

Caracterización tiempo-variante del patrón respiratorio en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica y sujetos sanos

A. Garde^{1,2,3}, B.F. Giraldo^{1,2,3}, R. Jané^{1,2,3}, L. Sörnmo⁴

¹Dept. ESAT, Universitat Politècnica de Catalunya (UPC), Barcelona, España;
{ainara.garde, beatriz.giraldo, raimon.jane}@upc.edu

²Institut de Bioenginyeria de Catalunya (IBEC), Barcelona, España;

³CIBER de Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina (CIBER-BBN), España

⁴Dept. of Electrical and Information Technology and Center of Integrative Electrophysiology, Lund University, Sweden;
leif.sornmo@es.lth.se

Resumen

Los pacientes con insuficiencia cardiaca crónica (CHF) que presentan una respiración periódica (PB) y especialmente una respiración Cheyne–Stokes (CSR) se han relacionado con una mayor mortalidad y peor pronóstico que los pacientes con respiración no periódica (nPB). Este trabajo propone la caracterización del patrón respiratorio de pacientes con CHF y sujetos sanos, considerando la envolvente de la señal de flujo respiratorio, empleando un modelo autorregresivo (AR) tiempo-variante. A partir de la distribución estadística de los coeficientes AR, la localización de los polos y los parámetros espectrales extraídos de la banda discriminante, se pretende identificar los diferentes patrones respiratorios. Se han estudiado 26 pacientes con CHF (8 con PB y 18 con nPB) y 35 sujetos sanos. Seleccionando las características más relevantes, y mediante un análisis discriminante se han obtenido los siguientes resultados: 83.9% clasificando pacientes versus sujetos sanos, y 83.3% clasificando pacientes con nPB versus sujetos sanos, considerando el valor medio de la localización del polo dominante y el valor medio de la potencia de la señal. Un 88.9% de pacientes con patrón PB y nPB fueron clasificados correctamente, con el coeficiente de variación del primer coeficiente AR y el valor medio de la potencia de la señal.

zaron la banda frecuencial discriminante (intervalo de frecuencias fijado alrededor del pico frecuencial) extraída de la densidad espectral de potencia (PSD) de la envolvente del flujo respiratorio [8], [9]. La respiración normal oscila entre 12 y 20 respiraciones por minuto (0.20–0.33 Hz), mientras que la modulación se caracteriza por periodos de 25 a 100 s (0.01–0.04 Hz). En un mismo paciente se pueden presentar diferentes patrones respiratorios (PB, nPB y CSR) durante un registro. El análisis espectral convencional asume estacionariedad en las señales, y no permite identificar cambios del patrón respiratorio a lo largo del tiempo. Una propuesta para obtener información de estas variaciones es el modelado autorregresivo tiempo-variante (TVAR) [10].

El objetivo del presente trabajo es caracterizar y estudiar la dinámica del patrón respiratorio en pacientes con CHF y sujetos sanos, considerando parámetros temporales y frecuenciales extraídos de la densidad espectral de potencia de la envolvente del flujo respiratorio. La distribución estadística de estos parámetros refleja la evolución temporal del patrón respiratorio.

1. Introducción

A menudo la insuficiencia cardiaca crónica (CHF) se ha relacionado con anomalías en la respiración, que dan lugar a varias formas de oscilación o periodicidad en la respiración. Los patrones de respiración periódica (PB) se pueden clasificar entre respiración con apnea, comúnmente conocida como respiración Cheyne–Stokes (CSR), o respiración sin apnea [1], [2]. Pinna et. al han reportado una prevalencia de la respiración periódica superior al 70% en pacientes con CHF [3]. Tanto la respiración periódica como la CSR predicen un pronóstico pobre y han sido relacionadas con una mayor mortalidad en pacientes con CHF [4], [5]. El origen de la periodicidad de este patrón sigue siendo objeto de debate entre investigadores [6], [7]. La modulación de la señal de flujo respiratorio es fundamental en el estudio de la periodicidad del patrón respiratorio en pacientes con CHF. Nuestros estudios previos caracteri-

