

Caracterización de la entropía de registros RR frente a pérdida de muestras y *spikes*

EM Cirugeda Roldan¹, A. Molina Picó¹, D. Cuesta Frau¹

¹ Departamento de informática de sistemas y computadores (Disca), Universidad politécnica de Valencia (Campus de Alcoy), Alicante, España, {ecirugeda, anmopi}@giica.com, dcuesta@disca.upv.es

Resumen

Las señales biológicas presentan un comportamiento más próximo al caos que a la completa regularidad, por ello se recomienda su análisis a través de medidas de entropía en lugar de mediante técnicas tradicionales.

Este trabajo presenta y caracteriza tres medidas de entropía, entropía aproximada (ApEn), entropía muestral (SampEn) y entropía permutada (PE) sobre registros RR con latidos ectópicos naturales (*spikes*), cuando éstos son corregidos, eliminados o incluidos de forma artificial.

PE mejora las capacidades de segmentación respecto ApEn y SampEn hasta con un 10% de *spikes*. Éste fenómeno altera considerablemente la entropía por ello se necesita su corrección o eliminación. Para $p_s < 0.4$ la eliminación de *spikes* altera la complejidad variante de este sistema.

1. Introducción

Las señales biológicas se caracterizan por presentar un comportamiento caótico que no cumple los requisitos de estacionariedad o linealidad que los métodos de análisis clásicos necesitan asumir [1,2]. Por ello se recomiendan las medidas de entropía que permiten analizar las series sin asunciones previas y que a su vez pueden revelar dinámicas de comportamiento interno que de otra forma no son evidentes [3].

Las medidas de entropía más comunes son la entropía aproximada (ApEn) [3] y la entropía muestral (SampEn) [4]. Ambas funcionan muy bien en la práctica pero no son muy adecuadas para el análisis de conjuntos contaminados por factores extrínsecos [3-6].

En este trabajo se presenta la caracterización de ApEn, SampEn y la entropía permutada (PE) sobre registros RR que presentan transiciones abruptas (*spikes*).

2. Métodos

2.1. Medidas de entropía

ApEn es una familia de estadísticos desarrollada para cuantificar la complejidad variante en un sistema. Se define como el ratio de verosimilitud entre la probabilidad condicional de que secuencias o patrones de longitud m considerados similares de acuerdo a una distancia r continúen siéndolo para una longitud $m+1$ [3, 5]. Se utiliza principalmente para la detección de anomalías que mediante otras técnicas no es posible, es capaz de distinguir gran cantidad de sistemas y se considera estable frente a artefactos ocasionales [3,5].

Para calcular ApEn de una señal $u(n)$ se definen los subvectores $x(n)$ de acuerdo a [5]:

$$x(i) = [u(i), u(i+1), \dots, u(i+m-1)] \quad i=1:N-m \quad (1)$$

y se calculan los patrones coincidentes en función de una distancia de semejanza [5]:

$$d_{ij} = \max_k \{|x(i+k-1) - x(j+k-1)|\} \quad k=1:m \quad (2)$$

Posteriormente se obtienen las probabilidades condicionales de la frecuencia de aparición de los patrones similares. Estas probabilidades se calculan de acuerdo a [5]:

$$\Phi^m(r) = (N-m+1) \sum_{i=1}^{N-m+1} \ln \{C_i^m(r)\} \quad (3)$$

$$C_i^m(r) = (N-m+1)^{-1} \sum_{j=1}^{N-m+1} (d_{ij} < r) \quad (4)$$

ApEn se obtiene como el ratio de verosimilitud entre $\Phi^m(r)$ y $\Phi^{m+1}(r)$ [5]:

$$ApEn(m, r, N) = \Phi^m - \Phi^{m+1} \quad (5)$$

No hay directrices para fijar m y r de forma unánime pero generalmente se establece que con $m=2$ y $r=[0.1, 0.25]\sigma_u$, siendo σ_u la desviación estándar de la señal $u(n)$, se obtienen resultados con validez estadística para señales de al menos 100 muestras [3,5,7,8]. En este trabajo se ha seleccionado $m=2$ y $r=0.2\sigma_u$.

