño del detector, tres tipos de pre-procesamiento han sido propuestos en este trabajo:

1. La cuantización uniforme de las series RR con un paso de cuantización constante Δ_{CU} .
2. La cuantización no uniforme de las series RR con un paso de cuantización $\vec{\Delta}_{CNU}$ que depende de la distribución de la señal. $\vec{\Delta}_{CNU}$ es determinado comparando la suma acumulada de los valores normalizados del histograma con respecto al umbral δ_{CNU} .
3. La integración de versiones retardadas de la serie RR en la secuencia de observación. En este sentido, se crea una matriz de observación que integra la versión original y la versión retardada de la serie temporal observada, $\mathbf{O} = \begin{bmatrix} O_{t-T+1:t} \\ O_{t-\tau-T+1:t-\tau} \end{bmatrix}$, donde τ es el retardo predefinido. Esto permite incrementar la observabilidad del sistema mientras se mantiene el mismo número de fuentes.

Diferentes valores de Δ_{CU} , δ_{CNU} y τ fueron evaluados hasta obtener el valor óptimo que mejora el desempeño de la detección. RR_{CU} , RR_{CNU} son las versiones cuantizadas uniforme y no uniforme de RR, mientras que **RR** integra la versión retardada de RR.

Evaluación del detector

El detector propuesto fue evaluado en señales reales adquiridas en una UCIN. 148 series temporales RR fueron extraídas del ECG de 32 neonatos prematuros con 233 episodios de AB anotados manualmente por expertos, tal como se describe en [6, 7]. Estas series fueron remuestreadas uniformemente a 10 Hz. Dos subconjuntos fueron construidos para la etapa de entrenamiento:

- LS1: compuesto de 30 segmentos seleccionados aleatoriamente e incluyendo un evento de AB, tomado desde el inicio de la bradicardia y con una duración de $T = 7$ s.
- LS2: consiste de 300 segmentos en reposo seleccionados aleatoriamente de las series y con una duración de $T = 7$ s.

La longitud de los segmentos (7 s) corresponde al tiempo promedio medido desde el inicio de la bradicardia hasta el valor pico de la serie RR en el episodio de bradicardia. Para reducir la variabilidad en la amplitud de la primera muestra de las series, el promedio, calculado en los 5 s precedentes al inicio de cada segmento, fue removido en todos los segmentos. Esto es particularmente importante para la estimación del primer estado (π_i) de los modelos.

Los modelos fueron evaluados en un subconjunto de prueba que consta de la totalidad de las series RR (duración = 26.25 ± 11.37 min) con 233 episodios de AB. El detector es aplicado a esas series tal como se describió en la sección previa, con una ventana móvil de tamaño $T = 7$ s.

Los verdaderos positivos (VP), verdaderos negativos (VN), falsos positivos (FP) y falsos negativos (FN) fueron determinados para cada muestra, comparando la detección obtenida con la anotación disponible. Un VP ocurre cuando una detección se encuentra rodeada de una anotación en una vecindad de 20 s. El desempeño de la detección fue evaluado utilizando la sensibilidad ($SEN = VP/(VP + FN)$) y la especificidad ($ESP = VN/(VN + FP)$) de cada detector, para diferentes umbrales de detección, y representado por curvas ROC. El retardo de la detección (dd) también fue determinado y definido como el tiempo transcurrido entre el instante de la anotación y la detección. Los resultados de la detección fueron evaluados usando la distancia más corta a la detección perfecta (D), según la ecuación 2.

$$D = \min \sqrt{(1 - SEN)^2 + (1 - ESP)^2} \quad (2)$$

Resultados

$K = 2$ modelos fueron usados para detectar los episodios de AB: un MSMO con parámetro λ^k enfocado en la dinámica de LS^k , $k \in \{1, 2\}$. Por lo tanto, solo un umbral es usado, $\delta^{1,2}$. El número de estados M^k fue determinado usando el criterio de información Bayesiano. Una ventana móvil de $T = 7$ s fue usada para construir $O_{t-T+1:t}$ y para determinar \mathcal{L}_t^k . La detección de un episodio de AB es efectuada aplicando la ecuación 1.

Las curvas ROC son mostradas en la figura 1 y sus respectivos retardos de detección promedio son mostrados en la figura 2. Los parámetros óptimos fueron: $\tau = 0,67$ s, $\Delta_{CU} = 1300$ y $\delta_{CNU} = 0,05$. Además, los resultados obtenidos con los métodos convencionales de detección son mostrados como referencia. En esas figuras, el punto donde D ocurre es representado con el carácter "x".

