

Evaluación No-Invasiva de la Dinámica Cardiovascular a Utilizando Herramientas de Aprendizaje Estadístico

Non-Invasive Evaluation of Cardiovascular Dynamics using Statistical Learning Tools

Presentación: 06/10/2020

Doctorando:

Nicolás AGUIRRE

Grupo de Investigación y Desarrollo en Bioingeniería, Facultad Regional Buenos Aires, Universidad Tecnológica Nacional - Argentina
naguirre@est.frba.utn.edu.ar

Director/a:

Leandro Javier Cymberknop

Co-director/a:

Edith Grall-Maès

Resumen

Se presentan algunos resultados con respecto a dos parámetros claves relacionados a la salud cardiovascular como la presión central y la velocidad de onda de pulso, así como también un marcador de puntos característicos de la señal de presión arterial basado en el aprendizaje profundo.

Palabras clave: Sistema cardiovascular, aprendizaje estadístico, presión central arterial, velocidad onda de punto

Abstract

Some results are presented regarding two key parameters related to cardiovascular health such as central pressure and pulse wave velocity, as well as a marker of characteristic points of the blood pressure signal based on deep learning.

Keywords: Cardiovascular system, statistical learning, central blood pressure, point wave velocity

Introducción

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) siguen siendo las principales causas de muertes a nivel mundial. A pesar de la detección temprana y tratamientos de los factores de riesgo (FR) las enfermedades coronarias y los accidentes cardiovasculares (ACV) lideran las causas de morbilidad y mortalidad (Benjamin et al., 2018). Esta situación lleva a pensar en el corazón como la unidad de mayor importancia dentro del funcionamiento del sistema cardiovascular. De esta forma, los vasos sanguíneos (arterias y venas) quedan relegados a meros conductos que unen la bomba cardíaca con el resto de los órganos. Una visión tan simple

menosprecia la importancia de la vasculatura en general y de los conductos arteriales en particular en la regulación del flujo sanguíneo (Vlachopoulos et al., 2011). En este sentido, estudios prospectivos como (Anderson et al., 1991) mejoraron las estrategias de prevención al integrar y ponderar múltiples FR para obtener una estratificación de riesgo general. Desafortunadamente, pese a que dicha estratificación permite una clara diferenciación de sujetos con bajo o alto riesgo de sufrir en los próximos 10 años un evento cardiovascular, la mayor parte de la población pertenece al grupo de riesgo intermedio. En dicho contexto, la implementación de estudios de carácter no-invasivo orientados a la identificación de sujetos vulnerables, asintomáticos y con ECV subclínica, se revela como una de las alternativas actuales de mayor expectativa, concibiendo un medio más efectivo para la reducción de la morbimortalidad cardiovascular (Naghavi et al., 2003).

En particular, de un estudio por tonometría se obtiene una señal temporal de la presión arterial (PA) la cual que está determinada por el patrón de eyección ventricular y la naturaleza elástica del árbol arterial (AA) (Avolio et al., 2009). Del análisis de la morfología de esta señal quedan definidos una serie de parámetros que están directamente relacionados con el funcionamiento del sistema cardiovascular y que sufren alteraciones con el envejecimiento y el advenimiento de patologías vasculares. Entre los principales parámetros encontramos la presión pulsátil (PP), presión arterial sistólica (PAS), media (PAM) y diastólica (PAD). Además, si se interpreta a la señal de PA como el resultado de una onda de presión anteograda y otra retrograda que viajan en direcciones opuestas, queda definido un parámetro relacionado directamente a la rigidez arterial sistémica (RAS). Este parámetro es llamado “velocidad de onda de pulso” (Safar Michel E. et al., 2003) (VOP) y para su estimación hace falta tomar dos mediciones tonométricas simultáneas en distintas locaciones del AA, siendo el estándar la VOP carótido-femoral. Otro estudio clásico es la esfigmomanometría convencional, aunque debe señalarse que subestima el efecto del endurecimiento arterial sobre la presión arterial central (PAC), evaluada a la salida del ventrículo izquierdo y brinda menos información sobre la RAS. Varios estudios han demostrado que la PAC es un predictor más eficiente del aumento del espesor íntima-media carotídeo (EIMC) y de la gravedad de la enfermedad de las arterias coronarias (Vlachopoulos et al., 2011). Se entiende entonces que la definición de estado cardiovascular no puede establecerse a partir de un único parámetro, sino que, por el contrario, este es el resultado de una interrelación de todos ellos para los cuales además es necesario considerar las características particulares de cada sujeto.