SampEn modifica ApEn reduciendo el sesgo inherente a su cálculo [4]. Ésta se basa en la búsqueda de patrones similares, de forma que se comparan los patrones consigo mismos encontrando un mayor número de similitudes e indicando una mayor regularidad de la existente [4].

El algoritmo de cálculo de SampEn es similar al de ApEn. Se estiman los subvectores $x(i)$ según definidos en (1) y se buscan los patrones similares de acuerdo a la distancia en (2). En este caso la probabilidad condicional se calcula de acuerdo a [4]:

$$A^m(r) = (N-m)^{-1} \sum_{i=1}^{N-m} \left((N-m-1)^{-1} \sum_{\substack{j=1 \\ j \neq i}}^{N-m} (d_{ij} < r) \right) \quad (6)$$

SampEn se calcula como el ratio de verosimilitud entre el número patrones coincidentes de longitud m con respecto al número de coincidencias entre patrones de longitud $m+1$ muestras [4]:

$$SampEn(m, r, N) = -\log \{A^{m+1}(r) / A^m(r)\} \quad (7)$$

La entropía permutada (PE) mide la información contenida en h valores consecutivos de $u(n)$. Se basa en detectar la ocurrencia o ausencia de determinados patrones permutados de $u(n)$ [9,10]. Combina los

conceptos de entropía y dinámica de símbolos para estudiar la complejidad de un sistema [10].

Se considera una medida muy adecuada para estudiar la complejidad de señales caóticas, particularmente en el caso de ruido dinámico u observacional [9]. No presenta la necesidad de ajuste paramétrico de ApEn o SampEn y puede usarse en tiempo real debido a su bajo coste computacional [10].

Para estimar la entropía permutada de orden h de una serie $u(n)$ en primer lugar se consideran todas las posibles permutaciones π de orden h y se calcula su frecuencia de aparición [9]:

$$p(\pi) = \frac{\#\{n | n \leq N-h, (u(n+1), \dots, u(n+h)) \text{ de tipo } \pi\}}{N-h+1} \quad (8)$$

La entropía permutada de orden h se define como [9]:

$$H(h) = -\sum p(\pi) \log(p(\pi)) \quad (9)$$

donde el sumatorio se evalúa en todas las posibles permutaciones $h!$ de π de orden h . Y la entropía permutada de orden h para cada símbolo se define como [9]:

$$K_h = \frac{H(h)}{h-1} \quad (10)$$

Para las series RR se recomienda el uso de h entre 2 y 18 [10]. De acuerdo a la longitud de las series se evaluó h entre 2 y 13, seleccionándolo $h=6$ por ofrecer la máxima separación entre grupos con $p_s=0$.

2.2. Detección y corrección de latidos ectópicos

Para la detección y corrección de latidos ectópicos que se consideran como *spikes* se ha utilizado un algoritmo similar al descrito en [11] y se define de acuerdo a:

$$u(n) = \begin{cases} u(n) & 0.85u_{med} < u(n) < 1.15u_{med} \\ u_{med} & \text{resto} \end{cases} \quad (11)$$

donde u_{med} representa la mediana de 10 latidos consecutivos. Los umbrales han sido determinados a partir de la inspección visual de los registros RR.

2.3. Generador de Spikes

El método para generar *spikes* está definido en [12] y se basa en los supuestos definidos en [13,14]. Los *spikes* se definen como impulsos de duración unitaria, un proceso binomial $B(N, p_s)$ determina la posición n en la que aparece un *spike* con probabilidad p_s . La amplitud de los *spikes* se determina mediante una variable aleatoria con distribución uniforme $U[-3K, 3K]$, donde K es la amplitud pico-a-pico de $u(n)$.

2.4. Técnicas de evaluación

Las técnicas de evaluación utilizadas han sido la separación estadística entre clases, el coeficiente de correlación cruzada (CC) y las curvas ROC.