2. Base de datos

Se han analizado las señales de flujo respiratorio de 35 sujetos sanos (12 hombres, 23 mujeres, 26.6±7 años) y de 26 pacientes con CHF (19 hombres, 7 mujeres, 65.0±9 años). Las señales fueron registradas en el hospital de Santa Creu i Sant Pau de Barcelona de acuerdo con el protocolo aprobado por el comité ético. La señal de flujo respiratorio fue registrada con un pneumotacógrafo (monitor Datex–Ohmeda con un transductor de reluctancia variable modelo Validyne MP45-1-871), a una frecuencia de muestreo de 250Hz. Teniendo en cuenta el criterio clínico y de acuerdo con el patrón respiratorio los pacientes con CHF se clasificaron en dos grupos: 18 pacientes con patrón de respiración no periódico y 8 con patrón periódico, dentro de los cuales, 3 se clasificaron como CSR y 5 como respiración periódica sin apnea.

3. Metodología

3.1. Preprocesado de señal

En el proceso de reducción de artefactos de la señales, los *spikes* de corta duración se eliminan empleando una señal auxiliar que se corresponde con la señal original diezmada a 25 Hz filtrada con un filtro de mediana de orden 11. El valor de las muestras cuya diferencia entre la señal original diezmada y la señal auxiliar exceda un umbral correspondiente a la mitad de la desviación estándar de la señal, se ha reemplazado por el valor de la mediana de las muestras vecinas. Para solucionar los *gap* (segmento de señal sin actividad respiratoria), presentados en dos de los registros obtenidos, se ha aplicado un método basado en estimar los coeficientes AR del segmento anterior y posterior al *gap*, para poder predecir las muestras del *gap* hacia delante y hacia atrás. El segmento nulo es finalmente remplazado por ambas extrapolaciones aplicando un enventanado [11]. Teniendo en cuenta que el rango de la frecuencia respiratoria es entre 0.2 Hz y 0.4 Hz, la señal de flujo respiratorio se ha diezmada a 1 Hz.

3.2. Caracterización del patrón respiratorio

La caracterización del patrón respiratorio se basa en la envolvente de la señal de flujo respiratorio, que se obtiene mediante la transformada de Hilbert [12], [9].

3.2.1. Extracción de la envolvente

La señal de flujo respiratorio se puede expresar como una señal determinista paso bajo, modulada por una función coseno, de frecuencia ω_m y fase ϕ :

$$s(n) = a(n) \cos(\omega_m n + \phi) \quad (1)$$

donde $s(n)$ es la señal de flujo respiratorio y $a(n)$ la envolvente de $s(n)$. La señal $s(n)$ se puede expresar en el dominio frecuencial como:

$$S(e^{j\omega}) = \frac{1}{2} [A(e^{j(\omega-\omega_m-\phi)}) + A(e^{j(\omega+\omega_m+\phi)})] \quad (2)$$

siendo $S(e^{j\omega})$ y $A(e^{j\omega})$ las transformadas de Fourier en tiempo discreto de $s(n)$ y $a(n)$, respectivamente. La envolvente $a(n)$ se obtiene cancelando las frecuencias negativas y trasladando el espectro al origen [13]. Las frecuencias de la banda $-\pi \leq \omega \leq 0$ se cancelan mediante la siguiente función:

$$S_A(e^{j\omega}) = S(e^{j\omega}) + jH(e^{j\omega})S(e^{j\omega}) = S(e^{j\omega}) + j\bar{S}(e^{j\omega}) \quad (3)$$

donde $H(e^{j\omega})$ es la transformada de Hilbert, cuya salida $\bar{s}(n)$, se corresponde con la señal original $s(n)$, desfasada 90°. Por lo tanto, $s_A(n)$ representa la envolvente trasladada en frecuencia, y posibilita la extracción de la envolvente positiva sin conocer su ω_m o ϕ .