Por otro lado, el aprendizaje estadístico se compone de un conjunto de modelos y algoritmos con capacidad para descifrar patrones y tomar decisiones a partir de un determinado volumen de información. Los modelos basados en inteligencia artificial (IA) posibilitan la utilización de una multitud de variables en un enfoque libre de hipótesis, de modo de identificar similitudes y diferencias en series complejas (particularmente en las biológicas, de gran variabilidad individual) (Shameer et al., 2018). En particular, el aprendizaje profundo durante los últimos años ha cobrado notable intensidad el estudio acerca de la existencia de información “oculta” tanto en imágenes (Ronneberger et al., 2015) como en series temporales fisiológicas (Slapničar et al., 2019). Estos modelos pueden adaptarse tanto a casos de clasificación como de regresión. Por ejemplo, en (Lipton et al., 2017) a partir de series temporales multivariantes se clasifican diagnósticos, mientras que en (Slapničar et al., 2019) y (Su et al., 2018) se estima la PAS y PAD a partir de señales del electrocardiograma (ECG) y por fotopleto-mografía (PPG, en inglés). Estos tipos de trabajos se configuran dentro de lo que se llama aprendizaje supervisado, en los cuales los parámetros internos de los modelos se ajustan automáticamente de modo que se minimice el error entre el valor verdadero y el estimado por el modelo.

En virtud de lo expuesto, el objetivo principal de la tesis en desarrollo consiste en la utilización de técnicas de aprendizaje estadístico para la evaluación y/o estimación de parámetros característicos del sistema cardiovascular, en términos de la morfología de onda de PA en conjunción con datos propios del individuo (marco "paciente-específico"). Puntualmente, se focalizará en indicadores cardiovasculares representativos tales como la rigidez arterial sistémica (a partir de la determinación de la VOP), la PAC y la valoración de la edad vascular, entre otros, pudiendo contemplarse el marco conceptual “salud-enfermedad” ante la presencia de FR asociados. También se considerará la asistencia que puedan brindar estos modelos en las etapas de procesamiento de señales cardiovasculares en virtud de alcanzar una mejor precisión de los parámetros característicos.

Desarrollo

Esta sección se dividirá en 3 sub-secciones que sintetizan el trabajo hasta la fecha desarrollado.

Estimación de la Presión Central

Comprende el trabajo presentado en el “XXII CONGRESO ARGENTINO DE BIOINGENIERÍA” realizado por la Sociedad Argentina de Bioingeniería (SABI). En él se comparó la estimación de la Presión Sistólica Central (PSC) de modelos de redes neuronales (NN), máquinas de soporte vectorial (SVM) y árboles aleatorios (RF). Los predictores utilizados se separaron en Básicos (de fácil obtención en cualquier consultorio) y los utilizados para estimar el riesgo Framingham. A cada uno de esos subconjuntos se agregaron la VOP y el EIMC, de manera individual y conjunta. Se entrenaron y testearon los modelos con una base de datos (BD) principal (BD1), y luego se validaron con otro set de datos adquiridos de manera independiente (BD2). Este trabajo sugiere en primer lugar que la totalidad de los predictores del riesgo Framingham (subconjuntos con letra ‘F’) no ofrecen mejoras en la estimación de la PSC, pudiéndose obtener mejores resultados con modelos más simples (subconjuntos con letra ‘B’). En segundo lugar, se sugiere agregar la VOP al conjunto de predictores ya que todos los modelos tuvieron mejora en la estimación de la PSC (subconjuntos con número ‘2’). La Tabla 1 muestra un resumen de los principales resultados de la BD1 y la Figura 1 muestran los resultados correspondientes a BD2 utilizando el modelo entrenado del subconjunto B2.

Subconjunto	Modelo		
	NN	SVM	RF
B1	3,23	3,22	2,99
B2	3	3,17	2,97
F1	3,72	3,21	3,01
F2	3,6	3,59	2,96
F4	3,54	3,35	3,04

Tabla 1: Evaluación de error absoluto medio al estimar la presión central.