Para estudiar la segmentación entre clases se ha utilizado el test de Mann-Whitney (UT). Es un test no paramétrico que establece como hipótesis nula que dos series numéricas proceden de distribuciones con igual mediana.

Para determinar si la hipótesis nula es correcta, estima un estadístico que se define de acuerdo a:

$$U = \min\left(n_1 n_2 + \frac{n_1(n_1+1)}{2} + R_1, n_1 n_2 + \frac{n_2(n_2+1)}{2} + R_2\right) \quad (12)$$

donde R_i define el rango de la serie x_i y n_i su longitud.

El CC define el grado de similitud entre dos secuencias numéricas. Si este coeficiente se mantiene por encima de 0.8 se dice que existe validez clínica en las series numéricas analizadas [15]. Se calcula de acuerdo a:

$$CC = \frac{CV_x}{\sqrt{CV_x CV_y}} \quad (13)$$

donde CV define la matriz de covarianzas de las series x e y sobre las que se calcula.

Las curvas ROC presentan de forma gráfica la capacidad de un método de análisis no lineal para discriminar entre clases. Si el área bajo esta curva (AUC) es próxima a 0.5 se considera que el método no es buen clasificador y cuanto más próximo sea a 1, mayor será su capacidad de clasificación [16,17].

3. Conjunto experimental

La base de datos consta de registros RR derivados de señales electrocardiográficas registradas sobre sujetos con fibrilación ventricular antes y después de ser tratados con 3 medicaciones distintas (encainida, flecainida y moricicina) indicadas para la supresión de latidos ventriculares ectópicos [18,19].

Los registros originales corresponden a 769 pacientes y presentan una duración superior a 18h. Estos registros han sido divididos en segmentos de 1000 latidos. Sobre cada segmento se detectaron los latidos ectópicos con el algoritmo en 2.2. A partir del número de latido ectópicos detectados con respecto al número de latidos totales (1000) se define la probabilidad de aparición de *spikes* (p_s). Solo se han considerado para el análisis los valores p_s presentes en al menos 50 señales.

Para sujetos tratados con encainida se han considerado p_s de hasta un 16%, para los tratados con flecainida hasta un 14% y para los tratados con moricicina hasta un 18%. Para la evaluación conjunta independiente de la medicación hasta un 38%.

Estos registros han sido analizados en su versión original (señal original), después de la corrección de los ectópicos (señal corregida), tras la supresión de los ectópicos (señal con pérdida de muestras) y mediante la inserción de *spikes* de forma artificial sobre la señal corregida de acuerdo a como se describe en 2.3.

4. Resultados

ApEn permite la separación de clases ($p < 0.05$) en prácticamente todo el rango de p_s considerado si se analiza la señal original o con *spikes* artificiales. Para la señal corregida o con pérdida de muestras, ésta solo segmenta hasta $p_s < 0.03$.

La Fig. 1 muestra la evolución de ApEn para las distintas configuraciones de señal consideradas en función p_s . Se

observa como para la señal original (Fig. 1a) o con *spikes* artificiales (Fig. 1d) ApEn experimenta un decaimiento inicial para luego aumentar, de forma más acusada para los últimos. Para la señal corregida o con pérdida de muestras observamos que ApEn se mantiene aproximadamente constante en un rango.

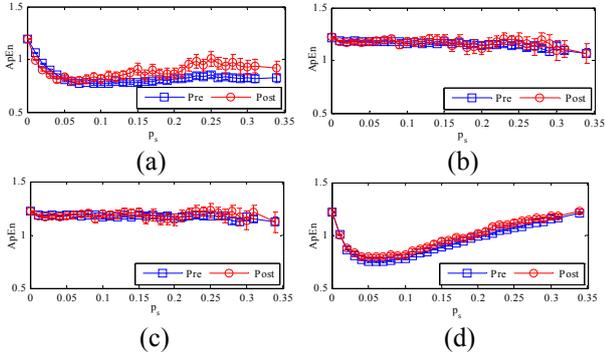


Figura 1. Entropía Aproximada (ApEn) de los registros pre-tratamiento (Pre) en azul y post-tratamiento (Post) en rojo, en (a) la señal original, (b) señal corregida, (c) señal con muestras eliminadas y (d) inclusión de *spikes* artificiales

