

Cuantificación de la Variabilidad de la Amplitud de la Onda T Mediante Técnicas de Re-parametrización Temporal

J. Ramírez García^{1,2}, M. Orini³, J. D. Tucker⁴, E. Pueyo Paules^{2,1}, P. Laguna Lasaosa^{2,1}

¹ Centro de Investigación Biomédica en Red- Biomedicina, Biomateriales y Nanotecnología, Zaragoza, España

² Biomedical Signal Interpretation and Computational Simulation group, Instituto de Investigación en Ingeniería de Aragón, IIS Aragón, Universidad de Zaragoza, Zaragoza, España, Julia.Ramirez@unizar.es

³ Institute of Cardiovascular Science, University College London, London, UK,

⁴ Sandia National Laboratories, Albuquerque, NM, USA

Resumen

Los cambios de amplitud de onda T reflejan la dispersión de la repolarización y, por lo tanto, el riesgo arritmico, pero pueden confundirse con diferencias en el dominio temporal. Nuestro objetivo es encontrar un marcador de variabilidad de amplitud de onda T, independiente de la variabilidad en el dominio temporal. Primero, comparamos la capacidad de dos algoritmos de re-parametrización para eliminar la variabilidad temporal, uno utiliza las ondas T originales y otro usa una transformada basada en la derivada (SRSF). Después, comparamos la robustez frente al ruido de dos marcadores de variabilidad de amplitud, d_y y d_a , después de re-parametrizar. d_y y d_a se calculan en el dominio SRSF y utilizando las ondas T originales, respectivamente. Finalmente, usamos el marcador más robusto para medir la variabilidad de amplitud producto de una prueba de "Tilt". El algoritmo de re-parametrización preferido fue el SRSF porque no está afectado por diferencias en la amplitud de las ondas T. Además, d_a demostró ser más robusto que d_y . El análisis de registros de electrocardiograma mostró que d_a era significativamente menor durante el "Tilt" que en posición supina (-5.5% vs. 6.5%, $p < 0.01$). En conclusión, d_a cuantifica de forma robusta las variaciones fisiológicas de la amplitud de la onda T, demostrando su potencial para ser usado como predictor de riesgo arritmico en la práctica clínica.

1. Introducción

La onda T del electrocardiograma (ECG) refleja la heterogeneidad espacio-temporal de la repolarización del miocardio ventricular y su duración y amplitud se usan para diagnosticar patologías cardíacas y evaluar el riesgo a sufrir arritmias malignas [1]. Variaciones en dichas heterogeneidades de la repolarización están asociadas con mayor riesgo arritmico [2], y esto motiva la cuantificación de las variaciones de amplitud de la onda T. Sin embargo, las mismas heterogeneidades de la repolarización, u otras situaciones fisiológicas como cambios en el ritmo cardíaco, pueden inducir también variaciones en el dominio temporal (como ensanchamientos y translaciones de la onda T) que pueden mezclarse con la variabilidad en el dominio de la amplitud. Esto motiva la búsqueda de un marcador robusto de variabilidad de amplitud de la onda T que sea independiente de la variabilidad temporal subyacente. El algoritmo de deformación del dominio temporal más tradicional es el "dynamic time warping" (DTW) [3], que realiza una proyección muestra a muestra

de dos ondas T mediante la minimización de la distancia Euclídea entre ellas. DTW proporciona una función de re-parametrización que puede ser utilizada para eliminar la variabilidad temporal presente en las ondas T originales. Recientemente se propuso una variante de DTW basada en una transformada basada en la raíz cuadrada de la derivada de las señales, (SRSF, del inglés "square-root slope function") [4, 5]. La transformación SRSF proporciona igualdades matemáticas básicas que dan lugar a una solución formal del problema de la variabilidad temporal. En este contexto, se definió un marcador de variabilidad de amplitud, d_y , como la distancia Euclídea de la diferencia entre las SRSFs de las ondas T.

El primer objetivo de este trabajo es comparar el rendimiento de los algoritmos de re-parametrización DTW y SRSF para eliminar la variabilidad en el dominio temporal. Después, proponemos un nuevo bio-marcador de variabilidad de amplitud de la onda T, d_a , y comparamos su robustez frente a ruido Laplaciano aditivo con la de d_y , después de eliminar la variabilidad temporal subyacente con el algoritmo de re-parametrización preferido. Finalmente, utilizamos el marcador con la mayor robustez para medir la variabilidad de amplitud inducida por una prueba de "Tilt".