Medical Information Mart of Intensive Care (MIMIC-III)

El acceso a la información, tanto en volumen como en diversidad, es fundamental para que los modelos de aprendizaje estadístico puedan representar/reproducir con el menor error posible el espacio de muestreo y a partir de ahí hacer estimaciones. Por tal motivo, se solicitó acceso a la BD de MIMIC-III (Johnson et al., 2016). La versión "Clinical Database" (MIMIC-III CD) contiene datos demográficos, mediciones de signos vitales realizadas al lado de la cama, resultados de pruebas de laboratorio, mortalidad, etc. La versión "Matched Waveform" (MIMIC-III MW) contiene 2,4 Tb. de distintas señales fisiológicas (ECG, PA, PPG, etc.) con una frecuencia de muestreo (F_s) de 125 Hz que han sido asociados con la MIMIC-III CD.

La integración de ambas bases de datos permite considerar el marco "paciente-especifico" que se mencionó en la introducción. Para tal fin, como se muestra en la Figura 2, se consolidaron los metadatos de MIMIC-III MW, los cuales se relacionaron en la etapa de pre-procesamiento con los de MIMIC-III CD. La información clínica a la que se accedió progresivamente fue: 1) edad y sexo, 2) altura y peso, 3) diagnósticos y presencia de comorbilidad. Mientras que para las señales se filtró por tipo de señal (PA, ECG, PPG) y duración (mayor a 10 minutos).

En la etapa procesamiento de la se analizaron las series temporales fisiológicas y se calcularon los principales parámetros de las señales de PA y PPG. Los parámetros de PA se detallan en (Salvi, 2017) y los de PPG en (Slapničar et al., 2019). El análisis se hizo pulso-a-pulso utilizando el marcador de (Li et al., 2010). En primera instancia se evaluó que no haya señales nulas, sin variación, así como también que no haya señales saturadas. Luego, se definieron valores de referencia de la señal de PA y si un pulso no cumplía con alguno de estos criterios, era descartado. Si a un segmento se le quitaba más del 50% de los pulsos, se lo descartaba y se continuaba con el siguiente. Si el segmento satisfacía el control de calidad de la señal, se guardaba tanto la señal original como los parámetros calculados. Este proceso se repitió hasta analizar todas las señales. Además, se agregó el cálculo del pulso representativo del segmento y se calcularon las características de la PA a partir de él.

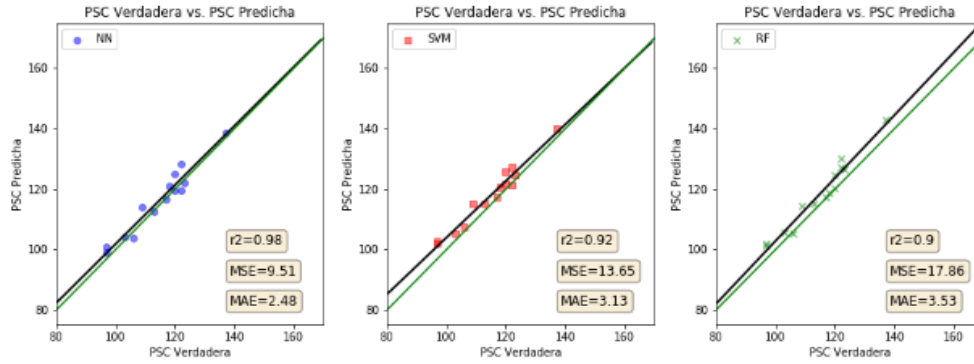


Figura 1: Evaluación al estimar la presión central con redes neuronales(azul), máquinas de soporte vectorial(rojo) y arboles aleatorios(verde).

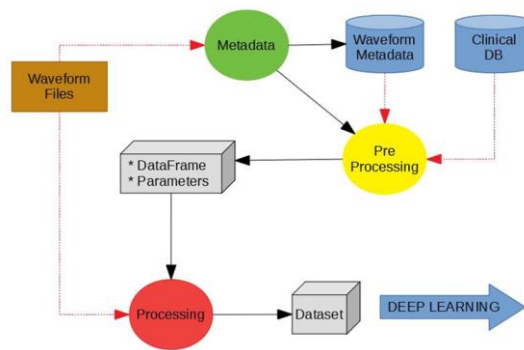


Figura 2: Flujo de trabajo sobre la base de datos MIMIC-III

El resultado del procesamiento es un conjunto de datos correctamente configurados como entrada y salida de un modelo de aprendizaje supervisado, al que se le adjuntan los datos clínicos de cada sujeto. En la Tabla 2 se detalla la cantidad de señales disponibles junto con los datos clínicos, según distintos canales que se procesaron.