El CC entre las series corregidas y con pérdida de muestras es superior a 0.8 ($p < 0.05$) en todo el rango de p_s , mientras que en el caso de *spikes* artificiales solo es válido para $p_s = 0$. Respecto a la capacidad clasificatoria del método, el AUC se localiza entre 0.4 y 0.6 para todo el rango p_s . Estos resultados son similares a los obtenidos para cada grupo de medicación de forma individual.

La Fig. 2 muestra la evolución de SampEn para distintas p_s y las cuatro configuraciones de señal consideradas. El comportamiento es similar al obtenido para ApEn (Fig. 1) aunque en este caso SampEn presenta valores superiores y el decaimiento inicial asociado a los *spikes* es mayor.

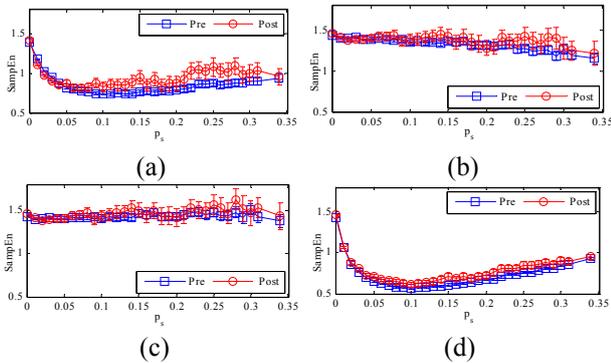


Figura 2. Entropía muestral (SampEn) de los registros pre-tratamiento (Pre) en azul y post-tratamiento (Post) en rojo, en (a) la señal original, (b) señal corregida, (c) señal con muestras eliminadas y (d) inclusión de *spikes* artificiales

De nuevo solo se consigue separar de forma estadística las clases ($p < 0.05$) cuando existen latidos ectópicos o *spikes* artificiales. El AUC se sitúa entre 0.45 y 0.6 para todo el rango p_s considerado. El CC al igual que en el caso de ApEn se mantiene por encima de 0.8 para todo p_s al comparar SampEn de las series corregidas y con pérdida de muestras. De nuevo los resultados son similares independientemente de la medicación utilizada para el tratamiento.

PE presenta un comportamiento distinto a ApEn y SampEn. En la Fig. 3 se observa como PE de la señal original incrementa inicialmente su valor para luego disminuir al aumentar p_s . Cuando se corrige la señal de nuevo inicialmente PE aumenta ligeramente y luego disminuye, se observa también una mayor separación entre clases. PE de la señal con pérdidas se mantiene más o menos constante dentro de un intervalo mientras que la para los *spikes* artificiales se incrementa paulatinamente.

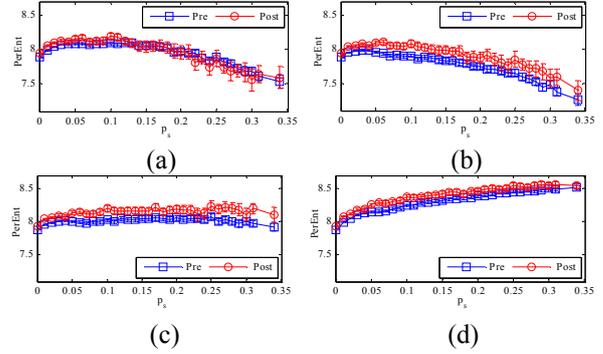


Figura 3. Entropía Permutada ($h = 6$) (PE) de los registros pre-tratamiento (Pre) en azul y post-tratamiento (Post) en rojo, en (a) la señal original, (b) señal corregida, (c) señal con muestras eliminadas y (d) inclusión de *spikes* artificiales

Los valores de PE son superiores a los de ApEn o SampEn y se consigue una segmentación en las cuatro configuraciones de señal analizada hasta valores de $p_s = 0.10$. Para $p_s > 0.10$, las diferencias entre clases existen para las señales corregidas o con pérdida de muestras.