2. Métodos

2.1. Cuantificación de Variabilidad de Amplitud

Sean $f^r(\mathbf{t}^r) = [f^r(t^r(1)), \dots, f^r(t^r(N_r))]^T$ y $f^s(\mathbf{t}^s) = [f^s(t^s(1)), \dots, f^s(t^s(N_s))]^T$ dos ondas T, donde $\mathbf{t}^r = [t^r(1), \dots, t^r(N_r)]^T$ y $\mathbf{t}^s = [t^s(1), \dots, t^s(N_s)]^T$, y N_r y N_s son la duración total de \mathbf{t}^r y \mathbf{t}^s , respectivamente. Sea $f^r(\mathbf{t}^r)$ la onda T de referencia y $f^s(\mathbf{t}^s)$ la onda a ser comparada con $f^r(\mathbf{t}^r)$.

Sea $\gamma(\mathbf{t}^r)$ la función de re-parametrización que relaciona \mathbf{t}^r y \mathbf{t}^s , de forma que la composición $f^s(\gamma(\mathbf{t}^r))$ denota la re-parametrización, o deformación del dominio temporal, de $f^s(\mathbf{t}^s)$ usando $\gamma(\mathbf{t}^r)$, i.e. $f^s(\gamma(\mathbf{t}^r))$ representa los valores de amplitud de $f^s(\mathbf{t}^s)$ si su dominio temporal fuera \mathbf{t}^r . Entonces, el algoritmo DTW encuentra la función de re-parametrización óptima, $\gamma_w^*(\mathbf{t}^r)$, de acuerdo con la siguiente ecuación:

$$\gamma_w^*(t^r) = \underset{\gamma(t^r)}{\operatorname{argmin}}(\|f^r(t^r) - f^s(\gamma(t^r))\|). \quad (1)$$

La SRSF de una onda T, $f(t)$, se define de la siguiente manera [4, 5]:

$$q_f(t) = \operatorname{sign}(\dot{f}(t)) \sqrt{|\dot{f}(t)|} \quad (2)$$

Si re-parametrizamos $f(t)$ con $\gamma(t)$, entonces la SRSF de $f(\gamma(t))$ es: $q_f(\gamma(t))\sqrt{\dot{\gamma}(t)}$. Teniendo esto en cuenta, el algoritmo de re-parametrización SRSF define la función óptima de re-parametrización como la función que minimiza la distancia Euclídea de la diferencia entre las SRSF de las señales originales, obteniendo, así, una función de reparametrización transformada, denotada como $\gamma_{TW}^*(t^r)$:

$$\gamma_{TW}^*(t^r) = \underset{\gamma(t^r)}{\operatorname{argmin}}(\|q_{f^r}(t^r) - q_{f^s}(\gamma(t^r))\sqrt{\dot{\gamma}(t^r)}\|) \quad (3)$$

Ahora, usando la función de re-parametrización óptima, podemos definir dos marcadores de variabilidad de amplitud, independientes de la variabilidad en el dominio temporal subyacente:

$$d_y = \operatorname{sign}(e_y) \frac{\overbrace{\|q_{f^r}(t^r) - q_{f^s}(\gamma_{TW}^*(t^r))\sqrt{\dot{\gamma}_{TW}^*(t^r)}\|}^{v_y}}{\|q_{f^r}(t^r)\|} \times 100, \quad (4)$$

$$e_y = \sum_{n=1}^{N_r} v_y(n).$$

$$d_a = \operatorname{sign}(e_a) \frac{\overbrace{\|f^r(t^r) - f^s(\gamma_{TW}^*(t^r))\|}^{v_a}}{\|f^r(t^r)\|} \times 100, \quad (5)$$

$$e_a = \sum_{n=1}^{N_r} v_a(n).$$

2.2. Pre-procesado de señal

El pre-procesado de las señales ECG incluyó filtrado paso bajo a 40 Hz para eliminar ruido eléctrico y muscular pero permitir detección de QRS, interpolación por splines cúbicos para eliminar la línea de base y detección de latidos ectópicos. Se aplicó Análisis de Componentes Principales sobre las ondas T de todas las derivaciones para aumentar su energía, mejorar su delineación y enfatizar las diferencias morfológicas [6].

Las ondas T de la primera componente principal se delimitaron usando las marcas de delineación de inicio y final de onda T [7]. De nuevo, se filtró paso bajo cada onda T a 20 Hz para eliminar aquellas componentes que pudieran corromper la forma original de la onda.