$$s_A(n) = a(n)e^{j\omega_m n} \quad (4)$$

$$a(n) = |s_A(n)| = \sqrt{s^2(n) + \bar{s}^2(n)}. \quad (5)$$

Dado que la frecuencia de la envolvente $a(n)$ es mucho menor que la del flujo respiratorio $s(n)$, ésta es diezmada

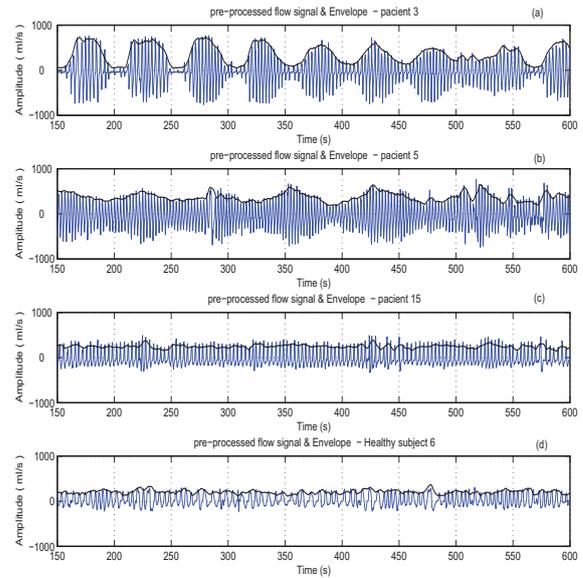


Figura 1. Señal de flujo respiratorio preprocesada y envolvente de (a) un paciente con CSR, (b) un paciente con patrón de respiración periódico, (c) un paciente con patrón de respiración no periódico, y (d) un sujeto sano.

a 0.1 Hz. La Fig. 1 presenta un ejemplo de una señal original de flujo respiratorio, preprocesada y su envolvente, para varios pacientes con diferente patrón respiratorio y un sujeto sano.

3.2.2. Estimación espectral tiempo-variante

La envolvente respiratoria se ajusta a un modelo AR que varía en el tiempo. Los coeficientes AR se determinan para cada nueva muestra temporal a través de un algoritmo recursivo de mínimos cuadrados. Se actualiza la muestra evaluada previamente en la base de predicción de error y se pondera por el factor de olvido $\lambda \in (0, 1]$. Valores pequeños de λ generan mayor variabilidad en los coeficientes AR, por lo que los valores cercanos a la unidad (0.9–0.99) son los más empleados en la práctica. Entre los valores recomendados de λ [10], se selecciona el factor de olvido que minimiza el error entre la señal predicha y la señal real, siendo 0,975 para el caso de los pacientes y 0,995 para los sanos. La envolvente de la señal de flujo respiratorio se modula a partir de la expresión:

$$x(n) = - \sum_{k=1}^p a_k(n)x(n-k) + e(n) \quad (6)$$

donde $e(n)$ es el ruido blanco de media cero y varianza σ^2 , $a_k(n)$ los coeficientes AR, y p el orden del modelo.

La selección del orden del modelo es un compromiso entre la resolución frecuencial y los picos espurios. Por medio del criterio de *minimum description length* de Rissanen, se calcula el orden óptimo para cada sujeto. El valor óptimo del orden del modelo AR, fijado a 4, se corresponde con el valor promedio de todos los sujetos. La densidad espectral de potencia se calcula para cada nuevo valor de los coeficientes AR. La fig. 2 presenta un ejemplo de la evolución