Los valores de CC se mantienen por encima de 0.8 entre la señal con pérdida de muestras y la señal corregida. Pero de nuevo el AUC es inferior a 0.6. Se ha observado como los sujetos tratados con moricicina son mejor clasificables que los demás sujetos, siendo el peor clasificable el sujeto tratado con encainida.

5. Discusión

En el punto 4 se ha visto como ApEn y SampEn presentan un mismo comportamiento tanto ante la pérdida de muestras como frente a la inclusión de *spikes*, aunque SampEn presente un mayor valor de entropía. Esto es coherente con la literatura puesto que al no tener en cuenta los *auto-matches* ésta aumenta (menor número de patrones coincidentes) [4,6]. En cualquier caso los resultados siguen siendo coherentes con la literatura de forma que la entropía de los sujetos Post (algo más sanos al haber sido tratados) es superior a los sujetos Pre [3-6].

La inclusión de *spikes* provoca un incremento en σ_u y en consecuencia en r al definirse de forma proporcional. El aumento de r hace que se estimen un mayor número de patrones coincidentes de forma que la entropía se ve disminuida inicialmente [4,6]. No obstante cuando el número de *spikes* aumenta, se produce una aleatorización de la señal que provoca el efecto contrario que predomina sobre el anterior.

Al comparar los resultados obtenidos cuando se eliminan los *spikes* con la corrección de éstos observamos que no hay diferencias significativas ya que para cualquier p_s el

CC es superior a 0.9, lo que nos dice que los valores de entropía y en consecuencias las señales siguen presentando validez clínica [15].

En cualquier caso, ni SampEn ni ApEn son capaces de segmentar los grupos cuando los latidos ectópicos son corregidos o eliminados, aunque sí cuando éstos están presentes aunque sólo para algunas p_s .

PE presenta un comportamiento distinto a las anteriores, principalmente esto se debe a que este algoritmo incluye la dinámica de símbolos en su cálculo. A grandes rasgos se puede decir que realiza una codificación simbólica sobre la cual calcula una entropía de Shannon [9]. PE inicialmente aumenta con la presencia de ectópicos para luego disminuir, mientras que cuando se corrigen PE presenta un decaimiento paulatino. Esto se puede asociar a que el número de permutaciones π de orden h encontradas inicialmente disminuye debido al limitado número de ectópicos. Al corregir los ectópicos, las muestras son más similares que cuando se introducen *spikes* y por ello PE disminuye [9]. Cuando se eliminan los ectópicos el comportamiento es distinto a cuando se corrigen, esto se asocia a que el número de permutaciones encontradas se mantiene más o menos constante, ya que la sustitución por valores medianos hace que haya un menor número de permutaciones similares.

PE se ajusta a los principios de entropía presentando una mayor entropía para sujetos sanos [4-6]. Además permite la separación de las clases hasta con 100 latidos ectópicos, independientemente de que estén o no presentes en la señal.

Ninguna de las tres medidas son buenas clasificadoras (AUC <0.6) [16,17], pero se mantiene la validez clínica [15] cuando se comparan las entropías de las series corregidas frente a las series con ectópicos eliminados.

6. Conclusión

Aún cuando ninguna de las tres medidas consideradas son buenas clasificadoras, PE aumenta la separabilidad en presencia de latidos ectópicos consiguiendo diferenciar entre clases hasta p_s del 10%.

La corrección de ectópicos con respecto a la eliminación de los mismos no incluye mejoras sustanciales en Apen o SampEn, su corrección provoca variaciones en PE. Se considera que en este rango de p_s se pueden eliminar los ectópicos sin la introducción de cambios significativos en la entropía de las series con respecto a $p_s=0$.