2.3. Estudio de simulación

En este estudio, evaluamos el rendimiento de los marcadores de variabilidad de amplitud de onda T, d_y y

d_a , para detectar las variaciones de amplitud de onda T. Para ello, se simularon variaciones de tiempo y amplitud de onda T bajo la presencia de distintos niveles de ruido aditivo.

Sea $f^r(t^r)$ la onda T de referencia, extraída de un latido sin ruido, muestreado a 1 kHz.

Modelamos la variabilidad de amplitud de la onda T i-ésima multiplicando sus desviaciones de la línea isométrica por una envolvente sinusoidal de la siguiente manera:

$$f_i^s(t^r) = f^r(t^r) \cdot \left(1 + 0.25 \cdot \sin\left(\frac{\pi(i-1)}{I-1}\right)\right), \quad i = 1, \dots, I \quad (6)$$

Luego, introdujimos la modulación del dominio temporal de la onda T i-ésima modificando el dominio temporal de $f^r(t^r)$ de acuerdo con la siguiente ecuación:

$$t_i^s = t^r(1) + (t^r(N_r) - t^r(1)) \cdot \left(\frac{t^r - t^r(1)}{t^r(N_r) - t^r(1)}\right)^{\alpha(i)}$$

$$\alpha(i) = \left(\frac{0.45(i-1)}{I-1} + 0.8\right), i = 1, \dots, I \quad (7)$$

donde i indexa cada latido, e I es el número total de latidos modulados. Aunque en situaciones reales t^r y t_i^s no tendrían por qué tener la misma longitud, en esta simulación lo hemos asumido para ilustrar el efecto de la asimetría de la onda. El latido modulado i-ésimo se obtuvo transformando $f^r(t^r)$ en $f_i^s(t_i^s)$. Entonces, la señal de ECG simulada se obtuvo concatenando los $I=300$ latidos modulados detrás del latido de referencia. Esto dio lugar a una señal de ECG de 301 latidos. Después, se pre-procesó esta señal de ECG simulada, se detectaron los puntos fiduciales, se delinearono sus ondas y se delimitaron las ondas T siguiendo el algoritmo explicado en la sección 2.2. Finalmente, se obtuvieron las series de referencia $d_a^r = [d_a^r(1), \dots, d_a^r(I)]$ y $d_y^r = [d_y^r(1), \dots, d_y^r(I)]$ re-parametrizando cada $f_i^s(t_i^s)$ con respecto a $f^r(t^r)$, usando la ecuación (3) y aplicando las ecuaciones (4) y (5).

A continuación, añadimos de forma iterativa ruido Laplaciano de media nula a la señal de ECG simulada, de manera que la relación señal a ruido (SNR) era, en decibelios (dB): $SNR = \{5, 10, \dots, 35\}$. Las series estimadas $d_a^{SNR} = [d_a^{SNR}(1), \dots, d_a^{SNR}(I)]$ y $d_y^{SNR} = [d_y^{SNR}(1), \dots, d_y^{SNR}(I)]$ se obtuvieron comparando las ondas T de la señal de ECG modulada con ruido con la onda T de referencia con ruido, localizada en el primer latido. Por último, los errores de estimación de calcularon como:

$$e_d(SNR) = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^I (d^{SNR}(i) - d^r(i))^2}{\sum_{i=1}^I (d^r(i))^2}} \times 100, \quad (8)$$

donde $d = \{d_y, d_a\}$. La generación del ruido y el cálculo de los valores de error relativo se repitieron 50 veces para obtener valores de error relativo robustos.