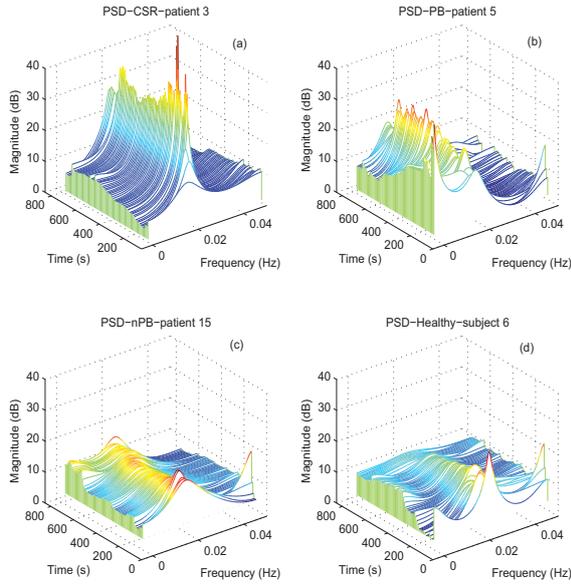


Figura 2. Densidad espectral de potencia tiempo-variante de un paciente con (a) CSR, (b) PB, (c) nPB, y (d) un sujeto sano.

temporal del pico frecuencial de la modulación para cada patrón respiratorio (CSR, PB, nPB y sano).

3.2.3. Extracción de parámetros tiempo-variante

Además de los coeficientes AR y la posición de los dos polos complejos conjugados, se han extraído varios parámetros espectrales de la banda frecuencial discriminante (DB), a partir de un intervalo de frecuencias de 0.02 Hz centrado en el pico frecuencial de modulación. La tabla 1 resume los parámetros estudiados y sus estadísticos: media (m), desviación estándar (s), rango intercuartil (i) y coeficiente de variación (c). Con este conjunto de parámetros se caracteriza el comportamiento del patrón respiratorio cada instante de tiempo, y se estima el patrón más frecuente de cada sujeto, evaluando la distribución estadística de cada parámetro a lo largo del eje temporal.

Tabla 1. Descripción de parámetros y estadísticos

fp : mfp, sfp, ifp, cfp	Frecuencia de pico
P : mP, sP, iP, cP	Potencia de DB
S : mS, sS, iS, cS	Pendiente derecha de DB
K : mK, sK, iK, cK	Kurtosis
a_i : ma_i, sa_i, ia_i, ca_i	Coefficientes AR ($i = 1, 2, 3, 4$)
r_i : mr_i, sr_i, ir_i, cr_i	Magnitud de polos ($i = 1, 2$)
ph_i : $mphi_i, sph_i, iphi_i, cphi_i$	Fase de polos ($i = 1, 2$)

4. RESULTADOS

La caracterización del patrón respiratorio se ha evaluado mediante un análisis discriminante entre los 26 pacientes con CHF y los 35 sujetos sanos. Se han estudiado las clasificaciones de pacientes versus sujetos sanos, pacientes con respiración no periódica versus sujetos sanos, y pacientes

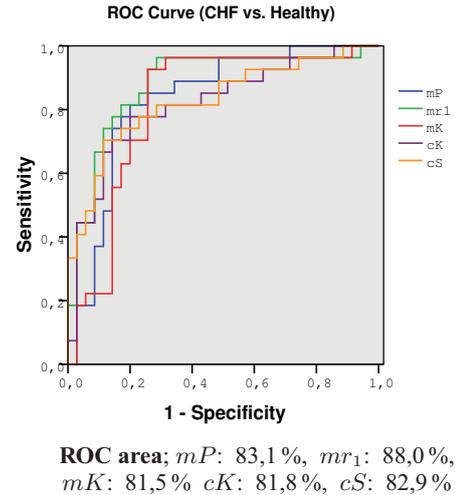


Figura 3. Curvas ROC obtenidas considerando los parámetros mP, mr_1, mK, cK, cS y mS , para la clasificación de pacientes versus sujetos sanos.

con respiración periódica versus pacientes con respiración no periódica. Se han seleccionado los estadísticos más discriminantes para cada caso considerando la validación cruzada “leave-one-out”. Se ha obtenido una elevada precisión considerando un único parámetro, que mejora sensiblemente cuando se añade un segundo parámetro (Tabla 2).