La inclusión de *spikes* de forma artificial se puede considerar realista para $p_s < 0.05$ y este fenómeno afecta considerablemente a la entropía [11,12].

Agradecimientos

Este trabajo ha sido financiado por el MICINN a través del proyecto TEC2009-14222.

Referencias

[1] Babloyants A, Destexhe A, Is the normal heart a periodic oscillator?, *Biol Cybern*, vol 58, sup 3, 1988, pp 203-11

[2] Lee JM, Kim DJ, Kim IY et al, Detrended fluctuation analysis of EEG in sleep apnea using MIT/BIH polysomnography data, *Comput Biol Med*, vol 32, sup 1, 2002, pp 37-47

[3] Pincus S, Approximate entropy as a measure of system complexity. *Phys Rev E*, vol 88, sup 6, 1991, pp 2297-301.

[4] Richman JS, Moorman JR, Physiological time-series analysis using approximate entropy and sample entropy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, vol 278, sup 6, 2000, pp H2039-49.

[5] Pincus S, Gladstone I, Ehrenkrantz R, A regularity statistic for medical data analysis. *J Clin Monit Comput*, vol 7, 1991, pp 335-45.

[6] Lake D, Richman J, Griffin MP et al, Sample Entropy analysis of neonatal heart rate variability, *Am J Physiol-Regul Integr Comp Physiol*, vol 283, sup 3, 2002, pp R789-97.

[7] Pincus S, Goldberger AL, Physiological time-series analysis: what does regularity quantify? *Am J Physiol*, vol 266, sup 4, 1994, pp H1643-56.

[8] Pincus S, Approximate entropy (ApEn) as a complexity measure. *Chaos*, vol 5, sup 1, 1995, pp 110-7

[9] Bandt C, Pompe B, Permutation Entropy: A natural complexity measure for time series, *Am Phys Soc*, vol 88, sup 17, 2002, pp 174102-5

[10] Riedl M, Müller A, Wessel N, Practical considerations of permutation entropy, *Eur Phys J Special Topics*, vol 222, sup 2, 2013, pp 249-62

[11] Molina A, Cuesta D, Miró P et al, Influence of QRS complex detection error on entropy algorithms. Application to heart rate variability discrimination, *Comput Meth Prog Biomed*, vol 110, sup 1, 2012, pp 2-11

[12] Molina A, Cuesta D, Aboy M et al, Comparative study of approximate entropy and sample entropy robustness to spikes. *Artif Intell Med*, vol 53, sup 2, 2011, pp 97-106.

[13] Chen Z, Ivanov PC, Hu K et al, Effect of nonstationarities on detrended fluctuation analysis. *Phys. Rev. E*, vol 65, sup 4, 2002, pp 041107-1-15.

[14] Niebur E, Generation of synthetic spike trains with defined pairwise correlations. *Neural comput*, vol 19, sup 7, 2007, pp 1720-1738.

[15] Shimizu K. Telemedicine y mobile communication. *Eng Med Biol Mag*, vol 18, sup 4, 1999, pp 32-44

[16] Fawcett T, ROC graphs: Notes and practical considerations for researchers for Data Mining Researchers, Tech. report, *HP Laboratories, Palo Alto* 2003.

[17] Zou KH, O'Malley AJ, Mauri L, Receiver-operating characteristic analysis for evaluating diagnostic tests and predictive models. *Circ*, vol 115, sup 5, 2007, pp 654-7.

[18] Stein PK, Domitrovich PP, Kleiger RE et al, Clinical and demographic determinants of heart rate variability in patients post myocardial infarction: insights from the Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST). *Clin Cardiol*, vol 23, sup 3, 2000, pp 187-94.

[19] Goldberger AL, Amaral LAN, Glass L et al, PhysioBank, PhysioToolkit, and PhysioNet: Components of a new research resource for complex physiologic signals. *Circ*, vol 101, sup 23, 2000, pp e215-20