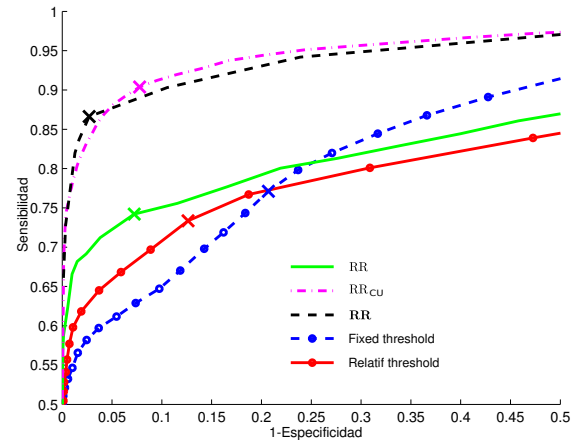


Figura 1: Curvas ROC para la detección de AB

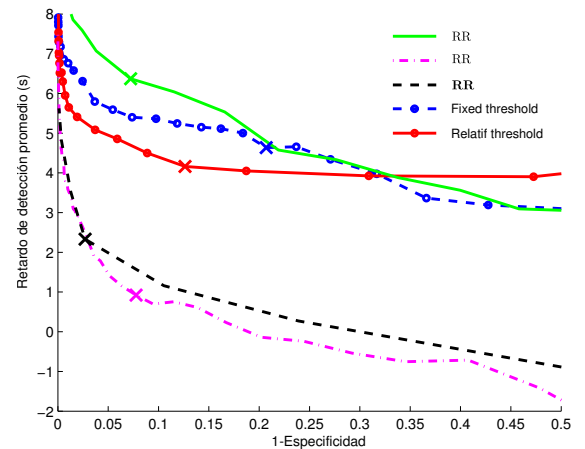


Figura 2: Retardo promedio de detección de AB

En el cuadro 1 se detallan los resultados de *SEN*, *ESP* y *dd* en el punto *D* (representado con el carácter “x” en las figuras 1 y 2), para la detección de los episodios de AB.

Cuadro 1: Sensibilidad, especificidad y retardo de detección al evaluar *D* (ecuación 2)

Variable	<i>SEN</i> (%)	<i>ESP</i> (%)	<i>dd</i> (s)
RR	74,20	92,77	6,37 ± 7,83
RR _{CU}	86,63	97,30	2,33 ± 3,15
RR _{CNU}	89,98	94,67	1,93 ± 3,34
RR	90,38	92,23	0,92 ± 3,56
Umbral fijo	77,11	79,31	4,63 ± 5,04
Umbral relativo	73,35	87,36	4,16 ± 8,79

Los resultados muestran que el modelado de las dinámicas de las series temporales RR por MSMO mejora el desempeño de la detección, comparado con los métodos de detección clásicos (detección por umbral fijo o relativo). Adicionalmente, la aplicación de los métodos de pre-procesamiento propuestos (RR_{CU}, RR_{CNU} y **RR**) mejora aún más este desempeño y reduce el tiempo promedio de detección. Estos resultados indican que nuestro enfoque detecta, en promedio, con más de 2 segundos de anticipación que los detectores convencionales usados en una UCIN.

Conclusiones y trabajos futuros

Este trabajo se enfocó en el difícil problema de explotación de las dinámicas de series temporales biomédicas para la detección temprana de eventos patológicos. Un nuevo enfoque de detección basado en MSMO y que combina diferentes métodos de pre-procesamiento fue propuesto y evaluado usando señales reales adquiridas en UCIN.

El enfoque propuesto para la detección de episodios de apnea-bradicardia mostró un mejor desempeño que los métodos clásicos, e incluso minimizando el tiempo de la detección. La utilidad de la fase de cuantización y de la integración de las versiones retardadas de la observación en el MSMO fue evaluada y arrojó una mejora en

el desempeño de la detección. Este es un resultado importante ya que la minimización del tiempo de la detección, desde el inicio del episodio de apnea-bradicardia hasta la aplicación de la terapia por la enfermera, es una de las principales metas en este campo médico.

La principal ventaja del enfoque propuesto es su simplicidad, abriendo la posibilidad para una implementación embarcada en dispositivos móviles. Los trabajos futuros están dirigidos a la extensión multivariable de este método con el fin de integrar otras características extraídas del ECG del neonato prematuro, como la amplitud de la onda R, la duración del complejo QRS, el intervalo PR y la morfología de la onda P.

Agradecimientos

Los autores quisieran agradecer al programa de cooperación ECOS NORD por el apoyo prestado al proyecto V09S04.

Referencias

- [1] Janvier A. *et al* (2004): *Apnea is associated with neurodevelopmental impairment in very low birth weight infants*, J Perinatol, 24(12): pp 763–8.
- [2] Pillekamp F. *et al* (2007): *Factors influencing apnea and bradycardia of prematurity-implications for neurodevelopment*, Neonatology, 91(3): 155–161.
- [3] Poets C.F. *et al* (1993): *The relationship between bradycardia, apnea, and hypoxemia in preterm infants*, Pediatr Res, 34(2):144–7.
- [4] Cruz J. *et al* (2006): *Algorithm fusion for the early detection of apnea-bradycardia in preterm infants*, Computers in Cardiology, Valencia, España, pp 473–476.
- [5] Yu S.Z. (2010): *Hidden semi-Markov models*, Artificial Intelligence, 174(2): pp 215–243.
- [6] Altuve M. *et al* (2011): *Multivariate ECG analysis for apnoea-bradycardia detection and characterisation in preterm infants*, International Journal of Biomedical Engineering and Technology, 5(2/3): pp 247–265.
- [7] Dumont J. *et al* (2010): *Improving ECG beats delineation with an evolutionary optimization process*, IEEE Trans Biomed Eng, 57(3): pp 607–15.