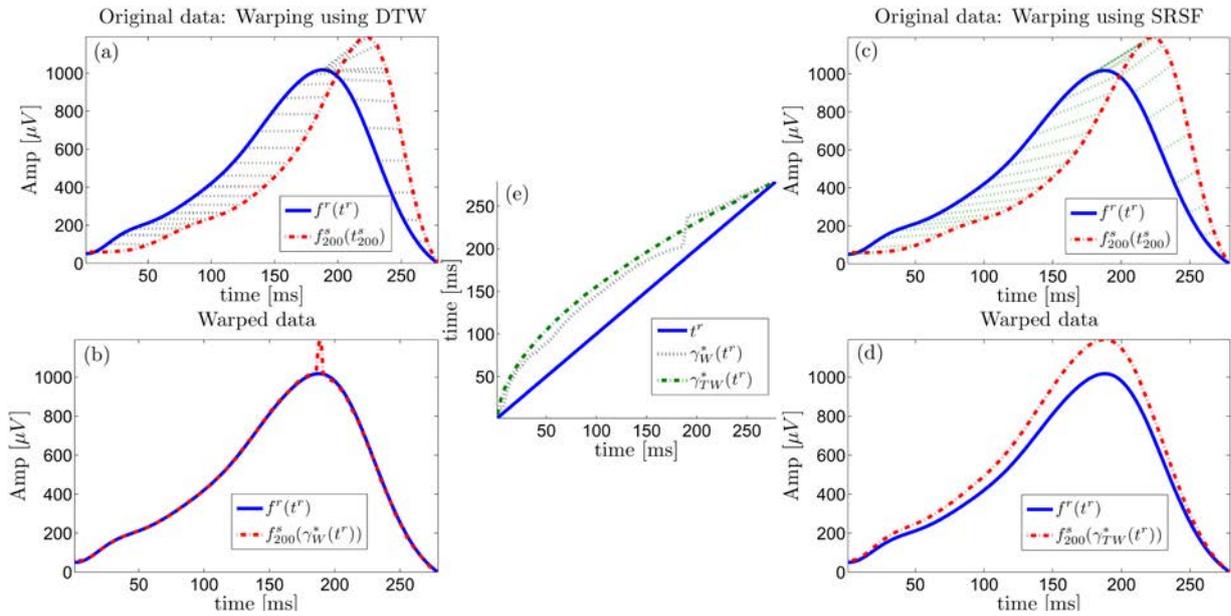


Figura 1. Comparación de los algoritmos de re-parametrización DTW y SRSF. Los paneles (a) y (c) muestran $f^r(t^r)$ (línea azul continua) y $f_{200}^s(t_{200}^s)$ (línea roja discontinua). Las líneas de puntos ilustran la relación entre t^r y t^s usando $\gamma_W^*(t^r)$ y $\gamma_{TW}^*(t^r)$, respectivamente (panel (e)). Los paneles (b) y (d) muestran $f_{200}^s(\gamma_W^*(t^r))$ y $f_{200}^s(\gamma_{TW}^*(t^r))$, respectivamente.

2.4. ECG real

Se analizaron registros de ECG de una base de datos adquirida en la Universidad de Zaragoza para el estudio del sistema nervioso autónomo (ANS-UZ) [8]. Se obtuvieron registros de 17 sujetos sanos (edad 28.5 ± 2.8 años, 11 hombres) sin historial clínico previo relacionado con enfermedades cardiovasculares. Cada registro contenía 8 derivaciones de ECG, muestreadas a 1 kHz, y se adquirieron durante una prueba de “Tilt” de 13 minutos (4 minutos en posición supina, 5 minutos a 70° , 4 minutos en posición supina).

Los registros de ECG se pre-procesaron y delinearon y se obtuvieron las series de d_y y d_a para cada sujeto comparando cada onda T su media.

Asumimos estacionariedad en tres intervalos, *supino inicial*, *Tilt*, y *supino final*, tal y como se hizo en [9]. Estos intervalos tenían una duración de 20 latidos y terminaban 30 segundos antes de cualquier transición durante la prueba de Tilt. Las diferencias significativas entre los valores medianos de RR y la mediana de d_a , calculados para cada intervalo, se evaluaron usando la prueba de “Wilcoxon signed-rank”.

3. Resultados y discusión

3.1. Estudio de simulación

La Figura 1 muestra un ejemplo de los algoritmos de re-parametrización DTW (ecuación (1)) y SRSF (ecuación (3)) para $i=200$ en el estudio de simulación. El panel (a) muestra $f^r(t^r)$ (línea azul continua) y $f_{200}^s(t_{200}^s)$ (línea roja discontinua), donde se pueden apreciar el escalado de amplitud (por un factor de 1.2) y la asimetría temporal ($\alpha(200) = 1.1$) introducidos. En este caso, se esperaba que el algoritmo de re-parametrización fuera capaz de corregir completamente la variabilidad en el dominio del tiempo, de manera que la onda T re-parametrizada debería ser una versión escalada de $f^r(t^r)$. Las líneas negras de