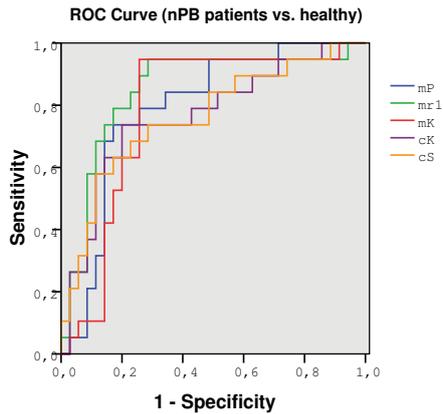
Tabla 2. Sensibilidad (S_n), especificidad (S_p), y la exactitud obtenida con los estadísticos más robustos en cada clasificación, aplicando validación cruzada

Clasificación	Mejores características	S_n	S_p	Exactitud
CHF vs. sanos	mr_1	74,1 %	88,6 %	82,3 %
	$mr_1 + mP$	74,1 %	91,4 %	83,9 %
nPB-CHF vs. sanos	mr_1	73,7 %	82,9 %	79,6 %
	$mr_1 + mP$	79,0 %	85,7 %	83,3 %
PB vs. nPB (CHF)	ca_1	75,0 %	89,5 %	85,2 %
	$ca_1 + mP$	75,0 %	94,7 %	88,9 %

Se obtuvieron resultados similares con los estadísticos de otros parámetros como mK, cK, cSl, mS , y cP . Las figuras 3, 4 y 5 representan las curvas ROC, de algunos de estos parámetros, correspondientes a la clasificación de pacientes versus sujetos sanos, pacientes con nPB versus sujetos sanos y pacientes con PB versus pacientes con nPB, respectivamente.

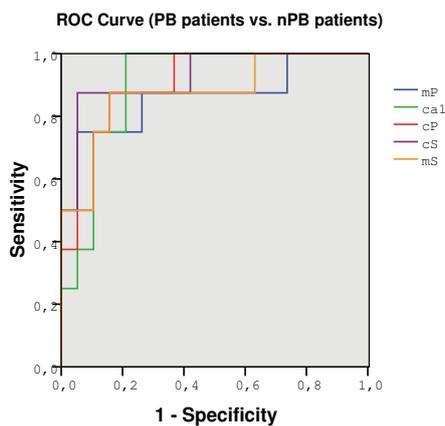
5. CONCLUSIÓN

Se ha propuesto un modelado AR tiempo-variante para la caracterización del patrón de flujo respiratorio. Los valores en cada instante de los coeficientes AR, la localización de los polos y los parámetros espectrales extraídos, pueden reflejar los cambios en el patrón respiratorio y ayudar a la clasificación de pacientes con CHF y sujetos sanos. Se



ROC area; mP : 83,1%, mr_1 : 88,0%,
 mK : 78,2% cK : 76,5%, cS : 76,1%

Figura 4. Curvas ROC obtenidas considerando los parámetros mP , mr_1 , mK , cK , cS y mS , para la clasificación de pacientes con nPB versus sujetos sanos.



ROC area; mP : 83,1%, mr_1 : 88,0%,
 cP : 90,1% cS : 92,8%, mS : 87,5%

Figura 5. Curvas ROC obtenidas considerando los parámetros mP , mr_1 , mK , cP , cS y mS , para la clasificación de pacientes con PB versus pacientes con nPB.

ha evaluado la distribución estadística de cada parámetro para identificar el patrón predominante. Después del proceso de selección de características el porcentaje de sujetos correctamente clasificados con mr_1 (media magnitud polo dominante) y mP (media de la potencia de dB) ha sido de 83,9% clasificando pacientes con CHF versus sujetos sanos, y de 83,3%, clasificando pacientes con nPB versus sujetos sanos. En la clasificación de pacientes con PB y pacientes con nPB se ha obtenido un 88,9% considerando los parámetros mr_1 y ca_1 (coeficiente de variación del 1er coeficiente AR). Las curvas ROC validan los resultados obtenidos en todas las clasificaciones aplicando validación cruzada. Como estudio preliminar, estos resultados permiten considerar el análisis tiempo-variante de la envolvente de la señal de flujo respiratorio como una herramienta prometedora para la caracterización de la evolución temporal

del patrón del flujo respiratorio, sin embargo este método deberá ser evaluado con un mayor número de pacientes.