CANAL	Procesadas		Sexo y Edad		Peso y Altura		Diagnóstico y Comorbilidad	
	Señales	Sujetos	Señales	Sujetos	Señales	Sujetos	Señales	Sujetos
PA	31716	4480	27907	4064	19989	2618	19854	2605
PA+PPG+EKG	6324	1353	5955	1264	3938	706	3933	704

Tabla 2: Cantidad de señales y sujetos con datos clínicos disponibles.

De acuerdo con los objetivos de la tesis, se implementó un marcador de puntos característicos de la señal de PA basado en detecciones del marcador propuesto en (Li et al., 2010) sobre las señales procesadas de la primera fila de la Tabla 2. A diferencia de otros trabajos donde se aplican diferentes técnicas de procesamiento de señales y se utilizan intrincadas puertas lógicas, nuestro trabajo se basó en técnicas de aprendizaje profundo, en particular de la segmentación semántica propuesta en (Ronneberger et al., 2015). El entrenamiento del modelo contempló: 1) la selección y el reemplazo aleatorio de pulsos por artefactos y 2) la alteraciones PA mediante el modelado de la respuesta a la maniobra de Valsalva (Eckberg, 1980). En este escenario, *Deep Delineator* (así fue nombrado) demostró ser significativamente superior en términos de errores durante la detección, como se muestra en la Tabla 3.

Punto	Marcador	TP	FP	FN	Error (%)
Pie de onda: 64133	(Li et al., 2010)	59727	9029	4406	19.54
	Deep Delineator	63810	118	323	0.69
Pico Sistólico: 64216	(Li et al., 2010)	59888	8918	4328	19.25
	Deep Delineator	64042	140	174	0.49
Incisura Dicrotica: 64155	(Li et al., 2010)	59012	9701	5143	21.60
	Deep Delineator	63393	640	762	1.98

Tabla 3: Evaluación de los resultados del marcador propuesto y el de referencia.

En la figura se puede observar un ejemplo de las detecciones, en donde el cuadrado negro refiere a la ocurrencia temporal de los puntos característicos previa a las modificaciones impuestas durante el entrenamiento. El triángulo azul es la detección de (Li et al., 2010) y el triángulo verde es el marcador propuesto.

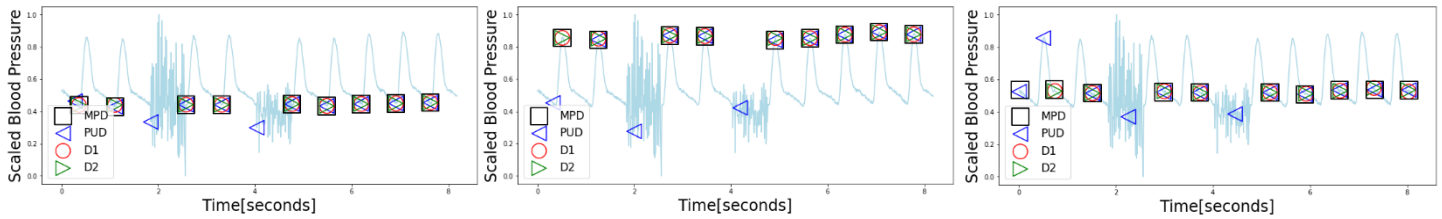


Figura 3: Detección de puntos característicos de la presión arterial. Izquierda: Pie de onda. Centro: Pico sistólico. Derecha: Incisura Dicrotica.

Virtual DB'S

Se accedió a dos BD simuladas públicas de sujetos sanos las cuales constan de señales de presión, flujo y área de distintos segmentos arteriales. En la primera (Willemet et al., 2015) se encuentran 3325 muestras sintéticas, mientras que en la segunda (Charlton et al., 2019) hay 3837. El objetivo del uso de estas BD es el de poder testear en un marco controlado la respuesta de los modelos de aprendizaje profundo. Debido a que las señales en ciertos aspectos escapan a lo que se pueden obtener en muestras de laboratorio se agregaron funciones para incorporar 'defectos' típicos presentes en la realidad, como se muestra en la Figura 4. Debido a que la VOP es conocida para estas señales, pues se calculó a partir la señal carótida y femoral de la PA, se entrenó un modelo de redes convolucionales para estimarla únicamente a partir de la morfología de la arteria carótida. Los resultados preliminares se muestran en la Figura 5.