puntos en el panel (a) ilustran la re-parametrización de acuerdo a $\gamma_W^*(t^r)$ (panel (e)). La onda T re-parametrizada resultante, $f_{200}^s(\gamma_W^*(t^r))$, se muestra en el panel (b). Se puede observar cómo DTW produce una singularidad, o una re-parametrización no intuitiva, dando lugar a una onda T re-parametrizada deformada. Esto ocurre porque DTW compara los valores de amplitud en lugar de las características morfológicas de las ondas T (pendientes de subida/bajada, picos, etc). Por ejemplo, en el panel (a), $\gamma_W^*(t^r)$ enlaza el máximo de $f^r(t^r)$ con el primer punto de $f_{200}^s(t_{200}^s)$ con el mismo valor de amplitud, sin considerar si dicho punto es también un máximo. Los paneles (c) y (d) muestran el mismo procedimiento, pero usando el algoritmo de re-parametrización SRSF. SRSF se basa en la comparación de dos funciones transformadas proporcionales a la derivada de las señales originales. Esto supone que, junto con su término interno de regularización, $\sqrt{\gamma_{TW}^*(t^r)}$, SRSF consiga una re-parametrización característica-a-característica (líneas verdes de puntos, paneles (c) y (e)), dando lugar a una onda T re-parametrizada, $f_{200}^s(\gamma_{TW}^*(t^r))$, que es justo una versión escalada de $f^r(t^r)$, tal y como se esperaba. Por lo tanto, usaremos $\gamma_{TW}^*(t^r)$ como la función de re-parametrización óptima a lo largo de este documento.

La Figura 2 muestra la media \pm desviación estándar del error relativo entre d_a^{SNR} y d_a^r (azul), y d_y^{SNR} y d_y^r (rojo), para los distintos valores de SNR. Los valores de error relativo de d_y fueron mayores que los de d_a para todos los valores de SNR (Figura 2). Esto sucede porque la transformación en la que se basa SRSF, y utilizada para el cálculo de d_y (ecuación (4)), es proporcional a la derivada, por lo que enfatiza las componentes de alta frecuencia de la señal, resultando en estimaciones menos robustas ante la presencia de ruido aditivo.

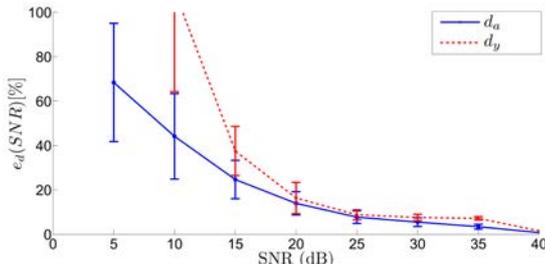


Figura 2. Error relativo entre las series de d_a (línea azul continua) y d_y (línea roja discontinua) de referencia y estimadas ante la presencia de ruido aditivo Laplaciano.

3.2. ECG real

Usamos el marcador d_a para medir la variabilidad de amplitud de onda T producida por una prueba de “Tilt”, después de corregir su variabilidad temporal con $\gamma_{TW}^*(t^r)$ ya que, como se ha mostrado previamente, $\gamma_{TW}^*(t^r)$ elimina eficientemente la variabilidad temporal subyacente, y d_a es más robusto frente al ruido que d_y .

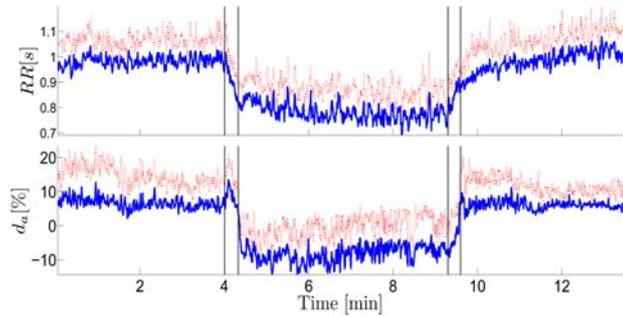


Figura 3. Mediana (azul) y mediana + desviación absoluta de la mediana (red) de las series de RR (panel superior) y d_a (panel inferior) durante una prueba de Tilt, calculadas a lo largo de los sujetos. Las líneas verticales indican el inicio y el final del cambio en la inclinación.

La mediana y mediana + desviación absoluta de la mediana de las series de RR y d_a resultantes, calculadas a lo largo de los sujetos, se muestran en la Figura 3. Puede observarse cómo la serie de d_a sigue la misma dinámica que la serie de RR, con valores negativos durante el Tilt, indicando que el estrés ortostático provoca una reducción de la amplitud de las ondas T. La Tabla 1 muestra cómo los valores medianos de RR y d_a fueron significativamente menores durante el “Tilt” que durante la posición supina.