6. AGRADECIMIENTOS

Este trabajo ha sido financiado parcialmente por las ayudas TEC2007-68076-C02-01 y TEC2007-63637 del Ministerio de Ciencia e Innovación del Gobierno de España. Los autores agradecen a los equipos de los Drs. S. Benito y A. Bayés-Genis del Hospital de Santa Creu i Sant Pau, por su colaboración en la adquisición de las señales y la interpretación clínica de los registros.

Referencias

- [1] G. Lorenzi-Filho, P. R. Genta, A. C. Figueiredo, and D. Inoue, "Cheyne-stokes respiration in patients with congestive heart failure: Causes and consequences," *Clinics (Sao Paulo, Brazil)*, vol. 60, pp. 333–344, 2005.
- [2] D. P. Francis, K. Wilson, L. C. Davies, A. J. Coats, and M. Piepoli, "Quantitative general theory for periodic breathing in chronic heart failure and its clinical implications," *Circulation*, vol. 102, pp. 2214–2221, 2000.
- [3] G. D. Pinna, R. Maestri, A. Mortara, P. Johnson, T. Witkowski, P. Ponikowski, D. Andrews, S. Capomolla, M. La Rovere, and P. Sleight, "Nocturnal periodic breathing is an independent predictor of cardiac death and multiple hospital admissions in heart failure," in *Proc. Comput. Cardiol.* IEEE Press, 2006, pp. 837–840.
- [4] G. D. Pinna, R. Maestri, A. Mortara, and M. T. La Rovere, "Cardiorespiratory interactions during periodic breathing in awake chronic heart failure patients," *Am. J. Physiol. (Heart Circ. Physiol.)*, vol. 278, pp. H932–941, 2000.
- [5] L. J. Findley, C. W. Zwillich, S. Ancoli-Israel, D. Kripke, G. Tisi, and K. M. Moser, "Cheyne-stokes breathing during sleep in patients with left ventricular heart failure," *South. Med. J.*, vol. 78, pp. 11–15, 1985.
- [6] J. P. Ribeiro, "Periodic breathing in heart failure: bridging the gap between the sleep laboratory and the exercise laboratory," *Circulation*, vol. 113, pp. 9–10, 2006.
- [7] T. Brack, I. Thüer, C. Clarenbach, O. Senn, G. Noll, E. Rusi, and K. Bloch, "Daytime cheyne-stokes respiration in ambulatory patients with severe congestive heart failure is associated with increased mortality," *Chest*, vol. 132, no. 5, pp. 1463–1471, 2007.
- [8] A. Garde, B. F. Giraldo, R. Jané, I. Diaz, S. Herrera, S. Benito, M. Domingo, and A. Bayes-Genis, "Characterization of periodic and non-periodic breathing pattern in chronic heart failure patients," in *Proc. IEEE Conf. Eng. Med. Biol.*, 2008, pp. 3227–3230.
- [9] A. Garde, B. Giraldo, R. Jané, I. Diaz, S. Herrera, S. Benito, M. Domingo, and A. Bayes-Genis, "Analysis of respiratory flow signals in chronic heart failure patients with periodic breathing," in *Proc. IEEE Conf. Eng. Med. Biol.*, 2007, pp. 307–310.
- [10] A. M. Bianchi, L. Mainardi, E. Petrucci, M. G. Signorini, M. Mainardi, and S. Cerutti, "Time-variant power spectrum analysis for the detection of transient episodes in HRV signal," *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 40, pp. 136–144, 1993.
- [11] I. Kauppinen, J. Kauppinen, and P. Saarinen, "A method for long extrapolation of audio signals," *J. Audio Eng. Soc.*, vol. 49, pp. 1167–1180, 2001.
- [12] L. Sörnmo and P. Laguna, *Bioelectrical Signal Processing in Cardiac and Neurological Applications*. Amsterdam: Elsevier (Academic Press), 2005.
- [13] J. G. Proakis, *Digital Communications*, 4th ed. New Jersey: Prentice-Hall, 2001.