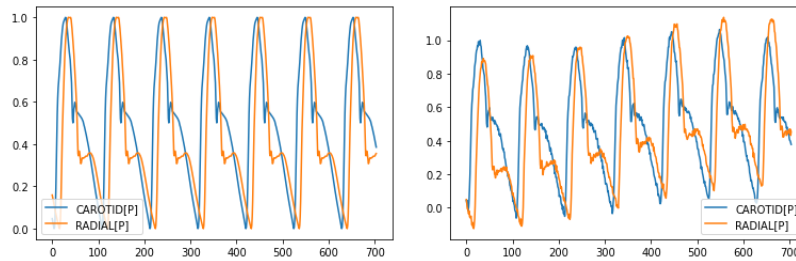


Figura 4: Izquierda: Señal de 5 pulsos simulada. Derecha: Misma señal, pero con ruido y línea base modificada.

Además, parte del plan de tesis es la conformación de un conjunto de datos propio por parte del GIBIO. Dado que es difícil responder la cantidad de mínima de señales requeridas, estas dos BD permitirían transferir el aprendizaje de un escenario al otro. Es decir, que los modelos se entrenen en una primera etapa para aprender los patrones de carácter general utilizando las BD sintéticas, y luego en una segunda etapa, se entrenen para contemplar los detalles propios de señales reales.

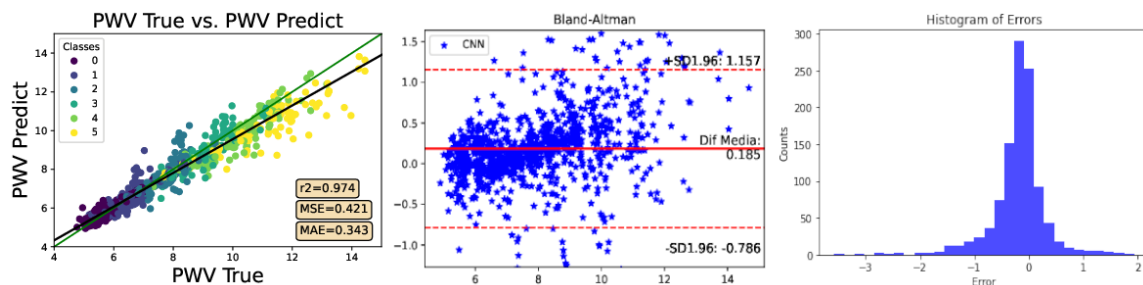


Figura 5: Izquierda: Valor verdadero vs. Valor estimado. Centro: Grafico Bland-Atman. Derecha: Distribución de errores

Conclusiones

Los desarrollos hasta el día de la fecha responden parcialmente a los objetivos planteados por la tesis. Se implementaron distintos modelos de aprendizaje profundo que abordaron: 1) la estimación de parámetros cardiovasculares de carácter invasivo

(como la PC) a partir de otros de fácil obtención, 2) la asistencia para marcar la ocurrencia temporal de puntos característicos de la PA, los cuales son fundamentales al para un correcto análisis de su morfología, 3) la estimación de la VOP a partir de señales sintéticas.