	Supino inicial	Tilt	Supino final
RR [s]	1.01 (0.1)	0.77 (0.2)*	1.06 (0.2)†
d_a [%]	6.54 (14.5)	-5.54 (22.6)*	6.56(6.9)†

*Indica significativamente diferente ($p < 0.01$) con respecto a Supino inicial.

†Indica significativamente diferente ($p < 0.01$) con respecto a Tilt.

Tabla 1. Evolución temporal de la mediana (rango intercuartílico), calculada a lo largo de los sujetos, de RR y d_a durante una prueba de Tilt.

4. Conclusiones

Este trabajo propone un marco matemático para cuantificar la variabilidad de amplitud de la onda T, independiente de la variabilidad temporal subyacente. El algoritmo de reparametrización SRSF demostró ser

superior a DTW porque separa eficientemente las variabilidades de tiempo y amplitud presentes en dos ondas T. Comparando los dos marcadores de variabilidad de amplitud propuestos en este trabajo, d_a demostró ser más robusto frente al ruido que d_y . Finalmente, el índice d_a reflejó cambios significativos en la amplitud de la onda T como respuesta a una prueba de “Tilt”.

El valor predictivo de d_a se evaluará en estudios futuros para determinar su capacidad de mejorar o complementar a otros índices ya existentes [2, 10].

Agradecimientos

Este trabajo fue financiado en parte por el proyecto TIN2013-41998-R del Ministerio de Economía y Competitividad, España, y por el Gobierno de Aragón, España y la Unión Europea a través del grupo BSICoS. Los cálculos se realizaron en la plataforma de alto rendimiento de cómputo NANBIOSIS ICTS, CIBER-BBN e I3A, Zaragoza, España. J. Ramírez agradece la contribución de D. Hernando revisando este documento.

Referencias

- [1] Burgess MJ. Relation of ventricular repolarization to electrocardiographic T wave-form and arrhythmia vulnerability. *Am J Physiol: Heart Circ Physiol*, vol 5, 1979, pp H391-H402.
- [2] Baumert M., Lambert GW., Dawood T., Lambert E.A., Esler M.D., McGrane M., Barton D. y Nalivaiko E. QT interval variability in body surface ECG: measurement, physiological basis, and clinical value: position statement and consensus guidance endorsed by the European Heart Rhythm Association jointly with the ESC Working Group on Cardiac Cellular Electrophysiology. *Europace*, 2016.
- [3] Vintsyuk TK. Speech discrimination by dynamic programming. *Cybernetics*, vol 4, 1968, pp 52-57.
- [4] Srivastava A., Wu W., Kurtek S., Klassen E. y Marron J.S. Registration of Functional Data Using Fisher-Rao metric. *arXiv:1103.3817v2[math.ST]*, 2011.
- [5] Tucker JD., Wu W., y Srivastava A. Generative models for functional data using phase and amplitude separation. *Computational Statistics and Data Analysis*, vol 61, 2013, pp 50-66.
- [6] Castells F., Laguna P., Sörnmo L., Bollmann A. y Roig J.M. Principal component analysis in ECG signal processing. *EURASIP Journal on Applied Signal Processing*, vol 2007, 2007, pp 98-119.
- [7] Martínez J.P., Almeida R., Olmos S., Rocha A.P. y Laguna P. A wavelet-based ECG delineator: evaluation on standard databases. *IEEE Trans Biomed Eng*, vol 51, 2004, pp 570-581.
- [8] Mincholé A., Pueyo E., Rodríguez J.F., Zacur E., Doblare M. y Laguna P. Quantification of restitution dispersion from the dynamic changes of the T-wave peak to end, measured at the surface ECG. *IEEE Trans Biomed Eng*, vol 58, 2011, pp 1172-1182.
- [9] Gil E., Orini M., Bailón R., Vergara J.M., Mainardi L. y Laguna P. Photoplethysmography pulse rate variability as a surrogate measurement of heart rate variability during non-stationary conditions. *Physiol Meas*, vol 31, 2010, pp 1271-1290.
- [10] Ramírez J., Monasterio V., Mincholé A., Llamedo M., Lenis G., Cygankiewicz I., de Luna A.B., Malik M., Martínez J.P., Laguna P. y Pueyo E. Automatic SVM classification of sudden cardiac death and pump failure death from autonomic and repolarization ECG markers. *J Electrocardiol*, vol 48, 2015, pp 551-557.