Referencias

- Anderson, K. M., Odell, P. M., Wilson, P. W. F., & Kannel, W. B. (1991). Cardiovascular disease risk profiles. *American Heart Journal*, *121*(1, Part 2), 293-298. [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(91\)90861-B](https://doi.org/10.1016/0002-8703(91)90861-B)
- Avolio, A. P., Butlin, M., & Walsh, A. (2009). Arterial blood pressure measurement and pulse wave analysis—their role in enhancing cardiovascular assessment. *Physiological Measurement*, *31*(1), R1–R47. <https://doi.org/10.1088/0967-3334/31/1/R01>
- Benjamin, E. J., Virani, S. S., Callaway, C. W., Chamberlain, A. M., Chang, A. R., Cheng, S., Chiuve, S. E., Cushman, M., Delling, F. N., Deo, R., de Ferranti, S. D., Ferguson, J. F., Fornage, M., Gillespie, C., Isasi, C. R., Jiménez, M. C., Jordan, L. C., Judd, S. E., Lackland, D., ... American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. (2018). Heart Disease and Stroke Statistics-2018 Update : A Report From the American Heart Association. *Circulation*, *137*(12), e67–e492. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000558>
- Charlton, P. H., Mariscal Harana, J., Vennin, S., Li, Y., Chowiecnyk, P., & Alastruey, J. (2019). Modeling arterial pulse waves in healthy aging : A database for in silico evaluation of hemodynamics and pulse wave indexes. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, *317*(5), H1062-H1085. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00218.2019>
- Eckberg, D. L. (1980). Parasympathetic cardiovascular control in human disease : A critical review of methods and results. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, *239*(5), H581-H593. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.1980.239.5.H581>
- Johnson, A. E. W., Pollard, T. J., Shen, L., Lehman, L. H., Feng, M., Ghassemi, M., Moody, B., Szolovits, P., Anthony Celi, L., & Mark, R. G. (2016). MIMIC-III, a freely accessible critical care database. *Scientific Data*, *3*(1), 160035. <https://doi.org/10.1038/sdata.2016.35>
- Li, B. N., Dong, M. C., & Vai, M. I. (2010). On an automatic delineator for arterial blood pressure waveforms. *Biomedical Signal Processing and Control*, *5*(1), 76-81. <https://doi.org/10.1016/j.bspc.2009.06.002>
- Lipton, Z. C., Kale, D. C., Elkan, C., & Wetzell, R. (2017). Learning to Diagnose with LSTM Recurrent Neural Networks. *arXiv:1511.03677 [cs]*. <http://arxiv.org/abs/1511.03677>
- Naghavi, M., Libby, P., Falk, E., Casscells, S. W., Litovsky, S., Rumberger, J., Badimon, J. J., Stefanadis, C., Moreno, P., Pasterkamp, G., Fayad, Z., Stone, P. H., Waxman, S., Raggi, P., Madjid, M., Zarrabi, A., Burke, A., Yuan, C., Fitzgerald, P. J., ... Willerson, J. T. (2003). From Vulnerable Plaque to Vulnerable Patient. *Circulation*. <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/01.CIR.0000087480.94275.97>
- Ronneberger, O., Fischer, P., & Brox, T. (2015). U-Net : Convolutional Networks for Biomedical Image Segmentation. In N. Navab, J. Hornegger, W. M. Wells, & A. F. Frangi (Éds.), *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention – MICCAI 2015* (p. 234-241). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-319-24574-4_28
- Safar Michel E., Levy Bernard I., & Struijker-Boudier Harry. (2003). Current Perspectives on Arterial Stiffness and Pulse Pressure in Hypertension and Cardiovascular Diseases. *Circulation*, *107*(22), 2864-2869. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000069826.36125.B4>
- Salvi, P. (2017). *Pulse Waves : How Vascular Hemodynamics Affects Blood Pressure* (2° éd.). Springer International Publishing. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-40501-8>
- Shameer, K., Johnson, K. W., Glicksberg, B. S., Dudley, J. T., & Sengupta, P. P. (2018). Machine learning in cardiovascular medicine : Are we there yet? *Heart*, *104*(14), 1156-1164. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2017-311198>
- Slapničar, G., Mlakar, N., & Luštrek, M. (2019). Blood Pressure Estimation from Photoplethysmogram Using a Spectro-Temporal Deep Neural Network. *Sensors*, *19*(15), 3420. <https://doi.org/10.3390/s19153420>
- Su, P., Ding, X.-R., Zhang, Y.-T., Liu, J., Miao, F., & Zhao, N. (2018). Long-term blood pressure prediction with deep recurrent neural networks. *2018 IEEE EMBS International Conference on Biomedical Health Informatics (BHI)*, 323-328. <https://doi.org/10.1109/BHI.2018.8333434>
- Vlachopoulos, C., O'Rourke, M., & Nichols, W. W. (2011, juillet 29). *McDonald's Blood Flow in Arteries : Theoretical, Experimental and Clinical Principles*. Routledge & CRC Press. <https://www.routledge.com/McDonalds-Blood-Flow-in-Arteries-Theoretical-Experimental-and-Clinical/Vlachopoulos-ORourke-Nichols/p/book/9780340985014>
- Willemet, M., Chowiecnyk, P., & Alastruey, J. (2015). A database of virtual healthy subjects to assess the accuracy of foot-to-foot pulse wave velocities for estimation of aortic stiffness. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, *309*(4), H663-H675. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00175.2015>